

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療
実現のための技術創出」

平成 26 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

高橋 淑子

京都大学大学院理学研究科
教授

脳・腸連関を支える自律神経系の理解から恒常性維持機構の解明へ

§ 1. 研究実施体制

(1)「高橋」グループ

- ① 研究代表者:高橋 淑子 (京都大学大学院理学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・神経堤細胞に由来する副交感神経節細胞の形成様式の解析

(2)「榎本(秀)」グループ

- ① 主たる共同研究者:榎本 秀樹 (神戸大学大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・腸管神経系および末梢自律神経系の遺伝子操作システムの開発

(3)「榎本(和)」グループ

- ① 主たる共同研究者:榎本 和生 (東京大学大学院理学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・神経変性を引き起こす分子群の網羅的検索
 - ・自律神経細胞のシナプス・末端突起構造の可視化技術開発

(4)「太田」グループ

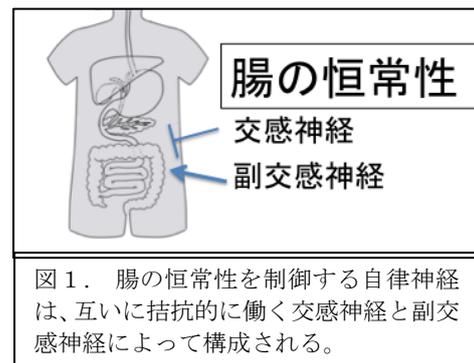
- ① 主たる共同研究者:太田 訓正 (熊本大学大学院生命科学研究部、准教授)
- ② 研究項目
 - ・乳酸菌性因子を用いた細胞のリプログラミング機構の実験

§ 2. 研究実施の概要

本研究は、腸の恒常性に中心的な役割をもつ自律神経の成り立ちやその機能を明らかにして、自律神経が仲介する腸と中枢神経系とのつながり（脳-腸連関）のしくみを解明しようとするものである。自律神経は、互いにアクセルとブレーキのように働く交感神経と副交感神経により構成されるが、その初期形成機構はよくわかっていない。また自律神経が腸内に侵入後、腸神経とどのような機能連関をもつのかについても未知である。そこで H26 年度は、以下に示す研究を行った。

1. 自律神経の発生様式

自律神経は、節前繊維と節後繊維にわけられ、前者は中枢神経から、また後者は神経堤細胞(NC 細胞)がつくる神経節から伸展する。本年度はトリ胚をモデルとして、自律神経系のうち副交感神経系に注目し、とくに仙髄領域に由来する Remak 神経節の形成過程を詳細に観察した。Remak 神経節は腸の背側部に形成されること、また形成中の細胞は、後腸に沿って後方から前方へと移動することがわかった。並行して、副交感神経節細胞を検出するための抗体作製・検証を進めた。



2. 腸管神経系および末梢自律神経系との連関

これまでに、血管に沿って腸管に投射する外来性神経線維(自律神経線維と知覚神経線維)に依存して、生後に腸管神経細胞が産み出されることを見出している。この外来性神経異存腸管神経細胞(END 神経細胞:extrinsic nerve-dependent 神経細胞)は、腸管神経の機能維持を通して腸管機能の恒常性に重要な役割を果たしていると考えている。本年度は、この END 神経細胞の産生における自律神経系と腸管神経系の連関をより明らかにするために、マウスにおいて腸管神経系および末梢自律神経系において遺伝子操作を可能にするシステム構築の準備を行った。

3. 自律神経変性に関わる分子群の網羅的探索

脳腸連関を支える神経システムの変性は、さまざまな腸性炎症を引き起こすと考えられている。そこで神経変性に関わる因子群のスクリーニングをショウジョウバエ末梢神経系を解析モデルとして進めた。また、自律神経特異的標識法の開発に取り組んだ。

4. 脳腸連関研究に向けた新しい細胞リプログラミング法の開発

これまでに開発してきた乳酸菌による新規リプログラミング技術は、脳腸連関のしくみ解明とその応用技術に役立つと期待される。そこでH26年度は、乳酸菌由来のリプログラム因子の同定を進め、粗精製分画のリプログラミング能を確認した。