



京都府公立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE



理化学研究所



咳と嚥下のスイッチ 喉に新たな感覚器官を発見

～咳治療に道筋、喉ごし感覚の一端か？～

本研究成果のポイント

○咳が 8 週間以上続く慢性咳嗽（がいそう）や嚥下障害には原因不明または難治症例が多く治療法が限られています。こうした現状から咳や嚥下の生理学的機序の理解不足が指摘されてきました。

○マウスを用いた実験で、**喉の上皮に希少に存在する感覚細胞群を発見し**、これらの細胞が侵害化学物質に応答し、**喉頭では咳、咽頭では嚥下を引き起こすこと、およびその細胞内分子メカニズムを解明しました。**

○咳や嚥下を司る新規感覚器官の発見であり、苦味を呈する毒素を含む植物抽出物、タバコの煙、空気汚染物質、病原体関連物質など多様な侵害化学物質に対して生じるこれらの気道防御反射の機序が明らかとなりました。

○これら感覚器官がアレルギー性咳過敏症にも関与していることが分かり、**慢性咳嗽創薬に道筋を示すことが期待されます。**

○一般に喉ごしと表現され、ビールを飲む際に喉で知覚される感覚には苦味が重要ですが、その機序は分かっていません。**苦味物質が嚥下を促進する機序を解明した本研究は、ビールの苦味がもつ喉ごし感覚の一端を説明するかもしれません。**

京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学教授 樽野陽幸らは、理化学研究所生命医科学研究センター応用ゲノム解析技術研究チーム チームリーダー 岡崎康司らとの共同研究により、マウスを用いた実験で、苦味のある毒素を含む植物抽出物、タバコの煙、空気汚染物質、病原体関連物質など多様な侵害化学物質に対して生じる咳や嚥下を担う喉の感覚細胞を新たに発見しました（図1）。さらに、これらの細胞がアレルギー性の咳過敏症に関与することを明らかにしました。本件に関する論文が、科学雑誌『Cell』に2025年4月5日に掲載されます。

本研究は、喉（咽頭および喉頭）に希少に存在する新規の感覚器官を発見しその機能を分子レベルで

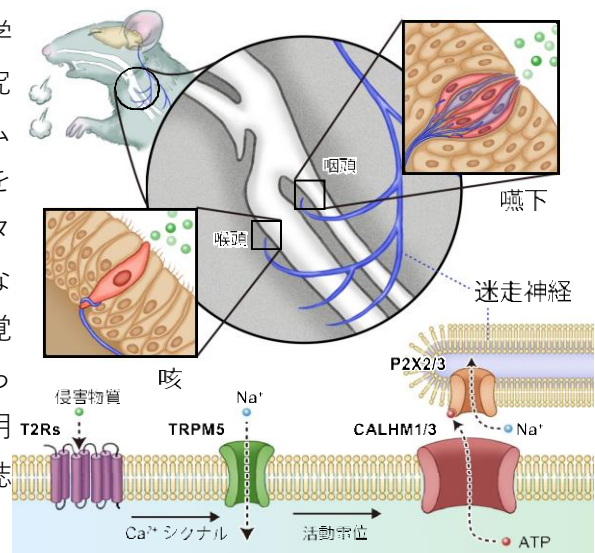


図1. 明らかとなった咳と嚥下を引き起こす細胞分子機構. 赤色で描いた細胞が今回発見した感覚細胞

解明したもので、外界からの刺激に対する生体の応答機序の理解を前進させるものです（図1）。咳の症状が長期間続く慢性咳嗽は患者の生活の質を著しく損ないますが、原因不明または難治性の症例が多く見られます。本研究成果をもとに、今後、この咳の機序がヒトにも存在することが明らかになれば、慢性咳嗽の診断および治療法に新たな道筋を与えることが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Cell 発表媒体 ☒ オンライン速報版 ☐ ペーパー発行 ☐ その他 雑誌の発行元国 米国 掲載日 2025年4月5日（日本時間） URL https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)00280-6
論文情報	論文タイトル 英語：Channel synapse mediates neurotransmission of airway protective chemoreflexes （日本語：チャネルシナプスは気道防御反射の神経伝達を担う） 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 樽野陽幸 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 相馬祥吾 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 野村憲吾 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 Mark W. Sherwood 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 末松尚史 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 村上達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 青木崇倫 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 山田 優 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 浅山萌絵 理化学研究所生命医科学研究センター 応用ゲノム解析技術研究チーム 岡崎康司 理化学研究所生命医科学研究センター 応用ゲノム解析技術研究チーム 早津徳人 京都府立医科大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 杉山庸一郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 金子真美 自治医科大学大学院医学研究科 組織学 大野伸彦 京都府立大学大学院生命環境科学研究科 動物機能学 岩崎有作 京都府立大学大学院生命環境科学研究科 動物機能学 大林健人 モネル化学感覚研究所 松本一朗 福岡女子大学 国際文理学部 濱田 俊 京都大学 白眉センター 有菌美沙 東海大学大学院医学研究科 分子生命科学 大塚正人

