

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02941

研究課題名（和文）旨味受容体の機能と食物成分の関わり の 解明

研究課題名（英文）Function of the umami taste receptor and diets

研究代表者

戸田 安香（Toda, Yasuka）

明治大学・農学部・特任講師

研究者番号：10802978

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,100,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト旨味受容体は、アミノ酸の中でもグルタミン酸に対して強く反応するが、その生理的意義は明らかでない。本研究では、ヒトを含む様々な動物種間で、旨味受容体の機能及び食物を比較し、ヒト旨味受容体の特徴である高いグルタミン酸活性が、どのような食物成分の味・栄養素検出と結びついているかを検証した。

結果、霊長類の共通祖先の旨味受容体はグルタミン酸ではなくヌクレオチドのセンサーとして機能していたこと、ヒトの祖先を含む一部の中・大型霊長類の系統において旨味受容体がグルタミンセンサーへと機能転換し、新たなタンパク質供給源としての葉の利用に貢献してきたことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

味覚は、食物が摂食可能であるかを判断する上で重要な感覚である。味は甘味、旨味、苦味、酸味、塩味の5基本味からなる。基本味のうち、旨味は日本人にとって馴染みのある味質だが、世界的にはあまり理解がされていない。一方、本研究によって、旨味感覚が動物の食嗜好形成において重要な役割を果たすことが裏付けられた。

研究成果の概要（英文）：Umami tastes are sensed by a taste receptor complex, T1R1/T1R3, that detects proteinogenic amino acids. High sensitivity to glutamate is a characteristic of human T1R1/T1R3, but the T1R1/T1R3 of other vertebrates does not consistently show this glutamate response. By using functional, behavioral, phylogenetic, and ecological approaches in diverse primate lineages, we reveal a widespread and robust response to nucleotides across T1R1/T1R3 of primates. On the other hand, T1R1/T1R3 of large primates underwent adaptive evolution that improved their ability to detect glutamate, which is a major free amino acid in leafy diets.

研究分野：食品科学

キーワード：味覚 旨味 GPCR

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

味を感じるシステムは環境に対して高い適応力がある。生存に必須でなくなった味覚が退化することもあるれば、逆に環境に適応するために新しい味覚を進化させることもある。

味は口腔内に発現する味覚受容体により受容される。味は甘味、旨味、苦味、酸味、塩味の五基本味からなり、脊椎動物では、甘味と旨味の感覚はGタンパク質共役型受容体(GPCR)であるT1R受容体で受け取られる。T1RにはT1R1、T1R2、T1R3の3種類の受容体が存在し、T1R1とT1R3の組み合わせ(T1R1/T1R3)で旨味を、T1R2とT1R3の組み合わせ(T1R2/T1R3)で甘味を受容する。一方、研究代表者は、花蜜食鳥類であるハチドリにおいては旨味受容体T1R1/T1R3が糖受容体として機能していることを明らかにし、動物の食性に応じて旨味受容体が柔軟に機能を変化させてきた例を世界で初めて示した(Baldwin*, Toda* et al., *Science*, 2014)。

私たちヒトの旨味受容体T1R1/T1R3は、昆布の旨味成分であるグルタミン酸に強く応答する。しかし、魚類やマウス、一部のサル類の旨味受容体はグルタミン酸では活性化されないため、グルタミン酸を検出する能力がいつ、どのような理由で獲得されたかは不明だった。また、ヒト旨味受容体におけるグルタミン酸応答は、鰹だしに含まれるイノシン酸や干しシイタケに含まれるグアニル酸によって強められることも知られていた(Nelson et al., *Nature*, 2002, Zhang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2008)。しかし、魚類の旨味受容体ではヌクレオチドによる応答増強作用が認められないため(Oike et al., *J. Neurosci.*, 2007)、ヌクレオチド受容能がいつ、どのような理由で獲得されたのかも不明だった。

