

令和 7 年 5 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K19672

研究課題名（和文）健診Big Dataを基盤とした味覚健康医療の創発

研究課題名（英文）Emergence of taste health medicine based on health checkup big data

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：味覚異常発症の分子機構はほとんど不明である。そこで本研究では、この真の原因を明らかにするために大規模健診における味覚検査データ、それと紐付けされた約2000項目の健康Big Dataとの多角的な解析を行った。その結果、抗炎症薬ジクロフェナクは味細胞におけるCOX/プロスタグランジン合成酵素経路の阻害を介して、それに加えてT1R2/T1R3に対する直接的な作用を介して甘味およびうま味細胞の応答を抑制している可能性が示唆された。抗不整脈薬フレカイニドは酸味感受性を特異的に上げる可能性が示唆された。また、健診データを用いた相関解析の結果、塩味低下と嗅覚識別低下との間に相関があ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

味覚受容体は、口腔のみならず、消化管、気管、副鼻腔、脳など様々な臓器で発現する。このことから、味覚の異常は、口腔のみならず、全身の臓器でも生じており、栄養・摂食・嚥下障害や生活習慣病、感染症の発症原因となる可能性が示唆されている。本研究により、ヒトにおける味覚障害発症原因の一部が解き明かされた。また、他の疾病データとの相関も明らかとなった。本研究成果を起点として、世界初の「味覚健康医療」、つまり、味覚感受性とその原因マーカーを指標・標的とした新規の全身健康改善法の創発が期待される。

研究成果の概要（英文）：The molecular mechanism of taste disorders is largely unknown. In this study, we conducted a multifaceted analysis of taste test data from a large-scale health checkup big data (approximately 2,000 items) linked to the data to clarify the true cause. The results suggested that the anti-inflammatory drug diclofenac may suppress the responses of sweet and umami taste cells through inhibition of the COX/prostaglandin synthesis enzyme pathway in taste cells, as well as through a direct effect on T1R2/T1R3 sweet taste receptor. The antiarrhythmic drug flecainide was suggested to specifically increase sour taste sensitivity. In addition, a correlation analysis using health checkup data suggested that there may be a correlation between reduced salt taste sensitivity and reduced olfactory discrimination.

研究分野：口腔生理

キーワード：味覚 ビッグデータ 味覚異常

1. 研究開始当初の背景

味細胞は、5 基本味 (甘・塩・酸・苦・うま味) を受容する少なくとも 5 種類に分類される。また、味細胞の寿命は、約 10 日であることが知られている。これらのことから、味細胞は、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、「誕生-分化-細胞死」で入れ替わり、その中で「味神経とは配線/断線」を繰り返しながら、外・内環境に適切な「摂食行動適応」、具体的には、突然起こりうる体外栄養環境の変化に対して素早く味覚センサーの感度を調節することで、“不足栄養物の効率的摂取”、“過剰栄養物の忌避”が発動するようなシステムが我々に備わっている可能性が示唆される。その一方で、病気や加齢、不規則な生活習慣による「何らかの原因」により、「ミス修飾」、「ミス増殖・分化」、「ミス細胞死」、「ミス配線」も起こりやすくなることも考えられ、このことが、「口腔および全身の味覚障害」を引き起こし、「摂食・栄養障害」、延いては「生活習慣病などの全身疾患発症」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、この味覚異常発症の「真の原因」を明らかにするために、大規模住民健診 (約 1000 名、毎年) における「味覚検査」データと、それと紐付けされた約 2000 項目の Big Data との多角的な解析を行うこと、さらに候補となった原因因子をマウスに投与してその味覚感受性に実際に変化が起こるかどうかが解析することにより、味覚異常の真の原因 (マーカー) を追求することを目的とした。本研究により、世界初の「味覚健康医療：味覚感受性とその原因マーカーを指標・標的とした新規“全身健康改善法”(味覚異常の診断・治療に留まらず、生活習慣病などの全身疾患予備軍の診断・改善法の開発) の創発を目指す。

3. 研究の方法

本研究期間では、いわき健康増進プロジェクトに参画し、住民約 1000 名を対象とした大規模健診において味覚検査を実施した。取得されたデータの中で特に、「感覚機能」、「血液成分」や「種々の服用薬剤」に着目し、横並びで調べることにより、味覚異常の原因は何か?、寄与率が高いものは? 等について、二変量および多変量解析により相関を調べた。

