

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19653

研究課題名（和文）味細胞オミクス新技術の開発：高カロリーセンシングとシグナル伝達分子ロジックの探求

研究課題名（英文）Development of new technology for taste cell omics: exploring molecular logics of high calorie sensing and taste signal transduction

研究代表者

二ノ宮 裕三（Ninomiya, Yuzo）

九州大学・五感応用デバイス研究開発センター・特任教授

研究者番号：50076048

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、マウス単一味細胞網羅的遺伝子解析を基に脂質味と高カロリー味受容関連分子群を予測し、それらの味細胞における発現と味細胞・味神経・行動応答を検索し、分子機能解析を行った。その結果、既知の5基本味（甘・酸・塩・苦・うま味）情報経路以外に、GPR120など受容体分子を介する脂質味特異的経路や、脂質・糖など各種輸送体や受容体、代謝センサーKATPチャネルなど分子群が共存するカロリー味受容細胞や嗜好性味情報神経経路が存在することが示唆された。すなわち、味細胞遺伝子解析と味応答解析を融合させた味細胞オミクス新技術は、新知見を導き、その有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、近年の肥満者増加の背景にある脂質の味と高嗜好性形成の原理を解明するため、味細胞における遺伝子・分子発現と味細胞・神経・行動応答を解析した。その結果、味細胞から脳に伝えられる脂質味情報は、味の弁別に必要な脂質特異的な経路とは別に、食欲や代謝センサーによる調節を受け、脂質・糖などのカロリー受容高嗜好性に関わる味経路を介しても伝えられることを見出した。この新たな脂質・糖カロリー受容高嗜好味情報経路の発見は、脂質の高嗜好性形成原理の一端を明らかにし、食の健全化への今後の新たな研究展開への起点となるものであり、学際的意義のみならず社会的意義も高いものと思われる。

研究成果の概要（英文）：The present study predicted fat taste- and calorie sensing-related molecules based on comprehensive gene analysis of mouse single taste cells, and made functional analyses on their expression in taste cells and potential relations to taste nerve and behavioral responses to various taste stimuli. The results showed that, in addition to known taste information pathways for each of 5 basic tastes (sweet, sour, salt, bitter and umami), there exist two different taste neural pathways for fat perception: one is a fat taste-specific pathway derived from cells expressing fat receptors such as GPR120 etc, and the other is a calorie sensing pathway derived from cells co-expressing multiple transporters and receptors for lipids and sugars, and metabolic sensor channels (KATP). Thus, the new taste cell omics technology, which is a fusion of taste cell comprehensive gene analysis and taste response analysis, has led to the new findings and its effectiveness was suggested.

研究分野：医歯薬学

キーワード：脂質味 味受容伝達関連分子 RNA-seq法 カロリー受容経路 高嗜好形成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食の高脂肪・高甘味化は、肥満者増加の主要因とされるが、脂質などカロリー源の味受容・伝達機序や高嗜好性形成の原理は不明であり、その解明を基に食の健全化を導く手段を見出す必要がある。

従来の研究から、味細胞に発現する脂質味受容分子として、脂肪酸輸送体 CD36 や受容体 GPR120 が知られており、その根拠として、それらの遺伝的欠損や薬物阻害が脂質味神経応答や嗜好行動の低下を引き起こすことが報告されている。しかし、遺伝的欠損や薬物阻害後も脂質味応答や嗜好行動は一定量残存することも事実であり、他の分子群の関与も推定されている。また、口腔の脂質刺激は、脳を介して小腸上部にエンドカンナビノイド分泌をもたらし、口腔-脳-腸-脳経路で脳のドーパミン分泌を介して嗜好行動が誘導される。この腸管カンナビノイド分泌は甘味刺激では起こらないことから、脂質特異的味情報により惹起されている可能性が示唆される。しかし、脂質特異的な味情報経路の存在を証明する明確な証拠は未だ得られていない。一方、甘味受容においては、糖やノンカロリー甘味物も共に受容する T1Rs 受容体経路とカロリー源の糖のみを受容する輸送体経路に分かれ、受容経路が多種存在する可能性も示唆されている。これらの観点からも、脂質のカロリー受容・伝達や高嗜好性形成に関わる味受容機序の解析には、受容分子や味細胞・味情報経路の多様性に対応できる、より精度の高い分子機能連関解析技術の開発が不可欠と考えられる。

