

リポカリン 15 はにおいを感じる嗅粘膜の粘液に 特異的に豊富に含まれるタンパク質で、加齢により減少する

1. 発表者：

近藤 健二（東京大学 大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野／医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授）
山嵜 達也（東京大学 大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野／医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ヒトの嗅粘液（においを感じる嗅粘膜を覆う粘液）には、分子の輸送に関わるタンパク質であるリポカリン 15 (LCN15) が特異的に高濃度で含まれ、その濃度は加齢に伴って減少することを示しました。
- ◆本研究は、ヒトにおけるボウマン腺から嗅粘液への物質の流れや、嗅神経細胞の分布量と相関する嗅粘液の成分を明らかにした初めての研究です。また、新しい非侵襲的な嗅粘液の採取方法を確立することで、臨床検体として嗅粘液が利用できる可能性を新たに示しました。
- ◆本研究により、嗅粘液の物質組成や産生のしくみの一端が解明されるとともに、嗅粘液中の LCN15 の測定が嗅粘膜の変性をモニターする臨床検査ツールとして使用できる可能性を示しました。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野の近藤健二准教授、山嵜達也教授の研究グループは味の素株式会社食品研究所の伊地知千織上席研究員、三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科の小林正佳准教授との共同研究により、ヒトの嗅覚を司る嗅粘膜の表面を覆う嗅粘液に含まれるタンパク質を網羅的に解析したところ、疎水性分子（注1）の物質輸送に関わるリポカリンファミリータンパク（注2）の1つであるリポカリン 15 (LCN15)（注3）が多量に含まれていることを見出しました。また、LCN15 の嗅粘液中の濃度が加齢により減少することを明らかにしました。さらに、LCN15 は嗅粘膜にある分泌腺であるボウマン腺で産生・放出されており、嗅粘膜以外の鼻粘膜には分布しておらず、嗅粘膜の組織中の LCN15 の分布は嗅神経細胞の分布量と相関がありました。嗅粘液は嗅覚受容に重要な役割を果たしていますが、本研究はヒト嗅粘液中の物質の産生のしくみを明らかにした初めての研究であり、今後、ヒトの嗅覚受容のしくみの解明に貢献できると期待されます。また、嗅粘液中の LCN15 の濃度測定は嗅粘膜の変性をモニターする臨床検査としての役割が期待されます。

本研究成果は、2022年6月24日（英国夏時間）に英国科学誌「*Scientific Reports*」のオンライン版に掲載されました。

本研究は、東京大学 - 味の素株式会社共同研究費、JST 未来社会創造事業 (JPMJMI19D1)、文部科学科研費 (21791598、23592506、26293366) の支援により実施されました。

4. 発表内容：

嗅覚を司る嗅粘膜はヒトの鼻腔の上方の狭い空間である嗅裂の最深部、ちょうど脳組織との境界部分に位置しています（図1）。嗅粘膜には感覚細胞である嗅神経細胞が分布し、その神経突起の末端は鼻腔の表面に出てにおい分子を受容し、脳へ嗅覚刺激を伝達します。嗅粘膜の

深部には特異的な分泌腺であるボウマン腺があり、これが産生する粘液（嗅粘液）は嗅粘膜の表面を覆っています（図2）。嗅粘液にはにおい物質の溶解、嗅神経細胞への輸送、感染制御、不要になったにおい物質の排除など様々な機能が想定されていますが、その分子メカニズムには不明な点が多くあります。

共同研究グループは、まず鼻腔深部の嗅粘液を非侵襲的に効率よく回収する採取法（懸垂頭位による嗅裂の洗浄液の回収）を考案し、採取した嗅粘液のタンパク組成を網羅的に解析しました。その結果、嗅粘液には疎水性分子の物質輸送に関与するとされるリポカリンファミリータンパクの1つであるリポカリン15（LCN15）が高濃度に含有されていることが分かりました。LCN15に対する特異抗体を作成し、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（注4）を用いて、嗅液中および鼻腔の下方の粘液である呼吸粘液中のLCN15濃度を定量したところ、嗅液中のLCN15の濃度は呼吸粘液中の約60倍でした。

手術検体の嗅裂粘膜をLCN15に反応する抗LCN15抗体を用いて染色してLCN15の分布を調べたところ、LCN15はボウマン腺の腺房のみに分布していました。また、嗅裂粘膜における嗅神経細胞の分布量とLCN15の分布量には正の相関（一方が増えるともう一方も増え、一方が減るともう一方も減るような相関関係）がみられました。

さらに、嗅覚正常の方、および嗅覚障害の患者さんに研究に参加していただき嗅粘液を採取してLCN15の濃度を測定したところ、50歳以上の嗅覚正常の方および50歳以上の嗅覚障害の患者さんでは50歳未満の嗅覚正常の方に比べ低濃度でした。

以上の結果から、LCN15は嗅粘膜のボウマン腺の活動を示す指標であり、これは加齢に伴って低下すると考えられます。LCN15の嗅粘膜における機能の詳細は今後の更なる研究が必要ですが、上記の嗅粘液の生理機能の一端を担っていることが想定され、本研究の成果はヒトの嗅覚受容機構の理解につながることを期待できます。また、これまでの臨床的なヒトの嗅覚系の評価は、においを被験者に提示し、返答を得るという自覚的、心理学的な検査法のみであり、他覚的な検査法は実用化されていません。本研究の結果より嗅液中のLCN15の濃度測定が嗅粘膜の変性の度合いを評価する臨床検査法として嗅覚医学の新しい展開に貢献する可能性があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Scientific Reports*」（オンライン版：6月24日）