服用薬剤の解析については、実験動物として野生型マウス (C57BL/6) を用いた。薬剤は、高齢者において内服率が高く、薬剤添付書に副作用として味覚異常の記載がある、解熱鎮痛剤 (シクロオキシゲナーゼ阻害剤ジクロフェナク) と不整脈用薬剤 (Na チャネル遮断薬フレカイニド) を用いた。候補薬剤をマウスに腹腔内投与し、味覚感受性の変化を行動・味神経の各レベルで解析した。薬剤の投与方法・量はヒトへの処方準じた。投与期間については、味細胞の入れ替わりが約 10-20 日であることを考慮し、約 30 日間で行った。一部の実験は単回投与で行った。行動応答解析は、味溶液に対する 5-10 秒間のリック (舌出し回数) 計測を行った。味神経応答解析は、舌への味溶液刺激時の味神経 (鼓索神経および舌咽神経) の応答を記録した。それぞれの薬理作用機序から味蕾におけるターゲット分子を推定した上で、舌味蕾組織を採取し、RT-PCR および qPCR により候補遺伝子の発現解析、また、免疫組織化学的にタンパク質の発現解析、味蕾サイズや味細胞数の変化についても解析を行った。

加えて、HEK293 培養細胞を用いた味覚受容体強制発現系を Ca²⁺イメージングにより解析した。ヒトおよびマウス甘味受容体ヘテロダイマー (それぞれ hT1R2/hT1R3 および mT1R2/mT1R3) を、G サブユニット (G16-gust44) とともに HEK293 細胞に発現させ、薬剤添加有り/無し甘味溶液に対するカルシウム動員を測定した。

4. 研究成果

(1) 高齢化社会において、味覚障害は深刻な問題となっている。本研究では、シクロオキシゲナーゼ酵素 (COX-1 および COX-2) によるプロスタグランジン合成を阻害することで鎮痛・炎症を抑える非ステロイド性抗炎症薬であるジクロフェナクによる味覚障害の機序を解明した。RT-PCR 解析により、マウスの味蕾細胞の一部において、COX-1、COX-2、プロスタグランジン合成酵素といったアラキドン酸経路の構成要素をコードする遺伝子の発現が認められた。二重染色免疫組織化学染色により、COX-1 および細胞質プロスタグランジン E 合成酵素 (cPGES) が、甘味・うま味受容体の構成要素である味蕾細胞 1 型メンバー-3 (T1R3) あるいは苦味・甘味・うま味関連 G タンパク質であるガストデュエシンと共発現していることが明らかになった。ジクロフェナクの長期投与は、マウスの味蕾における COX-1、ガストデュエシン、および cPGES をコードする遺伝子の発現を低下させ、甘味およびうま味刺激に対する行動および味覚神経の反応を抑制したが、他の味物質に対する反応は抑制しなかった (図 1)。さらに、ジクロフェナクはマウスおよびヒトの甘味受容体 (HEK293 細胞に発現する T1R2/T1R3) の甘味刺激に対する反応も抑制した。これらの結果は、ジクロフェナクが T1R2/T1R3 への直接作用を介して急性期に甘味およびうま味細胞の活性化を抑制し、また COX/プロスタグランジン合成酵素経路の阻害を介して甘味/うま味応答成分の発現を低下させることで慢性期に抑制する可能性を示唆している。この二重の抑制機構が、ヒトにおけるジクロフェナク誘発性の味覚変化の根底にあると考えられた。

