



Tokyo Tech

平成 29 年 12 月 5 日

報道機関各位

東京工業大学広報・社会連携本部長  
岡田 清

## 体を外敵から守る化学感覚細胞のマスター因子を同定 —舌だけではない！全身の味細胞の機能解明へ—

### 【要点】

- 味細胞（化学感覚細胞）は、舌だけでなく体の様々な器官にも存在
- これら化学感覚細胞の産生に必須な転写因子（マスター因子）を同定
- 今後、舌だけでなく体中に分布する化学感覚細胞の機能解明が期待

### 【概要】

東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センターの廣田順二准教授、生命理工学院 生命理工学系の山下純平大学院生（日本学術振興会特別研究員）、米国モネル化学感覚研究所の松本一朗研究員らの研究グループは、生体の様々な器官に分布して生体防御反応に関与すると考えられている**化学感覚細胞** [用語 1] の**マスター因子** [用語 2] の同定に成功しました。

口腔内で苦味・甘味・旨味を感知する味細胞の産生に必須な転写因子 **Skn-1a**（別名 **Pou2f3**） [用語 3] を欠損したマウスで、体中の **Trpm5 陽性化学感覚細胞** [用語 4] が消失していることを見出しました。この発見は、**Skn-1a** がこれら化学感覚細胞のマスター因子であることを明らかにしたもので、謎に包まれた **Trpm5 陽性化学感覚細胞** の生理機能の解明にむけた重要な成果といえます。

私たちは**口腔内の味細胞** [用語 5] によって味物質を感知しています。近年、味細胞と形態が類似し、味覚に関連する遺伝子を発現する細胞が、気道や消化器官をはじめ体中の様々な器官で見つかってきました。これらの細胞は、共通して **Trpm5** と呼ばれるイオンチャネルを有し、そのほとんどが味覚受容体を発現していることから、**Trpm5 陽性化学感覚細胞**（以下、化学感覚細胞）と呼ばれています。一般に、苦味を呈する化学物質は毒物であることが多く、ヒトは苦味を舌で感じたときに、それを吐き出し、自分の身を守ることができます。興味深いことに、全身に分布する化学感覚細胞の多くは“苦味”の受容体を発現していることから、生体防御反応への関与の可能性が考えられています。

この成果は、現地時間 2017 年 12 月 7 日（日本時間 12 月 8 日午前 4 時）に米国のオンライン学術誌『**PLOS ONE**』（プロスワン）に掲載されます。

## ●研究の背景

生物は嗅覚や味覚といった感覚器官によって外部環境中の化学物質を感知し、生存に必要な行動をとります。例えば、苦味を呈する化学物質は毒物であることが多く、動物は苦味を舌で感じたときに、それを吐き出すことで自分の身を守ります。近年、体の様々な部位に化学物質を感知する細胞が存在することがわかってきました。これら一連の細胞は、共通して Trpm5 と呼ばれるイオンチャネルを発現し、その多くは味覚受容体を有していることから、Trpm5 陽性化学感覚細胞と呼ばれています。

最近の研究によって、気道に存在する化学感覚細胞は、侵入してきた有害物質を苦味受容体によって検出し、有害物質から体を守る反射応答を引き起こすことがわかりました。さらに小腸の化学感覚細胞は寄生虫感染を、尿道では細菌感染を感知し、生体防御反応を誘導することが明らかになっています。このように Trpm5 陽性化学感覚細胞は、生体防御反応において重要な役割を担っていると考えられていますが、これらの化学感覚細胞ができるメカニズムは明らかになっていませんでした。

## ●研究の経緯

2011年に米国モネル化学感覚研究所の松本研究員らの研究によって、口腔内で苦味・甘味・旨味を感知する味細胞の産生には転写因子 Skn-1a が必須であることが明らかになりました。マウスの様々な器官に存在する Trpm5 陽性化学感覚細胞は、細胞の頂点に微絨毛を有し、Trpm5 などの味覚関連分子を発現しており、味細胞との共通性を有します。そこで廣田准教授と松本研究員らの共同研究グループは、口腔外に存在する Trpm5 陽性化学感覚細胞における転写因子 Skn-1a の機能解析を開始し、2013年に呼吸上皮で、2014年に嗅上皮で Trpm5 陽性細胞の産生に Skn-1a が必須であることを明らかにしました。