近年、次世代型技術戦略として、単一細胞の遺伝子発現情報を網羅的に解析できるシングルセル RNA シークエンス (RNA-seq) 法が開発されており、味細胞においても RNA-seq 法によりシグナル受容伝達や食欲代謝調節に関わる様々な未知の機能分子・遺伝子群が見出されつつある。そこで、この RNA-seq 法による新規機能分子候補の解析技術に、我々が今までに開発してきた単一細胞解析やマイクロサージェリー単一味神経線維応答解析法に基づく生理機能解析技術を融合させることで、脂質の味やカロリー受容における多様性の解析に対応できる、より精度の高い味細胞発現分子機能連関解析技術を確立できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

(1) そこで本研究は、まず予備実験の単一味細胞 RNA-seq 法で得られた新規機能分子候補についてさらに解析を加え、脂質の味受容に関連する特異的受容体群及びその伝達経路を構成する分子群、さらには、カロリー受容に関わる輸送体やその細胞内伝達経路や代謝調節に関与することが予想される分子・遺伝子群を抽出し、それらの味蕾・味細胞における発現について検索する。

(2) 次に、発現分子群の生理機能を明らかにするため、脂肪酸を含む各種味溶液に対する味神経・行動応答を検索する。特に今まで不明であった脂質の受容・味情報伝達経路が他の味質情報経路とどの程度分離されているのかを明らかにするため、味神経単一神経線維の応答解析と、味覚嫌悪学習など用いた嗜好行動変化を基に味識別性解析を行う。また、それら応答の脂質受容体欠損系と野生型との比較や、輸送体経路内の鍵分子である代謝センサー KATP の開口剤や閉口剤などに対する影響を検索することで、脂質受容経路の複数性とそれぞれの機能特性、さらには他の味経路との独立性について検索する。それにより、1) で得られる発現解析で予想される脂質受容経路及び味情報伝達経路とどのように対応するのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 脂質味受容を脂肪酸の受容体と輸送体を介する経路に分け、関連分子群の味細胞における発現を検索する。甘味うま味受容体成分 T1R3-GFP、G タンパク質ガストジューシン Ggust-GFP、GABA 合成酵素 GAD1-GFP マウスの有乳郭頭味蕾より GFP 味細胞を蛍光細胞選択採取により回収し、次世代シークエンサー用の cDNA ライブラリーを作成し、遺伝子発現解析 (RNA-seq) を行なう。候補遺伝子群について、味蕾における発現を、RT-PCR、in situ hybridization、免疫組織学的手法を適宜用い解析する。また、併せて各種味細胞マーカー分子群との共発現性も検索する。特に、カロリー受容経路を構成するリパーゼ-脂肪酸輸送体から細胞内経路を経て、最終的に KATP チャネルを経て細胞興奮に至る経路に関わる分子遺伝子発現について検索する。また、脂質味受容体を介する経路を、GPR120/CD36 と Ggust との共発現性を中心に検索し、脂肪酸受容体経路と輸送体経路の重複性と独立性の解析を試みる。

(2) 神経・行動応答測定には野生型マウス (C57BL/6) と GPR120 欠損系マウスを用いる。神経応答は、マウスを麻酔下で通常に従い舌前部支配の鼓索神経と舌後部支配の舌咽神経の全線維束計測法と単一神経応答計測法を用い、各種味刺激に対する応答を測定する。また必要に応じて、CD36 阻害剤 (SSO)、KATP チャネルの開閉剤 (Diazoxide/Tolbutamide) や T1R3 阻害剤グルマリンを併用しその効果を検索する。味刺激には、各種濃度のサッカリン/SC45647 (人工甘味料)、ショ糖・グルコース (甘味)、NaCl (塩味)、塩酸キニーネ (苦味)、HCl (酸味)、MPG/MSG 及び IMP との混合液 (うま味)、オレイン/リノール酸を用い、必要に応じて、DHA、リノレン酸などを用いる。また、脂肪酸は超音波により蒸留水と混合・濃度調整し、調整後は使用後にチューブ内に窒素封入し酸化を最小限に防ぎ限られた時間内で使用する。阻害剤及び開閉剤 (1-10mg/kg) は舌直接処理あるいはポンプを用い低速度で血中投与し、前後の応答変化を解析した。行動実験には脂肪酸の早い酸化の問題を考慮し、短時間リック測定法 (10 秒以内) により、濃度依存的嗜好性測定や、味の弁別能を調べる味覚嫌悪学習実験を行う。

