



小腸内分泌L細胞からのグルカゴン様ペプチド-1 開口分泌機構のライブイメージング解析

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系
原田 一貴
(第13回 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞)



この度、第13回入澤宏・彩記念若手研究奨励賞という名誉ある賞を賜りましたことは、身に余る光栄と共に、身の引き締まる思いでもあります。

消化管は、摂取した食事の消化や栄養素の吸収だけでなく、消化管ホルモンを分泌することで、食欲や体液量などありとあらゆる生体機能を維持し、調節しています。小腸や大腸などの腸管上皮細胞の中には、腸管内分泌細胞が存在し、消化管ホルモンを分泌します。その中でも私は、小腸下部から大腸にかけて分布する腸管内分泌L細胞(L細胞)と、L細胞から分泌される消化管ホルモンの1つであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)の分泌制御機構に注目してきました。このGLP-1は、膵β細胞からのインスリン分泌を促進し、摂食行動も抑制します。

L細胞は、腸粘膜の基底膜上に存在し、その頂部は、微絨毛で覆われていて、腸管腔に達しています。そして、微絨毛上に発現している各種受容体を介して腸管腔内の栄養素や腸内細菌代謝物を感知してGLP-1を分泌します。しかし、どのような分子メカニズムでL細胞からGLP-1が分泌されるのかについては、明らかにされていませんでした。

そこで私は、細胞膜直下近傍で起こる生命現象をリアルタイムに可視化解析できる全反射蛍光顕微鏡を用いて、L細胞からGLP-1が分泌される際、GLP-1分泌顆粒と細胞膜とのドッキング形態が時間依存的に変化すること、アクチンがその形態を調節していることを明らかにしました。そして、

腸内代謝物でもあるリゾホスファチジルイノシトールが、アクチン骨格の再構成とTRPV2チャネルの細胞膜への移行を促すことで、GLP-1分泌を促進することを明らかにしました。これらの研究と平行して、細胞内の代謝活性を可視化するための蛍光タンパク質を基盤とした、乳酸、ピルビン酸、グルコースセンサーを開発しました。また、セカンドメッセンジャーの1つであるcAMPのセンサーも開発しました。そして、これらのセンサーを用いて、人工甘味料がL細胞の糖代謝に影響を与えGLP-1分泌に異常を引き起こす可能性を見出しました。今後は、GLP-1をはじめとする消化管ホルモンの分泌が全身の代謝恒常性維持にどのように関与するのかを解明したいと思っています。

最後に、これまでご指導いただいた先生方、共同研究でお世話になった先生方、一緒に研究を行った方々に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。特に、学部時代から現在に至るまで研究の奥深さを教えていただき、受賞内容のメインとなる研究を行わせていただいた東京大学大学院総合文化研究科坪井貴司教授に心より感謝申し上げます。

略歴

- 2014年 東京大学 教養学部生命・認知科学科 卒業
- 2019年 東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 博士課程修了
- 2019年 東京大学 大学院総合文化研究科 助教