

<特集「消化管機能の新たな展開」>

## 上部消化管における栄養素感知と輸送機構

加治 いずみ, 秋葉 保忠\*

カリフォルニア大学ロスアンゼルス校医学部  
ウェストロスアンゼルス退役軍人メディカルセンター  
ブレントウッドバイオメディカル研究所

### Nutrient Receptors and Transporters in the Upper Gastrointestinal Tract

Izumi Kaji and Yasutada Akiba

*School of Medicine, University of California, Los Angeles,  
West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center, Brentwood Biomedical Research Institute*

#### 抄 録

消化管粘膜に発現している栄養素受容体は、腸内分泌細胞および知覚神経を介して消化液の分泌や食欲を調節するだけでなく、上皮細胞における栄養素輸送体の動態も制御することが明らかになってきた。生理機能を調節する内因性物質—ホルモン、サイトカイン、神経伝達物質などの生理的作用濃度は、数 nM ~ 数百 nM (sub  $\mu$ M) である。これに対し、管腔から上皮細胞を刺激する栄養素の濃度は mM レベルであり、舌の味細胞が外因性の味物質を感知する濃度域と一致することから、腸管腔内は生体にとって外部環境に近い。実際、上部消化管の上皮細胞は非常に高濃度 (sub molar) の化学物質に暴露されており、管腔内物質の受容はホルモン受容体などに比べればかなり大雑把と言える。しかし、栄養素以外の外来性物質や微生物、胃酸による粘膜への攻撃から身を守りつつ、必要な栄養素を最大限吸収する機構は、大胆かつ巧妙に制御されている。本稿では、上部小腸において、管腔内栄養素が特異的な GPCR を活性化し、上皮細胞の輸送体の発現を調節することにより栄養吸収を制御している例を紹介する。

キーワード：栄養素濃度, GPCR, 腸内分泌細胞, 十二指腸。

#### Abstract

A variety of G protein-coupled receptors (GPCRs) are de-orphanized as nutrient receptors, including taste receptor type 1 (T1R1-3), free fatty acid receptors (FFA1-4), lysophosphatidic acid receptor (LPA), metabolic L-glutamate receptor (mGluR), and calcium sensing receptor (CaSR). These GPCRs are activated by ingested nutrients at mM ranges in the taste buds as well as in the intestinal mucosa. Consistently, human taste thresholds for sweet, umami, salty, and sourness are 10 mM of sucrose, 2 mM of L-glutamate, 17 mM of Na<sup>+</sup>, and 1.8 mM of acetate, respectively. Duodenal epithelial cells are

---

平成27年3月1日受付

\*連絡先 秋葉保忠 Yasutada Akiba Bldg 114, Rm 217, West LA VAMC 11301 Wilshire Blvd., Los Angeles, CA 90073, USA  
yakiba@mednet.ucla.edu

continually exposed to sub molar ranges of nutrients and non-nutrients, such as bile acids, gastric acid and carbon dioxide, activating mucosal defense mechanisms and nutrient absorption processes. Recently, each nutrient absorption site has been revealed by the identification of nutrient transporters. The activation of nutrient receptors in the intestinal mucosa regulates nutrient transporter expression and consequently modulates their absorption rates directly and/or via gut hormones. Enteroendocrine cells that possess a variety of chemical receptors and gut hormones play a key role in the detection of the luminal chemicals and the regulation of nutrient absorption. These regulatory mechanisms are implicated to therapeutic targets for obese or malabsorption, that causes various diseases.

**Key Words:** G protein-coupled receptor, Enteroendocrine cell, Nutrient concentration, Duodenum.

## はじめに

食後の十二指腸管腔内に存在する栄養素濃度はどのくらいだろうか？ 標準的な分量で作った味噌汁は、およそ 205 mM のナトリウム、28 mM のアミノ酸、うち 6 mM の L-グルタミン酸を含む<sup>1)2)</sup>。pH 1 の胃酸は 100 mM の H<sup>+</sup> に相当する。成分栄養剤 (1 kcal/ml) の浸透圧は 650 ~ 900 mOsm/kg なので、数百 mM の栄養素の混合液ということになる。図 1 の例が示すように、上部消化管の上皮細胞は (内因性物質に比べて) 非常に高濃度 (sub molar) の化学物質に暴露されており、管腔内物質の受容はホルモン

受容体などに比べれば大雑把と言える。しかし、栄養素以外の外来性物質や微生物、胃酸による粘膜への攻撃から身を守りつつ、必要な栄養素を最大限吸収する機構は精密に制御されている。十二指腸は、酸性環境の胃と栄養吸収を担う小腸 (空腸・回腸) とに挟まれた長さ 35 cm, ラットでは 8 cm 程の部位である。食後、幽門から十二指腸へ断続的に吐き出される胃内消化物は pH 2 まで下がっており、酸に対する重碳酸分泌による中和作用によって、十二指腸管腔内 pH は 2 から 7 の間を数十秒単位で変化し続ける。また、管腔内容物の通過速度はヒトで 10~28 cm/min, ラットで 2.7 cm/min と、空・回腸に比

栄養素	食品	mM
ナトリウム	汁物 (塩分1%)	171
	三杯酢 (塩分5%)	856
	米味噌 (塩分12%)	2053
	醤油 (塩分15%)	2567
アミノ酸	鰹(1%)-昆布(2%)出汁 <sup>2</sup>	6
	出汁のもと(市販) <sup>2</sup>	16
	淡色辛味噌 <sup>1</sup>	270
スクロース	出汁のもと(市販) <sup>2</sup>	2
	炭酸飲料 (糖分11%)	330
	微糖缶コーヒー (糖分3%)	73
	加糖缶コーヒー (糖分7%)	204
	ホイップクリーム (砂糖8%)	219
	ソフトクリーム (糖分20%)	587
酢酸	食酢 (酢酸5%)	833
	フレンチドレッシング	250
	寿司飯	60