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

食べ物の通り道と空気の通り道が交差する場所である喉は、誤嚥から肺を含む下気道を守るための気道防御反射の起点となっており、高度な感覚運動器官として発達してきました。主な気道防御反射には、食道を通じて食べ物を確実に胃に送り込む嚥下、誤嚥した際に下気道から物質を排出する咳（咳嗽）があります。これらの反射機能の低下あるいは亢進は健康上大きな問題となります。例えば、咳は医療機関の受診理由第一位の症状です。世界人口のおよそ10%の人が長期間咳が止まらない慢性咳嗽を患っていると推計されていますが、原因不明および難治性の慢性咳嗽患者が多く、治療方法は限られています（図2）（*Nat Rev Dis Primers* 8:45, 2022）。また、嚥下機能の障害は誤嚥ひいては誤嚥性肺炎を引き起こします（*Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:259, 2015）。咽頭や喉頭などの喉の化学環境の変化が咳や嚥下を引き起こすことが知られていますが、その生理学的機序は未解明な部分が多く残されています。このように、医学的な観点から気道防御反射の機序の解明が求められてきました。

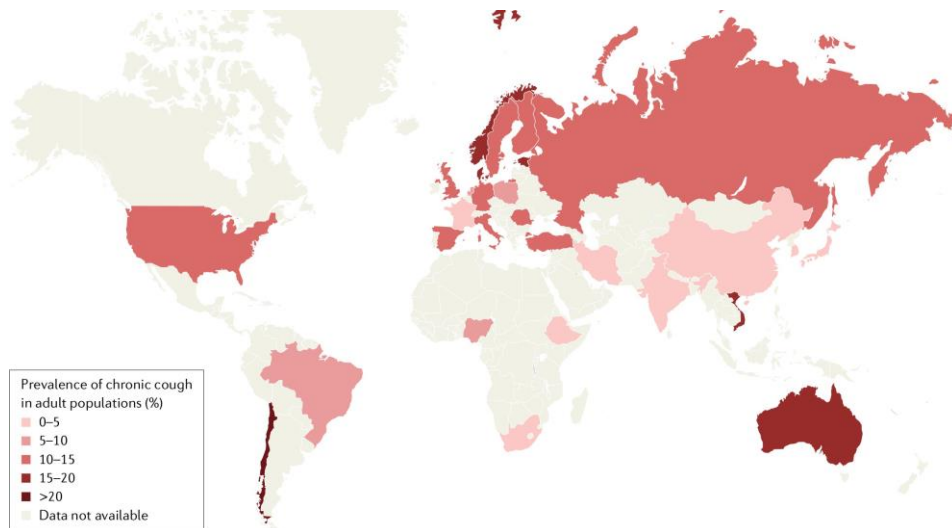


図2. 世界の慢性咳嗽の罹患率（*Nat Rev Dis Primers* 8:45, 2022 より引用）

京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 教授 樽野陽幸らの研究グループはこれまでに、上皮細胞と神経細胞の情報連絡の仕組みとしてチャネルシナプス¹⁾という特殊な機構を発見し、舌での味覚受容におけるその役割を明らかにしてきました（図3）

（*Nature* 495:223, 2013; *Neuron* 98:547, 2018; *Neuron* 106:816, 2020等）。しかし、チャネルシナプスの舌以外における存在およびその働きは不明でした。チャネルシナプスの存在と機能を全身で明らかにすることにより、これまで知られていなかった生体の新たな感覚機能の発掘につながる可能性が期待されていました（*Annu Rev Physiol* 85:25, 2023）。