## ●研究成果

これまでの研究から、転写因子 Skn-1a が味細胞を含む全身の Trpm5 陽性化学感覚細胞の産生に必須なマスター因子として機能している可能性が考えられました。この仮説を検証するために、同研究グループは Trpm5 陽性化学感覚細胞の存在が報告された体中の器官を網羅的に解析しました。まず Skn-1a が Trpm5 陽性細胞に発現しているかどうかを解析しました。その結果、解析したすべての器官（気道、胃、小腸、大腸、耳管、尿道、胸腺、腭管）において Skn-1a が Trpm5 陽性細胞に発現していることがわかりました。

次に Trpm5 陽性細胞における Skn-1a の機能を明らかにするために、Skn-1a の機能が欠失したマウス（Skn-1a ノックアウトマウス）の解析をおこないました。Skn-1a ノックアウトマウスでは、解析したすべての器官において Trpm5 の発現が消失していただけでなく、Trpm5 陽性化学感覚細胞のマーカーである味覚関連遺伝子の発現も消失していました（図1）。以上の結果から、Skn-1a がマウスの Trpm5 陽性化学感覚細胞のマスター因子であることが明らかになりました。

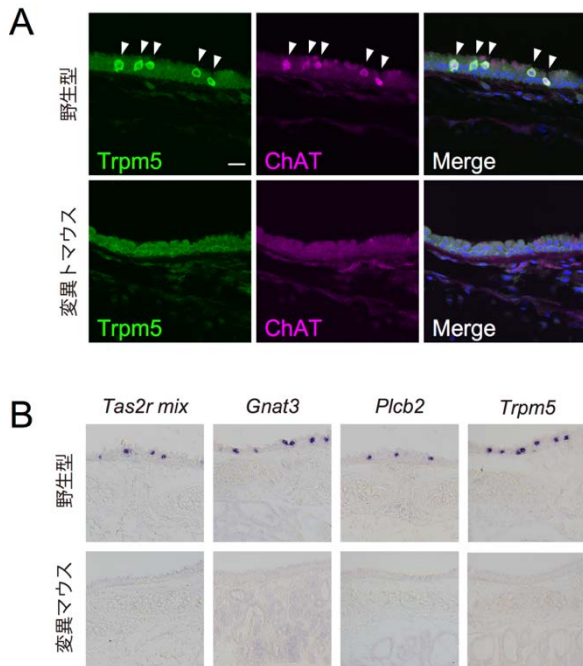


図1 Skn-1a ノックアウトマウスの気管では Trpm5 陽性化学感覚細胞が消失した。

A. 野生型(上段)では、Trpm5 とか化学感覚細胞マーカーの ChAT が同じ細胞で発現していたが(矢尻)、Skn-1a ノックアウトマウス(変異マウス)では、これらの発現は認められなかった。

B. 気管の Trpm5 陽性化学感覚細胞には、味覚に必要な遺伝子 (Tas2r: 苦味受容体、Gnat3, Plcb2, Trpm5: 味覚情報伝達分子) が発現していた(上段: 野生型)。Skn-1a ノックアウトマウス(下段: 変異マウス)では、これら味覚関連分子の発現が消失していた。

## ●今後の展開

Skn-1a が Trpm5 陽性化学感覚細胞のマスター因子であることが明らかとなり、Trpm5 陽性化学感覚細胞の産生メカニズムに関する研究が飛躍的に進展することが期待されます。また、全身で Trpm5 陽性化学感覚細胞が消失する Skn-1a ノックアウトマウスは、各器官における化学感覚細胞の生理機能の全容を明らかにするための有用なモデル動物になると考えられます(図2)。さらに化学感覚細胞に発現する味覚受容体を同定すること

