

## 学位授与記録簿（博士）

バイオサイエンス研究科

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 黒木 麻湖                                     |
| 学位の種類   | 博士（バイオサイエンス）                              |
| 授与年月日   | 2014年（平成26年）3月15日                         |
| 学位授与の要件 | 本学学位規程第18条第1項該当者（学位規則第4条第1項）              |
| 学位論文の題名 | 緑茶カテキンが引き起こす渋味感覚の機構の解明                    |
| 審査委員    | 主査 教授 齊藤 修<br>副査 教授 伊藤 正恵<br>副査 教授 野村 慎太郎 |

### 論文内容要旨

哺乳類が感じる味覚には、5基本味以外に主に感覚神経で感じる味覚として辛味・渋味などがある。辛味の感知には、主にカプサイシンにより活性化されるTRP(Transient Receptor Potential)ファミリーのTRPV1が関与していると考えられているが、渋味については、どのような仕組みで渋味の感覚が起こるのか詳細は殆ど明らかにされていない。これに対し、私は、腸内で味覚センサーとして機能する腸内内分泌細胞の培養細胞株STC-1が、渋味物質茶カテキン、特に主要緑茶カテキンのEGCGに反応して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇することを発見した。このSTC-1細胞のEGCG応答の特異性・薬理的性質等を詳しく検討した結果、この応答を担う実体はTRPA1であること、さらに感覚神経でTRPA1と共発現しているTRPV1を発現させたHEK293T細胞でも、EGCG刺激に応答して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇することが確認された。口の中に入力する渋味感知に関与すると予測される三叉神経や鼓索神経にはTRPA1とTRPV1が発現していることが知られている。

一方、緑茶はいれて時間が経つと渋くなると言われている。そこで渋味のセンサーのTRPA1及びTRPV1が、酸化したEGCGによって活性化されるか検討を行った。すると非常に興味深いことに、それらのTRPチャネルはEGCGそのものでは活性化されず、酸化EGCGで強い活性化が起きた。そしてEGCGの酸化物の中から、EGCG二量体が渋味のセンサーを活性化する物質の一つであることを見出した。そこで次に、

実際の感覚神経がどのような応答性を示すのか、三叉神経と同様の性質を持つ後根神経節 (DRG)の培養細胞を用いて実験を行った。そして、マウス DRG 細胞の酸化 EGCG と EGCG 二量体に対する感受性を検討した結果、それらが TRPV1 と TRPA1 チャネルを介して感覚神経を活性化することが実証された。これらの結果から、渋味は舌や口の感覚神経が TRPV1 と TRPA1 チャネルを介して渋味物質を感知して起こる感覚であることが強く示唆された。

### 論文審査結果要旨

動物が感じる味覚の中で、渋味については研究が遅れており、その感覚が生まれるメカニズムの詳細は解明されていなかった。本論文では、この渋味感覚が起こる機構を明らかにすることを試みた。即ち、渋味センサーの同定とそれを活性化する物質(リガンド)の探索に取り組み、得られた以下の結果を報告した。

1 マウス小腸内分泌細胞の培養細胞株 STC-1 が渋味物質の緑茶カテキン EGCG に反応する。

2 STC-1 の EGCG 反応に TRPA1 が大きく寄与する。

3 動物の感覚神経は、TRPA1 と TRPV1 を介して渋味物質 EGCG を感知する。

4 これらの TRP チャネルは、EGCG ではなく、実は EGCG 酸化物中の EGCG 二量体により活性化される。

5 TRPA1 と TRPV1 の酸化 EGCG への反応は、動物種により異なる。

6 魚類 TRPA1 分子上の酸化 EGCG 認識に重要な部位は、ankyrin repeat に存在する可能性が高い。

研究は緻密な計画に基づき遂行されており、当該分野の発展に寄与すると期待される。発表の前半部は、既に査読付き国際学術誌に公表されている。また、口頭発表は他分野の者にも理解できるよう工夫されていた。質疑応答では、この分野における十分な知識を知ることができ、博士の学位にふさわしいと判断した。