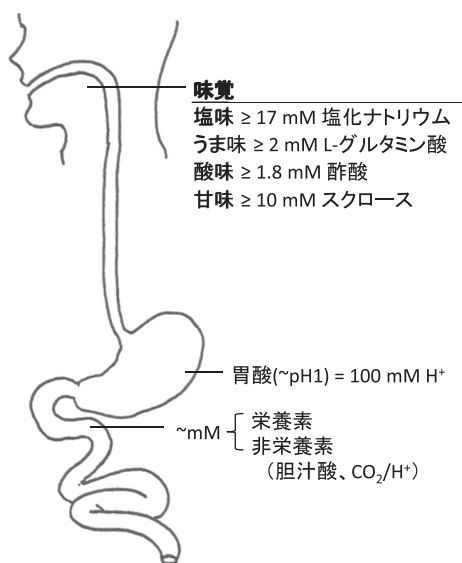


図 1 栄養素受容体および輸送体の基質となる栄養素の食品中および管腔内濃度

べて10倍近く速い<sup>34)</sup>にも拘らず、栄養素を感知する腸内分泌細胞および迷走神経知覚神経線維は十二指腸粘膜に高密度で分布している<sup>56)</sup>。これらの事実から、十二指腸は生体にとって必要量の栄養吸収を行うというより寧ろ、下部消化管における吸収過程が効率よく進むよう、管腔内容物を素早くサンプリングし粘膜防御機構および栄養素輸送機構を制御する役割を担っていることが予想される。十二指腸における酸の受容と吸収は、知覚神経上のTRPV1活性化およびPGE<sub>2</sub>合成を介して重炭酸分泌、粘液分泌、および粘膜血流の増加を引き起こす。さらに、食後に管腔に存在するアミノ酸、脂肪酸、胆汁酸といった栄養素・非栄養素も重炭酸分泌を促進する<sup>7)</sup>。これらの応答は粘膜防御に重要なだけでなく、血流増加とそれに伴うリンパ液輸送の促進が管腔から吸収された栄養素を上皮細胞下から運び去り、管腔内との濃度勾配を保つことで栄養素吸収を促進すると考えられる。十二指腸は管腔内化学物質受容と粘膜防御に特化した、生体の“gate keeper”であると言えるだろう。

### 糖・炭水化物・甘味

スクロースによる甘味の閾値は10 mM程度であり、甘味受容体であるヒトT1R2/T1R3を発現させたHEK細胞が10~200 mMのスクロースによって濃度依存的な応答を示すことと一致する<sup>8)</sup>。清涼飲料水に含まれる砂糖は4~12% = 120~350 mMなので、唾液や胃液による希釈後でも、味細胞および十二指腸粘膜のT1R2/T1R3を活性化させるのに十分な濃度である。腸粘膜における糖の吸収は単糖輸送体を介し、細胞間経路を通過しない。Na<sup>+</sup>-グルコース共輸送体として同定されたSGLT1は、マウス消化管の中で十二指腸における発現が最も高く、上皮細胞の管腔側膜での能動輸送を担っている<sup>9)</sup>。低スクロース食を2週間与えられたマウスのSGLT1発現量はmRNAおよび蛋白レベルで高スクロース食のマウスに比べて約半分であるが、低スクロース食に低カロリー甘味料(T1R2/T1R3活性化剤)を加えることでSGLT1発現を促進できる<sup>10)</sup>。このようなSGLT1の発

現変動はT1Rの下流にあるG<sub>α<sub>gust</sub></sub>またはT1R3欠損マウスでは起こらないことから、T1R2/T1R3活性がSGLT1発現を制御していると考えられる<sup>10)</sup>。SGLT1の空腸微絨毛における発現とグルコース輸送速度は、腸ホルモンGLP-2の静注により1時間以内に2倍になる<sup>11)</sup>。管腔内グルコースによって血中GLP濃度が増加する<sup>12)</sup>ことから、栄養素受容体が腸内分泌シグナルを介して標的栄養素の輸送体発現を調節していることが示唆される。ヒトSGLT1を発現させたoocyteにおけるグルコース輸送のK<sub>m</sub>値は2 mMである<sup>13)</sup>が、空腸ループにおけるSGLT1依存性グルコース輸送のK<sub>m</sub>値は4~20 mMであり、30~50 mMで飽和する<sup>14)</sup>。この差は単細胞と、血流の保たれた臓器の中にある細胞とでは細胞内グルコース濃度の飽和速度が異なるためであると思われる。一方、受動輸送体であるGLUT2は100 mMでも飽和しない。空腸上皮細胞のGLUT2は管腔グルコース濃度が低い時には基底側膜に局在しており、30 mM以上のグルコースに30分間暴露されると管腔側膜にも発現する<sup>14)</sup>。この高濃度グルコースによるGLUT2の局在変化は、SGLT1阻害剤phloridzineによって阻害される<sup>15)</sup>。また、低濃度グルコースにT1R2/T1R3活性化剤を加えるとGLUT2の管腔側膜への動員が起こるが、T1R2/T1R3活性化剤のみでは起こらないことから<sup>16)</sup>、SGLT1を介した上皮細胞の脱分極およびT1R2/T1R3活性化の両方がGLUT2の局在変化および腸ホルモンの放出を惹起すると考えられる。

Ussing chamberに腸粘膜を装着し経上皮イオン輸送を測定すると、空腸および回腸では管腔のグルコース投与はSGLT1による経上皮膜電位を発生する。マウス腸管においてSGLT1の発現が十二指腸で高いにも拘らず、十二指腸粘膜はグルコース吸収電位を示さなかった<sup>17)</sup>。我々の追試実験によると、十二指腸におけるグルコース吸収電位は絶食後と食後では顕著に応答の大きさが異なり、解剖時に胃内に餌が入っている個体の十二指腸ではグルコースによる電位変化がみられない。これは、一定時間管腔に栄養素が入ってこない状態が続くと感度の良い

high affinity-low capacity 輸送体である SGLT1 だけが管腔側膜に残るが、連続して栄養素が流入してくると非起電的受動輸送体である GLUT2 も管腔側膜に発現し SGLT1 と競合する結果、起電的応答が検出できなくなるためではないかと考えられる。健常人ボランティアの十二指腸ループにおける実験では、T1R2/T1R3 活性化剤である sucralose の 150 分間の灌流後に 30 分間の休憩を挟みグルコース吸収および血中 GLP-1 濃度を測定したところ、生食を灌流した対照群との間に差はなかった<sup>18)</sup>。従って、十二指腸においても SGLT1 を介するグルコース吸収が存在するものの、その調節機構は空腸とは異なるものと思われる。センサー機能重視の十二指腸と吸収機能重視の空・回腸とは栄養素受容体の発現および局在の制御が異なることが示唆される。

