



細胞から紐解く香りと触感のクロスモーダル効果

触覚を司るメルケル細胞における香り受容体の発現に見る可能性

堤 も絵 Moe TSUTSUMI

1875年、ドイツで発見され「Tastzellen」と呼ばれた触覚受容を担うメルケル細胞は、皮膚において表皮内および毛包周辺に多く分布している。驚くべきことに近年、この触覚細胞に嗅覚受容体的一种である OR2AT4 が発現・機能していることが示された。皮膚における細胞が触覚と嗅覚を担うその意義の考察から、香りと触感のクロスモーダル効果の応用可能性について述べる。

メルケル細胞とは

メルケル細胞は、1875年にオスミウム固定を施したヒトの皮膚標本において、光学顕微鏡を用いて初めて見いだされた。F. Merkel は、この細胞を触覚受容細胞であると推察し、Tastzellen と命名した。その後電子顕微鏡によって再確認されることで、以後メルケル細胞と呼ばれるようになった。メルケル細胞は表皮層内にメラノサイトやランゲルハンス細胞のような非角化細胞の一種として存在している。表皮内のメルケル細胞は基底膜上で神経終末と接合しており、これらをメルケル-神経複合体というユニットとして捉える。哺乳類では、毛包、指、足裏、口腔など感覚の鋭敏な部位に多く分布しており、特定の振動刺激に対して、メルケル細胞に接合する神経が応答することが電気生理学的にも調べられている。しかしながら、細胞が機械刺激を受容する仕組みは長い間不明のままであった。2010年、A. Patapoutian らによって細胞が力を感じるための受容体である PIEZO1、PIEZO2 が明らかにされ、TRP 受容体が担う温度感覚とあわせて 2021 年にノーベル医学・生理学賞を受賞したことは記憶に新しい方も多いだろう。この発見を受けて、メルケル細胞の発

見から約 140 年後、ついにメルケル細胞における機械受容チャネルが PIEZO2 であることが示されたのである。

触覚受容細胞における嗅覚受容体の発現と機能

このように、触覚を担う細胞として注目されてきたメルケル細胞であるが、驚くべきことに近年、嗅覚受容体の発現と機能が示された。嗅覚受容体 (Olfactory receptor, OR) は脊椎動物における最大のタンパク質スーパーファミリーで、嗅神経の膜上に存在し、香り成分を受容し脳に伝える G タンパク質共役型受容体 (GPCR) である。そのうちの 1 つである OR2AT4 は 2014 年、D. Busse らによって、本来の嗅神経ではなく皮膚において異所性に発現し、表皮細胞増殖の制御に関わることが報告された¹⁾。すなわち、GPCR というシグナル伝達機構を持つ嗅覚受容体が皮膚で機能することが示されたのである。これを皮切りに、ヘアサイクルにも関わること²⁾、表皮細胞の老化に関連すること³⁾が報告された。これらの報告は OR2AT4 のリガンドであり、サンダルウッド様の香りを呈する合成香料サンダロールを用いて検討されているが、現在では毛髪や皮膚老化治療のターゲットとしてこの受容体を活性化させる天然物やアプタマーの開発が進んでいる。

それに続き、筆者らはドイツの研究チームと協働し、この OR2AT4 が、表皮中に存在するメルケル細胞にも発現・機能していることを見いだした⁴⁾。図 1 にヒト皮膚凍結切片の免疫蛍光染色像を示す。前述の表皮細胞に加え、その中に存在するメルケル細胞にも OR2AT4 の発現が認められた。次に、皮膚器官培養系の角層上にサンダロールを塗布し、メルケル細胞内に

つつみ・もえ

株式会社資生堂 シーズ開発センター

〔経歴〕2005 年千葉大学自然科学研究科修了 (国立精神神経センター出向)。同年より現職。09 年博士 (理学、広島大学大学院理学研究科数理解析・生命理学専攻)。(専門)皮膚科学、神経科学。(趣味) ピアノ。

