

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02479

研究課題名（和文）匂いによる個体寿命制御の分子基盤解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular basis of individual lifespan by olfaction

研究代表者

千原 崇裕（CHIHARA, Takahiro）

広島大学・統合生命科学研究科（理）・教授

研究者番号：00431891

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：寿命に関連する個体生理状態（免疫、炎症状態など）を検出するために、自然免疫レベル検出システムを確立した。このシステムを用いて「自然免疫レベルに影響を与える嗅覚受容体神経の探索」を行なった結果、自然免疫を制御するA嗅覚受容体神経（仮称）を同定することに成功した。A嗅覚受容体はカビなどが発する匂い物質を感知するのに必要な嗅覚受容体であることが知られており、このA嗅覚受容体の活性化によって個体の自然免疫レベルが上昇することには生物学的合理性が認められる。今後はA嗅覚受容体が自然免疫や個体老化を制御する分子メカニズムを解明することで、匂いによる個体生理制御のメカニズム解明を目指していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化に伴う個体機能低下に対する社会的関心は大きい。一般に老化要因として知られる食事やストレスではなく、“嗅覚”による寿命制御には大きな関心が寄せられている。今回の研究の成功は、例えば長寿効果を持つ機能性匂い物質の開発にも繋がる可能性があり、「匂うだけで健康長寿」という概念も提案できるかもしれない。今回の研究成果である「（老化にも関わる）免疫を制御する匂い神経回路の同定」は、今後の“匂いによる個体生理制御研究”の礎となるものである。

研究成果の概要（英文）：In order to detect individual physiological states (e.g. immunity, inflammation) related to lifespan, a genetic system for detecting the level of innate immunity was established. By using this system, we searched olfactory receptor neurons that influence the level of innate immunity, and succeeded in identifying the “A olfactory receptor neurons” (provisional name), which regulate innate immunity. The activation of “A olfactory receptor” increases the level of innate immunity in individuals. Future research will aim to elucidate the molecular mechanisms by which “A olfactory receptor” regulates innate immunity and individual aging, with the aim of elucidating the mechanisms of individual physiological control by odors.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：嗅覚 免疫 老化 ショウジョウバエ

## 1. 研究開始当初の背景

嗅覚は生物が持つ最も原始的な感覚と言われており、食物の探索、交配対象の同定や天敵の察知に重要な機能を果たす。更に嗅覚は個体の生理状態に影響を及ぼすことが知られている。例えば、料理の香りは唾液の分泌量を増やし食欲を増進させる。また、漢方・アロマセラピーなどの民間療法では、匂い(香り)による気分や体調の調節が可能である。しかし、このような経験的な「匂い効果」に関する科学的な検証は未だ少ないのが現状である。そのような中、*C. elegans* やショウジョウバエの嗅覚系変異体では寿命が顕著に延長することが報告された (Neuron 41, 45-55, 2004; Science 315, 1133-7, 2007)。このように嗅覚と老化現象の間には密接な相互作用があるものの、その分子メカニズムは殆ど明らかになっていなかった。

## 2. 研究の目的

上記のような状況を鑑み本研究では、高度な遺伝学的手法を用いることができ、寿命研究に適したショウジョウバエを用いて「嗅覚による個体老化制御の分子基盤」の解明を目指した。また、この知見を用い、加齢依存的な神経機能低下を匂いで改善する方策を提案し、個体寿命に影響を与える機能的匂い物質の同定も目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では、分子・細胞・個体レベルの解析が可能なショウジョウバエを活用する。ショウジョウバエの嗅覚神経回路はよく研究されており、どの匂いがどの神経回路を刺激するかもわかっている。更にショウジョウバエの遺伝学的手法を用いることで、特定の嗅覚受容体神経(匂いを感知する神経)を、任意のタイミングで活性化したり不活性化したりすることも可能である。

今回はまず、ショウジョウバエ個体の老化に関わる生理状態を効率よく判定するための遺伝子発現解析ツールの開発を行うこととした。このような個体生理状態の検出方法があれば、どのような匂いが個体生理に影響を及ぼすかを調べるのが容易となるからである。寿命に関わる個体生理状態を変化させる嗅覚受容体神経が明らかになれば、これまでのショウジョウバエ嗅覚系における知見を利用して、どのような匂いがショウジョウバエの寿命関連生理状態を制御しているかが分かるはずである。

