

令和 6 年 4 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19530

研究課題名（和文）消化管運動の時空間的協調性の制御機構の解明と医学応用

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of spatiotemporal coordination of gastrointestinal motility and its medical application

研究代表者

小川 佳宏（Ogawa, Yoshihiro）

九州大学・医学研究院・主幹教授

研究者番号：70291424

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：消化管ではバルブの役割を担う括約筋は適切なタイミングで弛緩する必要があるが、その分子機構には不明の点が多かった。研究代表者らは、体内から食物を取り込む役割を果たす食道と胃の間にある下部食道括約筋と体外に便を排泄する役割を果たす肛門括約筋に着目した。ヒトの下部食道括約筋では知覚に関わる機械受容チャネルと筋繊維を構成するミオシンタンパク質の重要性を明らかにするとともに、食道の動きを模倣する数理モデルを開発した。一方、マウスの肛門括約筋については脳における排便中枢が排便に関わる分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化管括約筋の機能障害は、消化管内容物の生理的輸送を妨げることにより、様々な疾患の発症と関連する。例えば、下部食道括約筋の機能障害は、胃内容物を食道に逆流することにより胃食道逆流症やBarrett腺癌を発症する可能性がある。一方、肛門括約筋の機能障害は、便排出障害型の慢性便秘症を発症させる。本研究成果は、消化管括約筋の機能障害により発症する良性疾患から悪性疾患の発症予測や新しい治療法の開発まで幅広い波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：The sphincters, which are crucial for the regulation of gastrointestinal movements, require precise timing to contract and relax coordinately. Currently, the underlying mechanisms are not fully understood. Our research has concentrated on two types of sphincters: the lower esophageal sphincter, which demarcates the esophagus and stomach, which are important for the ingestion of food, and the anal sphincter, which plays a role in the excretion of waste.

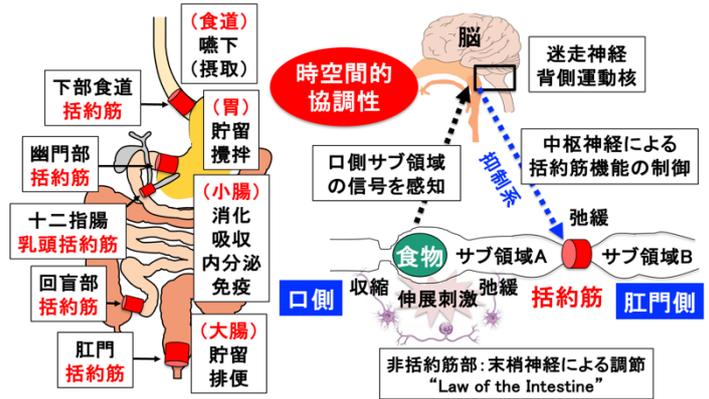
Regarding the lower esophageal sphincter, we have uncovered the critical roles of mechanoreceptor channels in sensory perception and of myosin proteins in muscle fiber composition. We have also successfully replicated esophageal movements through a mathematical model that emulates and visualizes the motions. On the other hand, in the anal sphincter, we have deciphered the involvement of the brain's defecation center in the act of defecation, shedding light on this intricate process.

研究分野：内科学、内分泌代謝・糖尿病学、消化器病学

キーワード：消化管運動 高解像度食道内圧検査 数理モデル 光遺伝学 排便中枢

1. 研究開始当初の背景

消化管は口側から肛門側まで連続する長さが約9mの管腔臓器であり、異なる組織学的特徴を有する複数のサブ領域（口腔、咽頭、食道、胃、小腸、大腸）より構成される。消化管サブ領域は、筋原性収縮活性を有する特殊化した「括約筋」により隔てられるユニークな機能単位として、食物摂取、消化・吸収、貯留、排泄などの多彩な消化管機能を担う（図1）。消化管機能の発現には、食物摂取後の時間経過に従って口側から肛門側までのサブ領域の一方向性の協調的運動が必須である。従来、一方性の消化管運動は末梢神経による肛門側弛緩が口側収縮に先行するという「Law of the Intestine」により理解されてきたが（J. Physiol. 24: 99-143, 1899）、消化管サブ領域の口腔から肛門の一方向性の生理的運動には中枢神経による局所の末梢神経の制御が想定される（図1）。