4. 研究成果

(1) 味細胞シングルセル RNA-seq 法及び RT-PCR 法による遺伝子発現特性：

甘味・うま味・苦味等の受容に関わる Ggust-GFP 細胞と、甘味・うま味等の受容に関わる T1R3-GFP 細胞の 2 種の II 型味受容細胞と、酸・塩など電解質の味の受容に関わる GAD1-GFP 細胞の III 型前シナプス味細胞を加えた 3 種の味細胞を用いた。3 種の味細胞は、それらの機能差を反映し、GAD1-GFP 細胞は、マーカー分子 GABA 合成酵素 GAD1 に加えて、酸味受容分子候補であるイオンチャネル *otopetrin1* や *Pkd1L3/Pkd2L1*、シナプス関連分子群 *Ncam*、*Snap25/91* や炭酸脱水素候補 *car4* など分子の遺伝子発現があり、味受容細胞の Ggust-GFP と T1R3-GFP 細胞では、受容体成分 T1R1/ T1R2/T1R3、G ガストジューシン、細胞内経路で働く *Plc 2*、*IP3R3*、*TRPM5* 分子などの遺伝子発現が認められた。また、Ggust-GFP 細胞では、それらに加えて、T2R 苦味受容体遺伝子群 27 種について発現が確認された。これらの結果の多くは過去の報告と対応し、*otopetrin1* の発現は、酸味受容分子としての機能を確定的にした最新発表と一致していた。

脂質の味受容に関わる候補分子：受容体として長鎖脂肪酸受容体 GPR120 及び GPR113 の遺伝子発現が T1R3-GFP 細胞及び Ggust-GFP 細胞で認められ、GAD1-GFP 細胞には見られず。II 型細胞には細胞内経路に *TRPM5* も発現し、*TRPM5* 欠損により甘味・うま味・苦味応答に加え脂質嗜好も低下するという報告と符合した。また、GPR40 は I 型グリア様味細胞に発現することが報告されており、II 型 III 型味細胞では遺伝子発現は不明瞭であった。また、既知の長鎖脂肪酸輸送体 FAT/CD36 は酸化リン脂質などを受容するスカベンジャー受容体としても機能するが、遺伝子発現は T1R3-GFP、GAD1-GFP 細胞には見られず、Ggust-GFP 細胞にのみ強く認められた。また、他の脂肪酸輸送体に関しては、*FATP1-4 (Slc27a1-4)* を含む数種の長鎖脂肪酸輸送体の遺伝子発現が T1R3-GFP 細胞に見られ、Ggust-GFP 細胞には *FAT2/4* の遺伝子が、GAD1-GFP 細胞には *FAT1/4* の遺伝子の発現が認められた。T1R3-GFP マウスを用いた免疫組織化学的解析においても長鎖脂肪酸輸送体の少なくとも一部が T1R3-GFP 細胞に共発現し、III 型細胞マーカーの *Car4* 発現細胞との共発現は見られなかった。

脂質分解酵素：食品中の脂質成分トリアシルグリセリドは、舌後部葉状・有郭乳頭の周囲溝基部に開口するエブネル腺など小唾液腺から分泌される舌リパーゼにより脂肪酸に分解され味受容される。本実験結果から、リパーゼ遺伝子群は味細胞にも発現しており、特に T1R3-GFP 細胞では舌・胃リパーゼ *Lipf* 及び肝リパーゼ *Lipc* 遺伝子が強く発現し、ホルモン感受性 *Lipe*、血管内皮 *Lipg* 遺伝子の発現も認められた。Ggust-GFP 細胞には肝リパーゼが強く発現していたが、他のリパーゼ遺伝子群の発現はなく、GAD1-GFP 細胞にはリパーゼ遺伝子の発現は検出されなかった。舌リパーゼの発現には大きな種差があり、ヒトのエブネル腺から分泌されるリパーゼ活性はラット・マウスなど齧歯類に比べ約 1/25 程度しかなく、かつヒト味細胞でも発現しているという報告もない。

齧歯類では多糖類の分解酵素唾液・膵アミラーゼも味細胞に発現していることが知られ、我々はアミラーゼに加え二糖類の分解酵素(スクレースイソマルターゼ、マルトースグルコアミラーゼ)も、マウス舌後部有郭乳頭及び舌前部茸状乳頭の II 型・III 型味細胞に発現することを免疫組織化学的解析を基に報告している。従って、マウス味細胞には多糖類分解酵素に加え、脂質分解酵素も発現していることが示唆された。

