
腸管上皮のメカノセンシングによる 栄養素の消化・吸収機構の制御に関する研究

広島大学生物生産学部・教授 鈴木 卓弥

■ 目 的

近年、機械的な刺激(メカニカルストレス)が細胞の振る舞いに影響し、その生理機能を調節することが明らかになってきている。私たちが摂取した食物は、胃内で食物粥となり、一定の物性(粘性や弾性など)をもちながら腸の中を移動し、腸管上皮にメカニカルストレスを与える。しかしながら、腸管によるメカニカルストレスの感知機構(メカノセンシング)とその栄養生理学的役割は、全く謎に包まれている。膜イオンチャネルの Piezo は、2010 年に見つかったメカノセンサーであり、各種組織における生理的役割が報告されている。そこで本研究では、腸管上皮特異的 Piezo1 欠損マウスを用いて、糖質、タンパク質、脂質(3 大栄養素)の消化・吸収機構における、腸管上皮 Piezo1 によるメカノセンシングの役割を解明することを目的とした。

■ 方 法

腸管上皮特異的 Piezo1 欠損マウス(Piezo1-KO)は、Piezo1-floxed マウスと Villin-Cre マウス(Villin1 プロモーターの制御下で Cre リコンビナーゼを発現)を交配して作成した。コントロールマウス(flox/flox)と Piezo1-KO マウス(flox/flox, Cre^{-/-}、雌性、10 週齢、n=7)に糖質(グルコース 2 g/kg 体重、デキストリン 2 g/kg 体重)、タンパク質(ホエイタンパク質 2 g/kg 体重)、脂質(大豆油 5 mL/kg 体重)を経口投与し、適切な時間に尾静脈から採血した。血液中のグルコース、中性脂質(TG)、各種アミノ酸濃度を測定した。また、コントロールマウスと Piezo1-KO マウスの小腸上皮細胞を採取し、定量 RT-PCR 解析および RNA シーケンス解析により、遺伝子発現解析を実施した。

■ 結果および考察

定量 RT-PCR 解析において、Piezo1-KO マウスの小腸上皮 Piezo1 はコントロールマウスの 10% 未満であり、腸管上皮特異的 Piezo1-KO マウスが適切に作出されたことが確認された。コントロールマウスと Piezo1-KO マウスにグルコースおよびデキストリンを経口投与したとき、血液中グルコースに群間差は認められず(投与前、0~120 分)、腸管上皮 Piezo1 は糖質の消化・吸収の制御に関与しないことが提案された。マウスにホエイタンパク質を経口投与したとき、投与後 30 分において、Piezo1-KO マウスの血液中 Asn と Gly 濃度はコントロールマウスに比べて高値を示した。また投与後 1 時間において、Piezo1-KO マウスの Arg、Gln、Ile、Leu、Val 濃度はコントロールマウスに比べて高値を示した。マウスに大豆油を経口投与したとき、Piezo1-KO マウスの TG 濃度は投与後 6 時間まで低値を推移し、その低下は 1 時間と 3 時間目において有意であった。これらの結果から、Piezo1 はタンパク質と TG の消化・吸収機構の調節に関わり、特に TG の消化・吸収に促進的に作用することが提案された。RNA シーケンス解析により、糖質、タンパク質(アミノ酸、ペプチド)、TG の消化吸収に関わる遺伝子発現を比較したところ、各種消化酵素、トランスポーターなどの発現に群間差は認められなかった。コントロールマウスと Piezo1-KO マウスの間で認められた、血液中アミノ酸と TG 濃度の違いは、小腸上皮以外の変化に起因することが推測された。

■ 結 語

本研究により、小腸上皮の Piezo1 を介したメカノシグナルが、栄養素(特にタンパク質と TG)の消化・吸収機構の制御に関与することが提案されるが、その詳細の解明にはさらなる研究が必要である。