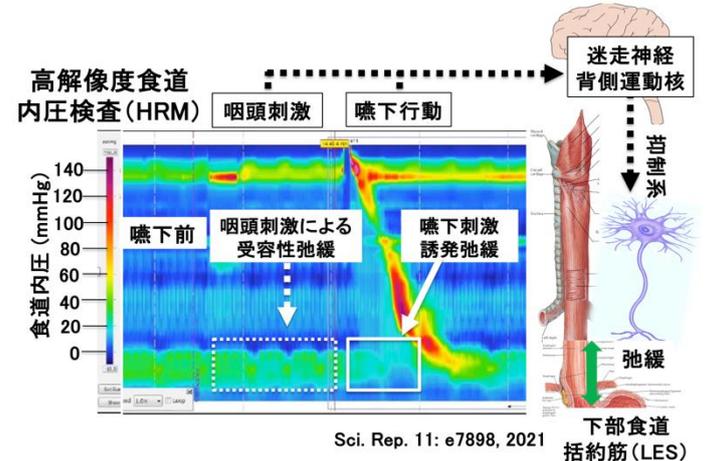


中枢神経による括約筋機能の制御が消化管運動の時空間的協調性に必須なのか？
 (図1)本研究の概念図

消化管には種属差あるいはサブ領域の構造・機能に著しい相違があるため、種属差とサブ領域を越えた消化管運動の統合的理解は困難である。以上の背景を踏まえて、研究代表者らは異分野融合研究による「比較消化管運動生理学」とも言うべき観点より、数理モデル化による種属差とサブ領域を越えた消化管運動の統合的理解の可能性を想定し、本研究構想の着想に至った。

2. 研究の目的

ヒト食道運動のリアルタイムな可視化が可能な高解像度食道内圧検査 (high-resolution manometry: HRM) により、空間的に離れた下部食道括約筋 (LES) において食物摂取前の咽頭刺激と嚥下行動が「受容性 LES 弛緩」と「嚥下刺激誘発 LES 弛緩」を速やかに誘導することを見出した (Sci. Rep. 11: e7898, 2021) (図2)。一方、逆行性レーザーウイルスと光遺伝学・化学遺伝学を組み合わせたマウス実験により、脳幹橋部に排便中枢ニューロンを同定に成功し、中枢神経による肛門括約筋機能の制御を証明した (図3)。



Sci. Rep. 11: e7898, 2021
 (図2)ヒト下部食道括約筋の弛緩機構

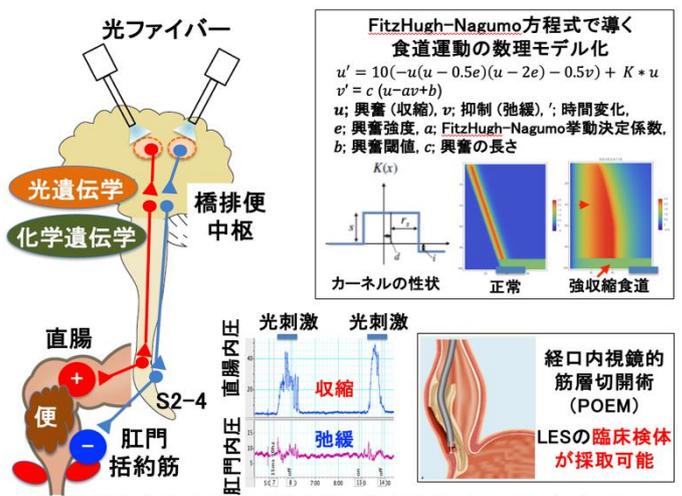
以上の研究成果により、「消化管サブ領域を隔てる括約筋は、消化管局所の物理化学的信号を感知した中枢神経により支配され、消化管運動の時空間的協調性の制御を担う」と想定している。本研究の目的は、中枢神経による消化管括約筋機能の制御に焦点を当てて、消化管運動の時空間的協調性の制御機構の解明と医学応用を目指すことである。

3. 研究の方法

本研究計画全体として、(1) 消化管運動の時空間的協調性における消化管括約筋の役割の解明、(2) 中枢神経による消化管括約筋機能の制御機構の解明、(3) 数理モデルによる消化管運動の時空間的協調性の制御機構の統合的理解の3項目に分けて検討する (図3)。

(1) 消化管運動の時空間的協調性における消化管括約筋の役割の解明:

マウス実験用の消化管内圧計により、特定の消化管サブ領域の内圧測定法を確立した。本研究では、マウス消化管の管腔に内圧計を挿入して直腸肛門圧をリアルタイムにモニターして消化管局所の環境変化を感知する中枢神経による括約筋機能の制御を検討する。



(図3)本研究目的を達成するための研究方法

(2) 中枢神経による消化管括約筋機能の制御機構の解明:

