

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

2021 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-脳機能コネクティブミ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。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が、その解剖・生理の詳細は明らかになっていない。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NPG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。

2021年度は、昨年度に引き続き、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。このシステムを用い、腸内感覚装置を構成する候補EEC細胞群を探索した。

また、遠心路の解明に向けて、腸管神経系に投射する交感神経の節後ニューロンから逆行性ウイルス標識を行なった。その結果、節前ニューロンのウイルス標識に成功し、その特異的マーカーを同定した。

NPGによる腸内感覚のモダリティ同定に向けて、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カルシウムイメージングシステムの構築と改良を行なった。その結果、特定のEEC刺激により再現性のあるNPGの反応データが取得可能となった。

中枢内の臓器神経回路解明に向けて、NPGニューロン刺激後に活性化するNTSニューロンの特性を明らかにした。さらにNTSから視床下部室傍核の神経結合を明らかにし、室傍核のニューロンの特性を明らかにした。

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

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Increased RET activity coupled with a reduction in the *RET* gene dosage causes intestinal aganglionosis in mice,” *eNeuro*, 0534-20, 2021.
- 2) “Enhanced enteric neurogenesis by Schwann cell precursors in mouse models of Hirschsprung disease,” *Glia*, 69, 2575-2590, 2021.
- 3) “Calcitonin receptor signaling in the medial preoptic area enables risk-taking maternal care,” *Cell Rep*, 35(9), 109204, 2021.
- 4) “BMP2 gates activity-dependent stabilization of primary dendrites during mitral cell remodeling,” *Cell Rep*, 35(12), 109276, 2021

5) “Coherence analysis of the calcium activity of putative astrocytic and neuronal cells on the L5 ventral horn and neural output in activated lumbar CPG networks,” *Neuroscience Letters*, 771, 136421, 2021