

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：
2. 研究開発課題名： 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
3. 研究開発代表者： 高橋 淑子（国立大学法人 京都大学 大学院理学研究科 教授）
4. 研究開発の成果

腸（胃、小腸、大腸を含む）は頑強な恒常性を発揮することで、外界の変化に影響されることなく食べ物の消化・吸収を行う。この恒常性の破綻によってさまざまな消化器系の病気が起こると考えられているが、その詳しい原因はよくわかっていない。そこで本研究では、腸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のつながり（脳-腸連関）のしくみ解明にむけた技術開発を行うことを目的としている。H27 年度に得られた成果を以下に示す。

1. 副交感神経系の成り立ち（主に高橋淑子（代表者））

自律神経系は交感神経系と副交感神経系により構成されるが、副交感神経系についての理解は非常に遅れている。その主な理由として、副交感神経節が臓器内に埋まっているため、その存在様式の解析が困難であることが挙げられる。そこでH27度は、副交感神経節細胞を同定するための抗体作製を行った。モデル動物として、自律神経解析において様々な利点をもつトリ胚を用いた。マーカー分子として、アセチルコリン合成系関連酵素であるChATとVACHTに注目した。ポリクロナル抗体及びモノクロナル抗体について、Western解析や免疫組織化学染色法を用いた検証の結果、それぞれの分子を検出する特異抗体の作出に成功した。各種臓器を支配する副交感神経系の形成過程を、詳細に解析できる道筋がみえてきた。

2. 腸神経の成り立ち（主に榎本（秀）（分担者））

腸神経の多くは、体前方のNC細胞由来というのが定説であった。しかし本研究によって、腸神経の一部が、腸管に投射する神経繊維（知覚神経や交感神経）に付随する細胞由来であるという興味深い現象が見出された（Extrinsic Nerve-dependent enteric neuron：END腸管神経細胞）。H27度は、END腸管神経細胞の起源を同定する解析を進めた。マウスCre-loxPシステムを用いて、外来性神経線維に伴って腸管に侵入するシュワン細胞前駆細胞(SCP)を遺伝学的に細胞標識したところ、SCPの一部が腸神経細胞に分化していることが見出された。SCP分化能に関する新しい知見である。

3. 神経変性機構の解明に向けた基盤づくり（主に榎本（和）（分担者））

自律神経系の変性過程を可視化するために、効率的なスクリーニングが行えるショウジョウバエ・GAL4ライブラリーを用いた解析を進めている。H27度は、ショウジョウバエ腸管に投射する腸管神経細胞（脊椎動物の自律神経に相当すると考えられている）において特異的に発現する遺伝子群の同定を行い、現在までに13個の系統を単離した。

4. 自律神経分化人工操作法の基盤技術の開発（主に太田（分担者））

腸支配神経系の人工的操作を目的として、独自に見出した乳酸菌由来因子による細胞リプログラミング法の開発を進めた。H27度は乳酸菌由来リプログラミング因子の分子実体の同定解析を進め、ゲルろ過やイオンカラムクロマトグラフィーの結果、活性を有するシングルピークまで絞り込んだ。