

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 嗅覚受容体のナチュラルリガンドの同定とその生物学的機能の解明

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

とうはらかずしげ
東原 和成

研究分野：生物科学

キーワード：嗅覚、匂い物質、受容体、リガンド、生理活性物質

【研究の背景・目的】

生物は、生態系の多様かつ複雑な匂い情報のなかから、仲間、敵、異性などの信号を正確にキャッチして、識別する能力をもつ。マウスにおいて、匂いは嗅上皮の嗅神経細胞に発現する嗅覚受容体によって感知される。マウスで嗅覚受容体は約千種類あるが、そのうち、10%に満たない受容体のリガンドしか見つかっていない。一方、嗅覚受容体遺伝子は、脳、精巣、脾臓、舌上皮、発生初期の心臓、筋肉など、鼻以外の組織でも発現していることが明らかにされている。なかでも、精巣と筋肉では嗅覚受容体が機能的に発現しており、それぞれ精子の走化性および筋細胞の凝集に関わっていることが示唆されているが、内在性のリガンドは不明である。

我々は、ここで、自然界で生活するマウスが嗅覚受容体で感知する匂い物質を「ナチュラルリガンド」と定義する。現在までの研究は、合成香料リガンドとの対応付けがほとんどであり、嗅覚受容体に対するナチュラルリガンドを同定したという報告はほとんど無い。本研究では、マウス嗅覚受容体のナチュラルリガンドを同定するために、組織や分泌腺の抽出液などクルードなサンプルから受容体リガンドをスクリーニングすることができるアッセイ系を確立し、生体内で生成され、内分泌的に嗅覚受容体発現組織で機能する、または外分泌されて個体間コミュニケーションに使われる嗅覚受容体のナチュラルリガンドを明らかにする(下図参照)。

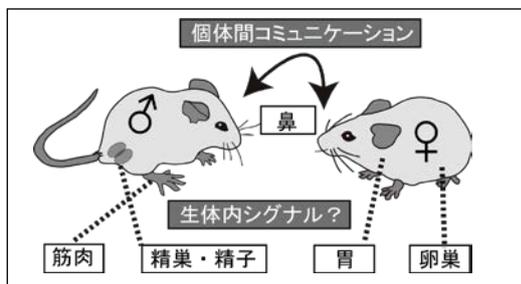


図1 研究の概略

【研究の方法】

ナチュラルリガンドのスクリーニングを行うマウス嗅覚受容体として、鼻に発現している現在までに合成香料リガンドがわかっている嗅覚受容体6種類、鼻以外の組織で発現することが確認されている嗅覚受容体3種類を対象とする。計画は、1)バックグラウンド応答のない効率の良い嗅覚受容体のアッセイ系の

確立、2)各生体内組織や外分泌腺の抽出物に対する嗅覚受容体の応答活性測定、3)ナチュラルリガンド(活性物質)のカラム精製・構造決定、4)同定したナチュラルリガンドの生物学的・生理的機能の解析の順におこなう。また、この研究戦略に成功した場合、他のオーファン嗅覚受容体のナチュラルリガンド大規模スクリーニングを行い、嗅覚受容体ナチュラルリガンドの多くを明らかにする。

【期待される成果と意義】

マウスが実際に生理的条件下で感じている匂いを同定することは、同時にフェロモンも見つかると思われる。すなわち、マウスの社会性行動がどのような化学信号とどの嗅覚受容体の組合せで制御されているかが明らかになるだけでなく、その相互作用をターゲットとして、マウスの繁殖の制御などにもつながる発展性を持つという点で応用性も高い。

嗅覚受容体は、創薬ターゲットであるGタンパク質共役型受容体ファミリーの約半数、全遺伝子の1%をも占めている。嗅上皮以外の組織における嗅覚受容体の機能を明らかにすることは、創薬のフィールドを広げる面というからも意義深いし、嗅覚受容体による生体内分子のセンシングという、新たな生命機能の維持戦略が見えてくることが期待される。

以上、動物の社会性行動の理解、生態環境の制御、および創薬フィールドの拡大という、脳科学、環境問題、医薬領域への波及効果が見込まれるという点で意義深い研究である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Touhara K.& Vosshall, L.B. "Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors" Annu. Rev. Physiol. 7, 317-332 (2009)
- ・ 東原和成著 "香りを感知する嗅覚のメカニズム" 八十一出版 (2007)

【研究期間と研究経費】

平成24年度-28年度
165,100千円

【ホームページ等】

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biological-chemistry/>