研究代表者らは既に、マウス視床下部腹内側核ニューロンの化学遺伝学的活性化が末梢組織の

インスリン感受性を亢進することを証明した (Diabetes 66: 2372-2386, 2017)。本研究では、光遺伝学・化学遺伝学的手法により、既に同定した排便中枢神経核 (Barrington 核 (Bar)・青班核) におけるコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) ニューロン、グルタミン酸作動性 (VGluT2) ニューロンあるいはチロシン水酸化酵素 (TH) ニューロンを標的として、肛門括約筋機能の制御における排便中枢の分子基盤を検討する (図 3)。研究代表者は最近、経口内視鏡的筋層切開術 (POEM) により得られた食道アカラシアの LES 臨床検体において Thrombospondin-1 遺伝子発現が減少することを見出し、これが LES 機能障害に関与する可能性を想定している。本研究では、ヒト LES とマウス肛門括約筋において生理学あるいは薬理学的手法より、中枢神経による括約筋機能の制御の分子基盤を明らかにする。

(3) 数理モデルによる消化管運動の時空間的協調性の統合的理解 :

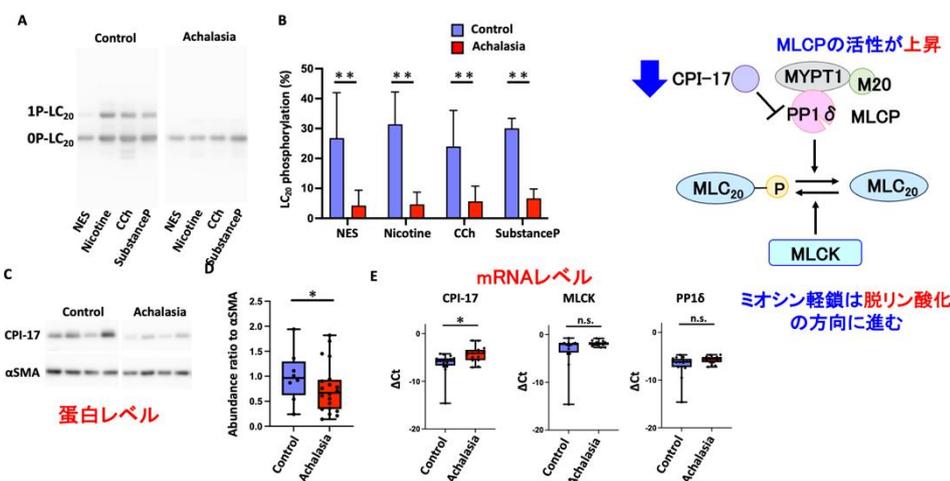
研究代表者らは既に、HRM により得られる臨床データを用いて、FitsHugh-Nagumo 方程式を応用して食道運動の数理モデルのプロトタイプを作成した (図 3)。本研究では、HRM により得られる臨床データを詳細に解析することにより、消化管サブ領域を制御する括約筋機能を取り入れた数理モデルを開発する。完成した数理モデルのパラメータを変化させたシミュレーションにより、消化管運動の時空間的協調性の制御機構の統合的理解を目指す。

4. 研究成果

本研究では、消化管運動の時空間的協調性における「括約筋」制御の分子機構を以下の 3 つに分けて検討した。

(1) 消化管運動の時空間的協調性における下部食道括約筋の役割の解明 (図 4) :

嚥下により食塊が咽頭から食道に入ると、下部食道括約筋の時空間的協調的な弛緩反応が誘導されるが分子機構は不明であった。弛緩反応が障害されている食道アカラシアの下部食道括約筋では、PIEZO2 などの 8 つの機械受容チャネルの発現が低下していた。食道アカラシアでは、ミオシン脱リン酸化酵素阻害蛋白 CPI-17 の発現の低下とミオシン脱リン酸化酵素活性の上昇により、通常 30%程度認めるミオシン軽鎖リン酸化レベルが 10%まで低下することを見出した。下部食道括約筋の時空間的協調的な弛緩反応には、これらの機械受容チャネルとミオシン軽鎖リン酸化が重要な役割を果たすことが示唆された。



