

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19652

研究課題名(和文) 栄養素特異的な味細胞-味神経可塑的マッチング機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of nutrient-specific taste cell-neuron matching mechanism

研究代表者

重村 憲徳 (Shigemura, Noriatsu)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：40336079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：味細胞の寿命は約10日と短いにも関わらず、味覚情報(認知)は恒常的に維持されている。このことから、味細胞と味神経は、配線/断線を繰り返す中で味質選択的に接続される分子機構を有する可能性が推定されている。しかし、このメカニズムについてはほとんど不明である。そこで本研究では、この未知の動的な配線制御機構を明らかにするために、味蕾および味神経に共通に発現する細胞表面蛋白(Cadherin: Cdh)ファミリーに着目し解析を行った。この結果、プロトカドヘリン20が甘味受容細胞および味覚神経の両者に特異的に発現しており、甘味情報ラインの配線制御メカニズムに寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

味細胞と味神経とは、生まれてから死ぬまでの全ライフコースを通して絶えず配線/断線を繰り返しながら味質選択的に接続されることで、外・内環境に適切な「摂食行動適応」が達成されていると考えられる。その一方で、加齢や不規則な生活習慣により「ミス配線」も起こりやすくなることも考えられ、この慢性化が特定の疾病発症、つまり「口腔および全身の味覚感受性の低下」から「体内栄養素の代謝異常」、そして「生活習慣病など個体機能の低下」へと繋がる可能性が推定された。本研究結果により、味細胞-味神経の配線を制御する方法の開発が可能となり、生活習慣病やフレイル等を予防・治療する新たな健康寿命延伸戦略の萌芽が期待される。

研究成果の概要(英文)：Taste quality specific information (taste discrimination) is constantly maintained, despite lifespan of taste cells is as short as about 10 days. This suggests there would be a molecular mechanisms that newborn taste cells are selectively matched with distinct taste neurons during continuous turnover. However, little is known about such taste cell-neuron matching mechanisms. In this study, to clarify this, we focused on the cell adhesion protein, Cadherin (Cdh) super-family, and examined its involvement in the matching mechanisms. Expression analyses including GeneChip revealed that protocadherin 20 was expressed specifically in both sweet taste cells and taste neurons, which may contribute to cell-neuron matching to generate the sweet taste information line.

研究分野：口腔生理

キーワード：味覚 味細胞 味神経 アクソンガイダンス ラベルドライン

1. 研究開始当初の背景

味覚受容体は、口腔のみならず視床下部や消化管、膵臓β細胞など様々な栄養関連臓器で発現することから、味覚の異常は、口腔のみならず、全身の臓器でも味覚異常が生じて、栄養・摂食・嚥下障害や生活習慣病(高血圧・糖尿病・高脂血症)の発症原因となる可能性が示唆されている。味細胞は少なくとも5種類に分類され、それぞれ異なる5基本味に対する特異的な味覚受容体を発現して味物質を受容している。また、この味細胞の寿命は約10日と短いにも関わらず、味覚情報(認知)は恒常的に維持されている。これらのことから、味細胞と味神経とは、生まれてから死ぬまでの全ライフコースを通して絶えず配線/断線を繰り返しながら味質選択的に配線されることで、外・内環境に適切な摂食行動適応が達成される可能性が示唆される。その一方で、加齢や不規則な生活習慣によりミス配線も起こりやすくなることも考えられ、この慢性化が上記の疾病発症、つまり、口腔および全身の味覚感受性の低下から体内栄養素の代謝異常、そして生活習慣病など個体機能の低下へと繋がる可能性が推定された。

2. 研究の目的

そこで本研究では、この未知の動的な配線制御機構を明らかにするために、味蕾および味神経に発現する細胞表面蛋白(Cadherin: Cdh)ファミリーに着目し、これらが5基本味(=5栄養素: 甘味=糖、塩味=Na⁺、うま味=アミノ酸、酸味=H⁺、苦味=毒物)に特異的な配線制御分子として機能している可能性について分子生物学的、神経生理学的、行動生理学的解析、および遺伝子改変マウスを用いた解析により明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

動物の愛護及び管理に関する法律、九州大学動物実験規則、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、および研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令等の法令、並びに九州大学遺伝子組換え実験指針を遵守し遂行した。

実験動物は、野生型C57BL/6マウスを使用した(生後4~8日または8~20週齢、体重25~30g)。Cdhの発現は、GeneChip解析、RT-PCR、*in situ* hybridizationおよび二重免疫組織化学法により解析した。