### アミノ酸・蛋白質・うま味

消化管上皮細胞は、オリゴペプチドまたはアミノ酸を吸収する。遊離アミノ酸を感知する T1R1/T1R3, mGluR1, mGluR4, CaSR, および消化蛋白ペプトンを感知する LPA5 (GPR93/92) が消化管に発現している。出汁のうま味物質として同定された L-グルタミン酸は必須アミノ酸ではないが、食品中に最も多く存在するアミノ酸の一つであり、ヒトの味覚における閾値は 2 mM 程度である。うま味受容体であるヒト T1R1/T1R3 ヘテロダイマーを発現させた HEK 細胞の L-グルタミン酸に対する EC<sub>50</sub> は 3 mM であるが、0.2 mM のイノシン酸存在下では 30 倍も低下する<sup>9)</sup>。また、ラット十二指腸管腔に L-グルタミン酸やアスパラギン酸を灌流すると重炭酸分泌が誘発され、イノシン酸の併用投与によって増強される<sup>19)20)</sup>。つまり、出汁のうま味相乗効果として知られていた現象が分子レベルで裏付けられ、味細胞と同じ受容体を発現する腸粘膜においても証明されたと言える。アミノ酸輸送体はこれまでに 60 近い分子が同定されており、側鎖の違いにより性質の異なるアミノ酸をそれぞれ輸送する。小腸でアミノ酸吸収に関与する輸送体は、ASCT2 (SLC1A5), B<sup>0</sup>AT1

(SLC6A19), EAAC1 (SLC1A1), IMINO (SLC6A20), PAT1 (SLC36A1) が管腔側膜で、TAT1 (SLC16A10), <sup>+</sup>LAT2 (SLC3A2), GLT-1 (SLC1A2) が基底側膜上で機能していると考えられている<sup>21)</sup>。管腔側膜の PepT1 は様々なジペプチドおよびトリペプチドを H<sup>+</sup> と共輸送するが、アミノ酸は輸送しない。PepT1 発現は、管腔内 L-グルタミン酸、フェニルアラニン、アルギニン、およびリジンによって促進される<sup>22)</sup>。Mace らは、L-グルタミン酸によって PepT1 の管腔側膜への移行が促進される際に GLUT2 が相反的に膜から離れること、また反対に、高濃度グルコースによって GLUT2 が動員される際には PepT1 が管腔側膜から離れることを見出し、両者は細胞内 PKC によって逆の制御を受けていることを示した<sup>23)</sup>。輸送体の膜上への動員に伴い、PepT1 によるジペプチド吸収および GLUT2 によるグルコース吸収速度は空腸ループの灌流液を切り替えた 5 分以内に変化し始め、15 分後にはピークに達する。管腔内栄養素の組成に合わせて輸送体を素早く無駄なく入れ替え、栄養を効率よく吸収する戦略だと考えられる。

低カロリー甘味料がグルコース輸送体の発現を増加させ総カロリー吸収量を増加させる現象は、離乳期ブタの栄養改善に利用されている<sup>24)</sup>。また、L-グルタミン酸は中心静脈栄養マウスにおける絨毛萎縮を予防する<sup>25)</sup>。これらは、腸管における T1R 活性化が栄養吸収を促進し肥満を助長する一方、高齢者や拒食症、短腸症候群や抗がん剤治療患者における低栄養の改善に応用できる可能性を示している。

### 脂肪酸・脂質・‘油脂味’

中性脂肪トリグリセリドは、2 個の脂肪酸とモノグリセリドに分解され上皮細胞に吸収された後、細胞内でキロミクロンに取り込まれ、リンパ管へ輸送される。脂肪酸の受容と輸送機序は、炭素数によって異なる。炭素数 13 以上の長鎖脂肪酸は Free fatty acid receptor 1 (FFA1), FFA4, Fatty acid translocase (FAT)/CD36 のリガンドである。口腔内リパーゼによって遊離し

た長鎖脂肪酸を味細胞の FAT/CD36 および FFA4 が油脂味として感知することが示唆されている<sup>26)</sup>。炭素数 16, 18, 20 の脂肪酸が動物脂肪中に最も普遍的に存在しており、その中でも生理活性物質の合成に必要な n-3 系および n-6 系不飽和脂肪酸は必須脂肪酸とみなされている。また、脂質のエネルギー係数が三大栄養素の中で最も大きいことから、生体が積極的にエネルギーを獲得するために油脂味を好ましいものとして感知することは理に適っていると思われる。日本人は FAT/CD36 遺伝子の変異・欠損を持つ割合が白人よりも高く、FAT/CD36 欠損者は組織への脂肪酸およびコレステロール取り込みに支障をきたすことから、この分子のメタボリック症候群への関与が示唆されている<sup>27)</sup>。FAT/CD36 は上部小腸絨毛の管腔側膜に発現が高く、食餌中の脂質によって発現が上がる<sup>28)</sup>。しかし、FAT/CD36 を欠損させたマウスは、摂食後 6 時間のコレステロール吸収量が正常マウスに比べて低いものの、脂肪酸およびコレステロールの総吸収量には違いがなかった<sup>29)</sup>。FAT/CD36 欠損マウスでは管腔内脂肪酸による Secretin および CCK 分泌が阻害される<sup>30)</sup> ことから、脂肪感知には関与しているらしいが腸上皮細胞において脂肪酸の主要な輸送機構かどうかは不明である。他の輸送体候補として、Fatty acid transport protein (FTP) ファミリーのうち FTP4 のみが小腸に高発現し、HEK 細胞発現系では炭素数 10 以上の脂肪酸を輸送することが示された<sup>31)</sup>。しかし、FTP4 欠損マウスの実験からは脂肪酸吸収への寄与が認められなかった<sup>32)</sup> ことから、長鎖脂肪酸吸収を担う上皮細胞膜の輸送体は今のところ同定されたとは言えず、おそらく複数の経路が相補的・代償的に関与していると考えられる。