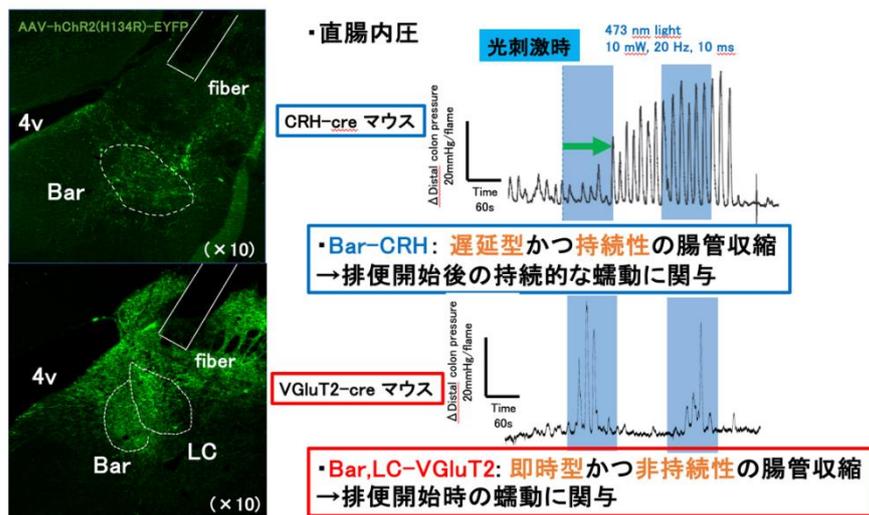
CPI-17低下→ミオシン脱リン酸化酵素活性上昇→ミオシン軽鎖リン酸化低下

(図4) 食道アカラシアでは下部食道括約筋のミオシン軽鎖リン酸化が障害

下部食道括約筋の時空間的協調的な弛緩反応には、これらの機械受容チャネルとミオシン軽鎖リン酸化が重要な役割を果たすことが示唆された。

(2) 中枢神経による消化管括約筋機能の制御機構の解明 (図 5) :

排便機能を担う肛門括約筋は脳内の排便中枢により制御されているが、詳細な分子機構は不明であった。本研究では、排便中枢の局におよび機能的役割の解析に着手した。逆行性トレーサーである仮性狂犬病ウイルス (PRV) や光遺伝学的手法により、Bar-CRH 陽性ニューロンの活性化が遅延型かつ持続性の腸管収縮をもたらすが、Bar-VGluT2 陽性ニューロン活性化が即時型かつ非持続性の腸管収縮をもたらす、それぞれが肛門括約筋調節に関与すること、一方、TH 陽性ニューロン活性化は直腸肛門調節に関与しないことが示唆された。更に PRV を Bar

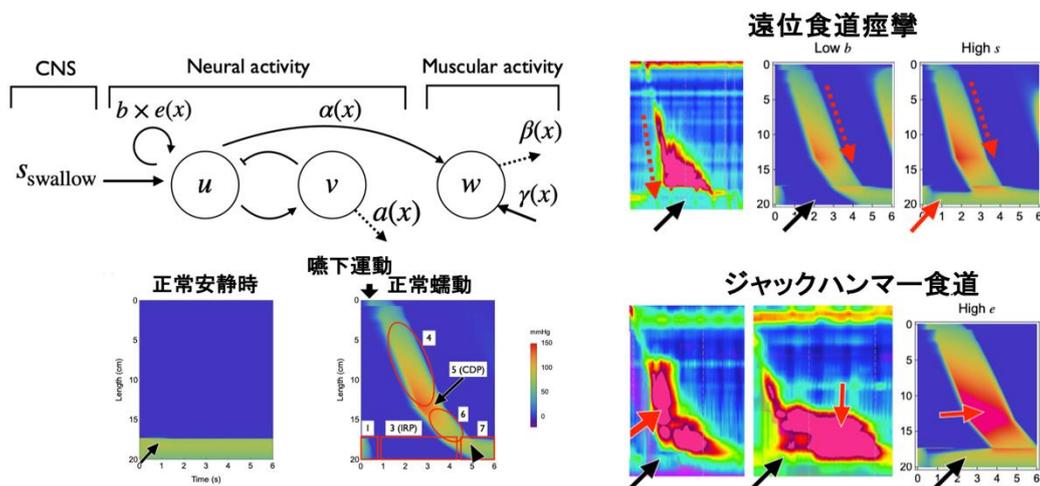


(図5) 中枢神経による消化管括約筋機能の制御機構

に感染させ、排便上位中枢候補の同定とファイバーフォトメトリー法による Bar の神経活動を
確認することに成功した。以上の研究成果により、肛門括約筋調節は排便上位中枢より Bar を介
して、CRH と VGlut2 陽性ニューロンが排便に関与することが示唆された。

(3) 数理モデルによる消化管運動の時空間的協調性の制御機構の統合的理解 (図 6) :