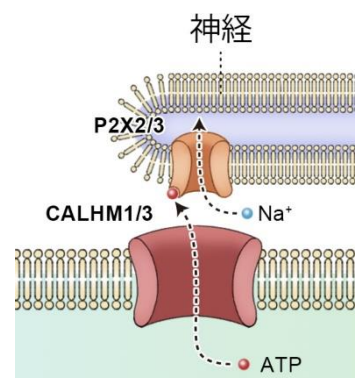


図3. 第2の化学シナプス
—チャネルシナプス—

2 研究内容・成果の要点

チャネルシナプスを有する喉の希少感覚上皮細胞の発見

通常の化学シナプスではシナプス小胞の開口分泌を使って神経伝達物質を放出しますが、第2の化学シナプスとも呼ばれるチャネルシナプスでは、電位依存性チャネルCALHM1/3²⁾のポア（細胞内外を出入りするイオンの通り道）を介してアデノシン三リン酸（ATP）を放出し、ATP受容体P2X3を発現する求心性神経に情報を伝える点が特徴的です。本研究では、遺伝子改変マウスを用いたCALHM1/3発現組織の全身スクリーニングと単一細胞トランスクリプトミクス解析³⁾により、喉頭や咽頭の上皮に希少に存在し、チャネルシナプスを有する化学感覚細胞を発見しました。これらの感覚細胞は喉頭では上皮内に散在するタフト細胞⁴⁾、咽頭では味蕾（みらい）⁵⁾の中で集団を形成する2型味細胞として存在しています。電子顕微鏡観察を含む解剖学的解析（図4）および神経活動記録による機能解析により、これらの細胞が求心性迷走神経との間にチャネルシナプスを形成して情報伝達をしていることが明らかとなりました。

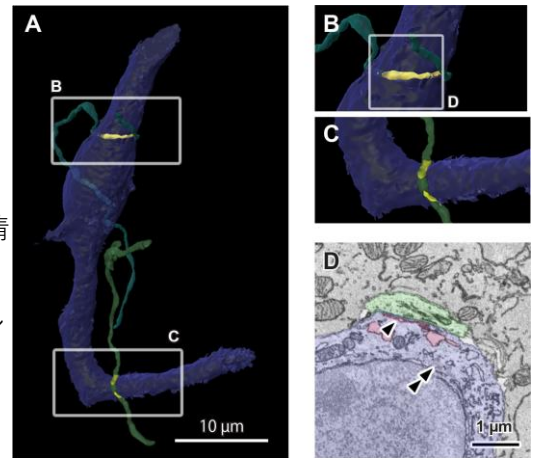


図4. 電子顕微鏡で捉えた喉頭タフト細胞の3次元再構築画像（A-C）とチャネルシナプス構造（D）
（B,C）Aで示した箇所の拡大図
（D）Bで示した箇所の拡大図
矢頭：小胞体、二重矢頭：繊維構造
青：タフト細胞、緑：迷走神経

咳反射における喉頭タフト細胞、嚥下反射における咽頭2型味細胞の役割

さらに、単一細胞トランスクリプトミクス解析により、喉頭タフト細胞および咽頭2型味細胞が苦味を呈する毒素を含む植物抽出物、タバコの煙、空気汚染物質、病原体関連物質など、数え切れない種類の侵害化学物質に対して応答する受容体群T2R⁶⁾（*Nucleic Acids Res* 10.1093/nar/gkae1044, 2024）を発現することを明らかにしました。

これらの細胞の機能について、侵害化学物質によるT2R活性化により活動電位を発生させるとチャネルシナプスを介してATPを放出し、ATP受容体P2X3を発現する迷走神経を活性化し、喉頭タフト細胞と咽頭2型味細胞はそれぞれ咳反射（図5A）および嚥下反射（図5B）を誘発しました。*Calhm3*遺伝子の欠損によりチャネルシナプス機能を消失させたマウス（*Calhm3*欠損マウス）では、T2Rを介したこれらの反射が消失しました。しかし古典的な刺激である酸により誘発される咳（図5A）、水や高濃度塩水や酸により誘発される嚥下（図5B）は影響を受けないことが分かりました。この結果から、T2Rリガンド⁷⁾により誘発される咳および嚥下反射がチャネルシナプスを介していることが示されました。また、T2R刺激には1,000を超える無数のリガンドが存在し、T2R刺激によって咳および嚥下反射が生じるという報告は本研究が初めてです。これまで、咳や嚥下を引き起こすことが知られている化学物質の種類は限られ

