

## &lt;部門紹介&gt;

## 細胞生理学

私どもは本学医学科生理学教室の細胞生理学部門、および大学院医学研究科細胞生理学にて研究と教育を担当しています。当部門は旧生理学教室に源流を持ち、1955年より第一生理学、2003年より生理機能制御学、2007年より細胞生理学と変遷してきた経緯があります。1996年9月以降、現在も河原町キャンパスの基礎医学学舎6階北東角に研究室を構えています。2018年9月に樽野が教授に任ぜられましてから初めての部門紹介の機会となりますので、自己紹介も兼ねて部門紹介をさせていただきます。医学部教育では、当教室は統合生理学教室と協力して生理学を担当しています。講義では、循環器・血液・呼吸器・泌尿器・体液に加えて、感覚の神経生理学を担当しています。実習では、心電図や循環器の水力学モデルに加え、尿生成に関する実験を行っています。

当部門は基礎研究を通じて医学・生命科学における重要な発見を達成すること、月並みな表現としては「教科書に1行を書き加える研究」を目指しています。樽野（2007年本学卒）は、学部時代から前任の丸中良典教授のもとで生理学研究を開始し、2010年に本学で学位を取得しました。本学大学院在学中には、特別研究学生として京都大学神経生物学の大森治紀教授、久場博司講師（現名古屋大学細胞生理学教授）に師事し、パッチクランプ法など電気生理学の基礎を習得し、蝸牛神経核で音源定位の精度に関わるシナプス伝達の制御機構の研究を行いました。学位取得後は直ちに、日本学術振興会の特別研究員優秀若手研究者海外派遣事業の支援を受けて渡米し、ペンシルバニア大学医学部生理部門のJ Kevin Foskett教授のもとで新規イオンチャンネル分子であるCalcium Homeostasis Modulator 1 (CALHM1)の生理機能解明に向けた研究に従事しました。そこで、CALHM1が味蕾細胞の神

経伝達物質放出経路の必須構成要素であることを発見しました (Taruno et al. *Nature*, 2013)。この発見は長年の謎であった味覚神経伝達の分子機構の解明、すなわち舌から脳へと味の情報を伝える仕組みの解明であり、既に国内外の生理学の教科書へ書き加えられつつあります。留学時代のこの研究が2つの点で現在の当部門での研究の方向性に大きな影響を与えています。1つはCALHMチャンネルを介した新たなシナプス機構の発見、もう1つは味覚神経生理学分野への参入のきっかけとなったことです。樽野は2013年の帰国から現在まで当部門において、これら2つの相互に関連するテーマについて研究を進展させてきました。これまでに当部門では、味蕾細胞の神経伝達物質放出経路の分子実体としてCALHM1/CALHM3チャンネル複合体の同定 (Ma<sup>#</sup>, Taruno<sup>#</sup> et al. *Neuron*, 2018; <sup>#</sup>, 共同筆頭著者)、凍結電子顕微鏡を用いた単粒子解析によるCALHMチャンネルの立体構造の解明 (東京大学との共同研究) (Demura, Taruno<sup>\*</sup>, Nureki<sup>\*</sup> et al. *Sci Adv*, 2020; <sup>\*</sup>, 責任著者)、翻訳後化学修飾によるCALHMの機能制御機構の解明 (Taruno et al. *J Physiol*, 2017; Okui, Taruno et al. *FASEB J*, 2021)、味蕾細胞シナプスの微細構造の解明 (Kashio et al. *Sci Rep*, 2019) などの成果があります。これらの発見から、味蕾細胞が持つ、シナプス小胞ではなくチャンネルの孔を介して伝達物質が放出されるという前例のない化学シナプスの概念を原子～分子～細胞～組織～個体レベルにわたる研究を通じて確固たるものとししました。また、これを「チャンネルシナプス」と命名して当部門より広く科学界へと発信しています。この他、2018～2022年にかけては科学技術振興機構のさきがけ研究（「光による擬似味覚をもちいた味認識・欲求の神経基盤の解明」研究代表者：樽野）に採択され、味蕾におけるNa<sup>+</sup>を介した塩味受容の細胞と分子のメカニズムを解明

しています (Nomura, Taruno\* et al. *Neuron*, 2020; Taruno\* & Gordon. *Annu Rev Physiol*, 2023). 先進諸国では塩の過剰摂取により引き起こされる高血圧, さらにはこれに起因する脳血管障害が大きな問題となっています。我々が解明した塩味の生理学的メカニズムが塩分摂取の制御技術開発, すなわち減塩技術開発に昇華し, 人類の健康に貢献する可能性を秘めていると考えています。これらの研究成果により樽野は2021年度文部科学大臣表彰若手科学者賞などを受賞しています。

