



TITLE:

Gene expression of nutrient-sensing molecules in I cells of CCK reporter male mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kato, Tomoko

CITATION:

Kato, Tomoko. Gene expression of nutrient-sensing molecules in I cells of CCK reporter male mice. 京都大学, 2021, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2021-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23088>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	加藤 朋子
論文題目	Gene expression of nutrient-sensing molecules in I cells of CCK reporter male mice (CCK レポーター雄マウスのI細胞内での栄養素感知に関わる分子の遺伝子発現)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景と目的】 コレシストキニン(CCK)は胆汁と膵酵素分泌を誘導して腸管内の脂肪分解・吸収を促進する一方で、迷走神経を介して食欲抑制に作用する消化管ホルモンである。CCKは糖や脂質などの栄養素の摂取によって腸管内分泌I細胞から分泌される。しかし、生体内でI細胞の識別や単離・回収が困難であったことから、I細胞での栄養素感知に関わる分子発現については不明であった。本研究では、内因性CCKプロモーター下にCCK及び赤色蛍光蛋白tdTomato (Tomato)を発現するCCKレポーターマウス(CCK-Tomatoマウス)を作製し、I細胞における遺伝子発現について評価した。</p> <p>【方法】 CCK-IRES-Creホモ接合体マウスとAi14ホモ接合体マウスを交配し、CCK産生細胞がTomatoによって標識されたCCK-Tomatoマウスを作製した。CCK-Tomato雄マウスおよび野生型(Ai14ヘテロ接合体)雄マウスの体重、摂餌量、エネルギー消費量、活動量、非空腹時および経口グルコース負荷後、経口コーン油負荷後の血糖値、血漿インスリン値とCCK濃度を評価した。また免疫組織染色およびフローサイトメトリーを用いてCCK-Tomatoマウス腸管のTomato陽性細胞(I細胞)の発現と細胞数を評価した。そしてフローサイトメトリーを用いて回収したI細胞内の栄養素感知に関わる分子の遺伝子発現について評価した。</p> <p>【結果】 通常食摂取下のCCK-Tomatoマウスの体重推移、摂餌量、エネルギー消費量、活動量は野生型マウスと比べて有意な差を認めなかった。また非空腹時および経口グルコース負荷後、経口コーン油負荷後の血糖値、インスリン値、CCK濃度は両マウス間で有意な差を認めなかった。免疫組織染色においてTomato陽性細胞はCCK-Tomatoマウスの上下部小腸、大腸に認められた。1絨毛・陰窩あたりのTomato陽性細胞数は大腸と比べて上下部小腸で多く認められた。フローサイトメトリーを用いた分析では、上部小腸、下部小腸、大腸の上皮細胞に対するTomato陽性細胞の割合はそれぞれ0.95%、0.54%、0.06%であった。上下部小腸、大腸のTomato陽性細胞でCCK遺伝子発現が認められたが、陰性細胞では認められなかった。複数の消化管ホルモンが腸管内分泌細胞に共発現することが報告されているが、上下部小腸のTomato陽性細胞でセクレチン、GIPの遺伝子発現が認められ、上下部小腸、大腸のTomato陽性細胞でGLP-1の遺伝子発現が認められた。脂肪酸および代謝産物の受容体GPR120、GPR40、GPR43、GPR119は上下部小腸のTomato陽性細胞で特に高い遺伝子発現が認められた。グルコース輸送担体SGLT1、GLUT2、フルクトース輸送担体GLUT5の遺伝子発現はTomato陽性細胞と陰性細胞で認められた。ペプチド輸送担体PEPT1およびペプトン受容体GPR93の遺伝子発現はTomato陽性細胞と陰性細胞で認められたが、アミノ酸受容体CASRの遺伝子発現は上下部小腸のTomato陽性細胞でのみ認められた。</p> <p>【結語】CCKレポーターマウスの解析によって、CCK分泌I細胞は消化管に広く発現し、様々な栄養素感知に関わる分子を発現していることが明らかとなった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

cholecystokinin (CCK)は胆汁や膵外分泌酵素の分泌を刺激して、脂肪の分解・吸収を促進する消化管ホルモンである。CCKは様々な栄養素の摂取時に腸管内分泌I細胞から分泌されるが、生体内でI細胞と腸管上皮細胞の識別は困難であるため、I細胞の栄養素感知に関わる分子発現について不明な点が多い。本研究では、内因性CCKプロモーター下にtdTomato (Tomato)遺伝子を発現するCCKレポーターマウスを作製し、I細胞内の遺伝子発現を評価した。

I細胞は小腸、大腸で発現を認めた。糖感知に関わるSGLT1、GLUT2、GLUT5やたんぱく質感知に関わるGPR93、PEPT1のmRNA発現は上下部小腸Tomato陽性細胞と陰性細胞で認めた。アミノ酸受容体CASR mRNAは上部小腸Tomato陽性細胞で特異的に高発現を認めた。脂肪感知に関わるGPR120、GPR40、GPR119、GPR43 mRNAは上下部小腸Tomato陽性細胞で特異的に高発現し、胆汁酸受容体TGR5 mRNAは下部小腸Tomato陽性細胞で特異的に高発現した。以上の結果から、様々な栄養素感知に関わる分子発現がI細胞で認められたが、特に脂肪感知に関わる分子群がI細胞で豊富かつ特異的に高発現することが明らかとなった。

以上の研究は、脂肪の分解・吸収に関わるCCKの分泌細胞の分布と遺伝子発現の解明に貢献し、代謝学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和3年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。