

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：82612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19536

研究課題名（和文）味覚成分を介した炎症性疾患誘導機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism of taste components-induced inflammation

研究代表者

森田 英明（Morita, Hideaki）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・免疫アレルギー・感染研究部・室長

研究者番号：90365320

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：近年、上皮細胞の一種で様々な味覚受容体を持つ特殊な細胞である「タフト細胞」が消化管、呼吸器を含む全身の臓器に一定数存在することが報告され注目を集めている。一方で、このタフト細胞が炎症性疾患においてどのような役割を担っているのかは不明な点が多い。本研究では、タフト細胞の炎症性疾患における関与を明らかにし、味覚刺激による炎症性疾患の発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。小腸および肺のタフト細胞の特徴を解析し、味覚刺激成分を摂取したマウスでは小腸のタフト細胞が活性化されることが、それにより肺における免疫細胞組成が変化し、喘息様気道炎症が増悪することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食品に含まれる味覚刺激成分が免疫に及ぼす影響については、不明な点が多く残されている。本研究により、味覚刺激成分が味覚受容体を有する特殊な上皮細胞の活性化を介して炎症を惹起するメカニズムの一端が明らかとなった。従来、味覚受容体は味蕾などの感覚器官にのみ存在し、外部環境や外敵の化学物質を感知することで生体防御の一端を担っていると考えられてきた。一方で、上皮細胞も味覚を感知して炎症を制御することが示されたことで、これらの特殊な上皮細胞に発現する味覚受容体、またはその活性機構を標的とした新たな治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In recent years, tuft cells, a unique type of epithelial cell equipped with various taste receptors, have been reported to exist in significant numbers across multiple organs, including the gastrointestinal tract and respiratory system, garnering substantial attention. However, the role these tuft cells play in inflammatory diseases remains largely unclear. This study aims to elucidate the involvement of tuft cells in inflammatory diseases and to uncover the mechanisms through which taste stimuli influence the onset of such conditions.

We analyzed the characteristics of tuft cells in the small intestine and lungs, discovering that the intake of taste-stimulating compounds activates tuft cells in the small intestine. This activation, in turn, alters the immune cell composition in the lungs, exacerbating asthma-like airway inflammation.

研究分野：アレルギー

キーワード：アレルギー タフト細胞

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

衛生環境、栄養状態の改善と共に、我が国の平均寿命は年々伸びる一方で、急速な高齢化や生活習慣の変化により、循環器疾患、脳血管疾患、糖尿病を含む生活習慣病や、アレルギー疾患、自己免疫疾患、好酸球性胃腸炎や炎症性腸疾患を含む炎症性疾患の増加が問題となっている。疾患構造の変化を受け、2000年頃より生活習慣病の原因となる生活習慣の改善等を目的とした多くの取り組みが行われてきた。中でも食生活は生活習慣病との関連が深いことから大きな注目を集め、様々な「健康に配慮した食品」の開発が行われてきた。具体的には、塩分摂取量を抑制する減塩食品や、摂取カロリーを抑制するカロリーオフ食品がその代表的なものである。これらの食品では塩分が少なくても美味しく感じるように旨味成分を増やす、或いはカロリー（糖分）の含有量が少なくても甘味を感じるように人工甘味料を添加するなどの工夫がなされている。これらの食品は生活習慣病の改善には一定の効果が期待できるものの、一方で代替として使用されている成分が、その他の疾患に及ぼす影響に関しては全く明らかになっていない。近年、上皮細胞の一種で様々な味覚受容体を持つ特殊な細胞である「タフト細胞」が消化管、呼吸器、胆管、尿道、胸腺を含む全身の臓器に一定数存在することが報告され注目を集めている。

2. 研究の目的

本研究では、全身のタフト細胞の味覚受容体を含む特徴解析を通じて、味覚刺激による全身炎症性疾患の発症、増悪に関与する因子を探索することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) タフト細胞の特徴解析