## 4. 研究成果

寿命に関連する個体生理状態(免疫、炎症状態など)を簡便に検出するための遺伝学的ツールを開発する目的で、赤色発光システムである Akaluc/Akalumine システムを活用した。Akaluc は発光酵素であり、その基質が Akalumine である。Akaluc は Akalumine 存在下で高輝度の発光シグナルを発することが報告されており、マウスを用いた研究で非侵襲的な遺伝子発現モニタリングに有用であることが示されている (Science 359, 935-939, 2018)。ショウジョウバエにおける遺伝子発現モニタリングにも Akaluc/Akalumine が有効であるかを調べるために、まず Akaluc, Akalumine がショウジョウバエ発生、老化に与える影響を調べた。その結果、Akaluc, Akalumine はショウジョウバエに対して毒性を示さないことが明らかとなった。次に、老化関連の遺伝子発現レベルを Akaluc/Akalumine システムで調べるために、オートファジー関連遺伝子および自然免疫関連遺伝子のプロモーターに Akaluc 遺伝子を連結したショウジョウバエシステムを

作出した。具体的には、オートファジー関連遺伝子として Atg8a を、自然免疫関連遺伝子としては IBIN 遺伝子を用いた。これら Atg8ap-Akaluc (Atg8a 遺伝子のプロモーターに Akaluc 遺伝子のコード領域を連結したトランスジェニックショウジョウバエ), IBINp-Akaluc 系統 (IBIN 遺伝子のプロモーターに Akaluc 遺伝子のコード領域を連結したトランスジェニックショウジョウバエ)を用いてオートファジーレベル、自然免疫レベルを検出したところ、ショウジョウバエを殺さずに個体内の各遺伝子発現レベルを検出することが可能になった。この結果については更に詳細な検討を加え、国際学術雑誌に論文を掲載した(Communications Biology 6: 1270, 2023)。

次に、上記 Akaluc/Akalumine システム、特に自然免疫レベルを検出する IBINp-Akaluc を用いて「自然免疫レベルに影響を与える嗅覚受容体神経の探索」を行なった。ショウジョウバエの嗅覚受容体神経は約 100 種類あるが、この Akaluc/Akalumine システムを用いることで効率よく「自然免疫レベルに影響を与える嗅覚受容体神経」を探索することができる。探索の結果、自然免疫レベルを制御可能な嗅覚受容体神経を同定することに成功した。現時点で本研究内容は未発表であるため、この嗅覚受容体神経を“A 嗅覚受容体”と称し説明する。A 嗅覚受容体はカビなどが発する匂い物質を感知するのに必要な嗅覚受容体であることが知られており、この A 嗅覚受容体の活性化によって個体の自然免疫レベルが上昇することには生物学的合理性が認められる。個体が老化する時、自然免疫レベルが上昇することが知られている。よって現在、A 嗅覚受容体神経を活性化した場合、もしくは不活性化した場合に個体寿命がどのように変化するかを解析している。また、個体老化過程において A 嗅覚受容体神経の活性化レベルがどのように変化するかも解析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeuchi Ken ichi、Honda Daichi、Okumura Misako、Miura Masayuki、Chihara Takahiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Systemic innate immune response induces death of olfactory receptor neurons in Drosophila	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 113 ~ 123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12914	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Akira、Matsuda Nagisa、Ukita Yumiko、Okumura Misako、Chihara Takahiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Akaluc/AkaLumine bioluminescence system enables highly sensitive, non-invasive and temporal monitoring of gene expression in Drosophila	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-023-05628-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kosuke Kamemura, Misako Okumura, Takahiro Chihara
2. 発表標題 Exploring the extracellular functions of ALS-related protein VAP in Drosophila
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田大智, 千原崇裕, 奥村美紗子
2. 発表標題 Identification and characterization of Hiat, a novel Hippo pathway- interacting amino acid transporter
3. 学会等名 日本発生物学会年会第54回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田大智, 千原崇裕, 奥村美紗子
2. 発表標題 Identification and characterization of Hiat, a novel Hippo pathway-interacting amino acid transporter
3. 学会等名 14 th Japan Drosophila Research Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田大智, 千原崇裕, 奥村美紗子
2. 発表標題 Hiat, a novel Hippo pathway-interacting amino acid transporter in the regulation of synapse formation and tissue growth in Drosophila
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosuke KAMEMURA, Misako OKUMURA, Takahiro CHIHARA
2. 発表標題 Investigating the extracellular functions of ALS-related ER protein VAP in Drosophila
3. 学会等名 14 th Japan Drosophila Research Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千原崇裕
2. 発表標題 ALS関連小胞体タンパク質VAPの細胞内・外における生理機能
3. 学会等名 第 42 回日本基礎老化学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Chihara
2. 発表標題 Intra- and extracellular functions of ALS-related ER protein VAP
3. 学会等名 第64回日本神経化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akira Ito, Nagisa Matsuda, Yumiko Ukita, Misako Okumura, Takahiro Chihara
2. 発表標題 Functional analysis of olfactory receptors regulating innate immunity in Drosophila
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関