

令和元年5月27日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05610

研究課題名(和文) ヒト体臭発生機序の分子生理基盤：体質や健康状態のにおい診断実現を目指した基礎研究

研究課題名(英文) Research for molecular bases relating to the development of body odor from armpits

研究代表者

豊田 優 (Toyoda, Yu)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：80650340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒト体臭発生機序の分子生理学的理解を通じ、体質や健康状態の違いに基づく「体臭の個人差」を決定する分子基盤の同定を目指すものである。その試金石にあたる本研究では、体臭として腋臭に焦点を当て、腋臭症の表現型決定因子のひとつであるATP-binding cassette transporter sub-family C member 11 (ABCC11)に着目した、in vitro・in vivo検討、および臨床検体の解析を行った。得られた成果は、ABCC11を中心とするヒト体臭・腋臭症研究のさらなる発展に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究がさらに発展することで、ヒト体臭発生機序の分子生理学的理解が深まり、体臭の個人差を生み出す分子基盤が明らかになると期待される。また、本研究を通じて、我が国においても患者数が増加の一途にある生活習慣病リスクのさらなる理解に貢献することが期待される成果を得ることもできた。膜輸送体(トランスポーター)に着目したヒトの体質・疾患リスクという観点からも興味深い知見が得られたと考えられ、今後のさらなる研究の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：This proposal is focused on understanding molecular bases in the development of human axillary odors which may be affected by constitution and/or healthy condition of each subject. For this purpose, we researched an axillary osmidrosis risk factor, ATP-binding cassette transporter sub-family C member 11 (ABCC11). Via in vitro and in vivo experiments as well as analyses and clinical samples, we successfully obtained important findings that will contribute to accelerate future researches on human body odor and axillary osmidrosis.

研究分野：疾患生命科学

キーワード：体質 健康 腋臭症 膜輸送体 トランスレーショナル研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体臭は、体表状態と体表に分泌された「におい原因物質」の種類と量により決まる形質であり、体質や健康状態に応じて変化する表現型である。今日、体臭を利用した疾病診断が提唱されているが、におい原因物質の生成から体表分泌に関わる一連の分子機構には不明な点が多いことから実現に至っていない。この課題を解決するため、ヒト体臭発生機序の分子生理学的理解を通じ、体臭の個人差を生み出す分子基盤を明らかにすることが求められている。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト体臭発生機序の分子生理学的理解を通じ、体質や健康状態の違いに基づく「体臭の個人差」を決定する分子基盤の同定を目指すものである。その試金石にあたる本研究では、体臭として腋臭に焦点を絞ることを特徴とするのみならず、将来的に生活習慣病との関連に着目する解析にも取り組むことができるよう、そのために必要な研究基盤を形成することも視野にいれたうえで、研究全体がデザインされている。

3. 研究の方法

本研究では、腋臭症の表現型決定因子のひとつである ATP-binding cassette transporter sub-family C member 11 (ABCC11) に着目した、*in vitro*・*in vivo* 検討、および臨床検体の解析を行った。具体的には、野生型ならびに変異型 ABCC11 の培養細胞発現系を用いた生化学的検討および機能解析、ABCC11 発現マウスを用いたメタボローム解析、腋臭症患者の腋窩アポクリン分泌腺を用いた ABCC11 の発現解析などを実施した。

4. 研究成果

本研究を通じて、ABCC11 を中心とするヒト体臭・腋臭症研究のさらなる発展に貢献すると期待される、重要な知見を多数得ることに成功した。得られた成果の一部については、5. 主な発表論文等に記載した雑誌論文や学会発表において、すでに発表済みである。また、本研究を進める中で、主に実験系確立のためのポジティブコントロールとして、ABCC11 と同じタンパク質ファミリーに属する ABCC2 および ABCG2 に関する検討も実施した。それぞれの検討を通じて、職業性胆管がんリスク、痛風リスクのさらなる理解に貢献すると期待される成果を得ることもできた。さらに、生活習慣病のひとつとして脂肪肝に着目し、新たな脂肪肝モデルマウスを作出することにも成功した。また、本研究の立案時には予想されていなかった内容として、本研究期間中に ABCC11 の遺伝子多型が中耳真珠腫リスクと関連する可能性を報告している。このように、膜輸送体に着目したヒトの体質・疾患リスクという観点からも興味深い知見が得られたと考えられ、今後のさらなる研究の発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

Yu Toyoda, Tappei Takada, Masakazu Umezawa, Fumiya Tomura, Yoshihide Yamanashi, Ken Takeda, Hiroshi Suzuki.

Identification of hepatic NPC1L1 as an NAFLD risk factor evidenced by ezetimibe-mediated steatosis prevention and recovery.

FASEB BioAdvances, 1(5):283-295, 2019. [査読有]

DOI: 10.1096/fba.2018-00044

Yu Toyoda, Andrea Mančíková, Vladimír Krylov, Keito Morimoto, Kateřina Pavelcová, Jana Bohatá, Karel Pavelka, Markéta Pavlíková, Hiroshi Suzuki, Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Blanka Stiburkova.

Functional characterization of clinically-relevant rare variants in ABCG2 identified in a gout and hyperuricemia cohort.

Cells, 8(4):363, 2019. [査読有]

DOI: 10.3390/cells8040363

Yu Toyoda, Tappei Takada, Hiroshi Suzuki.