各臓器に存在するタフト細胞は臓器毎に異なる味覚受容体を発現することから、その機能が異なる可能性が示唆されている。味覚受容体は現在まで 50 種類以上存在することが知られており、その機能の同定には網羅的な解析が必要となる。そこで、味覚細胞やタフト細胞が発現しているとされるイオンチャネル (Trpm5) のレポーターマウスを用いて、小腸及び肺におけるタフト細胞の特徴解析を試みた。具体的には、小腸及び肺から上皮細胞を単離する方法を確立し、それぞれからタフト細胞と非タフト細胞を sorting し、RNA-seq を用いて網羅的に解析した。

(2) 炎症性疾患モデルにおける味覚成分の役割

味覚成分の経口摂取が、全身の臓器に与える影響を明らかにすることを試みた。具体的には、味覚成分を継続的に経口摂取し、呼吸器組織における炎症に与える影響を検討した。

(3) 味覚成分を介した炎症惹起機構の解明

味覚成分による炎症惹起機構を明らかにするため、味覚成分を経口摂取、あるいは経気道投与した後の組織局所における炎症細胞組成を評価した。

4. 研究成果

(1) タフト細胞の特徴解析

マウス小腸を酵素処理し、上皮細胞を単離した後、セルソーターを用いて、CD45-Epcam+Trpm5-上皮細胞 (非タフト細胞) と CD45-Epcam+Trpm5+上皮細胞 (タフト細胞) を単離し (図 1)、RNA-seq を用いて同細胞の遺伝子発現を網羅的に解析した。

小腸における非タフト細胞と比較して、タフト細胞では、Trpm5 やコハク酸受容体を含む 645 遺伝子が発現増強を、2362 遺伝子が発現減弱していることが明らかとなった。次に、この非タフト細胞と比較して、タフト細胞において発現変動している 3007 遺伝子を元にして、パスウェイ解析 (IPA: Ingenuity Pathway Analysis) を行い、タフト細胞特異的に関与するパスウェイの探索を行なったところ、タフト細胞の活性には Sonic Hedgehog Singaling 等、ミトコンドリア機能に関与するパスウェイが関与している可能性が示唆された (図 2)。

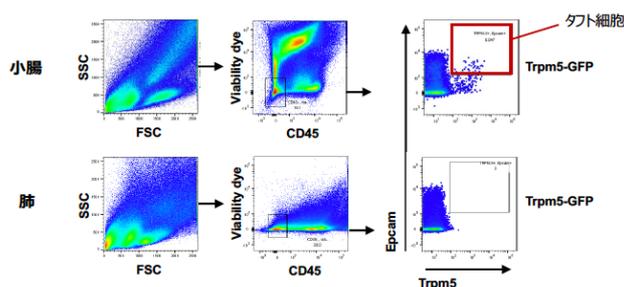


図 1 : 小腸及び肺組織におけるタフト細胞の検出

マウス肺を酵素処理し、上皮細胞を単離した後、セルソーターを用いて、CD45-

Epcam+Trpm5⁻上皮細胞（非タフト細胞）と CD45-Epcam+Trpm5⁺上皮細胞（タフト細胞）の単離を試みたが、肺では Trpm5 陽性細胞が検出できなかった（図1）。異なる2種類の方法で細胞を分離し、Trpm5 陽性細胞の検出を試みたが、検出できなかったことから、肺のタフト細胞では Trpm5 を発現していない可能性が示唆された。

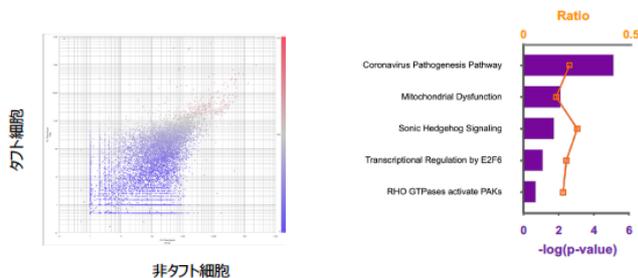


図2：タフト細胞の特徴解析（RNA-seq, Pathway analysis）

(2) 炎症性疾患モデルにおける味覚成分の役割
 味覚成分の経口摂取が、呼吸器における炎症に与える影響を検討した。具体的には、アルテルナリアを吸入させることにより誘導される気管支喘息マウスモデルを用いて、味覚刺激物質の一つであるコハク酸を経口投与の有無が喘息様気道炎症に及ぼす影響を検討した。その結果、コハク酸を経口投与したマウスでは、食塩水を経口投与したマウス（対照群）と比較して、アルテルナリアを吸入した際に気管支肺胞洗浄液中の総白血球数、好酸球数が有意に増加することを明らかにした（図3）。これらの結果は、味覚刺激成分の経口摂取が、気管支喘息様気道炎症の増悪に関与する可能性を示唆している。

