

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09865

研究課題名(和文) 口腔機能・形態の発育を担う顎顔面骨格筋局所に発現するアミノ酸センサーの役割

研究課題名(英文) The role of amino acid sensor expressed by maxillofacial skeletal muscle responsible for oral function and facial morphology

研究代表者

森川 和政 (Morikawa, Kazumasa)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：70514686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：他の組織に比較して、骨格筋におけるTas1r1の発現量は高かった。サテライト細胞におけるTas1r1の発現量は細胞の増殖・分化とともに増加した。Tas1r1のノックアウト細胞またはノックダウン細胞では生細胞数と細胞増殖マーカーの発現が低下した。一方、Tas1r1のノックアウト細胞またはノックダウン細胞では比較的早期から分化マーカーが増加した。また、これらのフェノタイプはmTORC1シグナルの阻害剤であるRapamycin処理により解除された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋代謝におけるアミノ酸受容体Tas1r1の役割を明らかにした本研究は、顎顔面の成長発育だけに留まらず、サルコペニア研究などにも展開できると考えている。疫学研究により骨格筋量が多いと様々な疾病に対する罹患率が低下し、健康長寿であることが明らかであることから超高齢社会のわが国では早急に対策すべき問題である。またTas1r1受容体は創薬のターゲットに適したGタンパク質共役受容体であり本研究によりTas1r1が担う骨格筋の成長や代謝制御メカニズムが明らかになれば、人が心豊かで健やかに成長し、そして老いることができる未来の実現に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Heterodimer of Tas1r1/Tas1r3 is not only taste receptor for detecting Umami sensation but also amino acid sensor for regulating metabolism of its. Tas1r1 is specific for detecting amino acid although Tas1r3 along with Tas1r2 play role in detecting sweet taste (carbohydrate). In this study, we examined the role of Tas1r1 in satellite cells, which is skeletal muscle stem cells. The mRNA levels of Tas1r1 in skeletal muscle is higher than other murine tissues. The expression levels of Tas1r1 of satellite cells were increased with skeletal muscle differentiation. When Tas1r1 was knockout or knockdown from satellite cells, the proliferation was decreased. In contrast, in this knockout or knockdown cells, skeletal muscle differentiation was started in early stage. This phenomenon was canceled by Rapamycin, which is inhibitor of mTOR signaling, suggesting Tas1r1, amino acid sensor regulates myogenesis of satellite cells.

研究分野：小児歯科学

キーワード：味覚受容体 骨格筋

### 1. 研究開始当初の背景

近年、小児の健やかな成長のために噛む・飲みこむ・話すなどの口腔機能の重要性が認識され関心が高まっている。また適切な口腔機能を営むためには機能的形態を獲得する必要があるが、頭蓋・顎顔面の形態的特徴は遺伝的要因だけでなく、構成する骨の成長や骨同士の相互作用、さらには骨に付着する骨格筋などの影響を強く受ける。特に歯列形態においては、外側から頬筋や口輪筋など口腔周囲筋からバクシネーターメカニズムといわれる外圧が加わり、内側から舌筋による内圧が加わり、上下的に咬合力が加わっていることにより、歯列弓はそのバランスの取れたところに位置していると考えられている。しかしながら口腔の機能や形態に与える顎・顔面骨格筋の役割には依然として不明なことが多い。

骨格筋は定常状態でも一定の割合で分解され減少するが、骨格筋幹細胞（サテライト細胞）が増殖・分化することで減少した骨格筋量と同量の骨格筋を再生し、骨格筋の恒常性が維持される（図1）。そして成長期ではサテライト細胞による筋線維の供給とその肥大が亢進し、骨格筋の分解・減少を上回ることによって骨格筋が成長、発育する。