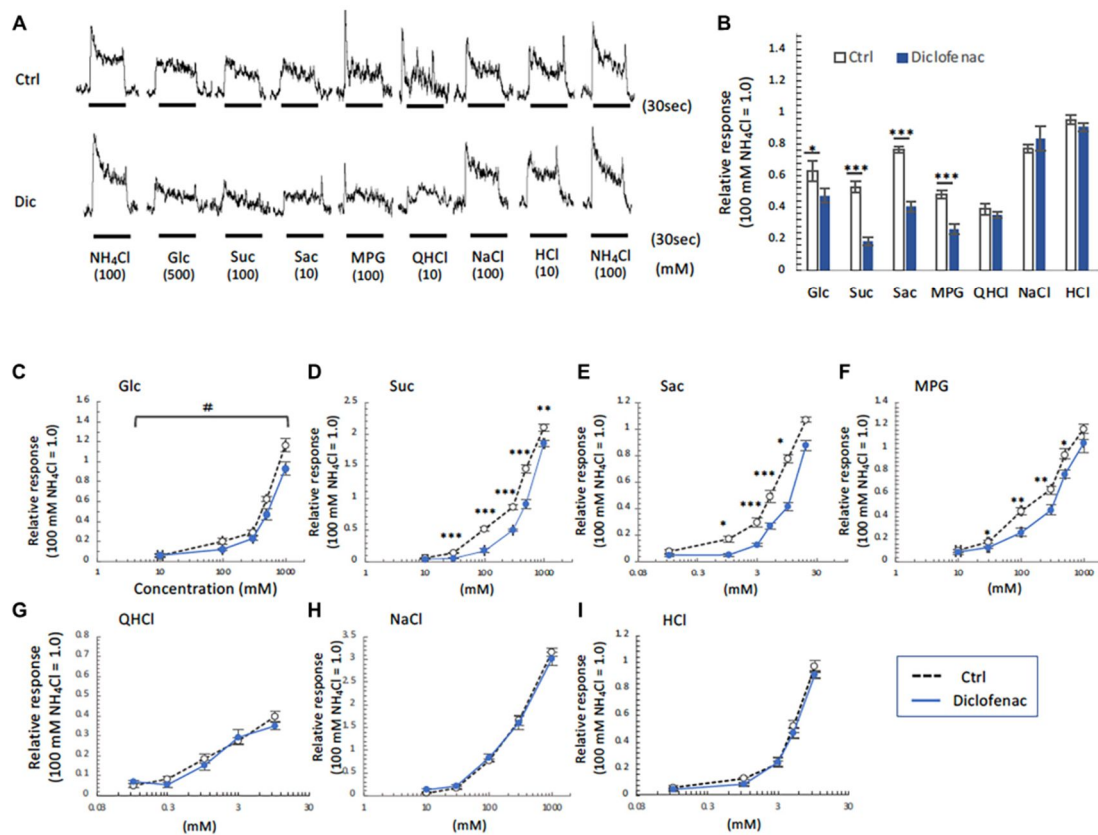


図1. ジクロフェナク(Dic)は、甘味(グルコース(Glc)、スクロース(Suc)、サッカリン(Sac))およびうま味(グルタミン酸カリウム(MPG))に対する鼓索神経(CT)反応に影響を与えたが、他の基本味覚刺激には影響を与えなかった。Front Cell Neurosci. 2023 Dec 18:17:1279059. より一部引用。

(2) 本研究では、味覚機能障害を引き起こすことが知られている抗不整脈薬フレカイニドの短期および長期的影響を解析した。味溶液摂取行動反応(舐めテスト)の解析により、フレカイニドを単回腹腔内注射されたマウスは、対照群と比較して、酸味溶液(HCl)に対する嗜好性が有意に低下したが、他の味溶液(NaCl、キニーネ、スクロース、KCl、グルタミン酸カリウム)に対する嗜好性は低下しなかった。また、味神経応答解析では、フレカイニドを単回投与されたマウスは、HClに対する味覚応答が有意に高まったが、他の味溶液に対する反応は変化しなかった。フレカイニドを1日1回30日間投与されたマウスは、対照群と比較してHClに対する嗜好性が低下したが、他の味溶液に対する行動応答には変化が認められなかった。オトペトリン-1(Otop1; マウス酸味受容体)を一過性発現させたHEK293T細胞を用いた電気生理学的解析では、フレカイニドはHClに対する反応に影響しない可能性が示唆された。これらの結果から、フレカイニドは短期および長期投与においてマウスのHClに対する反応を特異的に増強することが明らかとなった。分子メカニズムの解明にはさらなる研究が必要であるが、これらの知見は味覚障害の病態生理を解明するための新たな糸口になると考えられる。