細胞内経路関連分子：次に、仮に輸送体から取り込まれた脂肪酸や糖はそのカロリー量に見合う ATP 量にミトコンドリアで変換され、メタボリックセンサー-KATP チャネルを介して細胞興奮を導く事が推定される。その時、細胞内経路で働く分子・遺伝子群の発現について検索した。その結果、脂肪酸結合タンパク質 (*Fabp5/6*)-長鎖 *acyl-CoA* 合成酵素 (*Acs13-15*)- *Palmitoyl-transferases (Cpt1a/1c/2)*-酸化酵素 (*Hadha/b*) までの ATP 合成に至る分子群は、多くの細胞が有する脂質エネルギー代謝に必須の経路で働く分子群でもあり、3 種の味細胞間の遺伝子発現にはほとんど差が見られなかった。唯一、KATP チャネルを構成するスルフォニルウレア受容体 (*Abcc8*) と遅延整流性 K イオンチャネル *Kir6.1/2 (Kcnj8/11)* は II 型 T1R3-GFP 及び Ggust-GFP 細胞に発現が見られ、III 型 GAD1-GFP 細胞には認められなかった。つまり、III 型 GAD1-GFP 細胞はリパーゼと KATP チャネルの発現がなく、受容膜側での脂質取り込みは促進されず、その後の ATP 合成後の細胞興奮も導くことできない可能性が有る。従って、III 型味細胞において発現する脂肪酸輸送体は細胞膜の基底膜側にあり、血液からの脂質を取り込み、細胞恒常性維持に働くことが推定される。一方、II 型味受容細胞の T1R3-GFP 及び Ggust-GFP 細胞では脂肪酸輸送体が基底外側膜のみならず受容膜側にもあり、舌側から取り込んだ脂肪酸は ATP 合成を介して細胞興奮を導き、脂質味受容に関与する可能性が考えられる。

(2) マウス鼓索神経及び舌咽神経単一神経線維の脂肪酸応答解析

そこで、次に、舌に与えた脂肪酸が、実際、味細胞の受容膜側の受容体あるいは輸送体に受容され、上記細胞内伝達系を介して細胞興奮に至り、神経線維にシグナル伝達され、脳に伝えられ、脂質味の検知と味の弁別嗜好行動に関与するかどうか一連の過程を検索した。

まず、野生型マウス鼓索神経単一神経線維の各種味溶液に対する応答を比較した。その結果、得られた 67 本の神経線維の中にはオレイン酸など脂肪酸に最大応答を示すものが 12 本 (17.9%) 存在し、F 型と命名した。他はうま味 M 型 10 本 (14.9%)、甘味 S 型 19 本 (28.4%)、苦味 Q 型 5 本 (7.5%)、酸・塩アミロライド非感受性 E 型 11 本 (14.9%)、Na 塩：アミロライド感受性 N 型 10 本 (14.9%) に分類された。図 1 には各群の味応答の全体像を見やすくするため約半数 33 本を用い

表示しており、脂肪酸応答は赤色で示してある。F型では脂肪酸以外の刺激種に対する応答は弱く、脂肪酸に対する応答特異性が高いことを示している。同時に脂肪酸応答はF型以外のうま味M型の70%、甘味S型の57%に見られ、塩味N、酸味E、苦味Q型には応答が見られなかった。すなわち、マウスの舌前部からの脂質味情報は、脂質に特異的な神経線維群と共に、嗜好性の高い味情報を伝える神経線維群により伝えられていることが示唆された。F型及びS型M型の脂肪酸応答はGPR120アンタゴニストAH7614の処理により濃度依存的に低下し、GPR40アンタゴニストGW1100の処理では変化が見られず、舌前部で起こる脂肪酸応答へのGPR120の関与が強く示唆された。

神経応答実験：GPR120欠損系の脂肪酸応答解析

次に、脂肪酸受容体GPR120の遺伝的欠損系マウスの鼓索神経単一神経線維50本の応答を調べた。その結果、F型2本(4%)、M型8本(16%)、S型20本(40%)、Q型4本(8%)、E型11本(22%)、N型5本(10%)に分類され、脂肪酸応答特異性の高いF型の分布比率が17.9%から4%と著しく減少し、S型比率はやや増加したが、他の型には大きな変化が見られなかった。脂肪酸応答はF型以外にM型の62.5%、S型の40%に見られ、野生型との分布比率に大きな差は見られなかったが、線維あたりの応答の大きさは低下していた。従って、上記のアンタゴニストによる応答変化も加え考えると、GPR120は脂質特異的な情報を伝えると思われるF型線維の脂肪酸応答に大きく寄与し、かつS型M型脂肪酸応答の一部に関与しているものと推定された。