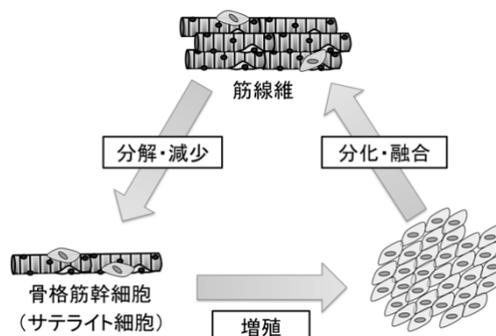


図1: 骨格筋代謝

口腔粘膜に発現するアミノ酸受容体（Tas1r1/Tas1r3）は生命維持に不可欠なアミノ酸を検知し、積極的に体内に取り込む役割があり、小児の成長、発育に不可欠であることは言うまでもない。このアミノ酸受容体は口腔粘膜だけでなく様々な組織に発現し、特に骨格筋の Tas1r1 発現量は非常に高いが、骨格筋の成長発育における役割は良くわかっていない。

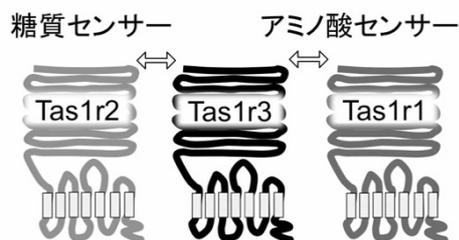


図2: アミノ酸センサー

### 2. 研究の目的

アミノ酸センサーTas1r1に着目し、骨格筋の再生を担う骨格筋組織幹細胞、サテライト細胞の増殖・分化における役割を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

サテライト細胞由来細胞株 C2C12 細胞、Tas1r1 ノックアウト (KO) マウスおよび野生型同腹子由来サテライト細胞と胎児間葉系線維芽細胞 (MEF) を採取し実験に用いた。siRNA を用いて内在性の Tas1r1 をノックダウンした。生細胞数は Cell counting Kit-8 を用いて定量化した。細胞増殖関連マーカーおよび骨格筋分化関連マーカー陽性細胞とその細胞内局在は免疫染色法で同

定した。またこれらマーカーの発現量はリアルタイム PCR と Western blotting 法で定量した。mTORC シグナリングの阻害剤として Rapamycin を用いた。

#### 4. 研究成果

他の組織に比較して、骨格筋における Tas1r1 の発現量は高かった。サテライト細胞における Tas1r1 の発現量は細胞の増殖・分化とともに増加した。Tas1r1 の KO または KD 細胞では生細胞数と細胞増殖マーカーの発現が低下した。一方、Tas1r1 の KO または KD 細胞では比較的早期から分化マーカーが増加した。また、これらのフェノタイプは Rapamycin 処理により解除された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shirakawa Tomohiko, Miyawaki Aki, Matsubara Takuma, Okumura Nobuaki, Okamoto Hideto, Nakai Naoya, Rojasawasthien Thira, Morikawa Kazumasa, Inoue Asako, Goto Akino, Washio Ayako, Tsujisawa Toshiyuki, Kawamoto Tatsuo, Kokabu Shoichiro | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Daily Oral Administration of Protease-Treated Royal Jelly Protects Against Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy  | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Nutrients  | 6. 最初と最後の頁<br>3089 ~ 3089 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/nu12103089   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)         | 備考 |
|-------|--|-------------------------------|----|
| 研究分担者 | 張 皿<br>(Zhang Min)<br>(00326472)           | 九州歯科大学・歯学部・助教<br><br>(27102)  |    |
| 研究分担者 | 古株 彰一郎<br>(Shoichiro Kokabu)<br>(30448899) | 九州歯科大学・歯学部・教授<br><br>(27102)  |    |
| 研究分担者 | 佐藤 毅<br>(Tsuyoshi Sato)<br>(60406494)      | 埼玉医科大学・医学部・准教授<br><br>(32409) |    |
| 研究分担者 | 人見 涼露<br>(Suzuro Hitomi)<br>(70548924)     | 日本大学・歯学部・助教<br><br>(27102)    |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|