

食の調節情報としての味覚の受容・認知機序の解明：
味覚健康科学の創成

Taste Signaling Mechanisms for the Regulation of Food Intake:
Approaches to Establishment for Taste Health Science

二ノ宮 裕三 (Ninomiya, Yuzo)
九州大学・大学院歯学研究院・教授



研究の概要

味覚は体に必要な食物を選別し健康を維持するうえで重要な感覚である。甘味・塩味物質の過剰摂取は生活習慣病の起因となりえる。そこで本研究は、食嗜好に關与する甘味・うま味・塩味に焦点をあて、(1)味細胞における受容と神経情報伝達、(2)修飾物質による感受性調節、(3)肥満・非肥満者の味覚受容・栄養吸収のホルモンによる修飾、(4)関連遺伝子の多型性と感受性変異の連関、について解析し味覚の食を通じた健康への寄与を探求する。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：味覚、甘味受容体、遺伝子多型、肥満、ホルモン

1. 研究開始当初の背景

味覚は消化管の入り口で、食物情報をいち早く中枢に伝え、消化吸收を円滑にし、エネルギーやミネラルバランスの維持に働く健康維持に不可欠な感覚であると考えられている。しかし、生理的要求に伴う食嗜好や味覚感受性の変化については多くがまだ不明であり、栄養物を過不足なく摂るうえで、味覚情報が食調節系にどのように働くのかを明らかにする必要がある。代表者らは、摂食抑制に働くホルモン・レプチンが甘味を抑制することを発見し、外界のカロリーセンサーである甘味受容細胞は、体脂肪の増加により感受性を低下させ、甘味嗜好を調節するが、その調節系の破綻が肥満と連関する可能性が示唆されていた。

2. 研究の目的

そこで、本研究は、食嗜好に關与する甘味・うま味・塩味に焦点を当て、(1)味細胞における受容と神経への情報伝達、(2)レプチン、アンギオテンシン II による味覚感受性調節、(3)肥満・非肥満者の味覚受容・栄養吸収のレプチンによる修飾、(4)ヒト味覚関連遺伝子多型性と味覚感受性変異の連関、について研究し、味覚の健康への寄与について探求する。

3. 研究の方法

(1)II型 III型分子マーカーGFP 発現味細胞の味応答と発現分子特性、さらには ATP による味神経への情報伝達の検索(共焦点レーザー走査型顕微鏡)。(2)アンギオテンシン II の味覚修飾効果を受容体発現・味細胞/味神経/行動応答で検索。(3)肥満・非肥満者の

血中レプチン濃度と味覚閾値の概日リズムの連関解析。(4)味覚関連遺伝子多型性と味覚閾値の連関、甘味うま味受容体遺伝子導入 HEK293 細胞による人工味細胞の構築と、アミノ酸変異体の応答解析(Flex Station)。

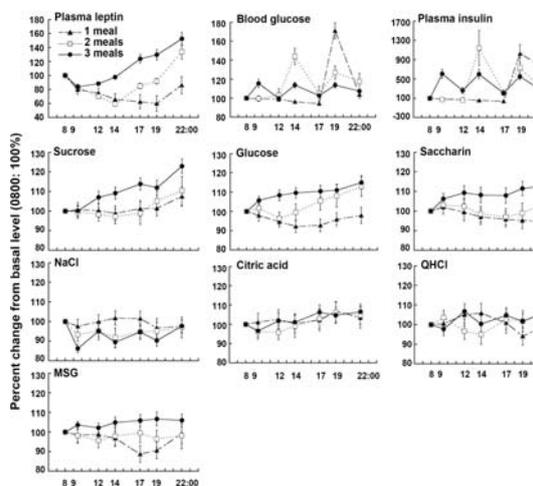
4. これまでの成果

(1)活動電位発生味細胞の応答特性は味神経線維と大差がなく、特定の味応答細胞群から神経線維群に特異的な情報伝達がなされること、Ggust-GFP(II型)細胞は甘味・うま味・苦味のそれぞれに特異的に応答し、GAD67-GFP (III型)はすべてが酸味に、一部他の電解質にも応答する特性が判明した。また、II型細胞からは甘味刺激に対して活動電位の頻度に依存した ATP 放出がおこり、神経への伝達に ATP が關与することが判明した。マウスの甘味抑制剤グルマリンに対する感受性を導入したマウスの甘味受容体発現細胞は非感受性の BALB マウスに比べ、Ggust の共発現率が高いこと、Ggust-KO マウスはグルマリン非感受性であることが判明し、グルマリン感受性経路に Ggust が必須であることが示唆された。DNA マイクロアレイによる解析から、グルマリン非感受性の舌咽神経支配領域では Galpha14 の発現が著しく高いという結果を得ていたが、有郭乳頭味細胞では Galpha14 が甘味受容体と共発現することが判明した。また、神経再生過程の Ggust の発現は神経応答の回復に先立つことが分かり、味細胞の発現分子が神経誘導に関わっている可能性が示唆された。