論文タイトル：Lipocalin 15 in the olfactory mucus is a biomarker for Bowman's gland activity

著者：Chiori Ijichi, Kenji Kondo, Masayoshi Kobayashi, Ayaka Shirasawa, Kazutaka Shimbo, Kunio Nakata, Yutaka Maruyama, Yusuke Ihara, Yayoi Kawato, Teruhisa Mannen, Rie Takeshita, Yoshimi Kikuchi, Yuki Saito, Tatsuya Yamasoba

DOI番号：10.1038/s41598-022-13464-y.

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
准教授 近藤 健二（こんどう けんじ）

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

注1：疎水性分子

水に溶けにくい性質の分子。におい物質の多くは疎水性である。

注2：リポカリンファミリータンパク

疎水性物質を結合して輸送する機能を持つタンパク質の一群で、共通の立体構造を持つ。

注3：リポカリン15（LCN15）

リポカリンファミリータンパクの1つ。嗅粘膜以外では腸管に発現が多いことが知られている。

注4：酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）

ある分子に特異的に結合する抗体を用いてその分子の濃度を定量する測定方法。

8. 添付資料：

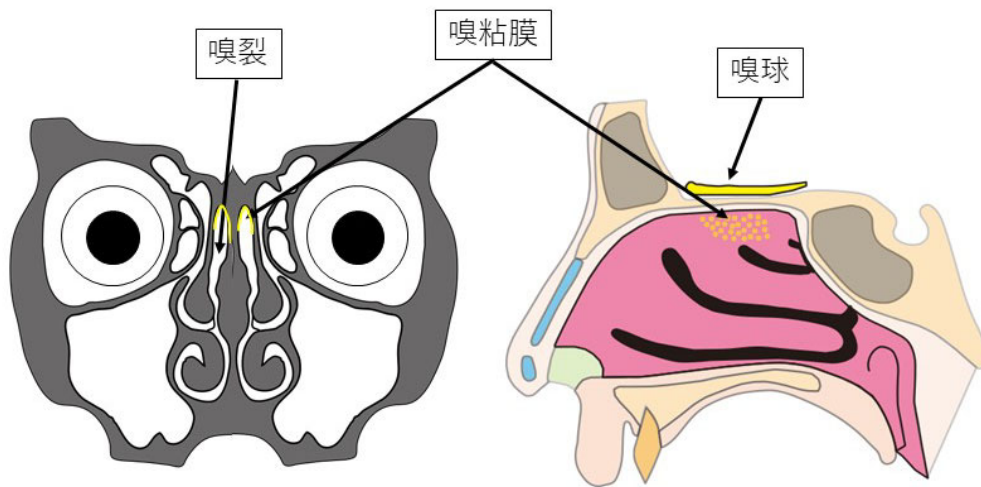


図1. ヒトの嗅粘膜の分布

左は顔を前方から断面にした図（冠状断）、右は顔を前後方向に割った図（矢状断）。嗅粘膜は鼻腔の深部の嗅裂という空間の上方の脳との境界部分に位置している。

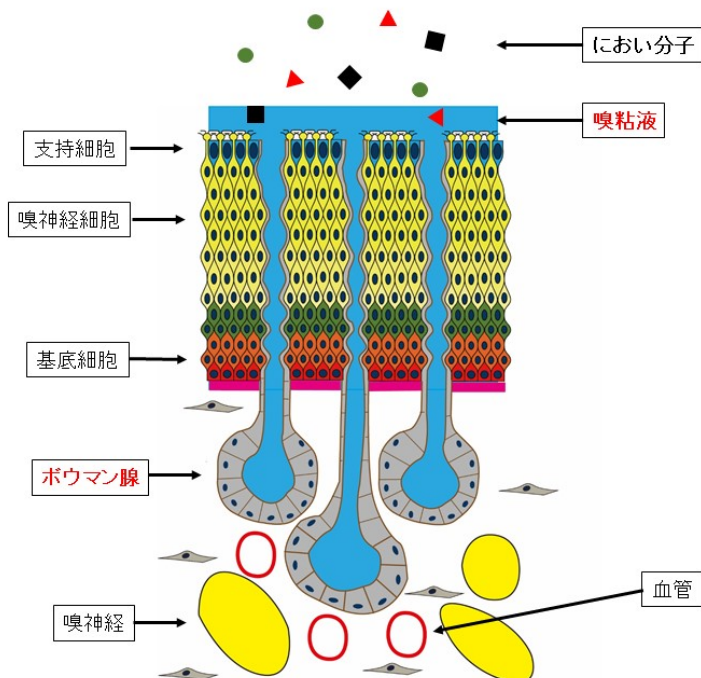


図2. 嗅粘膜の組織構造

表層に嗅神経細胞が分布し、粘膜の深部にボウマン腺が位置している。ボウマン腺が分泌する嗅粘液が粘膜表面を覆っている。