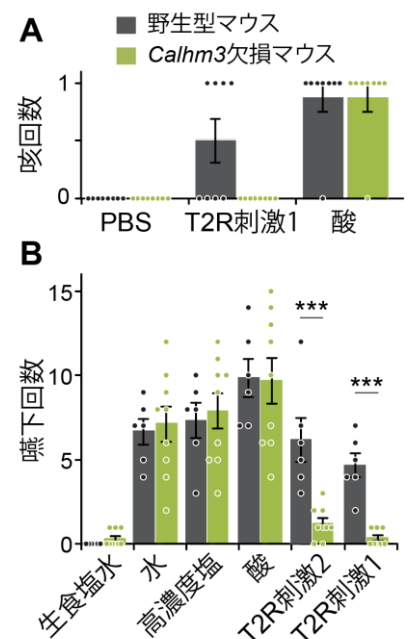


図5. 各種化学刺激により誘発される咳および嚥下反射の回数
T2R 刺激 1, デナトニウム
T2R 刺激 2, シクロヘキシミド

ていましたが、今回の研究により無数の侵害化学物質がこれらの反射を引き起こしうるということが明らかになりました。また、遺伝子改変マウスを用いた光遺伝学的実験⁸⁾により、喉頭タフト細胞が咳反射、咽頭2型味細胞が嚥下反射のトリガーであることが確認されました。

このことから、喉頭タフト細胞と咽頭2型味細胞がこれまで知られていなかった新たな感覚器官であることが示されました。さらに、*Trpm5*遺伝子の欠損によりT2R刺激による反射が消失したことから、センサー分子T2Rと神経伝達物質の放出機構CALHM1/3の間に陽イオンチャネルTRPM5の関与が示されました。このように、センサー細胞のみならずその細胞内分子機構も明らかとなりました（図1）。

喉頭タフト細胞を介したアレルギー性咳過敏症

最後に、病的な咳における喉頭タフト細胞の関与を調べました。マウスの気管に特定のカビ抗原（アルテルナリア・アルテルナータ抽出物）を投与して4日後、T2R刺激に対する咳反射が亢進し、*Calhm3*欠損マウスではカビ抗原による咳反射の増強効果が消失しました（図6）。このように、喉頭タフト細胞およびチャネルシナプスが病的な咳症状、例えばアレルギー性咳過敏症に関与することが明らかとなりました。

まとめ

本研究では、喉（咽頭および喉頭）に希少に存在して咳や嚥下をトリガーする新規の感覚器官を発見し、その生理学および病態生理学的な機能を分子レベルで解明しました。

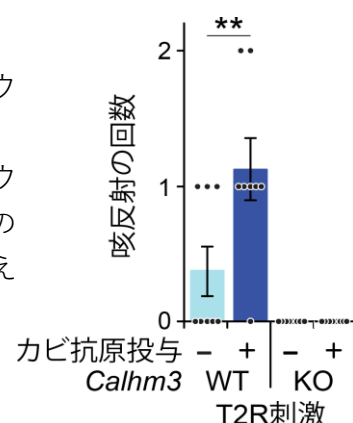


図6.野生型マウス（WT）でみられるカビ抗原により誘発される咳反射の亢進は*Calhm3*欠損マウス（KO）で消失している

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

難治性慢性咳嗽に対する創薬標的の提供

現在、難治性の慢性咳嗽に最も効果のある薬は選択的ATP受容体P2X3拮抗薬ゲーファピキサント（Lancet 399:909, 2022）ですが、組織中においてATPがどこから出てくるかは不明であり、かつ、高頻度で発生する味覚障害などの本剤の副作用も無視できません。本研究ではマウスにおいて、P2X3依存性の咳機序の一つとしてATPを神経伝達物質として放出する喉頭タフト細胞を発見しました。今後、ヒトにおいてもタフト細胞に起因する慢性咳嗽の存在が同定されれば、タフト細胞に発現する分子群を標的とした慢性咳嗽に対する個別化治療が進むことが期待できます。

無数の化学物質に対する咳と嚥下の感覚センサーの発見

咳および嚥下反射のトリガーとなる新たな感覚器官を発見し、苦味を呈する毒素などの植物抽出物、タバコの煙、空気汚染物質、病原体関連物質など、数え切れない種類の侵害化学物質に対して応答する受容体群T2Rsを発現することが明らかとなりました。今回、これらの日常的に接触する

多様な物質が特定の感覚器官を介して咳や嚥下を引き起こしていることが解明され、その細胞分子機序が明らかとなりました。外界からの刺激に対する生体の精巧な応答機序の理解を前進させる研究成果です。

