

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K21586

研究課題名(和文) 味覚機能の未病状態検知と味蕾移植の可能性探索

研究課題名(英文) Elucidation of age-related relationship between genotype of taste receptors and phenotype using primate organoids.

研究代表者

今井 啓雄 (Imai, Hiroo)

京都大学・ヒト行動進化研究センター・教授

研究者番号：60314176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、主に(1)味覚機能の低下の検出による未病状態の検出の試みと(2)味蕾移植の可能性探索を行った。(1)については、様々な年代の被験者を対象に、苦味感覚の感度の観察と、苦味受容体遺伝子のハプロタイプの比較を行った結果、遺伝子型から予想されるよりも感度が低い個人がいることが分かった。予想に反して、年齢による感度の変化はそれほど大きくなかった。(2)については味蕾オルガノイドを作成することに成功し、ヌードマウスに移植することを試みたが、生着しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナ感染の際に味覚や嗅覚が減弱したように、感覚の感度を指標に未病状態を検出することができれば、早期の治療や医療費の削減に役立つ。今回健常者の場合は年齢と共に味覚が減弱するという現象が見られなかったため、もしかしたら年齢と共に味覚が減弱している場合は何らかの生理機能の変化がおこっているのかもしれない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We tried (1) to find the pre-symptoms of some diseases by comparisons of the individual taste sensitivities and haplotypes of taste receptors, and (2) to transplant the taste receptor cells in the taste bud organoid. (1) The results are as follows:
(1) There exist individuals whose bitter taste sensitivity was lower than the expected sensitivities. By comparison of the age and taste sensitivities, it was suggested that the little decrease of the taste sensitivity during aging in the healthy populations.
(2) We established a taste bud organoids from the tongues of macaques. Although we tried to transplant the taste receptor cells in the organoid, we failed to find living cells in the transplanted animals.

研究分野：味覚分子生物学

キーワード：味覚 移植

1. 研究開始当初の背景

味覚機能の低下は食欲の低下を生み、ひいては健康な生活を脅かすことになる。我々の味蕾は常に再生を繰り返すが、加齢により再生能力が低下すると味覚感度が落ちるといわれている。結果として、高齢者は塩分の取りすぎなど不健康な食生活に陥り、また、味を楽しめないために食事の機会やその際のコミュニケーションも減り、認知症等のリスクも増加すると考えられる。そこで、まず、健常者を対象に味覚感度が年齢と共に減弱するかどうかを検討する必要がある。また、減弱している場合には、その感度低下を補うことが社会的な要請として想定される。

我々のニホンザルを用いた研究の経験から、ウイルスに感染していた個体は、遺伝子型が高苦味感受性型でも苦味感度が減弱していたことをふまえ、味覚感受性の変化は何らかの体調の変化を捉えることができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本プロジェクトの目的は、味覚機能の低下をいち早く検出すると共に、霊長類の味蕾培養系を構築し、将来的な味蕾移植の可能性を探索するものである。そのために(1) 遺伝子系別の味覚機能の変化の検出と(2) 霊長類を用いた味蕾オルガノイド作成を試み、移植の可能性探索を行った。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子系別の味覚機能の低下の検出

甘味・旨味・苦味等は舌にある味蕾中の味細胞で検知される。味覚受容体には個人差が多いことが知られ、これが味覚の検知閾値に関わっている可能性があった。そこで、味覚について、個体差が表現系レベルでどれだけあり、その機構が遺伝子レベルに由来するのか、その他の機構によるのか検討した。特に、ヒトでは TAS2R38 の遺伝子型が PTC (フェニルチオカルバミド) の苦味感受性を変化させることが知られている (文献 1)。そこで、まず、健常成人に対して味覚試験紙 (PTC 試験紙) をなめた際の味の強弱を数値化し、受容体の遺伝子型判定を行った結果と比較した。また、受容体の遺伝子型と受容体タンパク質の機能を比較することにより、それぞれの受容体遺伝子型ごとの平均的な感度を算出した。さらに、これらの結果を年齢に対してプロットすることにより、加齢に伴う味覚機能の変動をプロットした。2020 年から 2022 年にかけては、コロナ禍のため特に高齢者を対象とする研究が実施できなかったため、当初の計画よりも 2 年間遅れて計画を終了した。遺伝子解析の部分については、京都大学医の倫理委員会の審査を受けて実施した (承認番号: ヒト遺伝子解析 G1072-3)。