2. 研究の目的

霊長類の祖先は昆虫食であったが、ヒトを含む一部の霊長類の系統は体サイズの増大に伴い、必要量の増加したタンパク質の供給源として葉食への依存度を高めたと考えられている(Kay et al. *Int. J. Primatol.*, 1980)。これまでに研究代表者は、ヒト以外の霊長類を対象とした解析を行い、植物食傾向の強い種(アカゲザル、マントヒヒ)の旨味受容体がヒト旨味受容体と同様に高いグルタミン酸活性を有するのに対して、昆虫食傾向の強いリスザルの旨味受容体はグルタミン酸活性が低いことを明らかにした(Toda et al., *J. Biol. Chem.*, 2013)。そこで、旨味受容体のグルタミン酸受容能獲得と、霊長類の大型化に伴うタンパク質供給源の転換に関連があるのではないかと考えた。そこで、対象とする霊長類の種類を増やし、旨味受容体の遺伝子配列解析と機能解析、食物成分分析、行動実験等を行い、本仮説を検証することとした。

3. 研究の方法

ヒトを含む17種の霊長類を対象に、旨味受容体の遺伝子配列解析と機能解析を実施した。また、霊長類が実際に採食する食物(葉、果実、昆虫)の遊離アミノ酸及び遊離ヌクレオチド濃度を分析した。また、小型霊長類であるリスザルの行動実験を行い、グルタミン酸とヌクレオチドに対する嗜好性を評価した。

4. 研究成果

早川 卓志助教(北海道大学)らと共同で、ヒトを含む17種の霊長類における旨味受容体の遺伝子配列解析と機能解析を実施した。ゲノムDNAをもとに旨味受容体遺伝子(*Tas1r1*及び*Tas1r3*)をクローニングし、培養細胞系を用いてアミノ酸やヌクレオチドに対する応答を評価した。その結果、旨味受容体がグルタミン酸で強く活性化される霊長類は、葉を主要なタンパク質供給源として利用していることが明らかとなった(図1)。一方、旨味受容体がグルタミン酸で強く活性化されない霊長類は、体が小さく、昆虫にタンパク質供給を頼っていることが示された(図1)。さらに、これまで単独では旨味受容体を活性化することができないと考えられていたヌクレオチドが、様々な霊長類の旨味受容体を単独で強く活性化することが明らかになった(図1)。霊長類以外の哺乳類(イヌ、ブタなど)の旨味受容体もヌクレオチド単独で強く活性化されたことから、霊長類の共通祖先の旨味受容体はグルタミン酸ではなくヌクレオチドセンサーとして機能していたことが示された。また、旨味受容体がグルタミン酸に応答するクモザルと、応答しないリスザルとの間でキメラ受容体を作製し、変異体解析を実施することで、グルタミン酸やヌクレオチドに対する感受性の違いをもたらす原因となったアミノ酸変異の同定に成功した。

なぜ旨味受容体の機能がヌクレオチドセンサーからグルタミン酸センサーへと変化したのか

を明らかにするために、霊長類の食物の化学成分を分析した。その結果、昆虫にはアデニル酸をはじめとするヌクレオチドとグルタミン酸の両方が豊富に含まれていたのに対し、葉にはグルタミン酸は含まれているもののヌクレオチドがほとんど含まれていなかった。つまり、体の小さな昆虫食者だった霊長類の祖先は、昆虫に豊富に含まれるヌクレオチドを検出するのに最適な旨味受容体を持っていたと考えられる。一方、ヒトを含む一部の大型化した霊長類は、旨味受容体をヌクレオチドセンサーからグルタミン酸センサーへと変化させることで、二次代謝物など苦味成分を多く含む葉をおいしく味わえるようになったと考えられた。

これまで研究代表者は、緑茶中のアミノ酸が旨味受容体を活性化し、緑茶のおいしさに寄与することを報告している (Natukawa*, Toda* et al., *Amino Acids*, 2014)。ヒトが苦味のある緑茶を「おいしい」と感じるのと同じような感覚で、大型化した霊長類たちは葉を味わっているのではないだろうか。

以上の成果を論文としてまとめ、*Current Biology* 誌にて公表した (Toda*, Hayakawa* et al., *Curr. Biol.*, 2021)。