炭素数 12 以下の中鎖および短鎖脂肪酸を含む脂肪は、ヤシ油や乳製品などに含まれている。これらは、キロミクロンおよびリンパ管を經由せず、直接門脈へ輸送されるため長鎖脂肪酸よりも速やかに代謝される。炭素数 2~4 の短鎖脂肪酸は水溶性で揮発性脂肪酸とも呼ばれ、FFA2 および FFA3 を活性化する。炭素数 3

以下の短鎖脂肪酸は天然の脂肪には含まれず、発酵食品中に遊離脂肪酸またはエステルとして存在する。酢酸、プロピオン酸、酪酸は腸内細菌の最終産物であり、大腸内あるいは反芻動物の胃内で合計 100 mM にも達し、これらの組織で吸収機構の研究が進んだ。上皮細胞の管腔側膜では Na<sup>+</sup>-モノカルボン酸共輸送体である SMCT1 または SMCT2 を、基底側膜では pH 感受性の MCT1 を介して上皮細胞を通過する<sup>33)</sup>。ヒトの口腔内細菌も短鎖脂肪酸を産生するため、一晩絶食した後の十二指腸液中にも 0.55 mM の酢酸、0.05 mM のプロピオン酸、0.01 mM の酪酸が検出され、唾液中にはそれぞれ約十倍の濃度が含まれる<sup>34)</sup>。また、市販の食酢は 4~5% の酢酸であるから約 800 mM、つまり酢の物やドレッシング、すし飯にも数十 mM の酢酸が含まれ、我々の口に入ることになる。さらに、胃排出機能を評価する際に用いる<sup>13</sup>C-酢酸が経口摂取 10 分後には<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> に代謝され呼気中で検出されることから、十二指腸において迅速な酢酸吸収が起こることが予想される。ヒト FFA2 および FFA3 は 0.1~1 mM の酢酸で活性化され、SMCT1 の酢酸に対する Km 値は 2.5 mM であるので、十二指腸でもこれらの受容体・輸送体が存在する意義があると考えられる。我々は、免疫組織染色によりラット十二指腸の腸内分泌細胞に FFA2 および FFA3 が、それぞれ 5-HT および GLP-1/GLP-2 と共発現していることを見出した。また、ラット十二指腸ループに短鎖脂肪酸を灌流すると、血中 GLP-2 濃度が増加し重炭酸分泌が促進される。一方、FFA2 作動薬を灌流すると、ACh および 5-HT を介して重炭酸分泌が促進されるが血中 GLP-2 濃度は変化しないことから、FFA2 および FFA3 が各々の経路で十二指腸の粘膜防御応答を惹起することが明らかとなった<sup>35)</sup>。さらに、酢酸による重炭酸分泌は MCT 阻害剤によっても抑制され、Ussing chamber に装着した十二指腸粘膜標本においては、管腔側 Na<sup>+</sup> および基底側膜 Na-K-ATPase 依存的な短鎖脂肪酸の吸収電位が観察された<sup>36)</sup>。以上の結果は、ラット十二指腸絨毛の管腔側膜に SMCT1 が、基底側膜に MCT1 お

よび MCT4 が局在している免疫染色の所見と一致し、十二指腸の栄養素受容-粘膜防御連関における短鎖脂肪酸の重要性を示したと言える(図2)。

## コレステロール

コレステロールはキロミクロンの構成成分として脂質輸送に貢献し、ホルモン合成の基質としても重要な脂質である。摂取量と必要量に応じて生合成と排出が調節されるため必須栄養素ではなく、日本人の栄養摂取基準で以前は設定されていた上限(目標量)が2015年版では削除された。これまではコレステロール排出は胆汁分泌が唯一の経路だと考えられていたが、胆嚢摘出患者あるいは胆管ドレーンを施した実験動物においても糞便中への非食事由来ステロールが排出される。上部小腸の上皮細胞は食物中のコレステロールを吸収するだけでなく、管腔へ排出する機構も備えており、腸上皮コレステロール流出 Transintestinal cholesterol efflux (TICE) が体内のコレステロール代謝調節に大きく貢献していると考えられている<sup>37)</sup>。吸収と排出は、上皮細胞の異なる輸送体によって行われ

る。Niemann-Pick C1 Like Protein 1 (NPC1L1) は管腔から上皮細胞へ、Abca1 は細胞内から血漿へコレステロールを輸送し、管腔側膜の Abcg5/Abcg8 ヘテロダイマーが上皮細胞から管腔へコレステロールを排出すると考えられている。マウスに無コレステロール高脂肪食を2週間以上与えると、これら全ての輸送体の mRNA 発現量が減少する。また、炭素数18~22の長鎖脂肪酸を経口投与後6時間で同様の mRNA 変動が見られることから、食餌中の脂肪酸がコレステロール合成および輸送体の発現を数時間単位で調節していることが示唆される<sup>38)</sup>。この輸送体発現の調節に LXR は関与していないとされ、他の調節因子の探索が行われている。Ussing chamber に小腸標本を装着し、管腔側にコレステロールアクセプターを入れておくと、血管側に投与した LDL や HDL からコレステロールが管腔側へ排出される。この積極的なコレステロール排出はヒト小腸標本でも報告されており、TICE を ex vivo で評価する実験系として期待されている。Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 欠損マウスにおける TICE は野生型マウスの約2倍であり、PCSK9 の静脈