(2) 味蕾移植の可能性探索

申請者らのグループは、世界に先駆けてサルの味蕾および腸管オルガノイド (幹細胞由来の培養細胞系) を作製した。そこで、霊長類の味蕾オルガノイドを応用して、in vitro にて霊長類の“老化味蕾モデル”を構築し、味覚感度が低下するかを Ca²⁺イメージング法にて客観的に調べることを試みた。また、実際に作製したサル味蕾オルガノイドをヌードマウスに移植し機能性や安全性を調べることで、味蕾オルガノイドを用いた再生医療の可能性を検討した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子系別の味覚機能の低下の検出

まず、20 歳代の 10 名を対象に、味覚感受性が 1 ヶ月間でどのくらい変化するのか検討した。その際に体温と体調のアンケートもとり、感受性の変化と比較した。4 週間連続で PTC 試験紙の苦味を評価してもらい、その結果と遺伝子型を比較したところ、TAS2R38 の遺伝子型が高感受性ホモ接合型 (PAV/PAV) の人は、ヘテロ接合型 (PAV/AVI) や低感受性ホモ接合型 (AVI/AVI) の人に比べて苦味感受性が高い傾向を維持していることが分かった。ただし、4 週間の間に感受性は最大 20% 程度変動する人もいることがわかったが、低感受性ホモ接合型 (AVI/AVI) の人とは常に有意に差があった。

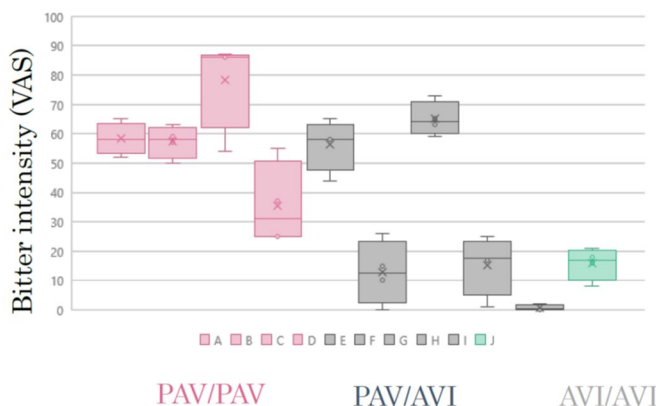


図 1: 同一個人間での苦味感受性 (縦軸) の変動と、遺伝子型による違い。

低感受性ホモ接合型 (AVI/AVI) の人は、連続的に感受性が低い傾向があった。また、ヘテロ接合型 (PAV/AVI) の人は個人差が大きかったが、個人の中の時間的な変動は高感受性ホモ接合型 (PAV/PAV) の人と同様であった。ヘテロ接合型で連続的に全く苦味を感じなかった人が1人いたが、唯一の喫煙者であり、その他はいずれも体温や体調との有意な相関は見られなかった

次に、被験者の数を増やして様々な年齢の被験者の苦味感受性を比較した。PAV/AVI の3番目のアミノ酸は感受性に影響を与えないことが知られているため、高感受性ホモ接合型 (PA/PA)、ヘテロ接合型 (PA/AV)、低感受性ホモ接合型 (AV/AV) で比較したところ、高感受性ホモ接合型 (PA/PA)、ヘテロ接合型 (PA/AV) は苦味を感じやすく、低感受性ホモ接合型 (AV/AV) の被験者は苦味を感じにくい傾向は概ね保存されていることがわかった。ただし、PA/PA型でもわずかにしか苦味を感じない被験者や、PA/AV型でも苦味を感じない被験者が存在することがわかった。年齢に対する傾向としては、右肩下がりの直線はほとんど無いことから、加齢による苦味感受性の衰えは、この集団ではほとんど無いことが分かった。さらに、性別による差もほとんど無いことが分かった。

