

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659931

研究課題名(和文)舌・味細胞の味覚受容体遺伝子解析による新たな味覚診断法の確立

研究課題名(英文)A new gustatory test using molecular analysis of the taste cells.

研究代表者

笹野 高嗣 (Takashi, Sasano)

東北大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10125560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：グルタミン酸ナトリウム(MSG)の濃度を変えてうま味感受性を調べたところ、味覚神経の支配部位(3部位)のそれぞれにおいて、健常者の閾値は正規分布を示した。一方、味覚異常者では、3部位ともに閾値の上昇がみられた。正常と異常のカットオフポイントも設定できた。舌乳頭擦過試料に味細胞が含まれることが示され、舌乳頭擦過試料のうま味受容体遺伝子発現解析により客観的味覚検査法の臨床応用の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：First, we developed a clinical umami sensitivity test using an umami substance (MSG). In this method, we obtained cutoff point which discriminate normal or disorder taste sensitivity. Next, we develop an objective taste test based on expression analysis of the umami receptor genes in the human tongue by scraping the mucosa on the foliate papillae of the tongue.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：味覚障害 味覚検査 味覚受容体

## 1. 研究開始当初の背景

味覚障害は、最近マスコミ等で取り上げられるようになり国民の関心も高まってきているが、未だに「検査・診断・治療」の対象となる疾患として広く認識されているとは言い難い。一方、我が国における味覚障害者は高齢者も若年者も確実に増加している。最近の我々の調査では、65歳～94歳の高齢者の約37%に、18歳～31歳の若年者の約25%に味覚障害が認められている(Satoh S, Sasano T et al: Journal of Health Science, 2009)。味覚障害(とくに「うま味障害」)は単に口腔感覚の低下を意味するのではなく、食欲不振や栄養バランスの低下など全身の健康およびQOLと深く関わる。しかしながら、うま味に関する味覚診断は世界的にも確立されていないため、その診断の確立は急務とされている。

## 2. 研究の目的

- (1) 本研究では、まず、うま味(MSG)を検査試薬としたうま味感受性検査法の確立を目指す。
- (2) 次に、味覚障害者の味覚受容体について遺伝子レベルで解析する新たな客観的・味覚診断法の確立を目指す。この診断法は、患者の主観に頼るこれまでの味覚検査法とは全く異なる定性・定量解析法であり世界初の試みとなる。

## 3. 研究の方法

- (1) うま味刺激物質として、グルタミン酸ナトリウム(MSG)を用い、4基本味(甘酸塩苦)の感受性検査として臨床応用されている「濾紙ディスク法」に準じて、MSGの濃度設定を行い、健常者の分布を調べる。ついで、味覚障害者のうま味閾値について検索し、うま味感覚正常群と障害群のカットオフポイントを決定する。
- (2) 舌乳頭の擦過試料中に味細胞が存在することを確認し、試料中の味細胞に味覚受容体遺伝子が発現しているかどうか検索する。発現しているとすれば、味覚受容体遺伝子の発現動態、すなわち、年齢や日内変動による遺伝子発現の差異、さらに食事摂取前後の差などについて調べ、検査診断法としての完成を目指す。なお、味覚正常者と味覚障害者のデータをもとに、検査条件の設定やカットオフ値について詳細に検討し、客観的な味覚検査法の確立と臨床応用を目指す。

## 4. 研究成果

(1) 現行の味質検査法は、基本4味(甘味・塩味・酸味・苦味)を対象としたもので、第5の基本味である「うま味」に対する検査法は欠落している。そこでまず、グルタミン酸ナトリウム(MSG)を用いたうま味感受性検査法の開発を試みた。MSGの濃度を6段階に設定して感受性を調べたところ、味覚神経の支配部位(3部位)のそれぞれにおいて、健常者の閾値は正規分布を示した。一方、味覚異常者では、3部位ともに閾値の上昇がみられた。正常と異常のカットオフポイントも設定できた(発表論文の項参照)。

この「うま味」検査法を我々の味覚外来において臨床に応用したところ、味覚障害を主訴として来院した44名の患者のなかで、うま味を除く基本4味(甘酸塩苦)は正常でありながら、うま味感受性のみ低下している患者が16%も存在することが明らかとなった。これらの患者はいずれも65歳以上の高齢者であり、「食べ物が美味しくない」、「味がわからない」、「食欲がなく食べられない」と訴え、随伴症状として「胃のつかえ感」が多くみられた。特筆すべきは、うま味障害が確認された患者全員に体重減少が認められたことである。治療の結果、うま味感受性の回復とともに、食欲の改善、体重の回復が得られ、患者さん自身や患者さんの家族から全身状態が改善したという満足感が示された。この結果から、うま味感受性試験の重要性が示された。

(2) 次に、うま味受容体候補であるT1R1、T1R3、mGluR1およびmGluR4の遺伝子発現に着目し、舌乳頭の擦過試料を用いた客観的味覚検査法の確立を目指した。