4. 研究成果

GeneChip解析において16種類のCadherin(Cdh)が味細胞と味神経に有意に発現していることが分かった(図1)。RT-PCRおよび*in situ* hybridizationを行った結果、protocadherin-20(Pcdh20)mRNAがマウス味蕾の一部の味細胞に局限して発現していることが分かった(図2)。さらに、共発現解析の結果、Pcdh20は甘味受容体構成分子であるT1R3と特異的に共発現しており、甘味細胞の機能発現に関与している可能性が示唆された(図3)。最後に、味蕾の発生過程における発現様式を解析した結果、Pcdh20はT1R3の発現に遅れて発現していることがわかった(図4)。これらのことから、Pcdh20は、味蕾の発生過程および完成後の味細胞のターンオーバー過程において、甘味細胞への分化後に発現し、甘味細胞と甘味神経線維との特異的な配線に関与している可能性が示唆された。

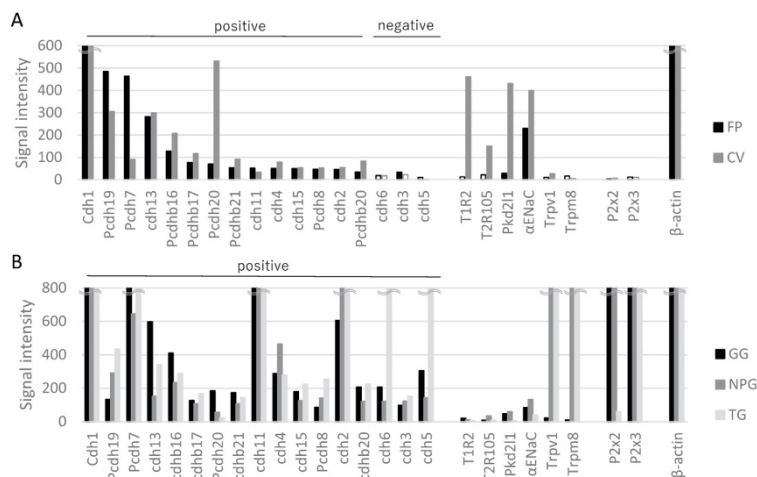


図1. GeneChipを用いたマウス味蕾(茸状乳頭:FP, 有郭乳頭:CV)、味神経節(膝神経節:GG, 迷走/舌咽神経節:NPG)、および非味神経節(三叉神経節:TG)におけるカドヘリンファミリー遺伝子の発現解析(Hirose F *et al.*, *Sci Rep*, 2020, 10(1):2051より引用)

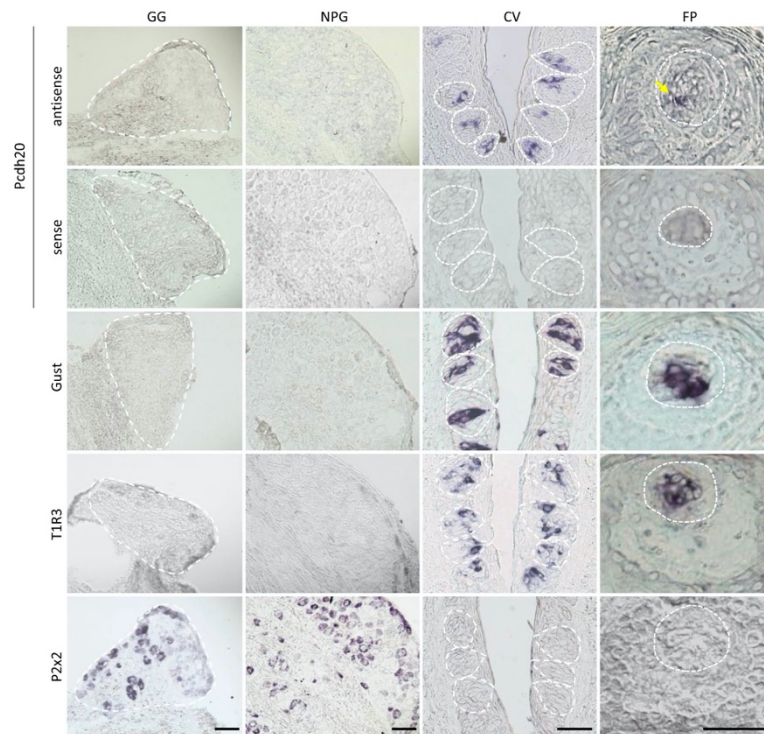


図2. *in situ* hybridization法を用いたマウス味蕾（茸状乳頭:FP, 有郭乳頭:CV）と味神経節（膝神経節:GG, 迷走/舌咽神経節:NPG）におけるPcdh20 mRNA、味細胞マーカー（T1R3:甘味, Gust:苦味）、および味神経マーカー（P2X2）の発現解析（Hirose F *et al.*, *Sci Rep*, 2020, 10(1):2051より引用）