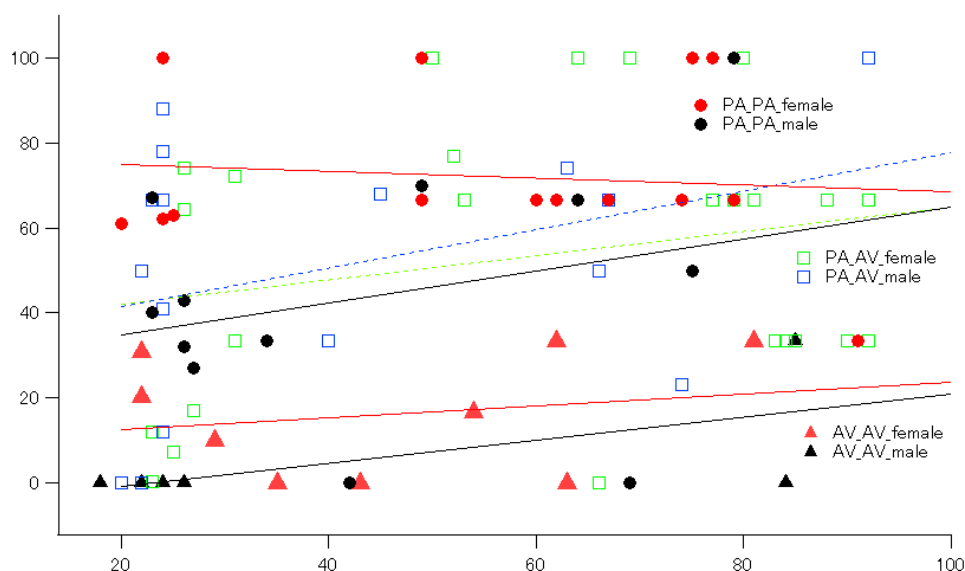


図 2 : TAS2R38 の遺伝子型と味覚感受性 (縦軸)、年齢 (横軸) との関連
直線は、各遺伝子型を持つヒトの表現型データの近似直線。PA/PA 型 (女性: 赤丸、男性: 黒丸)、PA/AV 型 (女性: 緑四角、男性: 青四角)、AV/AV 型 (女性: 赤三角、男性: 黒三角)

これらの結果から、健常な人を比較した場合、必ずしも年齢によって味覚機能が減弱するわけではないことが示唆された。もしかすると、高齢者の場合は何らかの疾患を保有している場合が多くなり、その結果、味覚機能も減弱しているように見えるのかもしれない。

(2) 霊長類味蕾オルガノイドの作出と移植の試み

まず、京都大学霊長類研究所 (当時) にて、様々な年齢のニホンザルやアカゲザルから味蕾をサンプリングし、含有される幹細胞から味蕾オルガノイド培養系を構築した。対照として腸管オルガノイドも作成した。これらの霊長類のオルガノイドを応用して、味細胞や味覚受容体発現上皮細胞を誘導し、発現遺伝子を RNAseq により検討した。消化管オルガノイドにおいては、小腸からタフト細胞を多く含む条件を、大腸から内分泌細胞を多く含む条件を整え、それぞれにおいて発現している分子を網羅的に解析した結果、小腸においてはアセチルコリン合成酵素等の発現が上昇していることが明らかになった (文献 2、3)。

また、サル味蕾オルガノイドが生体内でも増殖・分化し機能することを、ヌードマウスの腎臓に移植することで検討した。まず、iPS 細胞でも課題となっている、オルガノイド細胞ががん化しないことを確認した。そこで、味蕾移植を免疫反応が弱い腎臓に対して試みたが、うまく生着しなかった。

以上、コロナ禍による中断を挟みながら実施したが、コロナウイルスに感染した場合に味覚機能が減弱する例が報じられ、改めて味覚機能が体調と関連があることが推察された。今回は健常者を対象にしていたため、多くの疾患との相関は不明であるが、今後、疾患の有無と比較することにより、味覚機能の減弱と加齢その他の関係が、さらに明確になるかもしれない。

<引用文献>

沼部令奈、今井啓雄 (2021) 味覚の個人差と味覚受容体の遺伝子進化 アグリバイオ 6 , 23-27

A. Inaba, S. Kumaki, A. Arinaga, K. Tanaka, E. Aihara, T. Yamane, Y. Oishi, H. Imai, *K. Iwatsuki. (2021) Generation of intestinal chemosensory cells from nonhuman primate organoids. *Biochemical and Biophysical Research Commun.* 536, 20-25.