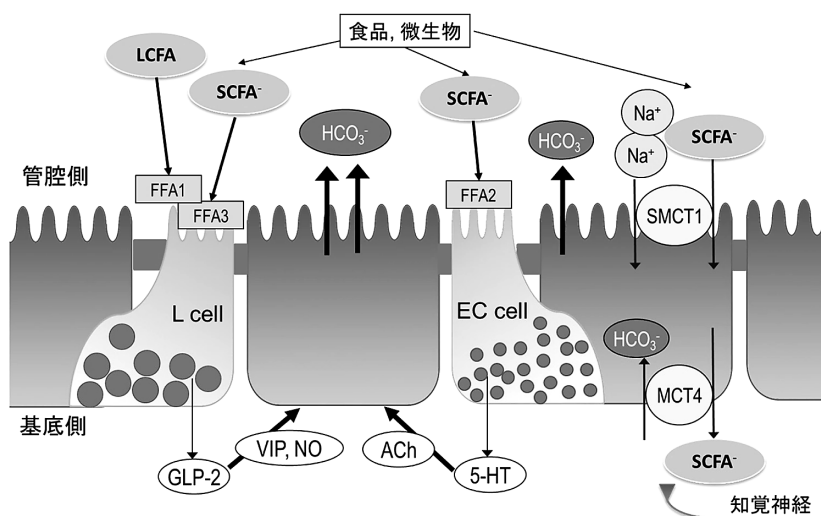


図2 十二指腸における受容体および輸送体を介した短鎖脂肪酸の感知・重炭酸分泌応答の模式図

投与によっても TICE が増加する。また、この応答は LDL 受容体欠損マウスでは起こらないことから、PCSK9 および LDL 受容体が TICE 調節因子の一つであると考えられている<sup>39)</sup>。上部小腸で排出されたコレステロールが下部消化管において脂質吸収と共に再吸収される割合は不明であるが、管腔内コレステロールにも腸内細菌に対する何らかの影響があるかもしれない。

### カルシウム・マグネシウム

食品成分表に記載されている牛乳中のカルシウムとマグネシウム量を単純に濃度に直すと約 30 mM と 4 mM になる。胃がつくる強酸環境は  $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{Mg}^{2+}$  を食物から遊離させるため、十二指腸内の両イオン濃度は高いと考えられる。どちらも 2 価のイオンとして細胞間経路より吸収されると考えられているが、上皮細胞の特異的な輸送体も同定されている。従来、Ca の主な吸収部位は回腸であるとされていたが、近年、十二指腸に Ca 吸収を担う分子が揃って発現していることが明らかとなった。十二指腸における Ca 吸収は、管腔側膜の TRPV5 (ECaC1) および TRPV6 (CaT1)、基底側膜の Ca-ATPase (AMCA1b) を介している。上皮細胞内ではビタミン D により発現量が調節されている Calbindin- $\text{D}_{9k}$  (CaBP) と結合し、この発現量と Ca 吸収速度には正の相関がある<sup>4)</sup>。ヒト食道から直腸までの消化管各部における mRNA 量を比較した報告では、Calbindin- $\text{D}_{9k}$  発現は十二指腸に限局していた<sup>40)</sup>。通常細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は nM レベルに厳密に制御されている。従って、Calbindin- $\text{D}_{9k}$  の高発現は細胞内の遊離  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増加させずに  $\text{Ca}^{2+}$  を輸送する手段であり、十二指腸における Ca 吸収の重要性がうかがえる。また、Calcium sensing receptor (CaSR) が上皮細胞基底膜に発現し、CaSR 活性化が重炭酸分泌を促進することから<sup>19)</sup>、Ca 吸収時にも粘膜防御機構が同時に働くようである。下部小腸では TRPV5/V6 の発現がほとんどなく、膜電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  v1.3 チャンネルを介して Ca を取り込むこと、この吸収は GLUT2 を介したグルコース吸収に連動していることが示唆されている<sup>41)</sup>。ま

た、L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル阻害剤によって Ca のみならずグルコース吸収も抑制されるため、降圧目的で服薬される Ca 拮抗薬による下痢の一因なのかもしれない。

一方、Mg は管腔側膜の TRPM6 および TRPM7、基底側膜の CNNM4 によって輸送されると考えられている。TRPM6 および CNNM4 の発現は十二指腸にはほとんどなく、回腸と大腸における発現が高い<sup>40)</sup>。マウスの胃または盲腸のカテテルから  $^{45}\text{Ca}$  および  $^{25}\text{Mg}$  を投与し吸収量を測定すると、Ca は 0.1~44 mM で小腸における吸収量が多く、Mg は 1.6 または 10 mM では大腸における吸収量が多いものの、44 mM では小腸における吸収量が回腸を上回った。この結果から、管腔内濃度が低い時には経細胞輸送体の発現分布と吸収の部位差が一致し、濃度が高いときには細胞間経路が優位になると考えられる<sup>40)</sup>。

なお、鉄イオン  $\text{Fe}^{2+}$  やヨウ素イオン  $\text{I}^{-}$  の吸収も主たる場は十二指腸である。その他のミネラルや微量栄養素の感知、輸送機構については本稿では扱わないが、欠乏や過剰が疾患に直結するだけに、興味深い分野でもある。

### 水

水チャンネルであるアクアポリンファミリーは、ヒトにおいて AQP0~11 の 12 個が同定された。各サブタイプの発現には消化管部位による違いと動物種による違いが報告されており、複数の AQP が代償的に機能していると考えられる。ヒト小腸上皮細胞には AQP3, 4, 7, 9, 10, 11 が見出されているが、細胞内局在および各々の貢献度は議論中である。AQP5 は唾液腺および十二指腸腺に特異的に発現し、水分泌に関与していると考えられている<sup>42/43)</sup>。

水吸収は  $\text{Na}^{+}$  およびグルコース吸収に伴って起こるため、SGLT1 を水分子が直接通過することも提唱されている<sup>44)</sup>。また、水吸収に十分な量の  $\text{Na}^{+}$  を管腔へ供給するために Claudin15 による細胞間経路の形成が必要であることが遺伝子改変マウスの実験から示唆された<sup>45)</sup>。ペプトンやリン脂質を感知する GPCR の一つ、

LPA5の活性化が上皮細胞のNHE3を管腔側膜へ移行させ、回腸での水吸収を促進することが報告された。マウスの実験ではLPA5活性化が、コレラトキシンにより40%低下した水吸収を正常レベルまで回復させることから、下痢の治療に役立つことが期待される<sup>46)</sup>。

### 腸内分泌細胞の役割

管腔内の栄養素は、腸内分泌細胞を刺激し種々の腸ホルモンを放出させることで消化吸収および代謝を促進する。ラットにおいて、成分栄養剤によって分泌されたGLP-1、および吸収されたグルコース濃度は門脈血中に比べ腸間膜リンパ液中で5倍以上高い<sup>47)</sup>。ペプチダーゼ活性の低いリンパ液循環は、腸ホルモンの遠隔臓器における作用の一翼を担っている可能性がある。Poolらは、栄養素受容体を発現する外来性の知覚神経線維がリンパ管内を走行し、取り込まれた栄養素および腸ホルモンの情報を中枢へ伝えているという“neurolymphocrine”システムを提唱している<sup>48)</sup>。

