

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出
2020 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書

榎本 秀樹

神戸大学 大学院医学研究科
教授

腸-脳機能コネクティクスによる腸内感覚の機能解明と操作

§ 1. 研究成果の概要

腸は消化吸収の機能を果たすとともに、体内にある広大な「体外環境」である腸内腔の情報を感知する感覚器官として働く。腸内腔の情報感知に基づく臓器制御機構として、古典的には、血中へ分泌される消化管ホルモンによる臓器への遠隔作用が知られてきた。しかし、近年、腸上皮細胞の一部である腸内分泌細胞(Enteroendocrine cells: EEC)が末梢感覚ニューロン(NPG ニューロン)とシナプス結合し、腸内腔の刺激に反応して脳(NTS:孤束核)に情報伝達することが明らかとなった。EEC-NPG ニューロン結合により腸内腔の情報を脳に直接伝達するというこの発見は、神経系を基盤に腸-脳連関を解明する重要な糸口となると同時に、腸からの神経シグナルの生理的意義とは何かという本質的命題を提起する。本研究では、1. 腸内腔のさまざまな刺激はどのように EEC に感知され、どのようなニューロン群の接続により情報伝達されて脳でどのように集約されるのか、2. その結果として、どのような臓性運動ニューロン(遠心路)によって臓器機能を制御するのか、3. EEC からの感覚シグナルの人為的遮断や活性化はどのような臓器機能の変化を誘導するのか、の解明を目指す。

2020 年度は、8 種類に分けられる EEC 各サブタイプを起点とした細胞標識および薬理遺伝学による操作を可能とする遺伝子改変マウス群の作製を行った。また、EEC からの刺激による NPG ニューロンの応答性を定量解析できるイメージングシステムを構築した。さらに NPG ニューロン-NTS 間の接続および NTS からの中枢神経内投射を解析するための組織解析法やウイルス標識システムを開発した。遠心路においては、腸に投射する交感神経の上位ニューロンを標識するために必要な遺伝子改変マウス作製を行った。以上、チームの連携を通して解析に必要なプラットフォーム開発は順調に進んでいる。

§ 2. 研究実施体制

(1) 榎本グループ

- ① 研究代表者: 榎本 秀樹 (神戸大学 大学院医学研究科 教授)
- ② 研究項目
 1. 腸内分泌細胞(EEC)-臓器感覚ニューロンの結合様式解明
 - 1-1. EEC の感覚情報を伝達するニューロン群の同定および解析システムの開発

(2) 宮道グループ

- ① 主たる共同研究者: 宮道 和成 (理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー)
- ② 研究項目
 2. 腸内分泌細胞(EEC)-臓器感覚ニューロンの結合様式解明
 - 1-2. 解剖学的結合の解析
 3. 腸内分泌細胞(EEC)-臓器感覚ニューロンの解剖学的結合様式の解析

2-2. EEC の刺激により活性化する交感神経系遠心性ニューロンの解析

(3) 今井グループ

① 主たる共同研究者：今井 猛（九州大学 大学院医学研究院 教授）

② 研究項目

1. 腸内分泌細胞(EEC)–臓器感覚ニューロンの結合様式解明

1-3. 腸内感覚サブモダリティの同定

(4) 横田グループ

① 主たる共同研究者：横田 茂文（島根大学学術研究院医学 看護学系 准教授）

② 研究項目

1. EEC から臓器感覚中枢(NTS)への神経伝達経路の解明

1-5. NTS における終止様式・分布・特性の解析