A. Inaba, A. Arinaga, K. Tanaka, T. Endo, N. Hayatsu, Y. O., T. Yamane, Y. Oishi, *H. Imai, K. Iwatsuki* (2021) Interleukin-4 Promotes Tuft Cell Differentiation and Acetylcholine Production in Intestinal Organoids of Non-Human Primate. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 7921.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11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 Inaba Akihiko, Arinaga Ayane, Tanaka Keisuke, Endo Takaho, Hayatsu Norihito, Okazaki Yasushi, Yamane Takumi, Oishi Yuichi, Imai Hiroo, Iwatsuki Ken	4. 巻 22
2. 論文標題 Interleukin-4 Promotes Tuft Cell Differentiation and Acetylcholine Production in Intestinal Organoids of Non-Human Primate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7921 ~ 7921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22157921	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 Itoigawa Akihiro, Fierro Fabrizio, Chaney Morgan E., Lauterbur M. Elise, Hayakawa Takashi, Tosi Anthony J., Niv Masha Y., Imai Hiroo	4. 巻 288
2. 論文標題 Lowered sensitivity of bitter taste receptors to α -glucosides in bamboo lemurs: an instance of parallel and adaptive functional decline in TAS2R16?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 33849315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rspb.2021.0346	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 沼部令奈、今井啓雄	4. 巻 6
2. 論文標題 味覚の個人差と味覚受容体の遺伝子進化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 23-27
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 Shirasu Mika, Ito Satomi, Itoigawa Akihiro, Hayakawa Takashi, Kinoshita Kodzue, Munechika Isao, Imai Hiroo, Touhara Kazushige	4. 巻 30
2. 論文標題 Key Male Glandular Odorants Attracting Female Ring-Tailed Lemurs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 2131 ~ 2138.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.03.037	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 Inaba Akihiko, Kumaki Shunsuke, Arinaga Ayane, Tanaka Keisuke, Aihara Eitaro, Yamane Takumi, Oishi Yuichi, Imai Hiroo, Iwatsuki Ken	4. 巻 536
2. 論文標題 Generation of intestinal chemosensory cells from nonhuman primate organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 20 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.044	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 -

1. 著者名 Hayashi Misa, Inaba Akihiko, Hakukawa Miho, Iwatsuki Ken, Imai Hiroo, Masuda Katsuyoshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Expression of TAS2R14 in the intestinal endocrine cells of non-human primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes & Genomics	6. 最初と最後の頁 259 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13258-021-01054-7	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 -

1. 著者名 Ruiz Cody A., Chaney Morgan E., Imamura Masanori, Imai Hiroo, Tosi Anthony J.	4. 巻 89
2. 論文標題 Predicted structural differences of four fertility related Y chromosome proteins in <i>Macaca mulatta fascicularis</i> , and their Indochinese hybrids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 361 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prot.26021	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 Itoigawa Akihiro, Hayakawa Takashi, Suzuki-Hashido Nami, Imai Hiroo	4. 巻 286
2. 論文標題 A natural point mutation in the bitter taste receptor TAS2R16 causes inverse agonism of arbutin in lemur gustation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20190884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rspb.2019.0884	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 -

1. 著者名 Widayati Kanthi Arum, Yan Xiaochan, Suzuki Hashido Nami, Itoigawa Akihiro, Purba Laurentia Henrieta Permита Sari, Fahri Fahri, Terai Yohey, Suryobroto Bambang, Imai Hiroo	4. 巻 9
2. 論文標題 Functional divergence of the bitter receptor TAS2R38 in Sulawesi macaques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ecology and Evolution	6. 最初と最後の頁 10387 ~ 10403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ece3.5557	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 Katayama Kota, Imai Hiroo, Kandori Hideki	4. 巻 48
2. 論文標題 FTIR Study of S180A Mutant of Primate Red-sensitive Pigment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1142 ~ 1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190458	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 -