E-mail: moe.tsutsumi@shiseido.com



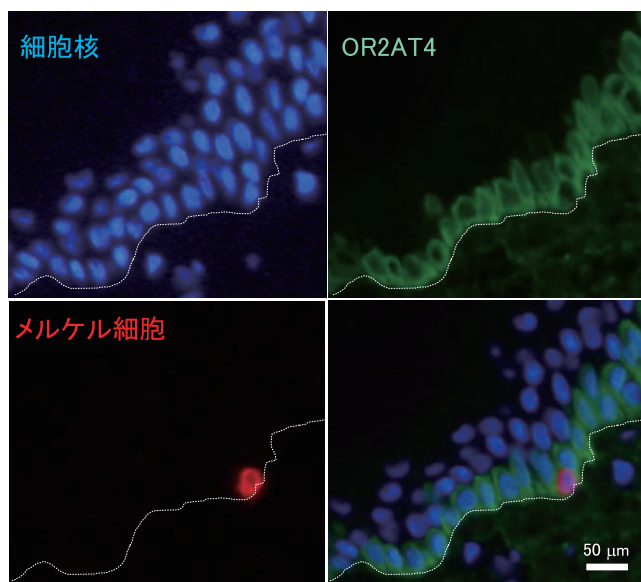


図1 ヒト皮膚の免疫蛍光染色像

点線は基底層を表す。青：細胞核，緑：OR2AT4，赤でメルケル細胞を示す。表皮基底層中に存在するメルケル細胞にOR2AT4が発現している。

含まれる複数の因子の増減を免疫組織化学的に評価した。その結果、接合する神経への伝達に必要なシナプス小胞の制御やりサイクルに重要な役割を果たすことが知られるタンパク質である Piccolo が増加し、かつメルケル細胞内に蓄えられていた神経栄養因子 Nerve growth factor (NGF) が減少している結果を得た。すなわち、サンダロールがメルケル細胞の OR2AT4 に結合し、小胞分泌を促進し、NGF を放出したことが推察される。皮膚には NGF の受容体を持つ多くの細胞種が存在することから、メルケル細胞の活性化により神経を介した脳への情報伝達のみならず、皮膚の恒常性にも局所的に寄与している可能性が示唆された。興味深いことに、表皮および毛包の表皮細胞で見られたサンダロールによる細胞増殖促進効果は認められなかった。このことから、メルケル細胞と表皮細胞ではその嗅覚受容体の機能が異なることが考えられる。

続いて、OR2AT4 を発現する表皮細胞の間接的な影響を排除するため、メルケル細胞における OR2AT4 の機能を、多光子顕微鏡を用いライブセルイメージングにより評価した。まず、メルケル細胞を周囲の表皮細

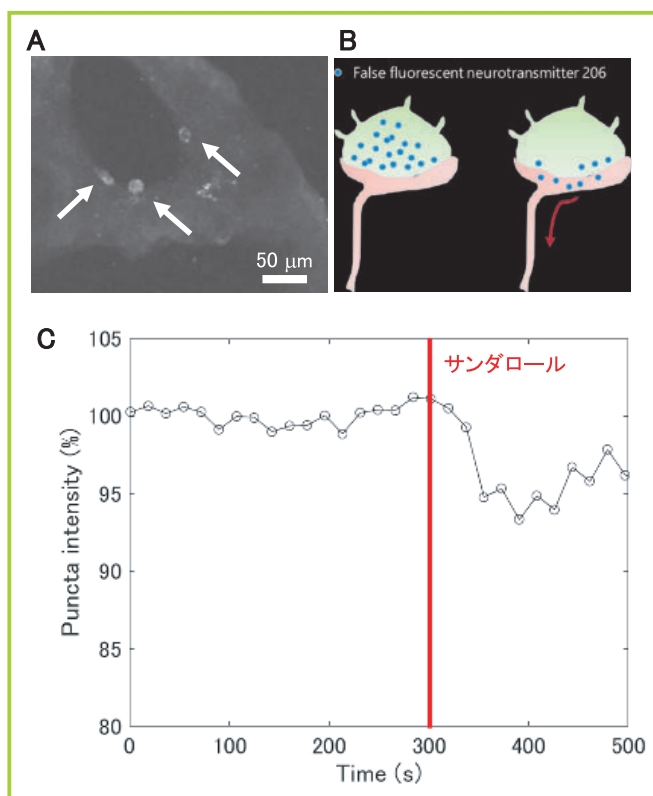


図2 サンダロールに応答するメルケル細胞

(A) 疑似神経伝達物質 FFN206 を取り込んだメルケル細胞 (矢印)。(B) FFN206 の放出イメージ図。(C) サンダロール適用後、細胞内の蛍光輝度が下がっている。