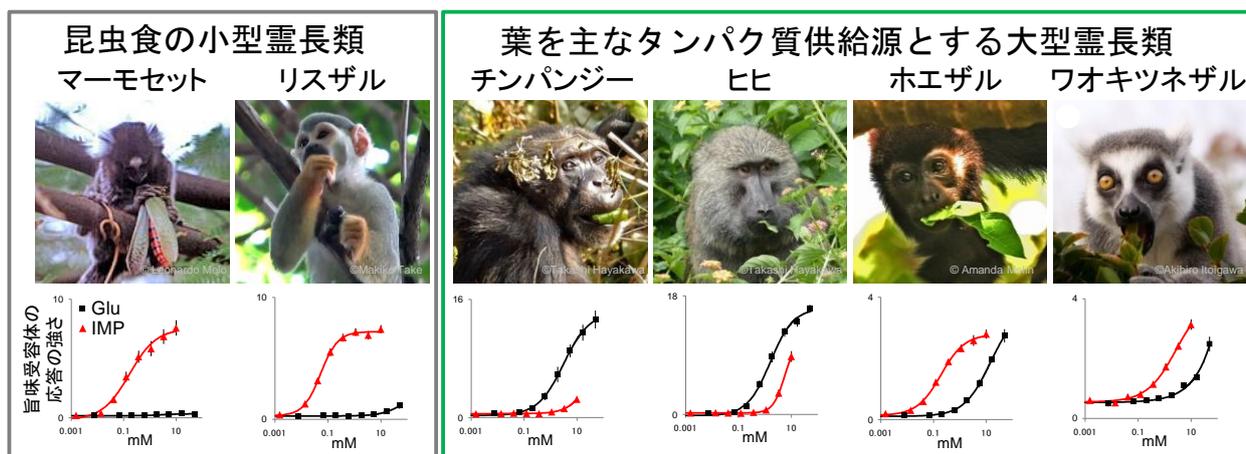


図1. 霊長類における旨味受容体のグルタミン酸感受性とタンパク質供給源の比較

昆虫食の小型霊長類の旨味受容体はヌクレオチド（イノシン酸）に強く応答し、グルタミン酸にはほとんど応答しなかった。一方、葉にタンパク質供給を頼る中・大型霊長類の旨味受容体はグルタミン酸に強く応答した。Glu, グルタミン酸、IMP, イノシン酸。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Toda Yasuka, Ko Meng-Ching, Liang Qiaoyi, Miller Eliot T., Rico-Guevara Alejandro, Nakagita Tomoya, Sakakibara Ayano, Uemura Kana, Sackton Timothy, Hayakawa Takashi, Sin Simon Yung Wa, Ishimaru Yoshiro, Misaka Takumi, Oteiza Pablo, Crall James, Edwards Scott V., Buttemer William, Matsumura Shuichi, Baldwin Maude W.	4. 巻 373
2. 論文標題 Early origin of sweet perception in the songbird radiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 226 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abf6505	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 Toda Yasuka, Hayakawa Takashi, Itoigawa Akihiro, Kurihara Yosuke, Nakagita Tomoya, Hayashi Masahiro, Ashino Ryuichi, Melin Amanda D., Ishimaru Yoshiro, Kawamura Shoji, Imai Hiroo, Misaka Takumi	4. 巻 31
2. 論文標題 Evolution of the primate glutamate taste sensor from a nucleotide sensor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 4641 ~ 4649.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2021.08.002	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 Shimizu Toshiki, Kubozono Takashi, Asaoka Ryota, Toda Yasuka, Ishimaru Yoshiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Expression profiles and functional characterization of common carp (Cyprinus carpio) T2Rs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101123 ~ 101123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101123	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 Cockburn Glenn, Ko Meng-Ching, Sadanandan Keren R, Miller Eliot T, Nakagita Tomoya, Monte Amanda, Cho Sungbo, Roura Eugeni, Toda Yasuka, Baldwin Maude W	4. 巻 39
2. 論文標題 Synergism, Bifunctionality, and the Evolution of a Gradual Sensory Trade-off in Hummingbird Taste Receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 msab367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molbev/msab367	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 Cramer Julia F., Miller Eliot T., Ko Meng-Ching, Liang Qiaoyi, Cockburn Glenn, Nakagita Tomoya, Cardinale Massimiliano, Fusani Leonida, Toda Yasuka, Baldwin Maude W.	4. 巻 32
2. 論文標題 A single residue confers selective loss of sugar sensing in wrynecks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 4270 ~ 4278.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2022.07.059	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 Liang Qiaoyi, Ko Meng-Ching, Ng Nathaniel S.R., Reh Borja, Lee Jessica G.H., Yamashita Atsuko, Nishihara Hidenori, Toda Yasuka, Baldwin Maude W.	4. 巻 32
2. 論文標題 T1R2-mediated sweet sensing in a lizard	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 R1302 ~ R1303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2022.10.061	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

