

## 助成研究タイトル

無意識的な腸内グルタミン酸受容による満腹感と消化・吸収促進の誘発機構

氏名 杉田 誠

よみがな

すぎた まこと

所属 広島大学大学院医系科学研究科 口腔生理学研究室

### 要旨

口腔内の T1R1/T1R3 を発現する味細胞で感知されたうま味情報は脳内の特定ニューロンに伝達され、認知・識別され、嗜好性行動や快的情動が惹起される。一方で、口腔を経由せず、直接、胃腸に注入されたグルタミン酸は腸上皮に存在する T1R1/T1R3 を発現する化学感覚受容細胞 (Enteroendocrine 細胞・Neuropod 細胞等) やグルタミン酸を輸送する膜タンパク質を発現する化学感覚受容細胞により感知され、神経性・内分泌性・傍細胞性に情報伝達され、うま味の質は認知されないままに、無意識的に、嗜好性行動や満腹感や消化・吸収促進を誘発することが示唆されている。しかし、無意識的な腸内グルタミン酸感覚により嗜好性行動や満腹感や消化・吸収促進を誘発する神経性・内分泌性・傍細胞性の伝達経路および経路内細胞機能には不明な点が多い。化学感覚受容細胞は伝達物質として 5-HT・GIP・CCK・GLP-1・GLP-2・xenin-25 や神経伝達物質としてグルタミン酸・ATP を分泌する細胞として多系統に分化する。この化学感覚受容細胞の異種混交性および神経性・内分泌性・傍細胞性という複数の伝達経路の存在が本領域の機能解明を一部困難にさせていると考えられる。

本研究では T1R3 を発現する腸内化学感覚受容細胞の細胞種のカテゴリ分けを行い、それぞれの細胞タイプが嗜好性行動や満腹感や消化・吸収促進の誘発に与える機構を明らかにすることを目的とする。第一に、mT1R3 のプロモーター領域に mT1R3-GFP および IRES 配列を挟んで経ニューロントレーサー (tWGA-DsRed) を連結したトランスジェンを有するマウスを用い、mT1R3 発現細胞 (腸内化学感覚受容細胞) の 3 次元的空間配置を小腸上皮全域で明らかにすることを試みた。口腔内の有郭乳頭の味細胞では mT1R3-GFP が強発現しており、GFP の蛍光観察で mT1R3-GFP の発現が直接観察可能であるが、小腸上皮細胞では口腔内味細胞に比べ mT1R3-GFP の発現量が低く、GFP の蛍光観察で mT1R3-GFP の発現を検出することが困難であった。そのため抗 GFP 抗体を用いた免疫組織染色により小腸上皮全域で mT1R3-GFP 発現細胞の局在を可視化した。300mm の小腸上皮全域を 100mm ずつで 3 等分した場合、mT1R3-GFP 発現細胞は胃に近い最初の 200mm の小腸上皮細胞内に点在することが検出された。一方、 $\alpha$ -gustducin を発現する細胞は中央の 100mm に比較的多く点在することが検出された。mT1R3-GFP 発現細胞の多くでは  $\alpha$ -gustducin を共発現しない、もしくはその発現レベルが低いことが示唆された。SGLT1 は大多数の小腸上皮細胞の腺腔側に強発現していることが観察されたが、mT1R3-GFP 発現細胞や  $\alpha$ -gustducin 発現細胞では低い発現レベルであった。腸内化学感覚受容細胞で感知された情報は神経性には、腸管神経細胞を経由して、もしくは直接に迷走神経に伝達される。その情報を受け取る最初の脳内ニューロンが局在する延髄孤束核尾側部には、解析した各種発達段階すべてで腸内 mT1R3 発現細胞から移行した tWGA-DsRed は現時点で検出されておらず、口腔内味細胞から移行した tWGA-DsRed を受け取るニューロンが延髄孤束核吻側部のみに検出された。