1. 著者名 Bogutz Aaron B., Brind' Amour Julie, Kobayashi Hisato, Jensen Kristoffer N., Nakabayashi Kazuhiko, Imai Hiroo, Lorincz Matthew C., Lefebvre Louis	4. 巻 10
2. 論文標題 Evolution of imprinting via lineage-specific insertion of retroviral promoters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13662-9	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 Imai Hiroo, Hakukawa Miho, Hayashi Misa, Iwatsuki Ken, Masuda Katsuyoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Expression of Bitter Taste Receptors in the Intestinal Cells of Non-Human Primates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 902 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21030902	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19件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 沼部令奈, 糸井川壮大, 今井啓雄
2. 発表標題 TAS2Rの遺伝子多型によるコーヒーに含まれる苦味物質への応答性の差異
3. 学会等名 日本味と匂学会第55回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rena Numabe, Akihiro Itoigawa, Hiroo Imai.
2. 発表標題 Difference in the sensitivity to bitter compounds in coffee based on TAS2R gene polymorphism
3. 学会等名 The 16th International Symposium on Primatology & Wildlife Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rena Numabe, Akihiro Itoigawa, Hiroo Imai.
2. 発表標題 Difference in the sensitivity to bitter compounds in coffee based on TAS2R gene polymorphism
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Primatology & Wildlife Science (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉明彦, 有永理峰, 田中啓介, 遠藤高帆, 早津徳人, 岡崎康司, 岩槻健, 今井啓雄
2. 発表標題 非ヒト霊長類モデルを用いた腸管Tuft細胞の分子発現解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井啓雄、伯川美穂、林 美紗、糸井川壮大、Leonardo Melo、Valdir da Silva、Maria Aderia
2. 発表標題 マーモセットのgum食におけるCaSRの役割
3. 学会等名 第11回日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroo Imai
2. 発表標題 Evolution of taste receptors in primates.
3. 学会等名 7th Asia and Pacific Chromosome Colloquium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井啓雄
2. 発表標題 ヒトとサルの間には ~多様な味覚受容の役割~.
3. 学会等名 日本味と匂い学会第54回大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井啓雄
2. 発表標題 多様な霊長類の味覚受容体機能
3. 学会等名 第4回感覚研究フロンティア・シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井啓雄
2. 発表標題 マーモセットの採食行動と味覚受容体の発現
3. 学会等名 第10回 日本マーモセット研究会大会シンポジウム「マーモセットの多角的理解」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉明彦, 熊木竣佑, 有永理峰, 岩槻健, 今井啓雄
2. 発表標題 消化管Tuft 細胞の機能解析に向けたマカク由来新規三次元培養系の構築.
3. 学会等名 第36回霊長類学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沼部令奈
2. 発表標題 TAS2R38の遺伝子多型と食行動及びPTCの苦味感受性変化との関係
3. 学会等名 第36回日本霊長類学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rena Numabe
2. 発表標題 The change of bitter sensitivity to PTC in each of individuals and the relationship between TAS2R38 polymorphism and food preference
3. 学会等名 The 15th PWS symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroo Imai
2. 発表標題 Feeding behaviors of animals and sense of taste
3. 学会等名 The 14th International Conference on Environmental Enrichment (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroo Imai
2. 発表標題 The sensory ecology of food detection and selection by wild primates, roles of taste and olfaction.
3. 学会等名 The 10th international Congress of Comparative Physiology and Biochemistry. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井啓雄
2. 発表標題 食行動と味覚受容体
3. 学会等名 うま味研究会 公開シンポジウム 「うま味と味覚嗜好性」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroo Imai
2. 発表標題 Evolution of taste receptors in primates.
3. 学会等名 第48回内藤カンファレンス 感覚系サイエンスの最前線 痛覚、痒覚、嗅覚、味覚 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井啓雄
2. 発表標題 霊長類感覚受容体の機能解析
3. 学会等名 異分野融合による次世代光生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉 明彦, 篠澤 章久, 有永 理峰, 熊木 竣佑, 伯川 美穂, 林 美紗, 今井 啓雄, 山根 拓実, 大石 祐一, 岩槻 健
2. 発表標題 霊長類消化管オルガノイドにおける培養条件最適化の検討
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 稲葉明彦, 有永理峰, 早津徳人, 岡崎康司, 遠藤高帆, 今井啓雄, 山根拓実, 大石祐一, 岩槻健
2. 発表標題 サル消化管オルガノイドを用いた霊長類特異的Tuft細胞機能の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 今井啓雄, 糸井川壮大	4. 発行年 2021年
2. 出版社 一色出版	5. 総ページ数 448
3. 書名 ヒトゲノム事典（分担執筆）「味覚にかかわる遺伝子」	

1. 著者名 佐々木 努	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 215
3. 書名 もっとよくわかる！食と栄養のサイエンス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	岩槻 健 (Iwatsuki Ken) (50332375)	東京農業大学・応用生物科学部・教授 (32658)	

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
---------	---------