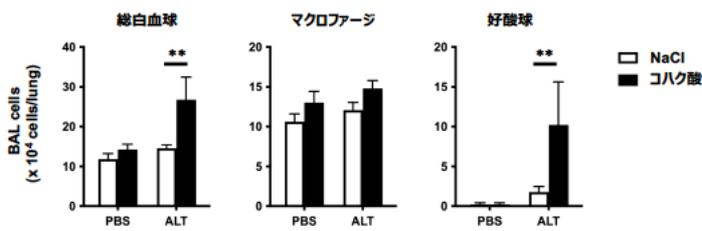


図3：味覚刺激成分の摂取による好酸球性気道炎症の増悪

(3) 味覚成分を介した炎症惹起機構の解明
 味覚刺激成分による気道の好酸球性炎症の誘導機構を明らかにするため、味覚刺激成分の気道への直接的な影響を検討した。具体的には、味覚刺激成分であるコハク酸を経気道的に投与し、気道の炎症を評価した。その結果、コハク酸を経気道的に投与しても、気管支肺胞洗浄液中の免疫細胞組成に影響を与えないことが判明した（図4）。これらの事実、味覚刺激成分が気道のタフト細胞に直接作用する訳ではなく、コハク酸受容体を有する小腸のタフト細胞を介して気道の炎症増悪に関与している可能性を示唆している。
 そこで、コハク酸を経口摂取が肺の免疫細胞組成に与える影響を調べるために、マウスにコハク酸を1週間経口投与し、その後に肺から免疫細胞を分離し、その組成をFACSで検討した。その結果、コハク酸を経口投与したマウスでは、食塩水を経口投与したマウスと比較して、肺の2型自然リンパ球の数が有意に増加していることが明らかとなった（図5）。

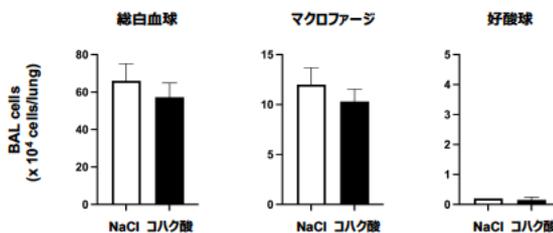


図4：味覚刺激成分の経気道投与による肺への影響

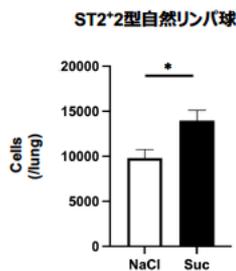


図5：コハク酸の経口摂取が肺の免疫細胞組成に与える影響

以上より、味覚刺激物質であるコハク酸は、味覚受容体を有する小腸のタフト細胞の活性化を介して、肺における喘息様気道炎症を増悪させる可能性が明らかとなった。またそのメカニズムとして、肺における2型自然リンパ球が増加することが原因である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hideaki Morita, Kenji Matsumoto
2. 発表標題 Environmental factors trigger allergic inflammation through disruption/activation of epithelial cells
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of The Japanese Society of Immunology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideaki Morita
2. 発表標題 Role of innate immunity in allergic diseases
3. 学会等名 Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology&Immunology 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideaki Morita
2. 発表標題 Environmental factors potentially disrupting the gut epithelial barriers
3. 学会等名 EAACI Summer Symposium on Epithelial Cell Biology 2023 (招待講演) (国際学会)
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			
スイス	SIAF, University of Zurich			
米国	Monell Chemical Senses Center			