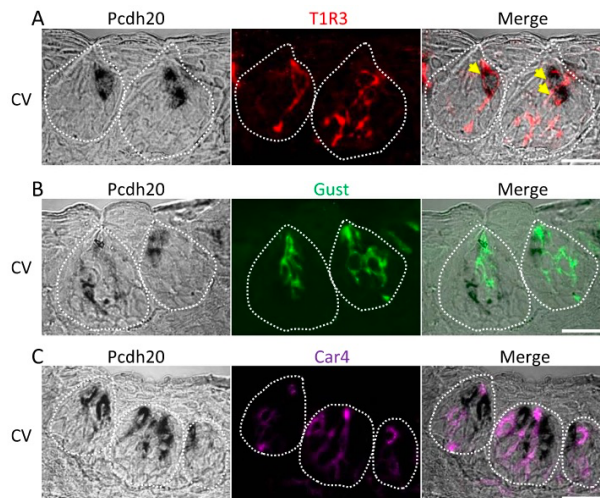


図3. *in situ* hybridization法と免疫組織化学法を組み合わせた二重染色によるマウス味蕾（有郭乳頭:CV）におけるPcdh20 mRNAと味細胞マーカータンパク質（T1R3:甘味, Gust:苦味, Car4:酸味）との共発現解析（Hirose F *et al.*, *Sci Rep*, 2020, 10(1):2051より引用）

