

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

2022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

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)

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)

横田 茂文 (島根大学 学術研究院医学・看護学系 准教授)

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。

2022 年度は、EEC 各サブタイプを薬理遺伝学により活性化する遺伝子改変マウス群を作製し、動作確認を行った。また、EEC 各サブタイプのパルス標識により、特定のサブタイプが腸管の特定の領域で長期生存することを見出した。今後、この EEC 細胞集団と神経接続の関連を解析する。

遠心路として、腸管を制御する交感神経を解析し、脊髄の交感節前神経において腸管機能の制御に特化したサブタイプを見出した。今後は、分子遺伝学的に規定される複数のサブタイプの投射様式・機能解析を進め、腸管感覚により特定の交感神経経路が活性化される可能性についても探索する。

NPG ニューロンの *in vivo* Ca²⁺イメージングにより、腸管内に投与した栄養素への反応を解析した。その結果、異なる刺激(サブモダリティー)に応答する亜集団を見出した。今後は、遺伝学的な細胞種との照合を目指す。

NTS の解析として、*in situ hybridization* と免疫組織化学を併用し、腸内腔感覚が入力するニューロンの分類方法の確立を行った。今後は EEC サブタイプごとに刺激を可能とするマウスを利用して、各 EEC から入力する NTS ニューロンの分類を行う。

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。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Yoshioka Y, Tachibana Y, Uesaka T, Hioki H, Sato Y, Fukumoto T and Enomoto H. “Uts2b is a microbiota-regulated gene expressed in vagal afferent neurons connected to enteroendocrine cells producing cholecystokinin,” *Biochem Biophys Res Commun*, 608, 66-72, 2022.
- 2) Sunardi M, Ito K, Sato Y, Uesaka T, Iwasaki M and Enomoto H “A single RET mutation in Hirschsprung disease induces intestinal aganglionosis via dominant-negative mechanism,” *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 15(6), 1505-1524, 2023.
- 3) Inada K, Tsujimoto K, Yoshida M, Nishimori K and Miyamichi K. “Oxytocin signaling in the posterior hypothalamus prevents hyperphagic obesity in mice,” *eLife*, 11: e75718. 2022
- 4) Leiwe MN, Fujimoto S, Baba T, Moriyasu D, Saha B, Sakaguchi R, Inagaki S and Imai T. “Automated neuronal reconstruction with super-multicolour fluorescence imaging,” *BioRxiv*, 2022.
- 5) Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Umeda A, Yoshizawa M, Kono Y, Hasebe Y, Onimaru H, Pokorski M, Okada Y. “Dual orexin receptor blocker suvorexant attenuates hypercapnic ventilatory augmentation in mice,” *Brain Res* 1795, 148061, 2022.