腸ホルモンは約20種類が同定されており、胃から直腸までの消化管粘膜に散在する腸内分泌細胞は、消化管部位によって産生するホルモンおよび分布密度が異なる。同じホルモンを産生する細胞であっても、小腸から単離した細胞と大腸から単離した細胞では異なる転写調節因子が発現しており、発現する栄養素受容体も異なっている<sup>49)50)</sup>。また少なくとも小腸では、1つの腸内分泌細胞が、これまでI, K, L, S, EC細胞で分担されていると考えられてきた数種類のホルモンを産生し<sup>51)</sup>、十二指腸では5-HTおよびCCKを両方含む細胞が、片方しか含まない細胞よりも多い<sup>52)</sup>。以上の事から、管腔内栄養素の感知および応答において消化管部位により役割が分担されていると考えられる。Neurogenin-3という神経内分泌細胞の分化に必須な転写調節因子は、腸内分泌細胞の分化も制御している。腸上皮細胞のNeurogenin-3発現を組織特異的に失くすと、全てのgut hormone産生細胞が分化しなくなる。そのような遺伝子改変マウスにおいては、腸内容物の輸送速度が

野生型マウスに比べて速く、小腸絨毛は短く、上皮細胞膜上の消化酵素や輸送体の発現があるにもかかわらず栄養不良を呈す<sup>53)</sup>。重篤な先天性の下痢と吸収不良のために中心静脈栄養に頼っている小児患者にもNeurogenin-3遺伝子に変異があることが見出されている<sup>54)</sup>。

管腔内の脂質やグルコースによって活性化されるGIP産生細胞は、十二指腸に集中している。GIP受容体を欠損したマウスは高脂肪食を長期間与えても脂肪の蓄積が起こらず、インスリン抵抗性を示さない<sup>55)</sup>。全身の栄養管理は腸上皮細胞の1%を占める腸内分泌細胞が担っていると言える。とくに十二指腸における栄養素感知と腸内分泌の仕組みは、食事での栄養素を効率よく最大限に取り込むために発達したもので、現在の飽食の環境には適していないのかもしれない。昨今の肥満手術bariatric surgeryによる十二指腸スキップが、肥満の改善に有効であることが、この仮説を支持している。また、十二指腸における栄養素受容体活性化を介した分泌増加は、同時に流入する胃酸に対する粘膜防御だけでなく、その後の消化吸収の促進にも役立っていると思われる。つまり、「吸収のための分泌」を担っていると言えるだろう。

### おわりに

三大栄養素または三大エネルギー源（糖質、蛋白質、脂質）を味覚受容体で見分けると、甘味、うま味、油脂味（議論中）のもとであり、その他の酸味、塩味、苦味を呈する物質は経験的に無害な濃度であれば三大栄養素に風味（あるいは食べる楽し味）を添える一方、高濃度では危険を告げる物質だと考えられる。栄養素を輸送体から見ると、六炭糖、アミノ酸・オリゴペプチド、長鎖脂肪酸、コレステロール、モノカルボン酸は、それぞれに特異的な輸送体の基質であり、受容体の活性化によって輸送体の発現量および局在は短時間で変動する。栄養素受容体による吸収の調節機構には、必要のないものは作らない生体の巧みさが表れており、これらの仕組みは低栄養・過栄養状態の是正に利用できる可能性があるだろう。



開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 植田. 市販味噌のタンパク質・水分・食塩含量および遊離アミノ酸量について. 帯広大谷短期大学紀要 1998; 33: 49-55.
- 2) 柴田, 渡邊, 安原. 組合せ材料(かつお節, 煮干し, 昆布)による和風煮だし汁の呈味成分と食味との関係. 日本調理科学会誌 2008; 41: 304-312.
- 3) Quon MG, Mena I, Valenzuela JE. Abnormalities in the duodenal transit and motility in duodenal ulcer patients: studies with a new isotopic technique. Gut 1989; 30: 579-585.
- 4) Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. J Cell Biochem. 2003; 88: 387-393.
- 5) Sjolund K, Sanden R, Hakanson H, Sundler F. Endocrine cells in human intestine: An immunocytochemical study. Gastroenterology 1983; 85: 1120-1130.
- 6) Powley TL, Spaulding RA, Haglof SA. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. J Comp Neurol 2011; 519: 644-60.
- 7) Akiba Y, Kaunitz JD. Duodenal luminal Chemosensing; acid, ATP and nutrients. Curr Pharm Des 2014; 20: 2760-2765.
- 8) Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 4692-4696.
- 9) Yoshikawa T, Inoue R, Matsumoto M, Yajima T, Ushida K, Iwanaga T. Comparative expression of hexose transporters (SGLT1, GLUT1, GLUT2 and GLUT5) throughout the mouse gastrointestinal tract. Histochem Cell Biol 2011; 135: 183-194.
- 10) Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter 1. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 15075-15080.
- 11) Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. Am J Physiol 1997; 273: R1965-R1971.
- 12) Kokrashvili Z, Mosinger B, Margolskee RF. Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones. Am J Clin Nutr 2009; 90: 822S-825S.
- 13) Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300: C14-C21.
- 14) Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. Biochem J 2000; 350: 155-162.
- 15) Helliwell PA, Kellett GL. The active and passive components of glucose absorption in rat jejunum under low and high perfusion stress. J Physiol 2002; 544: 579-589.
- 16) Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. J Physiol 2007; 582: 379-392.
- 17) Inagaki E, Natori Y, Ohgishi Y, Hayashi H, Suzuki Y. Segmental difference of mucosal damage along the length of mouse small intestine in an Ussing chamber. J Nutr Sci Vitaminol 2005; 51: 406-412.
- 18) Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. Br J Nutr 2010; 104: 803-806.
- 19) Akiba Y, Watanabe C, Mizumori M, Kaunitz JD. Luminal L-glutamate enhances duodenal mucosal defense mechanisms via multiple glutamate receptors in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 297: G781-791.
- 20) Wang JH, Inoue T, Higashiyama M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD, Akiba Y. Umami receptor activation increases duodenal bicarbonate secretion via glucagon-like peptide-2 release in rats. J Pharmacol Exp Ther 2011; 339: 464-473.
- 21) 永森, 金井. アミノ酸の吸収の仕組み. 鳥居, 門脇 監修. アミノ酸科学の最前線. 東京: シーエムシー出版, 2014; 71-78.
- 22) Shiraga T, Miyamoto K, Tanaka H, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, Tamai I, Tsuji A, Takeda E. Cellular and molecular mechanisms of dietary regulation on rat intestinal H<sup>+</sup>/peptide transporter PrpT1. Gastroenterology 1999; 116: 354-362.