喉ごしのセンサーの発見？

ビールを飲む際などに感じられ一般に「喉ごし」（科学用語ではない）と表現される感覚には苦味が重要であることが知られていますが、その機序はよく分かっていません。本研究が明らかにしたT2Rリガンドである苦味物質が嚥下を促進する機構は、ビールの飲み下しやすさ、つまり苦味物質のもつ喉ごしを担う感覚センサーである可能性があります。食文化に根付いた一般の感覚表現に科学的根拠を与える研究成果であると言えます。

用語解説

（１）チャネルシナプス

小胞の開口分泌ではなく、活動電位によって開くチャネル分子のイオン透過ポアを通して神経伝達物質を放出する化学シナプス様式。

（２）CALHM1/3

細胞の内と外を隔てる膜（細胞膜）に埋め込まれたチャネルと呼ばれる分子の一種。CALHM1、CALHM3の２つのサブユニットで作られます。CALHM1/3チャネルのポアは細胞が活動電位と呼ばれる電氣的インパルスを生じたときに開き、細胞内から外に向けて神経伝達物質ATPを放出させます。

（３）単一細胞トランスクリプトミクス解析

細胞ごとの遺伝子発現情報を網羅的に解析する技術。組織を構成する細胞間の遺伝子発現の違いを把握し、機能的多様性を理解するのに用いられます。

（４）タフト細胞

刷子細胞とも呼ばれ、鼻腔粘膜、気管や小腸などの全身の上皮細胞中に存在するごくわずかな細胞。管腔臓器の内腔に露出しているブラシ（刷子）のような微絨毛が化学物質を感知します。これまでほとんど機能が明らかになっていませんでしたが、近年徐々にその生体防御機能が解明され始めています。

（５）味蕾（みらい）

舌にある味覚センサー器官で、約100個の細長い細胞（味細胞）が集まってできています。球根が土の中から芽を出すように、味細胞は舌の表面に細長い突起をのぞかせており、先端部分に味覚センサー分子があります。味細胞は３型に分類され、１型は味覚受容全体の維持・調節機能、２型は

甘味・苦味・うま味・塩味の受容、3型は酸味の受容を担います。特に2型細胞はTRPM5を介した細胞内シグナル、チャネルシナプスを用いた神経伝達が特徴です。

(6) T2R

無数の侵害化学物質に対する受容体で、マウスに35種類、ヒトで25種類程度存在し、さまざまな臓器に発現して生体防御反応を引き起こします。例えば、舌の味蕾では苦味受容体として機能し、毒素の摂取を抑制します。

(7) リガンド

リガンドとは機能タンパク質に特異的に結合する物質と定義されますが、ここでは細胞膜表面に存在する受容体タンパク質に対して特異的に結合する細胞外分子を指します。受容体とリガンドはいわば鍵穴と鍵の関係にあります。鍵穴の受容体に鍵であるリガンドが結合すると、受容体は活性化して、細胞内へその信号を送ります。

(8) 光遺伝学的実験

遺伝子導入によって特定の波長の光を当てると活性が変化するタンパク質を発現させることで、狙った細胞の活動を光で制御する手法です。今回の実験でも使用した代表的なタンパク質として知られるチャネルロドプシン2は、青色の光によってナトリウムイオンを細胞内に流入でき、人為的に標的細胞の活動を誘発できます。

研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究費の支援を受けて行われました。

樽野陽幸

科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST (JPMJCR21P3)

同

さきがけ (JPMJPR1886)

日本学術振興会科研費 (23H00400/20K21505/20H04908/19H03819/16K15181)

ソルト・サイエンス研究助成 (20C2)、内藤記念科学技術振興財団、武田科学振興財団、浦上食品・食文化振興財団

岡崎康司

日本医療研究開発機構 (AMED) BINDS (JP20am0101102)

大野伸彦

日本学術振興会 科研費 (24H00583/JP22H04926/21H05241)

問い合わせ先

<広報に関すること>

京都府立医科大学 事務局企画課企画広報係 担当：堤

電 話：075-251-5804

E-mail：kouhou[at]koto.kpu-m.ac.jp

理化学研究所 広報部 報道担当

電 話：050-3495-0247

E-mail：ex-press[at]ml.riken.jp

科学技術振興機構 広報課

電 話：03-5214-8404

E-mail：jstkoho[at]jst.go.jp

<JST事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代美保

電 話：03-3512-3524

E-mail：crest[at]jst.go.jp