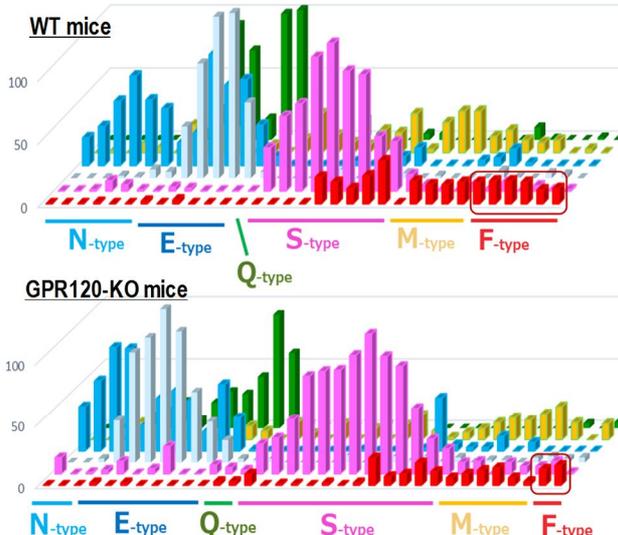
神経応答実験：舌咽神経脂肪酸応答解析

次に舌咽神経単一神経線維の応答プロフィールを調べた。図1には野生型マウスの結果を示す。鼓索神経線維と同様に刺激後10秒間応答を比べると、舌咽神経線維29本の2本(約7%)が脂肪酸に最大応答を示しF型に分類された。舌咽神経にはアミロライド感受性N型線維は見られず、E型34.5%、Q型17.2%と存在し、S型17.2%とM型24.1%の大部分が脂肪酸にも応答し、F型より脂肪酸応答が大きい線維が多くみられた。舌咽神経では脂質情報は特異的経路よりも、甘味うま味など嗜好性に関わる情報に含まれ伝えられている可能性が示唆される。図には含めてないが、GPR120-KOマウスの舌咽神経単一神経線維の刺激後10秒間の応答プロフィールではS型の脂肪酸応答が低下することを除けば野生型と大きな差はなく、GPR120の寄与は限定的と思われる。しかし、舌咽神経の脂肪酸応答は緩やかに上昇するため、1分間の刺激では前半30秒の応答より後半部30秒の方が大きい。従って、鼓索神経より長い刺激時間を用いた応答解析が必要と思われる。GPR120-KOマウスで残存する単一神経線維のオレイン酸刺激後前半30秒の応答ではGPR40アンタゴニストDC260126により抑制され、後半30-60秒間の応答はCD36アンタゴニストSS0により大きく(応答の約70%)抑制された。従って、舌咽神経脂肪酸応答には刺激後時間経過によりその影響がGPR40からCD36へと移行し、関与する受容経路が異なっていることが推定される。いずれにしても、GPR120/CD36/GPR40の阻害によっても脂肪酸応答は残存することから、それ以外の受容経路も存在し、応答に関与することも考えられる。

神経応答実験：脂肪酸輸送体経路の鍵分子KATPチャネルの関与

RNA-seq法による解析では、舌後部有郭乳頭味細胞では脂肪酸輸送体がCD36以外にもFAT1-4が細胞内でATP合成に至る経路に関与する多くの遺伝子群と共にII型III型に発現しており、かつT1R3-GFP細胞にはRNA-seq法ではCD36の遺伝子発現はなく、免疫組織化学法ではKATPチャネル分子が共発現することが我々や他のグループにより証明されている。そこで、本研究では解析が容易な鼓索神経単一神経応答記録法を用い甘味に最大応答を示すS型線維のオレイン酸応答のKATPチャネルの開口剤Dizoxide及び閉口剤Tolbutamide舌処理後の変化について検索した。その結果、オレイン酸応答はDizoxideで抑制され、Tolbutamideで増強されることが明らかになり、T1R3-GFP細胞には輸送体経路を介する脂肪酸応答経路が共存する可能性が示唆された。

