

## センサリーゲノミクスの展開と味覚の生体情報工学の基盤解析

Development of Sensory Genomics and Basic Analysis on Taste Bioinformation Technology

阿部 啓子 (ABE KEIKO)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授



### 研究の概要

“食品のおいしさ”を決定する味覚のメカニズムの解析研究を分子・細胞・神経レベルで実施した。味物質を嗜好するか忌避性するかは味細胞レベルで決まっており、しかもそれに関わる分子群は脊椎動物に共通性があることを見いだした。甘・旨味細胞から味神経細胞、NST細胞に至る味覚伝導路を可視化することに成功した。酸味を甘味に変えるタンパク質“ネオクリン”の味の不思議をヒト甘味レセプターとの結合様式から解明した。

研究分野：農学

科研費の分科・細目：境界農学・応用分子細胞生物学

キーワード：味覚システム、トランスジェニック動物、DNAマイクロアレイ、味覚伝導路、ネオクリン

### 1. 研究開始当初の背景

味の感覚すなわち味覚は、動物の摂食行動を直接左右するのみならず、食文化の基軸となり、食品工業の基盤となる重要な感覚である。味覚の分子・細胞生物学的研究は部分的に解明されていたに過ぎなかった。

### 2. 研究の目的

(1) 食品中の味物質は味細胞、味神経、中枢が担っている。味の多段階センサリーシステムと個々のシグナリング過程における分子動態と情報の体系化を試みる。

(2) 食品の味の評価や味の設計といった“味覚工学”の基盤の構築に応用する。

### 3. 研究の方法

(1) ラット及びマウスの味蕾、味神経節、中枢組織のDNAマイクロアレイ（スキャナー購入）解析から分子情報を取得した。

(2) 味覚関連分子の機能解析のために、トランスジェニックマウス・魚を作出した。

### 4. 研究の主な成果

#### (1) 味細胞内味覚シグナリングの解析

別々の味細胞に発現する味覚受容体 T1R および T2R の下流には両者とも G タンパク質、PLC $\beta$ 2、IP $\beta$ 3、TRPM5 が存在するが、ラット味蕾の遺伝子発現解析から、PLC $\beta$ 2 の下流にアラキドン酸カスケード因子 PLA $_2$ IIA、MGL、COX2 の介在とアラキドン酸による TRPM5 の開口促進機能を見いだした。また、脱分極還元カスケード因子として KCNQ1 を明らかにした。

(2) 味覚シグナリングの脊椎動物普遍性の検証

メダカ・ゼブラの味細胞には T1R 系と T2R

系がそれぞれ独立の細胞発現し、哺乳類同様、前者では T1R1, T1R2, T1R3 の 3 類型が、後者では複数種が存在した。T1R1 と T1R3 では魚類と哺乳類の間で相同性が高い半面、T1R2 では両動物間で相同性が低く、甘味を強く嗜好する哺乳類では T1R2-T1R3 が甘味受容体として機能するのに対し、甘味を全く嗜好しない魚類ではそれが機能せず、逆に、アミノ酸味を強く嗜好する魚類では T1R1-T1R3 および T1R2-T1R3 の両者とも特有のアミノ酸受容体として機能した。それぞれ食物環境・栄養代謝に依存した分子進化を遂げていることが判明した。また、T2R 系は魚類でも哺乳類と同様に機能し、苦味を忌避した。受容体の下流に PI ターンオーバー系、TRPM5 が存在し、魚類でも中心的役割を演じていた (図 1)。そこで、PLC $\beta$ 2 転写調節領域を用いた、T1R 系・T2R 系共役 G タンパク質ドミナントネガティブ変異体を作成した。変異体はアミノ酸嗜好と苦味忌避の峻別能力を欠損していることがわかり、味覚シグナリングは魚類から哺乳類まで、

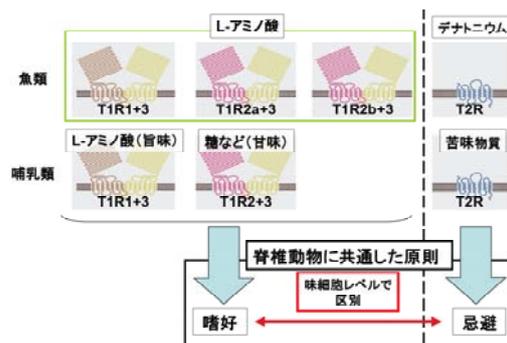


図 1 味覚受容の共通原理

脊椎動物一般に、基本的には共通であることを明らかにした。メダカ・ゼブラ等のモデル魚はヒト味覚研究の良いツールであることも示した。

(3) シグナルの味神経・中枢伝導のゲノミクス

ラット味神経を含む舌咽神経と鼓索神経に味神経を含まない体性感覚神経系の三叉神経と迷走神経を加え、それぞれの神経節のDNAマイクロアレイ解析を実施し、神経細胞を特徴づける遺伝子発現プロファイリングに成功した。さらに、T1R3プロモーターに連結した経シナプストレーサーWGAを発現するトランスジェニックマウスを作出した。