によって、細菌・寄生虫感染に対する生体防御反応のメカニズムの解明、そして感染症や喘息などの疾病の治療に向けた創薬研究への発展が見込まれます。

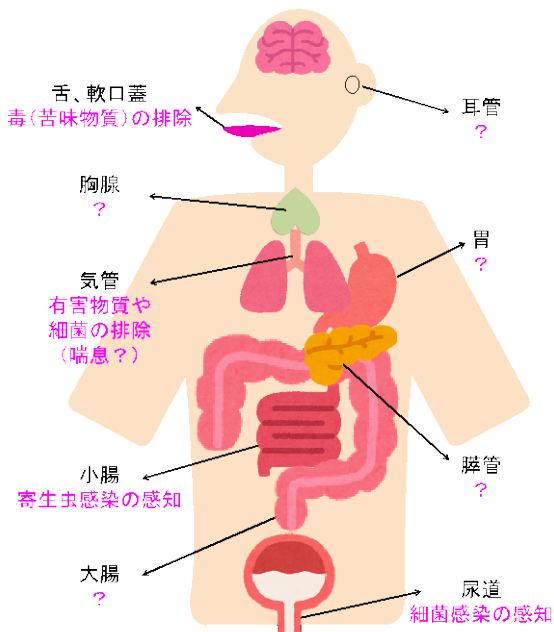


図2 Trpm5 陽性化学感覚細胞が分布する全身の器官と生体防御反応

舌や軟口蓋にある味細胞をはじめとした Trpm5 化学感覚細胞は、体中の各器官に存在する。これまでに Trpm5 化学感覚細胞が関与する生体防御反応を図中に記した。「？」マークは機能が未解明の器官である。Skn-1a ノックアウトマウスは、化学感覚細胞が関わる生体防御反応の全容解明のためのモデル動物になると考えられる。

## 【用語説明】

- [用語 1] **化学感覚細胞**：化学物質（匂い物質、味物質）による刺激を感知する細胞の総称。主に匂いと味の知覚に関与するが、近年、新たな化学感覚細胞が呼吸上皮、気管、消化器官、尿道などで見つかっている。これらの化学感覚細胞は、細菌や寄生虫の感染、炎症を感知し、生体防御反応に寄与すると考えられている。
- [用語 2] **マスター因子**：個体の発生や細胞産生において、他の一連の遺伝子を連鎖的に駆動させて、特定の形態を形成したり、特定の性質を持った細胞群をつくり出すために必須な転写因子。
- [用語 3] **Skn-1a**：マウス皮膚上皮に発現する POU 型転写因子として同定された。Skn-1a は味蕾の甘味・苦味・旨味細胞や呼吸上皮の化学感覚細胞の産生に必須な機能であることが報告されている。
- [用語 4] **Trpm5 陽性化学感覚細胞**：Trpm5 は甘味・苦味・旨味受容細胞において同定された、一価の陽イオンを選択的に透過させるカルシウム依存性のチャンネルである。甘味・苦味・旨味情報のシグナル伝達に必須の分子である。Trpm5 陽性化学感覚細胞はマウスの様々な器官に局在しており、Trpm5 のほかに共通して villin が発現している。甘味・苦味・うま味を感知する味細胞、呼吸上皮の孤立化学感覚細胞 (solitary chemosensory cells)、気管や尿道のブラッシュ細胞 (brush cells)、消化器官におけるタフト細胞 (tuft cells) などがある。
- [用語 5] **口腔内の味細胞**：味の基本五味（うま味、甘味、苦味、塩味、酸味）を感知する細胞群の総称。

## 【論文情報】

掲載誌： *PLOS ONE*

タイトル： Skn-1a/Pou2f3 functions as a master regulator to generate Trpm5-expressing chemosensory cells in mice

著者： Junpei Yamashita, Makoto Ohmoto, Tatsuya Yamaguchi, Ichiro Matsumoto, Junji Hirota

DOI： 10.1371/journal.pone.0189340

URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189340>

## 【研究グループメンバー】

東京工業大学 バイオ研究基盤支援総合センター / 生命理工学院 生命理工学系

廣田順二准教授

東京工業大学生命理工学院 生命理工学系

山下純平大学院生（日本学術振興会特別研究員）、山口達也大学院生

モネル化学感覚研究所

松本一朗研究員、應本真研究員

### **【研究サポート】**

本成果は主に、文部科学省（MEXT）/日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金、山崎香辛料振興財団、米国国立衛生研究所のサポートを受けて行われました。

### **【問い合わせ先】**

東京工業大学 バイオ研究基盤支援総合センター 生物実験分野

生命理工学院 生命理工学系

准教授 廣田 順二 （ヒロタ ジュンジ）

TEL: 045-924-5830

FAX: 045-924-5832

E-mail: [jhirota@bio.titech.ac.jp](mailto:jhirota@bio.titech.ac.jp)

### **【取材申し込み先】**

東京工業大学 広報・社会連携本部 広報・地域連携部門

TEL: 03-5734-2975

FAX: 03-5734-3661

E-mail: [media@jim.titech.ac.jp](mailto:media@jim.titech.ac.jp)