鼓索神経単一線維



舌咽神経単一線維

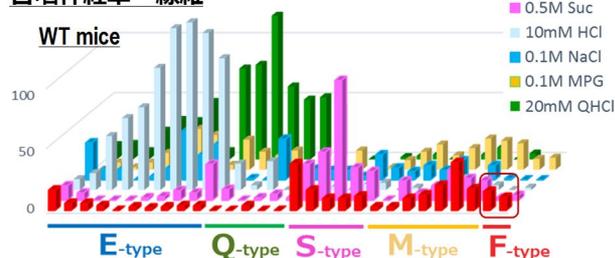


図1.上図：野生型及びGPR120-KOマウスの鼓索神経単一線維の各種味刺激に対する応答プロフィール。縦軸は刺激後10秒間のインパルス数、最大応答を示す刺激種からF-, M-, S-, Q-, E-, N-typeに分類される。下図：野生型マウスの舌咽神経単一線維の各種味刺激に対する応答プロフィール。F-, M-, S-, Q-, E-typeに分類される。

行動応答実験：脂肪酸に対する嗜好及び味弁別行動解析

次に野生型及びGPR120-KOマウスを用い、脂肪酸に対する嗜好行動を10秒間の短時間リック法により検索した。1-30mM脂肪酸(オレイン酸あるいはリノール酸)と1mM塩酸キニーネの混合溶液を用いリック数を調べると、脂肪酸濃度の上昇に伴いリック数の上昇を示した。この濃度応答曲線は野生型と比べるとGPR120-KOマウスで3, 10mMで有意に低下していた。次に、GPR120-KOマウスを用いCD36のアンタゴニストSS0処理後の変化を調べたところ、リック数はさらに有意に低下し、GPR120に加えCD36の嗜好行動への関与が示唆された。しかし、GPR120-KOマウスにCD36阻害を加えても、マウスの脂肪酸に対する濃度依存的な嗜好行動は残存しており、他の受容経路の関与が推定された。

行動応答実験：条件付け味覚嫌悪学習による味の識別

次に、野生型とGPR120-KOマウスを用い、マウスが脂肪酸を他の味溶液と識別できるかどうかを味覚嫌悪学習の汎化を指標に検索した。脂肪酸摂取後、腹腔内へ塩化リチウム投与し下痢腹痛症状を起こさせた嫌悪条件付け群と食塩水投与コントロール群を比較すると、野生型では、コントロール群は塩酸キニーネを除くすべての溶液濃度範囲で高いリック数を示したが、嫌悪条件付け群ではオレイン酸あるいはリノール酸に対してのみ濃度依存的に忌避し、リック数が著しく減少した。すなわち、野生型では脂肪酸の味を感じ、他の5基本味と識別していることが示唆された。次にGPR120-KOマウスでは、野生型と同様にオレイン酸及びリノール酸に対する濃度依存的な忌避が見られ、甘味、塩味、酸味、苦味物質に対する応答に変化がなかったことから、野生型と同様に、脂肪酸の味を感じ、他の4基本味と識別することが示唆された。しかし、野生型に比べると、脂肪酸に対する忌避が低下しリック数が有意に上昇すること、うま味物質に対しても脂肪酸と同様に忌避し、識別性が低下していることが示唆された。これらの結果は、鼓索神経線維応答に見られるGPR120-KOマウスにおける脂肪酸特異的F型の数の低下と、鼓索・舌咽神経線維の脂肪酸とうま味の応答プロファイルの類似性とも対応していた。また、脂肪酸に対する嗜好行動実験で得られたGPR120-KOマウスにCD36の阻害を加えても、嗜好応答が残存する結果と同様に、味覚嫌悪学習実験においても脂肪酸の味の受容・識別には多種の脂質受容システムが関与する可能性が示唆された。

本研究では、味細胞シングルセルRNA-seq法で浮上した多くの脂肪酸受容関連分子・遺伝子群が、味神経単一線維の応答解析と味嗜好・識別行動解析においても間接的ではあるが機能している可能性が示唆された。特に新規脂肪酸輸送体経路の存在と代謝センサーKATPチャネルを標的にした調節制御や、甘味受容系特に糖カロリー受容系とのオーバーラップについては、今後は単一の候補分子を標的にして、より詳細な解析を基に検討する予定である。

<引用文献>

Yasumatsu K, Iwata S, Inoue M, Ninomiya Y; Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice, *Acta Physiologica*, 2019, 226:e13215