(3) 嗅覚機能と味覚機能は、ヒトにとって重要な感覚機能である。両者は相互に影響を与えていると考えられているが、その相関関係は十分に解明されていない。本研究では、大規模疫学調査の結果に基づき、嗅覚機能と味覚機能との関係性を調査することを目的とした。方法は、2019年度いわき健康増進プロジェクトにおいて味覚検査と嗅覚検査を受けた565名を対象とした。味覚機能は、全口腔法を用いて4つの味質(甘味、酸味、塩味、苦味)について検査した。嗅覚機能は、ペンシルベニア大学日本人向け嗅覚識別検査(UPSIT-J)を用いて検査した。多変量解析を用いて、嗅覚機能と味覚機能の男女差、および様々な要因が嗅覚識別に及ぼす影響を評価した。さらに、味覚正常群と低下群におけるUPSIT-Jの正答率を比較した。味覚と嗅覚機能が食事に及ぼす影響についても分析した。この結果、嗅覚と味覚機能は、男性の方が女性よりも低いことが分かった。4つの基本味のうち、塩味感受性の低下が嗅覚識別能力の低下と関連していることが分かった。さらに、女性において、嗅覚低下群は正常群よりも1日食塩摂取量が高いことが明らかとなった。これらの結果から、嗅覚識別テストは食塩認知閾値の上昇を予測するのに有用であり、また、食塩摂取量と関連する高血圧予防に応用出来る可能性があることが示唆された。

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 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hirayama A, Iwata S, Oike A, Kawabata Y, Nagasato Y, Takai S, Sanematsu K, Takahashi I, Shigemura N	4. 巻 17
2. 論文標題 Cellular mechanisms of taste disturbance induced by the non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, in mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Cell Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1279059
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncel.2023.1279059	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 Kawabata Y, Takai S, Sanematsu K, Yoshida R, Kawabata F, Shigemura N.	4. 巻 10(9)
2. 論文標題 The Antiarrhythmic Drug Flecainide Enhances Aversion to HCl in Mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eNeuro.	6. 最初と最後の頁 0048-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/ENEURO.0048-23.2023	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 Yamauchi K, Matsushita D, Shimizume N, Kudo R, Kohama Y, Miyazaki A, Taguchi H, Hirao T, Kawabata F, Kawabata Y, Sanematsu K, Takai S, Yamazoe J, Anabuki K, Aoshima K, Takahashi Y, Goto S, Sasaki A, Shigemura N, Matsubara A.	4. 巻 51(3)
2. 論文標題 Relationship between olfactory and gustatory functions: The Iwaki health promotion project 2019.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 443-449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2023.12.009	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 清水目奈美, 工藤玲子, 小濱佑介, 川端由子, 川端二功, 實松敬介, 植村望, 高井信吾, 山添淳一, 宮崎明子, 田口大夢, 平尾宜司, 三浦菜, 後藤真一, 佐々木亮, 重村憲徳, 松原篤	4. 巻 125
2. 論文標題 一般地域住民を対象とした味覚閾値の検討 2019年度岩木健康増進プロジェクトの結果から	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報	6. 最初と最後の頁 1375 1383
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 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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 重村憲徳
2. 発表標題 "味覚と健康：医食同源を科学する"
3. 学会等名 第232回 二木会（招待講演）
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 重村憲徳
2. 発表標題 味覚と健康
3. 学会等名 九州大学・アジアオセアニア研究教育機構主催、ブラウンバックセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重村憲徳
2. 発表標題 薬剤性味覚障害発症の分子メカニズム
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重村憲徳
2. 発表標題 味覚と健康：味覚機能を応用したプレシジョン医療の創発
3. 学会等名 九州大学未来社会デザイン医療・健康ユニット第1回研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重村憲徳
2. 発表標題 生活習慣病と味覚
3. 学会等名 感覚研究コンソーシアム味覚第3回WGセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重村憲徳
2. 発表標題 味覚と栄養ホメオスタシス
3. 学会等名 第9回日本時間栄養学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内一崇, 松下大佑, 清水目奈美, 工藤玲子, 小濱佑介, 川端二功, 川端由子, 實松敬介, 高井信吾, 山添淳一, 重村憲徳, 後藤真一, 佐々木亮, 松原篤
2. 発表標題 嗅覚機能と味覚機能との関連 –いわき健康増進プロジェクトの結果から–
3. 学会等名 日本味と匂学会第56会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 重村憲徳	4. 発行年 2025年
2. 出版社 公益財団法人8020推進財団	5. 総ページ数 7
3. 書名 8020推進財団会誌 No.24	

〔産業財産権〕

〔その他〕

味覚の研究室(九大歯学部)
<https://www.dent.kyushu-u.ac.jp/sosiki/a06/index.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	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)	
研究分担者	岩田 周介 (Iwata Shusuke) (60780062)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	2023年に朝日大学に移動

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