(2)アンギオテンシン II により味神経の高濃度食塩に対する応答が抑制された。同様の結果

が、行動応答の解析においても確認された。また、食塩応答のアミロライドにより抑制される成分がアンジオテンシン II により抑制される可能性が示唆されている。さらに、レプチンによる甘味応答抑制は甘味応答細胞の約 50%にみられることが判明した。

(3) 血中レプチン濃度は朝低く(8-10 時)夜高い(22 時)概日リズムを持つ、甘味物質(sucrose, glucose, saccharin)の認知閾値がそれに同調したリズムを持つが、他の基本味には見られないこと、食事制限により概日リズムの位相を変化させても、同調することが分かった(下図)。また、食後の血中グルコース濃度と食前のレプチン濃度と甘味閾値が負の相関を示し、消化管における甘味受容との連関が示唆された。また、肥満者では甘味閾値の概日リズムは平坦化することが判明した。



(4) 温度センサーTRPM5 チャンネルは甘味を増強するのみならず、甘味の苦味による抑制サイトになっていることが判明した。味覚認知閾値と甘味・うま味受容体遺伝子(T1r1-3)と TRPM5 について解析し、T1r1 と T1r3 にそれぞれ 1 箇所のアミノ酸変異がうま味感受性と相関し、T1r1 の変異は高感受性の、T1r3 側が低感受性の受容体形成に関与している可能性が示唆された。また、その変異体を導入した HEK293 細胞の応答特性も同様な感受性変異を示した。他のアミノ酸変異との感受性の相関は見られなかった。T1r2/T1r3 遺伝子導入人工甘味受容細胞を構築し、甘味抑制物質ギムネマ酸による抑制と、その抑制効果のガンマシクロデキストリンによる消去、さらにはギムネマ酸結合サイトが T1r3 の膜貫通領域であることが判明した。

5. 今後の計画

- (1) 甘味細胞のグルタミン感受性と Ggust 発現性の連関と ATP による神経伝達解析
- (2) アンジオテンシン II による塩味抑制機構の味細胞・味神経・行動応答による解析

(3) 肥満者の味覚感受性(特にうま味と受容体遺伝子多型性)とレプチン修飾の解析、レプチンによる消化管グルコース吸収制御解析

(4) T1r2/T1r3 甘味受容体導入人工味細胞を用いた、ヒト受容体アミノ酸変異と甘味感受性、ギムネマ酸による抑制性、ミラクリンの酸による甘味付加効果との連関の解析を行い、食嗜好に關与する味の情報の伝達機構、味覚感受性の生理的環境に伴う変化、遺伝的な背景、それらの食調節系に与える影響を明らかにし、味覚の食を通じた健康への寄与についてさらに探求する。

6. これまでの発表論文等

Shigemura N, Shirotsuki S, Ohkuri T, Sanematsu K, Islam AA, Ogiwara Y, Kawai M, Yoshida R, Ninomiya Y. Variation in umami perception and its receptor candidate genes in rodents and humans. *Am J Clin Nutr.* (In press)

Yasumatsu K, Horio N, Murata Y, Shirotsuki S, Ohkuri T, Yoshida R, Ninomiya Y. *Am J Clin Nutr.* (In press).

Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS ONE*, 4:e5106, 2009

Ohkuri T, Yasumatsu K, Horio N, Jyotaki M, Margolskee RF, Ninomiya Y. Multiple sweet receptors and transduction pathways revealed in knockout mice by temperature dependence and gurmarin sensitivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 296:R960-971, 2009

Yoshida R, Horio N, Murata Y, Yasumatsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. NaCl responsive taste cells in the mouse fungiform taste buds. *Neuroscience*, 159: 795-803, 2009

Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirotsuki S, Koyano K, Nonak K, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes*, 57: 2661-2665, 2008

Talavera K, Yasumatsu K, Yoshida R, Margolskee RF, Voets T, Ninomiya Y, Nilius B. The taste transduction channel TRPM5 is a locus for bitter-sweet taste interaction. *FASEB J.* 22:1343-1355, 2008

Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 15075-15080, 2007

ホームページ等

<http://www.dent.kyushu-u.ac.jp/sosiki/a06/index.html>