安松啓子、GPR120発現細胞に繋がる味神経の発見とその機能、日本味と匂学会誌、第27巻1号、2020、11-15

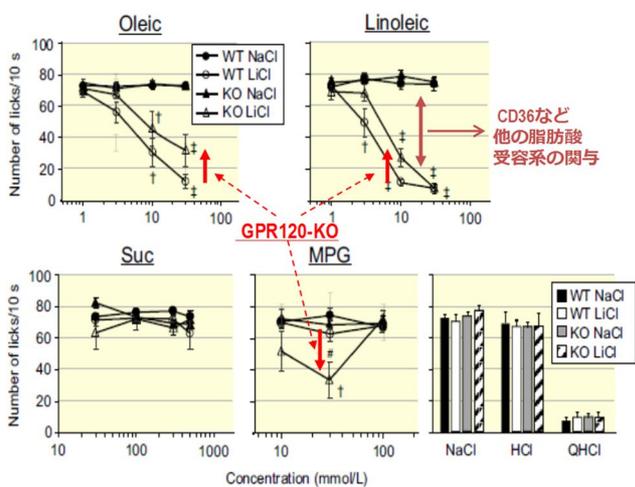


図2. 野生型(WT)及びGPR120-KOマウスの脂肪酸に対する味覚嫌悪条件付け群(LiCl:塩化リチウム投与)とコントロール群(NaCl:食塩水投与)の各種味物質に対するリック数(10秒間) 他の味溶液と比べ脂肪酸に対するリック数は濃度依存的に大きく低下し、脂肪酸特異的に味覚嫌悪が学習されていることを示す。GPR120-KOマウス(変化を赤線で示す)は、脂肪酸に対するリック数が有意に上昇するが、コントロールと比べまだ大きなリック数の低下を示す。また、うま味物質への汎化(味の識別性が低下)が見られる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shigemura Noriatsu, Takai Shingo, Hirose Fumie, Yoshida Ryusuke, Sanematsu Keisuke, Ninomiya Yuzo	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 1-18
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 -
1. 著者名 Takai Shingo, Watanabe Yu, Sanematsu Keisuke, Yoshida Ryusuke, MargoIskee Robert F., Jiang Peihua, Atsuta Ikiru, Koyano Kiyoshi, Ninomiya Yuzo, Shigemura Noriatsu	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 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0225190	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 Ohki Junko, Sakashita Akihiko, Aihara Eitaro, Inaba Akihiko, Uchiyama Hironobu, Matsumoto Masahito, Ninomiya Yuzo, Yamane Takumi, Oishi Yuichi, Iwatsuki Ken	4. 巻 84(5)
2. 論文標題 Comparative analysis of enteroendocrine cells and their hormones between mouse intestinal organoids and native tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 936-942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1713043	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 Yasumatsu Keiko, Iwata Shusuke, Inoue Mayuko, Ninomiya Yuzo	4. 巻 226
2. 論文標題 Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13215 ~ e13215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/apha.13215	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 -

