

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 滝澤 舞

生体恒常性維持機能は、中枢から末梢に至るまでの幅広い組織に分布する神経系と内分泌系の共同作用により達成されている。内分泌システムを構成する器官は、膵臓や副腎などの末梢組織から、脳の下垂体といった中枢組織にまで存在する。本論文では、中枢神経系の恒常性維持を担う重要な細胞として、アストロサイト、そして末梢神経系において最大の組織である消化管においてホルモンを分泌する役割を担う、消化管内分泌細胞に着目し、それぞれの細胞から分泌されるペプチドホルモンの動態を生細胞イメージング技術により解析し、その分泌制御の分子機構の一端を明らかにした。

第一に、中枢神経系を構成するグリア細胞の一種であるアストロサイトにおける、ペプチドホルモンの制御機構に着目した。ラットアストロサイトにおいて、神経活動に依存しない Ca^{2+} シグナルの観察に成功し、先行研究で示されていた陽イオンチャネルである transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1 (TRPA1 チャネル) との関連を示した。さらにこの TRPA1 チャネルに依存する Ca^{2+} シグナルの生理的作用として、ペプチドホルモンの分泌制御に焦点を当て、分泌反応のリアルタイムイメージング解析を行い、脳由来神経栄養因子と神経ペプチド Y の分泌がこの TRPA1 チャネルにより制御されることを見出した。

第二に、小腸下部に存在する小腸内分泌 L 細胞 (L 細胞) から分泌されるインクレチンである、グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1: GLP-1) の分泌制御機構に着目した。L 細胞は、消化管内に存在するグルコースやアミノ酸、脂肪酸、腸内細菌代謝産物を感知するが、その中でも L-グルタミンは強い分泌促進効果をもつことが明らかになっていた。本論文では、L 細胞の株化細胞である GLUTag 細胞を用いたイメージング解析および、ゲノム編集技術を用いたアミノ酸受容体の機能解析を行った。その結果、L-グルタミンは、ナトリウム依存性グルタミン輸送体を介して細胞内 Ca^{2+} 濃度を、味覚受容体 Taste receptor type 1 member 3 の活性化を介して細胞内 cAMP 濃度の上昇を惹起することで、GLP-1 分泌を促進することを明らかにした。

以上のことから、本論文は、アストロサイトからの恒常的な Ca^{2+} シグナルとペプチドホルモンの分泌制御機構の関連を明らかにし、また、小腸内分泌 L 細胞において L-グルタミン依存的なペプチドホルモン分泌機構におけるシグナル経路の詳細を明らかにした。つまり、生細胞イメージング技術を応用することで異なる組織におけるホルモン分泌制御機構の解明に新たな知見を寄与し、恒常性維持機構の解明に貢献したと言える。したがって、本審査委員会は博士 (学術) の学位を授与するにふさわしいものと認定する。