Inhibitors of human multidrug resistance transporter ABCG2: from technical background to recent updates with clinical implications.

Frontiers in Pharmacology, 10:208, 2019. [査読有]

DOI: 10.3389/fphar.2019.00208

Hiroshi Nakagawa[#], Yu Toyoda[#] (Co-first author), Tobias Albrecht, Megumi Tsukamoto, Mark Praetorius, Toshihisa Ishikawa, Kazusaku Kamiya, Takeshi Kusunoki, Katsuhisa Ikeda, Serkan Sertel.

Are human ATP-binding cassette transporter C11 and earwax associated with the incidence of cholesteatoma?

Medical Hypotheses, 114:19-22, 2018. [査読有]

DOI: 10.1016/j.mehy.2018.02.030

Yu Toyoda, Tappei Takada, Hiroshi Suzuki.

Spontaneous production of glutathione-conjugated forms of 1,2-dichloropropane: comparative study on metabolic activation processes of dihaloalkanes associated with occupational cholangiocarcinoma.

Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017:9736836, 2017. [査読有]

DOI: 10.1155/2017/9736836

Yu Toyoda (Corresponding author), Tappei Takada, Tuneaki Gomi, Hiroshi Nakagawa, Toshihisa Ishikawa, Hiroshi Suzuki.

Clinical and molecular evidence of ABCC11 protein expression in axillary apocrine glands of patients with axillary osmidrosis.

International Journal of Molecular Sciences, 18(2):417, 2017.

DOI: 10.3390/ijms18020417

Yu Toyoda (Corresponding author), Tappei Takada, Hiroshi Miyata, Toshihisa Ishikawa, Hiroshi Suzuki.

Regulation of the Axillary Osmidrosis-Associated ABCC11 Protein Stability by N-linked Glycosylation: Effect of Glucose Condition.

PLoS ONE, 11(6):e0157172, 2016. [査読有]

DOI: 10.1371/journal.pone.0157172

Yu Toyoda, Tappei Takada, Hiroshi Suzuki.

Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis.

Scientific Reports, 6:24586, 2016. [査読有]

DOI: 10.1038/srep24586

Yu Toyoda (Corresponding author), Tsuneaki Gomi, Hiroshi Nakagawa, Makoto Nagakura, Toshihisa Ishikawa.

Diagnosis of human axillary osmidrosis by genotyping of the human ABCC11 gene: Clinical practice and basic scientific evidence.

Biomed Research International, 2016:7670483, 2016. [査読有]

DOI: 10.1155/2016/7670483

〔学会発表〕(計 28 件)

豊田 優, 森本 溪音, 高田 龍平, 鈴木 洋史.

ヒト ABC 輸送体 ABCC11 の遺伝子多型とアポクリン腺の性状との関連性に関する研究.

第 3 回トランスポーター研究会関東部会, 千葉 (2018 年 11 月).

豊田 優, 高田 龍平, 五味 常明, 宮田 大資, 石川 智久, 鈴木 洋史.

ヒト腋窩アポクリン腺における腋臭症リスク決定因子 ABCC11 の発現に関する研究.

2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 神戸 (2017 年 12 月).

豊田 優, 高田 龍平, 五味 常明, 宮田 大資, 中川 大, 石川 智久, 鈴木 洋史.

腋臭症リスク決定因子: ABCC11 のヒト腋窩アポクリン腺における発現.

第 12 回トランスポーター研究会年会, 仙台 (2017 年 7 月).

豊田 優, 高田 龍平, 宮田 大資, 石川 智久, 鈴木 洋史.

N-結合型糖鎖によるヒト ABCC11 タンパク質の安定性制御とグルコースによる影響.

第 89 回日本生化学会大会, 仙台 (2016 年 7 月).

豊田 優, 中川 大, 高田 龍平, 五味 常明, 石川 智久, 鈴木 洋史.

アデノウイルスベクターを介した一過性導入法によるヒト ABC 輸送体 ABCC11 の in vivo 安定性評価.

第 28 回日本動物細胞工学会 2015 年度大会, 仙台 (2015 年 7 月).

Yu Toyoda, Tappei Takada, Hiroshi Nakagawa, Hiroshi Miyata, Tunesaki Gomi, Yoh-ichi Tagawa, Toshihisa Ishikawa, Hiroshi Suzuki.

Untargeted metabolomics analysis in ABCC11 Tg mouse.

Gordon Research Conference 2015 "Multi-Drug Efflux Systems" A paradigm shift from fundamental mechanisms to practical applications, Lucca, Italy (2015 年 4 月).

Yu Toyoda and Toshihisa Ishikawa.

Biomolecular characterization of human ABCC11 and its clinical implications.

Gordon-Kenan Research Seminar 2015 "Multi-Drug Efflux Systems" Learning from the Past to Innovate the Future, Lucca, Italy (2015 年 4 月).

〔図書〕(計 1 件)

Toshihisa Ishikawa and Yu Toyoda.

Human ABC transporter ABCC11: Looking back pioneers' odyssey and creating a new path toward clinical application. in; Anthony M. George (Ed.)

ABC Transporters - 40 Years on, Springer International Publishing, pp.297-318, 2016.

DOI: 10.1007/978-3-319-23476-2_12

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

自己紹介（研究室ホームページ内）

http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/y_toyoda.php

6．研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。