



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	苦味受容体の口腔以外の組織における発現プロファイル及び脂肪細胞における機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	木村, 駿介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第14815号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85603
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kimura_Shunsuke_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（農学） 氏名 木村 駿介

審査担当者 主査 准教授 加藤 英介
副査 教授 園山 慶
副査 教授 石塚 敏
副査 准教授 比良 徹

学位論文題名

苦味受容体の口腔以外の組織における発現プロファイル及び
脂肪細胞における機能解析

本論文は、112 頁、図 41、表 10、7 章からなり、参考論文 1 編が付されている。

第 1 章は、序論として哺乳動物の味覚についてまとめられている。哺乳動物には甘味、旨味、苦味、酸味、塩味の 5 つの味、いわゆる 5 基本味が存在し、そのうち苦味は、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) である苦味受容体 (T2R) がリガンドとなる化合物を受容することによって感知される。T2R のリガンドには、植物由来のアルカロイドやテルペノイドなどをはじめとして毒性成分が多く知られており、動物はこうした毒性成分を口腔内の T2R で感知することで忌避行動を起こす。また T2R は、口腔以外の様々な組織にも発現している。それらのうち、気道や消化管などの上皮性組織に発現している T2R は、外来の毒物・異物を検知して免疫反応を誘導する。こうしたことから T2R は、外来の毒物・異物を検知して排除する役割を担うと考えられている。

本論文では、脂肪組織や肝臓などの非上皮性組織に発現している T2R は、外来の毒物・異物に直接接触することが少ないため、口腔や上皮性組織に発現する T2R とは異なる役割を担っているのではないかと推察している。また、その根拠として、T2R のリガンドである食品中の苦味成分が、脂質や糖の代謝機能の調節に関わることを示す報告が複数あることを提示している。この推察が正しければ、非上皮性組織に発現する T2R の機能を明らかにすることで、苦味の持つ新たな生理的意義を見出すことができ、さらに T2R が脂質や糖の代謝を調節するための標的分子であることが分かれば、そのリガンド化合物を肥満や糖尿病の予防や改善へと応用することも期待できる。このような考えから、非上皮性組織の中でも脂質や糖の代謝を担う組織に発現する T2R の機能を明らかにすることを目的としている。

第 3 章では、非上皮性組織に発現する T2R の機能について調べ、その T2R 発現プロファイルを

明らかにしている。マウス組織とマウス由来の細胞株に発現する T2R を RT-PCR 法を用いて解析し、脂質代謝や糖代謝を担う 4 種類の非上皮性組織（褐色脂肪、白色脂肪、骨格筋、肝臓）に加えて小腸や、白色脂肪細胞のモデルとして用いられる 3T3-L1 細胞、骨格筋のモデルとして用いられる C2C12 細胞が、5 つの T2R (*Tas2r108*、*126*、*135*、*137*、*143*) を共通して発現していることを明らかとしている。また、DNA シーケンス解析により C57BL/6J マウスと 3T3-L1 細胞の T2R の塩基配列を比較することで、これらが同一の塩基配列を有している事を確認し、3T3-L1 細胞が脂肪細胞に発現している T2R の機能解析を行うための有用なモデル細胞であることを示している。

第 4 章では、T2R の発現レベルが細胞分化や外部環境からの刺激により変動することを明らかにしている。細胞分化が、脂肪細胞と骨格筋の T2R 発現に与える影響を 3T3-L1 細胞と C2C12 細胞を用いて解析し、3T3-L1 細胞では *Tas2r108*、*126*、*135*、*137*、*143* の発現が上昇すること、C2C12 細胞では *Tas2r126* と *Tas2r135* の発現が上昇すること、を見出している。また 3T3-L1 脂肪細胞の T2R 発現レベルを変動させる因子を探索し、苦味化合物刺激や血清飢餓処理が T2R の発現を上昇させることを明らかとしている。さらに、マウス脂肪組織においても苦味化合物刺激や絶食が、T2R の発現を上昇させることを明らかとしている。これらの結果から、脂肪組織に発現している T2R が、細胞分化、苦味化合物刺激、絶食や血清飢餓などの影響を受けて T2R シグナリングを活性化させていることを示している。

第 5 章では、脂肪細胞における T2R 機能を調べるため、苦味化合物投与時の 3T3-L1 脂肪細胞の網羅的遺伝子発現解析を行っている。そして、その結果から 3T3-L1 細胞において T2R は細胞分化の調節に関与しているのではないかと推定している。次に、この推定を検証するため T2R を過剰発現させた 3T3-L1 細胞を作製し、過剰発現細胞が脂肪細胞様の形態に分化し、脂質蓄積が見られるか検証している。この検証から、T2R 過剰発現が 3T3-L1 細胞の分化を抑制することを示しており、3T3-L1 細胞に発現している T2R が細胞分化に関わることを明らかとしている。

これらの結果は、非上皮性組織においても T2R が機能していることを示唆する新たな知見となり、今後の展開が期待される非上皮性組織における T2R 研究の端緒となるものである。また脂肪細胞に発現している T2R の機能を示すことで、上皮性組織と非上皮性組織では T2R の役割が異なるのではないかと当初の推察に対する手掛かりを与えるものである。

よって、審査員一同は、木村駿介が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。