- 23) Mace OJ, Lister N, Morgan E, Shepherd E, Affleck J, Helliwell P, Bronk JR, Kellett GL, Meredith D, Boyd R, Pieri M, Bailey PD, Pettcrew R, Foley D. An energy supply network of nutrient absorption coordinated by calcium and T1R taste receptors in rat small intestine. *J Physiol* 2009; 587: 195-210.
- 24) Shirazi-Beechey SP, Bravo D. Nutrient sensing and signalling in the gastrointestinal tract. *Br J Nutr* 2014; 111: S1-2.
- 25) Xiao W, Feng Y, Holst JJ, Hartmann B, Yang H, Teitelbaum DH. Glutamate prevents intestinal atrophy via luminal nutrient sensing in a mouse model of total parenteral nutrition. *FASEB J* 2014; 28: 2073-2087.
- 26) Abdoul-Azize S, Selvakumar S, Sadou H, Besnard P, Khan NA.  $Ca^{2+}$  signaling in taste bud cells and spontaneous preference for fat: Unresolved roles of CD36 and GPR120. *Biochimie* 2014; 96: 8-13.
- 27) Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y, Janabi M, Yamashita S, Matsuzawa Y. Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 136-141.
- 28) Poirier H, Degrace P, Niot I, Bernard A, Besnard P. Localization and regulation of the putative membrane fatty-acid transporter (FAT) in the small intestine. *Eur J Biochem* 1996; 238: 368-373.
- 29) Nauli AM, Nassir F, Zheng S, Yang Q, Lo CM, Vonlehmden SB, Lee D, Jandacek RJ, Abumrad NA, Tso P. CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine. *Gastroenterology* 2006; 131: 1197-1207.
- 30) Sundaresan S, Shahid R, Riehl TE, Chandra R, Nassir F, Stenson WF, Liddle RA, Abumrad NA. CD36-dependent signaling mediates fatty acid-induced gut release of secretin and cholecystokinin. *FASEB J* 2013; 27: 1191-202.
- 31) Stahl A, Hirsch DJ, Gimeno RE, Punreddy S, Ge P, Watson N, Patel S, Kotler, Raimondi A, Tartaglia LA, Lodish HF. Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. *Molecular Cell* 1999; 4: 299-308.
- 32) Shim J, Moulson CL, Newberry EP, Lin MH, Xie Y, Kennedy SM, Miner JH, Davidson NO. Fatty acid transport protein 4 is dispensable for intestinal lipid absorption in mice. *J Lipid Res* 2009; 50: 491-500.
- 33) Iwanaga T, Takebe K, Kato I, Karaki S, Kuwahara A. Cellular expression of monocarboxylate transporters (MCT) in the digestive tract of the mouse, rat, and humans, with special reference to slc5a8. *Biomed Res* 2006; 27: 243-54.
- 34) Høverstad T, Bjørneklett A, Midtvedt T, Fausa O, Bøhmer T. Short-chain fatty acids in the proximal gastrointestinal tract of healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 1053-8.
- 35) Akiba Y, Inoue T, Kaji I, Higashiyama M, Narimatsu K, Iwamoto K, Watanabe M, Guth PH, Engel E, Kuwahara A, Kaunitz JD. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol* 2015; 593: 585-599.
- 36) Kaji I, Iwanaga T, Watanabe M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD, Akiba Y. SCFA transport in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G188-G197.
- 37) Van der Velde AE, Brufau G, Groen AK. Transintestinal cholesterol efflux. *Curr Opin Lipid* 2010; 21: 167-171.
- 38) De Vogel-van den Bosch HM, de Wit NJ, Hooiveld GJ, Vermeulen H, van der Veen JN, Houten SM, Kuipers F, Müller M, van der Meer R. A cholesterol-free, high-fat diet suppresses gene expression of cholesterol transporters in murine small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1171-1180.
- 39) Le May C, Berger JM, Lespine A, Pillot B, Prieur X, Letessier E, Hussain MM, Collet X, Cariou B, Costet P. Transintestinal cholesterol excretion is an active metabolic process modulated by PCSK9 and statin involving ABCB1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1484-1493.
- 40) Lameris AL, Nevalainen PI, Reijnen D, Simons E, Eygensteyn J, Monnens L, Bindels RJ, Hoenderop JG. Segmental transport of  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  along the gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G206-G216.
- 41) Morgan EL, Mace OJ, Affleck J, Kellett GL. Apical GLUT2 and Cav1.3: regulation of rat intestinal glucose and calcium absorption. *J Physiol* 2007; 580: 593-604.
- 42) Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, Aoki T, Hagiwara H, Takata K. Aquaporins in the digestive system. *Med Electron Microsc* 2004; 37: 71-80.
- 43) Laforenza U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract. *Mol Aspects Med* 2012; 33: 642-650.
- 44) Wright EM, Loo DD. Coupling between  $Na^{+}$ , sugar, and water transport across the intestine. *Annals NY Acad Sci* 2000; 54-66.