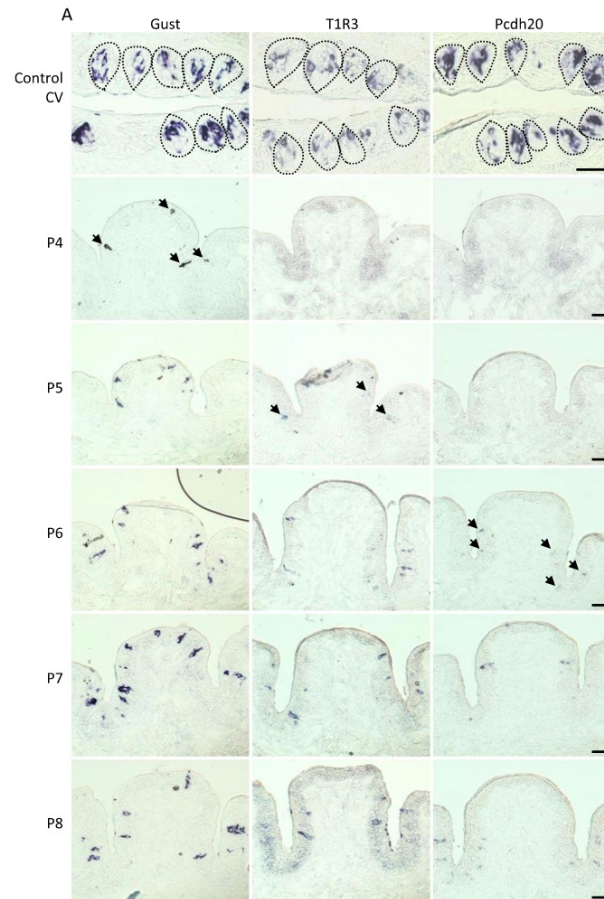


図4. *in situ* hybridization法によるマウス味蕾（有郭乳頭：CV）発生過程（生後4～8日：P4～8）におけるPcdh20と味細胞マーカー mRNA（T1R3：甘味, Gust：苦味）の発現解析（Hirose *et al.*, *Sci Rep*, 2020, 10(1):2051 より引用）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hirose F, Takai S, Takahashi I, Shigemura N. | 4. 巻 10(1) |
| 2. 論文標題 Expression of protocadherin-20 in mouse taste buds. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 2051 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-58991-8 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Takai S, Watanabe Y, Sanematsu K, Yoshida R, Margolskee RF, Jiang P, Atsuta I, Koyano K, Ninomiya Y, Shigemura N. | 4. 巻 14(11) |
| 2. 論文標題 Effects of insulin signaling on mouse taste cell proliferation. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One. | 6. 最初と最後の頁 e0225190 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0225190. eCollection 2019 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Shigemura N, Takai S, Hirose F, Yoshida R, Sanematsu K, Ninomiya Y. | 4. 巻 11(9) |
| 2. 論文標題 Expression of Renin-Angiotensin System Components in the Taste Organ of Mice. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients. | 6. 最初と最後の頁 E2251 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu11092251 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Park J, Selvam B, Sanematsu K, Shigemura N, Shukla D, Procko E. | 4. 巻 294(13) |
| 2. 論文標題 Structural architecture of a dimeric class C GPCR based on co-trafficking of sweet taste receptor subunits. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Biol Chem. | 6. 最初と最後の頁 4759-4774 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA118.006173. Epub 2019 Feb 5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Takai S, Shigemura N. | 4. 巻 266 |
| 2. 論文標題 Insulin Function in Peripheral Taste Organ Homeostasis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Curr Oral Health Rep. | 6. 最初と最後の頁 2 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40496-020-00266-2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Park J, Selvam B, Sanematsu K, Shigemura N, Shukla D, Procko E. | 4. 巻 294(13) |
| 2. 論文標題 Structural architecture of a dimeric class C GPCR based on co-trafficking of sweet taste receptor subunits. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Biol Chem | 6. 最初と最後の頁 4759-4774 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006173 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 巻 78(10) |
| 2. 論文標題 味覚研究の最前線-味覚の全身機能への関わり- | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 日本歯科評論 | 6. 最初と最後の頁 149-153 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 巻 147 |
| 2. 論文標題 味蕾・味細胞・味神経 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 わかりやすい感覚器疾患(編集:三輪高喜、他2名)日本医師会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 70-71 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 巻 7月号 |
| 2. 論文標題 味覚・人をつくる感覚 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 学校の食事 学校の食事研究会 | 6. 最初と最後の頁 19-28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 教育プログラム3 生理学モデル講義講師「味覚について」 |
| 3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 味覚異常と生活習慣病 |
| 3. 学会等名 感覚研究コンソーシアム主催 第一回感覚研究シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 味覚機能と生活習慣病 |
| 3. 学会等名 九州臨床再生研究会「口と健康」 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 實松 敬介, 尾崎 礼奈, 中林 開人, 二ノ宮 裕三, 重村 憲徳 |
| 2. 発表標題 低pH条件下における甘味受容体感受性の解析 |
| 3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高井 信吾, Margolskee RF, Jiang P, 二ノ宮 裕三, 重村 憲徳 |
| 2. 発表標題 マウス味細胞の分化・増殖におけるインスリンの効果 |
| 3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 よく味わって肥満予防!? |
| 3. 学会等名 市民公開フォーラム「糖尿病予防は歯周病を管理してよく噛むことから」(主催: 日本歯科保存学会)(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 廣瀬文恵, 高井信吾, 高橋一郎, 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 マウス味細胞におけるプロカドヘリン20の発現 |
| 3. 学会等名 第60回 歯科基礎医学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 川端由子, 高井信吾, 吉田竜介, 實松敬介, 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 味覚障害誘発薬剤がマウス味蕾オルガノイドへ与える影響 |
| 3. 学会等名 第60回 歯科基礎医学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高井信吾, RF. Margolskee, P Jiang, ニノ宮裕三, 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 インスリンシグナルは味細胞の分化・増殖に關与する |
| 3. 学会等名 第60回 歯科基礎医学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 重村憲徳 |
| 2. 発表標題 味覚機能と生活習慣病 |
| 3. 学会等名 第2回 感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計6件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版 | 5. 総ページ数 16 |
| 3. 書名 基礎歯科生理学第7版, 岩田浩一、井上富雄、船橋誠、加藤隆史 (編), 「第16章 味覚」 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 デンタルダイヤモンド | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 巻頭特集：歯科発 QOL向上のためのおいしさ支援 "味覚障害の早期発見&治療" | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 歯学生のための摂食・嚥下リハビリテーション学 向井美恵、山田好秋、井上誠、弘中祥司（編）「味覚」 | |

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 重村憲徳、笹野高嗣 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 読売新聞 | 5. 総ページ数 1 |
| 3. 書名 教えてヨミドック 味覚がおかしい、どうして？ | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 重村憲徳 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 日本学術振興機構（JST） 研究開発戦略センター | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 研究開発の俯瞰報告書/ライフサイエンス・臨床医学分野（2019）感覚器科学「味覚」 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 重村憲徳（編集：南久則、宮本賢一、山田耕路） | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 建帛社 | 5. 総ページ数 260 |
| 3. 書名 第1章・味覚受容体とその機能、消化管からみた健康・栄養（監修：日本栄養・食糧学会） | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 味覚の研究室（九大歯学部） http://www.dent.kyushu-u.ac.jp/sosiki/a06/ |
|--|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 吉田 竜介 (Yoshida Ryusuke) (60380705) | 岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301) | |
| 研究分担者 | 實松 敬介 (Sanematsu Keisuke) (70567502) | 九州大学・歯学研究院・講師 (17102) | |
| 研究分担者 | 高井 信吾 (Takai Shingo) (30760475) | 九州大学・歯学研究院・助教 (17102) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|