神経細胞と括約筋細胞の活動性を調節する各種パラメータ (興奮、抑制、興奮強度、興奮閾値、
興奮の長さ) を設定し、FitzHugh-Nagumo 方程式にて食道運動を模倣する数理モデルを開発に成
功した。モデルのパラメータを操作することにより、食道正常運動のみならず、食道アカラシア、
ジャックハンマー食道および遠位食道痙攣などの食道運動異常症の内圧波形が再現可能であ
った。消化管運動の時空間的協調性の制御機構の統合的理解のための有用なツールとなると考え
られた。



食道正常運動のみならず食道運動異常症の内圧波形の再現に成功

(図6) 食道運動の数理モデル

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoko Igarashi-Hisayoshi, Eikichi Ihara, Xiaopeng Bai, Chika Higashi, Hiroko Ikeda, Yoshimasa Tanaka, Mayumi Hirano, Haruei Ogino, Takatoshi Chinen, Yasushi Taguchi, Yoshihiro Ogawa	4. 巻 68
2. 論文標題 Determination of Region-Specific Roles of the M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor in Gastrointestinal Motility	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dig. Dis. Sci.	6. 最初と最後の頁 439 ~ 450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10620-022-07637-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshitaka Hata, Eikichi Ihara, Masafumi Wada, Hirotaka Tsuru, Kazumasa Muta, Yosuke Minoda, Xiaopeng Bai, Mitsuru Esaki, Yoshimasa Tanaka, Takatoshi Chinen, Haruei Ogino, Ryuichi Sakamoto, Yoshihiro Ogawa	4. 巻 57
2. 論文標題 Improved esophagography screening for esophageal motility disorders using wave appearance and supra-junctional ballooning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 838 ~ 847
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-022-01913-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mitsuru Esaki, Eikichi Ihara, Noriaki Manabe, Noriyuki Kawami, Katsuhiko Iwakiri, Junichi Akiyama, Shiko Kuribayashi, Toshio Uraoka, Haruei Ogino, Takatoshi Chinen, Akiko Misumi, Hiroko Watanabe, Maya Suzuki, Junji Kishimoto, Yoshihiro Ogawa	4. 巻 24
2. 論文標題 Evaluating the efficacy and safety of acotiamide in patients with esophagogastric junction outflow obstruction: study protocol for an investigator-initiated, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-023-07468-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masafumi Wada, Yosuke Minoda, Eikichi Ihara, Hiroataka Tsuru, Yoshitaka Hata, Shuzaburo Nagatomo, Mitsuru Esaki, Xiaopeng Bai, Yoshimasa Tanaka, Takatoshi Chinen, Haruei Ogino, Yoshihiro Ogawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a new endoscopy system to visualize bilirubin for the diagnosis of duodenogastroesophageal reflux	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Dig. Endosc.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.14749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroko Ikeda, Eikichi Ihara, Kosuke Takeya, Koji Mukai, Manabu Onimaru, Kenoki Ouchida, Yoshitaka Hata, Xiaopeng Bai, Yoshimasa Tanaka, Taisuke Sasaki, Fumiyo Saito, Masumi Eto, Jiro Nakayama, Yoshinao Oda, Masafumi Nakamura, Haruhiro Inoue, Yoshihiro Ogawa	4. 巻 -
2. 論文標題 The interplay between alterations in esophageal microbiota associated with Th17 immune response and impaired LC20 phosphorylation in achalasia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-024-02088-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佛坂孝太, 田中義将, 伊原栄吉, 小川佳宏
2. 発表標題 光遺伝学的手法を用いた排便中枢の同定及び役割の解明
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田浩子, 伊原 栄吉, 小川 佳宏
2. 発表標題 ヒト臨床検体を用いた食道アカラシアの病態解明
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田浩子, 伊原栄吉, 畑 佳孝, 和田将史, 小川佳宏
2. 発表標題 ヒト臨床検体を用いた食道アカシアの病態解明
3. 学会等名 第121回日本消化器病学会九州支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中義将, 佛坂孝太, 伊原栄吉, 小川佳宏
2. 発表標題 光遺伝学および化学遺伝学的手法と逆行性トレーサーを用いた排便機構の解明
3. 学会等名 第65回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 https://www.intmed3.med.kyushu-u.ac.jp/ 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 News & Topics https://www.intmed3.med.kyushu-u.ac.jp/information/detail/masterid/73/ 日本平滑筋学会Newsletter vol.17 https://www.jssmr.jp/official/documents/letter/newsletter(17).pdf

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	伊原 栄吉 (Ihara Eikichi) (80612390)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田中 義将 (Tanaka Yoshimasa) (50869112)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究協力者	白 曉鵬 (Bai Xiaopeng) (40908688)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関