〔学会発表〕 計35件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 15件）

1. 発表者名 Ninomiya Yuzo
2. 発表標題 Signal detection and transmission pathways for sugars and fatty acids in the peripheral taste systems.
3. 学会等名 39th Blanknese Conferences. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井 信吾, Robert F. Margolskee, Peihua Jiang, ニノ宮裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 味細胞オルガノイドを用いた味細胞分化/増殖に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安松啓子, ニノ宮裕三
2. 発表標題 脂肪酸受容体の舌における部位的・時間的機能分担
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田 周介, 井上真由子, 吉田 竜介, ニノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンによる T1Rs 非依存性経路を介するマウス鼓索神経糖 応答への影響
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井信吾, Margolskee Robert. F, Jiang Peihua , 二ノ宮裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 マウス味細胞におけるmechanistic target of rapamycin (mTOR)の働き
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安松啓子, 岩田周介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 T1R3-KOマウスの鼓索神経単一神経記録および行動応答測定によるグルコースの味覚情報解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田周介, 井上真由子, 吉田竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンによるT1Rs非依存性経路を介したマウス鼓索神経応答への影響
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ninomiya Yuzo
2. 発表標題 Taste Session : Overview
3. 学会等名 The 48th Naito Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasumatsu Keiko, Ohkuri Tadahiro, Iwata Shusuke, Margolskee Robert F, Ninomiya Y.uzo
2. 発表標題 Contribution of SGLTs to sugar sensing as T1R-independent mechanisms in mouse gustatory tissues.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida Ryusuke, Margolskee Robert F, Ninomiya Yuzo.
2. 発表標題 Signaling cascade for the sweet suppressive effect of leptin.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwata Shusuke, Inoue Mayuko, Yoshida Ryusuke, Ninomiya Yuzo.
2. 発表標題 The effect of Adrenomedullin on chorda tympani nerve responses to sugars via T1rs-independent pathway in mice.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takai Shingo, Margolskee Robert F, Jiang Peihua, Ninomiya Yuzo, Shigemura Noriatsu.
2. 発表標題 Insulin - mTOR signaling regulate taste bud organoid growth.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二ノ宮裕三
2. 発表標題 未知の味・カロリーシグナル伝達経路の探索と食調節
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーN4 (感覚のサイエンス～豊かな社会の実現に向けて～) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 實松 敬介, 二ノ宮 裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 甘味受容体感受性における低pHによる抑制効果の分子メカニズム
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 竜介, 實松 敬介, 高井 信吾, 岩田 周介, 重村 憲徳
2. 発表標題 低濃度塩添加によるヒト甘味認知閾値の低下
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ninomiya Y, Yasumatsu K, Yoshida R, Iwata S, Shigemura N.
2. 発表標題 Roles of sugar transporters and calorie sensors in taste cells.
3. 学会等名 ECR02018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安松啓子, 岩田周介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 マウス舌咽神経における脂肪酸に対する単一神経応答の解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田周介, 安松啓子, 吉田竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンによるマウス鼓索神経応答への影響
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 吉田竜介
2. 発表標題 末梢における甘味の受容と調節メカニズム
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 實松敬介 井上真由子, 高井信吾, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 グルカゴン様ペプチド-1 受容体遺伝子多型と甘味認知閾値との関連について
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井信吾, Robert F. Margolskee, Peihua Jiang, 二ノ宮裕三, 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・増殖に関する
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会(招待講演)
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 吉田竜介
2. 発表標題 味細胞におけるレプチンシグナリング
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 安松啓子, 岩田周介, 井上真由子, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 マウス舌咽神経単一神経記録による脂肪酸受容機構の解析
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 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 Robert. F, Jiang Peihua , 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 岩田周介, 安松啓子, 井上真由子, 吉田竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンのマウス鼓索神経応答への影響
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 Yoshida R, Margolskee RF ,Ninomiya Y.
2. 発表標題 Leptin signaling pathway linking from activation of leptin receptor to KATP channel activation in sweet sensitive taste cells in mice.
3. 学会等名 17th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takai S, Margolskee RF, Jiang P, Ninomiya Y, Shigemura N.
2. 発表標題 The potential effects of insulin signaling on mouse taste bud organoid.
3. 学会等名 17th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ninomiya Y, Yasumatsu K, Iwata S, Yoshida R.
2. 発表標題 Novel taste sensory pathways for sugars and fatty acids in the mouse periphery.
3. 学会等名 FAOPS2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasumatsu K, Iwata S, Inoue M, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Fatty acid-responding neurons in mouse glossopharyngeal nerve.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida R, Margolskee. RF, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Involvement of phosphoinositide 3-kinase in leptin signaling in sweet sensitive taste cells.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takai S, Jiang P, Margolskee RF, Ninomiya Y, Shigemura N.
2. 発表標題 The effects of insulin signaling on mouse taste bud organoid.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwata S, Inoue M, Yasumatsu K, Yoshida R, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Adrenomedullin enhances chorda tympani nerve responses to sugars in mice.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuo T, Jiang P, Wood C, Chu Z, Benotti P, Still C, Rolston DD, Margolskee RF, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Altered expression of taste signaling elements in jejunal tissue of obese patients.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 二ノ宮裕三	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヒョーロン・パブリッシャーズ	5. 総ページ数 5
3. 書名 日本歯科評論 No.915 79/1 2019年1月号	

1. 著者名 二ノ宮裕三	4. 発行年 2019年
2. 出版社 大道学館出版部	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床と研究 第96巻6号(令和元年6月)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学 五感応用デバイス研究開発センター http://www.rdctos.kyushu-u.ac.jp/ 九州大学大学院 歯学研究院 口腔機能解析学分野 http://www.dent.kyushu-u.ac.jp/sosiki/a06/ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔生理学分野 http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~oralphys/OralPhysiology.html

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	安松 啓子 (Yasumatsu Keiko) (50380704)	東京歯科大学・歯学部・准教授 (32650)	
連携研究者	岩田 周介 (Iwata Shusuke) (60780062)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	