- 45) Tamura A, Hayashi H, Imasato M, Yamazaki Y, Hagiwara A, Wada M, Noda T, Watanabe M, Suzuki Y, Tsukita S. Loss of claudin-15, but not claudin-2, causes Na<sup>+</sup> deficiency and glucose malabsorption in mouse small intestine. *Gastroenterology* 2011; 140: 913-923.
- 46) Lin S, Yeruva S, He P, Singh AK, Zhang H, Chen M, Lamprecht G, De Jonge HR, Tse M, Donowitz M, Hogema BM, Chun J, Seidler U, Yun CC. Lysophosphatidic acid stimulates the intestinal brush border Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 and fluid absorption via LPA5 and NHERF2. *Gastroenterology* 2010; 138: 649-658.
- 47) D'Alessio D, Lu W, Sun W, Zheng S, Yang Q, Seeley R, Woods SC, Tso P. Fasting and postprandial concentrations of GLP-1 in intestinal lymph and portal plasma: evidence for selective release of GLP-1 in the lymph system. *Am J Physiol Regul Comp Physiol* 2007; 293: R2163-R2169.
- 48) Pool DP, Lee M, Tso P, Bunnett NW, Yo SJ, Liew T, Shiu A, Wang J, Nomura DK, Aponte GW. Feeding-dependent activation of enteric cells and sensory neurons by lymphatic fluid: evidence for a neurolymphocrine system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G686-G698.
- 49) Habib AM, Richards P, Cairns LS, Rogers GJ, Bannon CA, Parker HE, Morley TC, Yeo GS, Reimann F, Gribble FM. Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry. *Endocrinol* 2012; 153: 3054-3065.
- 50) Li Y, Kokrashvili Z, Mosinger B, Margolskee RF. Gustducin couples fatty acid receptors to GLP-1 release in colon. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E651-60.
- 51) Egerod KL, Engelstoft MS, Grunddal MK, Nohr MK, Secher A, Sakata I, Pedersen J, Windelov JA, Fuchtbauer E, Olsen J, Sundler F, Christensen JP, Wierup N, Olsen JV, Holst JJ, Zigman JM, Poulsen SS, Schwartz TW. A major lineage of enteroendocrine cells coexpress CCK, secretin, GIP, GLP-1, PYY, and neurotensin but not somatostatin. *Endocrinol* 2012; 153: 5782-5795.
- 52) Cho H, Callaghan B, Bron R, Bravo DM, Furness JB. Identification of enteroendocrine cells that express TRPA1 channels in the mouse intestine. *Cell Tissue Res*. 2014; 356: 77-82.
- 53) Mellitzer G, Beucher A, Lobstein V, Michel P, Robine S, Kedinger M, Gradwohl G. Loss of enteroendocrine cells in mice alters lipid absorption and glucose homeostasis and impairs postnatal survival. *J Clin Invest* 2010; 120: 1708-1721.
- 54) Wang J, Cortina G, Wu V, Tran R, Cho J, Tsai M, Bailey TJ, Jamrich M, Ament ME, Treem WR, Hill ID, Vargas JH, Gershman G, Farmer DG, Reyen L, Martin MG. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2006; 355: 270-280.
- 55) Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature Med* 2002; 8: 738-42.

## 著者プロフィール



加治 いずみ Izumi Kaji

所属・職：Brentwood Biomedical Research Institute/UCLA Medicine 博士研究員

略 歴：2007年3月 静岡県立大学食品栄養科学部 卒業・管理栄養士

2012年3月 静岡県立大学生生活健康科学研究科博士課程 修了

2012年4月 北海道大学大学院医学研究科・日本学術振興会 PD

2012年6月～2013年11月 UCLA Medicine, Visiting assistant researcher

2014年1月～現職

専門分野：腸粘膜における管腔内物質の受容・応答機構

最近興味があること：腸上皮直下の外來性知覚神経の役割；小腸絨毛の構造・機能を保持した ex vivo 実験系の開発

- 主な業績：1. Kaji I, Iwanaga T, Watanabe M, et al. SCFA transport in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G188-G197.
2. Akiba Y, Inoue T, Kaji I, et al. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol* 2015; 593: 585-599.
3. Kaji I, Karaki S, Kuwahara A. Taste sensing in the colon. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2766-74.
4. Kaji I, Akiba Y, Kaunitz JD. Digestive physiology of the pig symposium: involvement of gut chemosensing in the regulation of mucosal barrier function and defense mechanisms. *J Anim Sci* 2013; 91: 1957-62.

著者プロフィール



秋葉 保忠 Yasutada Akiba

所属・職：Adjunct Professor, Principal Investigator, CURE, Dept of Med, UCLA, West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center, Brentwood Biomedical Research Institute

略歴：1991年 慶應義塾大学医学部卒業  
 同 慶應義塾大学医学部内科学教室入局  
 1992年 慶應義塾大学大学院医学研究科（内科学：消化器内科）入学  
 1996年 慶應義塾大学大学院修了  
 同 慶應義塾大学医学部内科学専修医  
 1997～2000年 UCLA, Center for Ulcer Research and Education(CURE)留学  
 1999年 慶應義塾大学医学部内科学助手（消化器内科）  
 2000年 慶應義塾大学学位取得（博士，内科学）  
 2001年 慶應義塾大学助手（医学部内科学）  
 2003年～ Research Scientist, Brentwood Biomedical Research Institute, CURE/UCLA, West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center  
 2006年～ Principal Investigator, West LA VA Medical Center  
 2010年～ Adjunctive Associate Professor, Dept. of Med., UCLA  
 2014年～ Adjunctive Professor, Dept. of Med., UCLA

専門分野：上部消化管粘膜防御機構

最近興味があること：管腔内物質感知機構

- 主な業績：1. Akiba Y, Inoue T, Kaji I, Higashiyama M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol* 593(3): 585-99, 2015.
2. Akiba Y, Watanabe C, Mizumori M, Kaunitz JD. Luminal L-glutamate enhances duodenal mucosal defense mechanisms via multiple glutamate receptors in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 297: G781-G791, 2009.
3. Akiba Y, Mizumori M, Kuo M, Ham M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. CO<sub>2</sub> chemosensing in rat oesophagus. *Gut* 57: 1654-1664, 2008.
4. Akiba Y, Ghayouri S, Takeuchi T, Mizumori M, Guth PH, Engel E, Swenson ER, Kaunitz JD. Carbonic anhydrases and mucosal vanilloid receptors help mediate the hyperemic response to luminal CO<sub>2</sub> in rat duodenum. *Gastroenterology* 131: 142-152, 2006.
5. Akiba Y, Furukawa O, Guth PH, Engel E, Nastaskin I, Sassani P, Pushkin A, Kurtz I, Kaunitz JD. Cellular bicarbonate protects rat duodenal mucosa from acid-induced injury. *J Clin Invest* 108: 1807-1816, 2001.