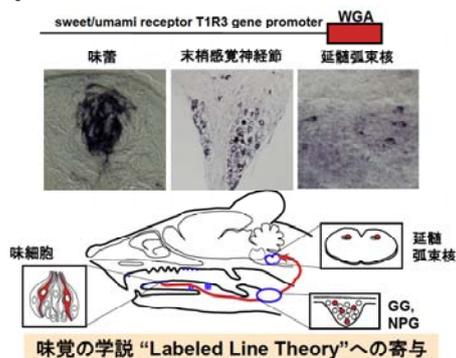


図2 トランスジェニックマウスを用いた甘味・旨味シグナルの伝達経路の可視化

WGA マウスでは、甘味と旨味細胞からの味神経細胞、NST への伝導路を可視化することに成功した(図2)。本成果は、味覚コーディング解明への端緒を拓き“labeled line theory”の実証に寄与し、センサー・システム・バイオロジーの構築につながった。

(4) 味覚の相互作用の物質科学的解析

ネオクリン(neoculin)は、中性条件下では弱い甘味を持つが、酸性状態下では甘味がスクロースの500倍にまで増強する味覚修飾活性がある。neoculinのX線結晶構造解析ならびにHEK細胞アッセイから、中性でもヒト甘味レセプターを活性化するが、酸性では自ら構造変化が生じ受容体とより強固に結合することを明らかにした(図3)。

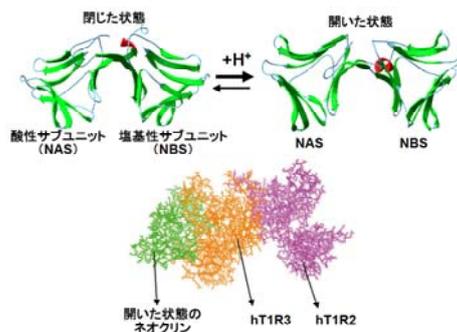


図3 ネオクリンとヒト甘味レセプターのドッキングモデル

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

以上の研究により阿部は2009年にアメリカ化学感覚学会最高賞(IFF賞)を得た。日本人では初の栄誉である。

6. 主な発表論文

Nakajima, K., Morita, Y., Koizumi, A., Asakura, T., Terada, T., Ito, K., Shimizu-Ibuka, A., Maruyama, J., Kitamoto, K., Misaka, T., and **Abe, K.** Acid-induced sweetness of neoculin is ascribed to its pH-dependent agonistic-antagonistic interaction with human sweet taste receptor. *FASEB J.* 22, 2323-2330 (2008).

Ohmoto, M., Matsumoto, I., Yasuoka, A., Yoshihara, Y., and **Abe, K.** Genetic tracing of the gustatory and trigeminal neural pathways originating from T1R3-expressing taste receptor cells and solitary chemoreceptor cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 38, 505-517 (2008).

Aihara, Y., Yasuoka, A., Iwamoto, S., Yoshida, Y., Misaka, T., and **Abe, K.** Construction of a taste-blind medaka fish and quantitative assay of its preference-aversion behavior. *Gene Brain Behav.* 7, 924-932 (2008).

Oike, H., Nagai, T., Furuyama, A., Okada, S., Aihara, Y., Ishimaru, Y., Marui, T., Misaka, T., and **Abe, K.** Characterization of Ligands for Fish Taste Receptors. *J. Neurosci.* 27, 5584-5592 (2007).

Ohmoto, M., Matsumoto, I., Misaka, T., and **Abe, K.** Taste receptor cells express voltage-dependent potassium channels in a cell age-specific manner. *Chem. Senses* 31, 739-746 (2006).

Shimizu-Ibuka, A., Morita, Y., Terada, T., Asakura, T., Nakajima, K., Iwata, S., Misaka, T., Sorimachi, H., Arai, S., and **Abe, K.** Crystal structure of neoculin: insights into its sweetness and taste-modifying activity. *J. Mol. Biol.* 359, 148-158 (2006).

Oike, H., Matsumoto, I., and **Abe, K.** Group IIA phospholipase A2 is co-expressed with SNAP-25 in mature taste receptor cells of rat circumvallate papillae. *J. Comp. Neurol.* 494, 876-886 (2006).

Ishimaru Y., Okada S., Naito H., Yasuoka A., Matsumoto, I. and **Abe, K.** Two families of candidate taste receptors in fishes. *Mech. Dev.* 122, 1310-1321 (2005).

Matsumoto, I., Nagamatsu, N., Arai, S., Emori, Y., and **Abe, K.** Identification of candidate genes involved in somatosensory functions of cranial sensory ganglia. *Mol. Brain Res.* 126, 98-102 (2004).

ホームページ等

<http://park.itsc.u-tokyo.ac.jp/biofunc/>