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 戸田安香、石丸喜朗、三坂巧
2. 発表標題 霊長類におけるグルタミン酸の旨味受容と食物の関わり
3. 学会等名 第75回日本人類学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田安香
2. 発表標題 T1R受容体の機能と食性の関わり
3. 学会等名 第5回感覚フロンティア研究会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田安香、石丸喜朗、三坂巧
2. 発表標題 霊長類におけるグルタミン酸の味受容の進化
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝比奈瞭、楠真友子、戸田安香、安達貴弘、石丸喜朗
2. 発表標題 小腸刷子細胞におけるイメージング法の構築
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田安香、早川卓志、栗原洋介、中北智哉、河村正二、今井啓雄、石丸喜朗、三坂巧
2. 発表標題 霊長類旨味受容体の機能と食性の関わりの解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸田安香、早川卓志、糸井川壮大、栗原洋介、中北智哉、Amanda D. Melin、河村正二、今井啓雄、石丸喜朗、三坂巧
2. 発表標題 霊長類における旨味受容体のヌクレオチド感受性と食性の関わり
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuka Toda
2. 発表標題 Evolution of sweet and umami taste perception in vertebrates / 脊椎動物における甘味・旨味感覚の進化
3. 学会等名 NEURO2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuka Toda
2. 発表標題 Umami perception in birds and mammals
3. 学会等名 日本味と匂学会第56回大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田安香、西原秀典、藏本多恵、蒲原功汰、後藤あず紗、星野杏子、岡田晋治、工樂樹洋、岡部正隆、石丸喜朗
2. 発表標題 嗜好味受容体T1Rにおける新規レパートリーの発見と機能解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuka Toda, Yoshiro Ishimaru
2. 発表標題 Evolution of the T1R receptors in vertebrates
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Molecular and Neural mechanisms of Taste and Olfactory Perception (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 戸田安香、三坂巧	4. 発行年 2022年
2. 出版社 (一財)バイオインダストリー協会 (JBA)	5. 総ページ数 2
3. 書名 味覚受容体の進化から考える「グルタミン酸はなぜおいしい？」(バイオサイエンスとインダストリー (B&I))	

1. 著者名 戸田安香、中北智哉、早川卓志、石丸喜朗、三坂巧、松村秀一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 アスカコーポレーション/American Association for the Advancement of Science(AAAS)	5. 総ページ数 1
3. 書名 祖先の甘味感覚獲得がもたらした鳴禽類の繁栄(Japanese Scientists in Science 2021)	

1. 著者名 戸田安香、石丸喜朗	4. 発行年 2022年
2. 出版社 国際文献社	5. 総ページ数 3
3. 書名 様々な脊椎動物における味覚受容体と食性の関連・魚類から鳥類，霊長類における食の進化戦略(化学と生物)	

1. 著者名 戸田安香、石丸喜朗、三坂巧	4. 発行年 2022年
2. 出版社 岩波書店	5. 総ページ数 5
3. 書名 脊椎動物における味覚の多様性とその遺伝的要因(科学)	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
カナダ	カルガリー大学			