胞と区別するために、メルケル細胞特異的に取り込まれる疑似神経伝達物質蛍光プローブ False fluorescent neurotransmitter (FFN) 206 によってメルケル細胞のみをラベルした (図 2A)。その皮膚サンプルに対し、顕微鏡上でかん流刺激によってサンダロールを適用することでメルケル細胞内の FFN206 を放出することを示し (図 2C)、これにより、メルケル細胞における OR2AT4 へのサンダロールの結合が、神経伝達物質の放出を促すことが考えられた。これは、化学刺激がメルケル-神経複合体を通し、脳へと情報伝達される可能性を示唆している。

以上から、香り成分が①局所的に皮膚恒常性の維持に寄与すること、②メルケル細胞を活性化し、接合する神経を介し脳への情報伝達が起こりうることが示された。

細胞のマルチセンシング性から見た クロスモーダル効果

触覚受容細胞として定義されてきたメルケル細胞であるが、そのマルチセンシング能については古くから議論されてきた。オピオイドのような脳内ポリペプチドの一種を細胞内に含有することから、メルケル細胞が触覚受容以外の機能、例えば、痛覚受容機構などの機能についても古くから考察され、近年、加齢やドライスキンによるメルケル細胞の減少が痒みや痛みにつながることも示された。また、イオンチャネルの一種である TRPM8 を通して 22℃ という低温のみならずメントールにも同様に反応することが報告されており、メルケル細胞がマルチセンサリー細胞であることが示唆されている⁵⁾。しかしなぜ、このように化学受容と機械受容が同じ細胞種に発現しているのだろうか。

ここで、近年発見されたタコの吸盤における感覚制御システムに触れ、考察を深めたい。アメリカ・ハーバード大学の研究チームは、タコはその 8 本の足の吸盤で味覚を感じ、獲物や危険を見極めている、“taste by touch” という感覚システムを採用していることを見いだした⁶⁾。これまで、水中での捕食のための化学感覚は可溶性の化学物質を介した遠距離のシグナル伝達と考えられてきたが、タコにおいては接触依存的な方法で不溶性の分子を検出できることが示された。タコがその足を海底や岩に滑らせ何かを探している様や、視覚的に区切られた水槽で獲物が存在する槽に足を伸ばし、獲物を探る様子を想像できるだろうか。その行動がまさに、タコの吸盤の接触依存性の化学受容機構によって制御されているということが明らかにされたのである。この受容体はその進化の過程で環境に対応し、タコが特異的に獲得したものであると考えられている。ヒトにおいても、触覚受容を担うメルケル細胞が指先とともに口腔や口唇に多く分布していることから、ヒトは指先でそのテクスチャーだけではなく香り、味につながる化学物質まで分別していることが、

“smell by touch” として近い将来示されるかもしれない。

まとめと将来展望

視聴覚情報に重きが置かれる昨今の社会の中で、香りは化粧品、洗浄料、洗剤、ルームフレグランスまで、それらの機能性をも促進するポテンシャルが示されている。これまで、環境香による嗅覚刺激が触感や視覚的印象に与える効果などの先行知見から、香りと触覚のクロスモーダル効果が示唆されている⁷⁾。

本稿ではヒト皮膚における重要な触覚受容細胞として考えられてきたメルケル細胞における嗅覚受容体の発現と機能について述べた。本知見から、末梢組織である皮膚、その中の一細胞種であるメルケル細胞における「受容体間における香りと触覚のクロスモーダル効果」の存在が示唆された。すなわち、メルケル細胞を介した香りによる皮膚恒常性への寄与——タオルや衣服などに含まれた香り成分によるスキンケアや、触知覚への寄与——対象素材に含まれる香りによる肌触りなどの感性の修飾にいたるまでの広がりをもたらされるともいえよう。

実際にヒトがサンダロールの塗布によってあたかも触れられたかのような感覚を持つか、香りの付いた対象を触ることによって感覚が変化するかなどについては未知の部分も多く残されているが、香りと触覚が織りなす人間の感覚の解明と応用について、中枢のみならず末梢へも研究領域が広がることを願って筆を擱く。

1) D. Busse et al., *J. Invest. Dermatol.* **2014**, 134, 2823.

2) J. Chéret et al., *Nat. Commun.* **2018**, 18, 3624.

3) J. Kim et al., *Antioxidants* **2022**, 11, 2180.

4) I. Piccini et al., *Exp. Dermatol.* **2023**, 32, 1848.

5) A. Bataille et al., *Cells* **2022**, 29, 3827.

6) L. Giesen et al., *Cell* **2020**, 183, 594.

7) 中村志緒梨, 一ノ瀬昇, ヒトの感性に訴える製品開発とその評価, 技術情報協会, **2018**.