舌乳頭の擦過試料に味細胞が存在することを味細胞に特異的に発現しているGustducinをマーカーとして免疫細胞化学染色法により検討した。次に、House Keeping Geneである $\beta$ -actin、上記Gustducinおよびうま味受容体遺伝子の特異的プライマーを選定することにより擦過試料のリアルタイムPCR解析を行った。さらに、増幅したPCR産物のシーケンス解析を行い、ターゲット遺伝子の増幅を確認した。その結果、舌乳頭擦過試料に味細胞が含まれること、および、リアルタイムPCR法を用いたシーケンス解析によりヒト由来の $\beta$ -actin、Gustducinおよびうま味受容体遺伝子が特異的に増幅されることが示された。

うま味(MSG)刺激は味細胞の活動電位を発生させるとの報告に基づき、舌乳頭へのMSG刺激が受容体遺伝子発現を惹起するのではないかとの仮説を立て、健常者の味細胞に

おけるうま味受容体遺伝子の発現動態および味覚刺激に対する応答について検討した。その結果、ヒト舌へのMSG刺激により、T1R1およびT1R3受容体遺伝子の発現量が刺激直前に比べて刺激1時間後に有意に増加することが示された。

以上の結果より、舌乳頭擦過試料のうま味受容体遺伝子発現解析により客観的味覚検査法の臨床応用の可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計8件)

1. 笹野高嗣. 特別企画 元気な高齢者になろう: 高齢者の健康を支える「うま味」感覚 FOOD STYLE 21 食品化学新聞社(査読なし), 17(4): 49-52, 2013.

2. 笹野高嗣 佐藤しづ子 庄司憲明. G.I Research 特集/消化管栄養センサ - 研究の新展開: うま味感覚の重要性とうま味障害について. 先端医学社(査読あり), 21(2): 126-131, 2013.

3. 笹野高嗣. 口腔機能特集 味覚障害を疑おう! 歯科衛生士 クインテッセンス出版株式会社(査読なし), 37(2):69-75, 2013.

4. 笹野高嗣. 「食と脳」 うま味障害のはなし. 臨床家のための矯正イヤ - ブック、クインテッセンス出版株式会社(査読なし). 2012.

5. 笹野高嗣. 歯科からのアプローチ - チ 味覚障害と食育. アポロニア<sup>21</sup>、日本歯科新聞社(査読なし). 58-63, 2012.

6. 笹野高嗣. 味覚障害に対する口腔内科医療の取り組み. 小児歯科臨床(査読あり)、医歯薬出版株式会社. 17:20-25, 2012.

7. Shizuko Satoh-Kuriwada, Misako Kawai, Noriaki Shoji, Yuki Sekine, Hisayuki Uneyama and Takashi Sasano. Assessment of umami taste sensitivity. Journal of Nutrition & Food Sciences. (査読あり) doi:10.4172/2155-9600. S10-003, 2012.

8. Takashi Sasano, Shizuko Satoh-Kuriwada, Naoto Kaneta, Noriaki Shoji, Misako Kawai and Hisayuki Uneyama. Incidence of taste

disorder and umami taste disorder among the Japanese elderly and youth. Journal of Nutrition & Food Sciences (査読あり) doi:10.4172/2155-9600. S10-002, 2012.

〔学会発表〕(計7件)

1. 笹野高嗣. 味覚反射を応用したドライマウス治療への挑戦日本味と匂学会第47回大会(2013年9月21日仙台)

2. Shizuko Satoh-Kuriwada, Misako Kawai, Noriaki Shoji, Yuki Sekine, Hisayuki Uneyama and Takashi Sasano. Assessment of umami taste sensitivity. 9th Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition (2013年6月12日Tokyo)

3. 佐藤しづ子. シンポジウム 「味覚(うま味)と口腔保健: より健康な生活を目指して」味覚障害に対する口腔内科学的診断と治療. 第18回うま味研究会公開シンポジウム(2013年5月20日東京)

4. 笹野高嗣. 味覚障害に対する口腔内科学的診断と治療第86回日本薬理学会(2013年3月23日)

5. 笹野高嗣. 高齢者における「うま味」感受性と健康の関連. 日本学術振興会産学協力研究委員会レドックス・ライフィノベ - ション第170委員会. 第5回レドックス・ライフィノベ - ションシンポジウム(2013年3月7日、川崎)

6. 笹野高嗣. 味覚とくに「うま味」感覚の重要性について - 命を支え、活き活きと生きるための「うま味」感覚について. 第17・18回共催 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会(2012年8月3日、札幌)

7. 笹野高嗣. 味覚反射を応用したドライマウス治療の試み. 日本薬学会第132年回(2012年3月30日、札幌)

〔図書〕(計1件)

1. 著者: 佐藤しづ子、監修: 笹野高嗣. 高齢者の味覚障害に歯科医院を役立てよう! 学建書院, 1-45, 2014.

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

笹野 高嗣 (TAKASHI SASANO)

東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：10125560

(2)研究分担者

佐藤 しづ子(SHIZUKO-KURIWADA SATOH)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号：60225274

庄司 憲明(NORIAKI SHOJI)  
東北大学・病院・講師  
研究者番号：70250800

飯久保 正弘(IKUBO MASAHIRO)  
東北大学・大学院歯学研究科・講師  
研究者番号：80302157