

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	ヒト嗅覚受容体・香気成分間の網羅的相互作用解析を基盤とする 匂いデジタル化技術の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	伊藤 圭祐
	研究協力者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	寺田 祐子
		所属・職名	合同会社 DigSense	氏名	辻 凌希
		所属・職名	Duke University	氏名	Ichie Ojira
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	伊藤 圭祐

講演題目
構造モデリングを活用した嗅覚受容体へのエタノールの作用の解析
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究では、食品や飲料の香りを構成する香気成分が、ヒト嗅覚受容体にどのように認識され、受容体応答として変換されるのかを分子レベルで解析し、匂いを客観的に理解・評価するための基盤技術を構築することを目的とした。AlphaFold3による構造モデリング、分子動力学シミュレーション、AI解析、in vitroヒト嗅覚受容体応答評価を組み合わせることで、ヒト嗅覚受容体と香気成分の相互作用を解析し、将来的には匂いのデジタル化・見える化技術へ発展させることを目指している。 本年度は、本計画の中核である「構造情報に基づくin silico解析から、実験的な受容体応答評価へつなげる研究フロー」を実証するため、清酒に特徴的な香気成分であるカプロン酸エチルおよび酢酸イソアミルと、これらに応答するヒト嗅覚受容体OR1A1およびOR2W1をモデルとして解析を行った。まず初めに、AlphaFold3により香気成分と嗅覚受容体の複合体構造をモデリングしたところ、カプロン酸エチルは各受容体の膜貫通領域に形成される結合ポケット内に配置された。一方、エタノールとの複合体モデルでは、受容体ごとにエタノールの結合位置が異なることが示唆された。具体的には、OR1A1ではエタノールが香気成分結合ポケット近傍に位置する一方、OR2W1ではTM3、TM6、TM7に囲まれた別領域に位置することが示唆された。この構造的差異から、エタノールは受容体ごとに異なる様式で香気成分応答に影響する可能性が考えられた。そこで、培養細胞を用いたヒト嗅覚受容体応答評価を実施し、エタノールの作用を検証した結果、カプロン酸エチルおよび酢酸イソアミルはいずれもOR1A1およびOR2W1を濃度依存的に活性化した一方、エタノールはこれらの受容体を活性化しなかった。しかし、エタノールを香気成分と共添加すると、香気成分による受容体応答は濃度依存的に抑制された。続いて嗅覚受容体の阻害様式を詳細に解析した結果、エタノールはOR1A1に対しては競合的阻害を示したのに対し、OR2W1に対しては非競合的阻害を示すことが明らかとなった。また、ウォッシュアウト試験により、この阻害作用は可逆的であり、細胞毒性や不可逆的な受容体失活ではない、直接的な受容体阻害であることが示された。これらの結果は、AlphaFold3による構造モデリングが、受容体依存的な作用様式の違いの予測に有用であることを示唆している。本成果は、in silico解析とin vitro検証を統合した匂いデジタル化技術の開発に貢献するものであり、今後、対象受容体および香気成分を拡張することで、解析技術としての確立が期待できる。