今後の研究の方向性についても簡単にご紹介させていただきたいと思います。上述の通り, 塩の過剰摂取は高血圧・心血管疾患の最大のリスク因子であり, 現在全世界で減塩が推奨されています。しかし, 塩のおいしさを創る複雑な神経機構が不明なため, 科学的かつ有効な減塩手法が存在しません。味覚の中でも塩味の嗜好性は特殊な性質を持っています。例えば, 脱水状態では塩がまずくなり, 塩欠乏状態になると塩がおいしくなるように, 体液の状態に応じて嗜好性が反転するのです。当教室では科学技術振興機構CRESTの支援を受けて, 体液状態に応じて変容する塩味感覚の受容・認識・嗜好の神経機構に関する研究を理化学研究所, 東京大学との共同研究で推進しています (「体液恒常性をめぐる電解質/水の多感覚ネットワークの解明と制御」研究代表者: 樽野, 2021~2027年)。塩味の受容メカニズムに関しては, 当部門が解明したNa<sup>+</sup>を介したメカニズム以外にも存在することが知られているがその詳細は不明です。これについて樽野とMark W. Sherwood助教 (2021年10月, フランス国立科学研究センターより着任) が取り組んでいます。味蕾での味覚情報の符号化やシグナル伝達について, 多光子励起レーザー走査型顕微鏡による*in vivo*大規模イメージングと単一細胞トランスクリプトーム解析を駆使したデータ駆動型のアプローチにより研究を行っています。塩味の認識に関しては, 相馬祥吾助教 (2019年7月, カリフォルニア大学アーバイン校より着任) が取り組んでいます。視覚, 聴覚, 嗅覚, 触覚など, 五感の他のモダ

リティに比して, 脳で味の認識をつくる階層的な情報処理の様式については未だに決着がつかず, 味を認識する脳内機構が未解明です。この問題に対し相馬助教は現在, シリコンプローブ電極と独自の光遺伝学的神経細胞同定法を駆使した多細胞同時記録法により大規模神経細胞活動記録を実施しています。数千細胞に及ぶ脳内の神経細胞の大規模な神経活動パターン情報から塩味認識が生じる情報処理基盤の解明を目指しています。認識の後には快・不快 (おいしい・まずい) の情動が生まれます。これは上述の通り体内環境に大きく依存します。塩欠乏状態で塩味は好ましく, 脱水状態で塩味が好ましくなく感じられます。つまり味覚と体内環境センシングを統合する多感覚連携の神経回路が我々の複雑な感覚体験の背景に存在すると考えられますが, その詳細な神経回路メカニズムは不明です。野村憲吾助教 (2019年4月, 基礎生物学研究所より着任) は山田優 (2021年4月入学, 大学院生) とともに, マイクロエンドスコープやファイバーフォトメトリーによる脳深部観察や活動計測, 光・化学遺伝学的神経細胞活動操作, 単一細胞/核トランスクリプトーム解析などの先端的な神経科学研究技術を駆使してこの問題に取り組んでいます。

一方, 当部門が提唱する「チャネルシナプス」の概念を拡大および深化させる研究も展開しています。チャネルシナプスはこれまでに舌でしか報告されていません。そこでこのシナプスの全身分布とその機能を独自の技術を駆使して探索し, 新たな存在部位を同定し, そこでの生理的役割の解析を行っています。こうした研究を通じてこのシナプスの普遍的な重要性を明らかにしたいと考えています。また微視的には, チャネルシナプスの形成や動作の分子機構について, 樽野と村上達郎プロジェクト研究員 (2019年4月着任), および青木 (2021年4月入学, 眼科学大学院生) が, 超解像度顕微鏡, プロテオミクスなどの技術を駆使して取り組んでいます。研究チームにはその他, 2022年4月から森岡優貴子が研究補助員として参画し, 組織学的解析をはじめとした技術補助を担当しています。2023

年4月からは新たに2名の研究補助員，1名の大学院生の参加を予定しています。また，当教室から本学ひいては我が国の基礎医学研究の未来を支える研究者を輩出すべく，大学院生はもちろん学部生の研究指導にも力を入れています。

これまでに，味の情報を舌から脳に伝達する分子メカニズムに関する当部門の発見が教科書に書き加えられつつあります。今後は，末梢および中枢における塩味の神経メカニズム，そして当部門発の「チャンネルシナプス」の概念が世界中の教科書に書き加えられ，我々の研究成果が広く医学・生命科学，ひいては人類の健康と

福祉に寄与することに期待し，世界トップレベルの基礎医学研究を本学から世界に発信していきたいと考えています。今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

(文責：樽野陽幸)



