



令和2年3月4日

報道関係者各位

学校法人大阪医科薬科大学
法人広報室

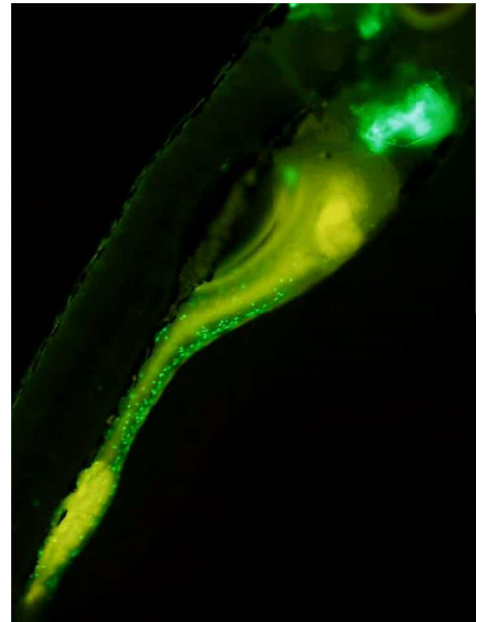
心臓のペースメーカー細胞で発現している **hcn4** 遺伝子が、
腸管神経でも発現して消化管の逆蠕動を制御していることを発見。
—Cell Reports に発表—

【研究のポイント】

- ◆透明なゼブラフィッシュは、光遺伝学などの応用によって消化管研究に貢献できる。
- ◆生体内での消化管運動を解析することで、生理学的な逆蠕動のメカニズムを解明した。

【概要】

消化管は脳から独立した高次の神経ネットワーク（腸管神経系）を持ちます。この腸管神経系は消化管の正常な機能に不可欠な存在ですが、蠕動（消化管の運動）もその機能の一つです。本学一般・消化器外科学教室の大学院生である藤井らは、生理学教室と共同で、腸管神経系を研究するため、ゼブラフィッシュを実験モデルとして生きた個体での蠕動解析を行いました。まず、国立遺伝学研究所の川上らが作製したトランスジェニックモデルをもとに、心臓のペースメーカー細胞で発現している **hcn4** 遺伝子が消化管でも発現していることを見出し、免疫組織化学染色によってセロトニンを放出する神経であると同定しました。次に、発生初期の腸管神経系の分化と蠕動の定量化を試みました。空間および時間情報を高度な画像処理技術で定量評価できるセルモーショニングシステム SI8000 (SONY) を用いて、動きの“大きさ”以外に“方向”をパラメーターとして捉え、蠕動を解析しました。そしてこの蠕動解析システムを用いて、HCN4 発現神経に光活性化タンパク質であるチャネルドプシンを発現させ、その機能を光で操作し、生体内での役割を評価しました。その結果、腸管における HCN4 発現神経が、逆蠕動における収縮回数を増加させ、特に短軸方向への平滑筋（輪走筋）の収縮を増強させることを見つけました。更に、伝播速度を制御する介在神経としての機能を有することも明らかとなりました。





【研究の背景】

新規遺伝子の発現から生理学的機能の解析に至るまで一貫した研究を行えることが、ゼブラフィッシュモデルの最大の魅力です。一般的に哺乳類モデルにおける蠕動は、体外に摘出した腸管を用いて解析されることが多いのですが、発生段階では全身が透明なゼブラフィッシュは生きたままでの解析が可能で、発生初期の蠕動解析モデルとして最適です。更に、この可視化できるゼブラフィッシュの消化管と光遺伝学手法との相性は非常に良く、生きた個体の中で HCN4 発現神経を光によって操作することで、新たな蠕動メカニズムを解明しました。消化管の逆蠕動を神経が制御するメカニズムは今までほとんど不明でありましたが、今回われわれの研究によって初めて明らかとなりました。

【本研究が社会的に与える影響（社会的意義）】

ゼブラフィッシュが蠕動解析モデルとしての地位を確立し、腸管神経系や蠕動の基礎研究が飛躍的に進むことが期待できます。また今回のような基礎研究、逆蠕動における新たなメカニズムの解明は、新規制吐薬の開発などの臨床応用に繋がるかもしれません。更に、ゼブラフィッシュを用いた発生初期の腸管神経系と蠕動研究は、腸管蠕動不全をきたすヒルシュスプルング病などの先天性難治性疾患の病態解明に貢献することが期待されます。

【特記事項】

国立遺伝学研究所との共同研究である本研究は、米国 Cell Press が発行する科学雑誌 Cell Reports 3 月 3 日号に掲載されます。

<https://www.cell.com/cell-reports/home>

【研究者のコメント】

順遺伝学および光遺伝学的手法に加え、生体内での”ライブな”解析は、ゼブラフィッシュでしか成し得ません。今回の逆蠕動もそうですが、これまで注目されてこなかった現象にスポットライトがあたることで、研究は大きく進展するものと考えます。逆蠕動は、どのように恒常性の維持や腸管神経系の構築に関わるのでしょうか。逆蠕動がなくなれば、生体は一体どうなるのでしょうか。消化管を中心に多くの謎の解明につながることを期待しています。

【本件に関するお問い合わせ先】

大阪医科大学 生理学教室

TEL : 0 7 2 - 6 8 4 - 7 2 8 3

