



味覚の神経伝達を担う ATP チャンネルの研究

京都府立医科大学細胞生理学

樽野 陽幸

(第 19 回 日本生理学会 奨励賞)



この度は榮譽ある日本生理学会奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。生理学者としてより一層の精進を重ねていく上での大きな自信となります。本賞選考委員の方々には厚く御礼申し上げます。

身近な「味覚」ですが、その機序には未解明な点が多く残されています。私は、味細胞から求心性味神経への神経伝達の分子機序の研究を行ってきました。最初は「まだこんなことも分かっていないのか」と少し驚きを覚えました。それもそのはず、甘味・苦味・うま味を受容する II 型味細胞はシナプスを持たず、しかし ATP を神経伝達物質として活動電位依存的に味覚情報伝達を行います。ATP は様々な細胞から ATP チャンネルを通して放出されて細胞外シグナルとして働きますが、活動電位依存性 ATP 放出はシナプスによるという定説があり、味細胞 ATP 放出機構の分子実体は大きな謎でした。既知 ATP チャンネルの関与も否定的でした。私はペンシルバニア大学 Kevin Foskett 研究室において、全く新しい ATP チャンネル CALHM1 を発見し、その KO マウスで味細胞 ATP 放出と甘味・苦味・うま味認知が消失することから CALHM1 が味覚神経伝達に必須であると結論しました (Taruno et al., *Nature*, 2013)。しかしまだ不十分でした。CALHM1 は発現系で活性化キネティクスが遅く ($\tau > 1$ s)、速い活動電位で開くとは到底考えられなかったのです。つまり、味細胞がもつ未知の機能修飾機構が CALHM1 の生理的機能に不可欠なのです (Taruno et al., *BioEssays*, 2013)。帰国後はこの問題に取り組みま

した。まず、パルミトイル化修飾による CALHM1 機能調節機構を見出しましたが、これでも不十分でした (Taruno et al., *J Physiol*, 2017)。今度は、CALHM1 と相互作用する新しいサブユニットを発見し、これと CALHM1 によるヘテロメリックチャンネルが速い電位依存性 ATP チャンネル ($\tau \sim 10$ ms) として機能し、味細胞 ATP チャンネルの分子実体であることを証明しました (本稿執筆時論文リバイス中：受理されますように)。

味細胞神経伝達は類例を見ない生理学的・解剖学的・発生的特性を備えています。今後は、上記研究を通じて得た分子的理解を手この神経伝達様式をより深く研究することで新しい神経伝達概念を確立したいと思っています。また、この神経伝達様式他臓器での働きが見つかればと願っています。

最後に、私はこれまで多くの先生方からのご指導とご支援を賜りました。丸中良典教授、Kevin Foskett 教授、大森治紀教授、久場博司教授を始め、お世話になった全ての方々に心から御礼を申し上げます。

略歴

- 2007 年 京都府立医科大学医学部医学科卒業
- 2010 年 京都府立医科大学大学院博士課程修了 博士 (医学)
- 2010 年 ペンシルバニア大学医学部生理 博士研究員
- 2013 年 京都府立医科大学細胞生理学 助教
- 2014 年 京都府立医科大学細胞生理学 講師