

特集「消化管機能の新たなる展開」

巻 頭 言

京都府立医科大学大学院医学研究科
細胞生理学

丸 中 良 典

今回の特集では、「消化管機能の新たなる展開」と題し、消化管機能研究の最前線でご活躍の5人の先生方に執筆を依頼させて頂きました。消化管機能研究の中でも、取り分け消化管上皮組織における分泌吸収機構に関する最新の知見を概説して頂くよう5人の先生方をお願い致しました。腸管上皮組織は、我々の生体活動を維持するために種々の栄養素の吸収を司る重要な組織です。この重要な役割を担うために腸管上皮組織は外界に接することになり、その結果外部からの刺激を直接受ける組織とならざるを得ません。従って、腸管上皮組織は外界からの刺激に対する生体防御機能も有するバリアーとなり、さらには体内環境の恒常性を保つ上で重要な役割を担っています。一方、イオンチャネルやイオン輸送体機能発現が神経組織における情報伝達機能に不可欠であることはよく知られていることではありますが、これらのイオンチャネルやイオン輸送体が腸管上皮組織においても栄養素の吸収、外界からの刺激に対する生体防御、これらの機能を発揮するための細胞内情報伝達にも重要かつ不可欠な役割を果たしていることは特筆すべきことです。

さて、外界から食物を摂取し、食物に含有されている種々の栄養素・ミネラルを吸収するために、腸管上皮組織は、その一方は外界に通じ腸管腔内面に接しており、他方が間質を介して血管に接する極性を有した特徴的な組織であります。外界からの生体機能維持に不可欠な栄養素・ミネラル等を摂取する点から鑑みた場合、上述のように、腸管上皮組織は生体防御の最前線に位置していると言えます。この生体防御機能を発揮するために、各種イオン輸送を担うタ

ンパク質が腸管上皮組織に発現しています。例えば、外界からの食物摂取時に、胃上皮細胞は胃酸分泌を行なうことにより食物に付着した雑菌を死滅させるという殺菌作用を発揮しています。このために、種々のイオンチャネル (K^+ channel および Cl^- channel)・イオンポンプ (H^+/K^+ pump (ATPase))・イオン輸送体 (Cl^-/HCO_3^- exchanger) が極性を有した胃上皮組織細胞の胃腔内面および間質側の細胞膜に発現し、各イオンチャネル・イオン輸送体が、それぞれ協調して、胃酸分泌を制御・調節しています。近年の分子生物学的研究手法も駆使した精力的な研究により、上皮組織に発現しているイオンチャネル・イオン輸送体の分子実態が解明され、さらにはこれらのイオンチャネル・イオン輸送体機能発現制御機構の解明も進み、細胞内での挙動(細胞内トラフィッキング)の制御機構も解明されつつあります。これらの研究は、Ussing による上皮組織におけるベクトリアルなイオン輸送の電気生理学的手法の開発 (Marunaka Y. J Pharmacol Sci. 2014; 126: 21-36 総説参照) に始まりました。さらには上皮組織細胞に特異的に発現しているイオンチャネル・イオン輸送体のクローニングに成功したことによるところが大きく、例えば水分分泌に欠くことの出来ないクロライドイオンチャネルが、1989年に嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: 水分分泌欠如誘因性肺乾燥による肺感染症を引き起こす疾患: 重篤な場合は死に至る) の原因遺伝子として Cystic Fibrosis Trans-membrane conductance Regulator (CFTR) として、カナダのトロント大学小児病院研究所の研究グループによりクローニングされたことに始まりました (Riordan JR *et al.*

Science 1989; 245: 1066-1073). 欧米, 特にカナダでは多額の研究費が多く研究者に支給されています. 僭越ながら筆者も Cystic Fibrosis Canada 研究財団の研究費審査委員を務めさせて頂いています. また, 約 20 年前には, スイスのローザンヌ大学薬理学教室の研究グループの手により, ラットの腸管上皮組織から遺伝性高血圧症を呈する Liddle's syndrome (遺伝性高血圧症) の原因遺伝子として上皮型ナトリウムチャンネル (Epithelial Na Channel: ENaC) がクローニングされる (Canessa CM *et al.* Nature 1993; 361: 467-470, 1994; 367: 463-467) など, 上皮組織におけるイオン輸送の研究は飛躍的に進みました. これら上皮型イオンチャンネルは, 生体体液量制御において重要な役割を果たす (Marunaka Y *et al.* J Biomed Biotechnol 2011; 2011: 978196) とともに, 消化管上皮組織においては消化管内腔に接する細胞膜被覆液量を調節するという重要な働きも担っています (Marunaka Y. Respiratory Physiol Neurobiol 2014; 196: 39-42). このことは消化管上皮組織の細菌・ウイルス感染からの

防御にも重要な働きを果たしていることを意味しています. これらの消化管機能に, 脳腸連関という自律神経を介する生体機能制御にも注目が集まっています. 消化管は, 脳からの自律神経により制御を受ける効果器としての臓器ではありますが, 一方消化管で得た情報を自律神経経路で脳へと伝達することにより脳機能を制御する重要な臓器であるという認識および情報感受・伝達機構の解明が飛躍的に進んでいます.

このような研究基盤に立脚し, 本特集においては消化管上皮組織に発現しているイオンチャンネルやイオン輸送体自身の機能発現・制御機構およびこれらのチャンネル・輸送体が有する生理学的・病態生理学的意義に関する最新知見を世界的に本研究分野の最前線で活躍しておられる研究者に紹介して頂いております. 本特集が消化管機能研究者のみならず, 他の分野の研究者が今後の研究のアイデアや指針を得る貴重な情報源となると確信していますことを付け加えて, 巻頭言とさせていただきます.