

助成研究タイトル

腸管うま味受容体を介した生体恒常性維持機構の包括的解明

氏名	細見 周平	よみがな	ほそみ しゅうへい
所属	大阪公立大学大学院医学研究科 消化器内科学		

要旨

本研究では、腸管上皮細胞におけるうま味受容体の恒常性維持における役割を明らかにすることを目的とし、味覚受容体の一つである TAS1R3 受容体の腸管上皮特異的ノックアウトマウスモデルを用いて、TAS1R3 受容体の機能解析を行い、味覚受容体をターゲットとした新規治療戦略を確立を目指した解析を行った。

「腸管内分泌細胞の味覚受容体 (Tas1r3) の発現低下に伴う腸管透過性亢進による腸管免疫バリア機能の低下が腸管炎症、代謝性脂肪性肝疾患発症・進展に関与する。また、この Tas1r3 発現低下は腸管ホルモン産生低下から摂食障害に関与する。」という仮説を立て、研究を開始した。

マウス代謝性脂肪性肝疾患モデルにおける腸管 TAS1R3 の役割の検討

Cre-loxP システムにより腸管上皮特異的 Tas1r3 欠損マウス (*Tas1r3^{fl/fl}; Villin-cre^{Tg/-}* (*Tas1r3^{ΔIEC}*)) を作製し、対照マウスとして *Tas1r3^{fl/fl}; Villin-cre^{-/-}* (WT) を用いて、通常食 (control) 群と high-fat+high-cholesterol 食 (HFCD) 群に分け、8 週間給餌後に解析した。脂肪肝進展の評価、肝臓中の中性脂肪 (TG) 含有量、肝臓での脂肪酸代謝に関わる分子の発現を Western blotting 法や qPCR 法を用いて解析した。

実験結果は、WT HFCD 群に比して *Tas1r3^{ΔIEC}* HFCD 群では脂肪滴の沈着の減少を認め、TG 含有量も低値であった。また、WT control 群と比較し WT HFCD 群において発現が増加した *CYP2E1* および *Alox15* mRNA の発現が、*Tas1r3^{ΔIEC}* HFCD 群で低下傾向であった。

マウス腸炎モデルにおける腸管 TAS1R3 の役割の検討

腸管上皮特異的 Tas1r3 欠損マウス (*Tas1r3^{ΔIEC}*) の腸炎の表現型を評価したが、自然発症小腸炎・大腸炎は認めなかった。そこで、*Tas1r3^{ΔIEC}* と野生型マウスに DSS やインドメタシンを用いた薬剤誘発腸炎モデルを作成した。

DSS 自由飲水による大腸炎モデルでは、体重変化や大腸炎の重症度などに、WT と *Tas1r3^{ΔIEC}* の間で差は認めなかった。

一方、インドメタシン誘発小腸炎モデルでは、WT に比較して *Tas1r3^{ΔIEC}* の方が、小腸炎の組織学的炎症が軽度である傾向と、炎症性サイトカイン発現が低値である傾向を認めた。次に、人工甘味料スクラロース投与下での同モデル解析を行った。体重変化に、WT と *Tas1r3^{ΔIEC}* の間で差は認めなかったが、組織学的評価では、優位に *Tas1r3^{ΔIEC}* 群で小腸炎の重症度が低い結果であった。

次にメカニズム解析目的に同モデルの小腸粘膜から抽出した mRNA を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行った。GSEA 解析による WT と *Tas1r3^{ΔIEC}* の比較で、『Regulation of Inflammatory Response』『Response to Bacterium』パスウェイの発現変動が確認された。特に、WT において、抗菌ペプチドである *Reg3b*, *Reg3g* 発現低下が認められ、人工甘味料の TA1Rs を介した小腸炎増悪のメカニズムである可能性が示唆された。