

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18109013

研究課題名（和文）食の調節情報としての味覚の受容・認知機序の解明：味覚健康科学の創成

研究課題名（英文）Taste Signaling Mechanisms for the Regulation of Food Intake: Approaches to Establishment for Taste Health Science

研究代表者

二ノ宮 裕三 (Ninomiya Yuzo)

九州大学・大学院歯学研究院・教授

研究者番号：50076048

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：味覚、甘味受容体、遺伝子多型、肥満、ホルモン

1. 研究計画の概要

味覚は消化管の入り口で、食物情報をいち早く中枢に伝え、消化吸収を円滑にし、エネルギーやミネラルバランスの維持に働く健康維持に不可欠な感覚であると考えられている。甘味・塩味物質の過剰摂取は生活習慣病の起因となりえる。そこで本研究は、食嗜好に関与する甘味・うま味・塩味に焦点をあて、(1)味細胞における受容と神経情報伝達、(2)修飾物質による感受性調節、(3)肥満・非肥満者の味覚受容・栄養吸収のホルモンによる修飾、(4)関連遺伝子の多型性と感受性変異の連関、について解析し味覚の食を通じた健康への寄与を探求する。

2. 研究の進捗状況

(1) 味細胞における受容と神経情報伝達

味細胞のうち II 型(受容体有、シナプス無)と III 型(受容体無、シナプス有)は活動電位を発生する。活動電位を指標にし、味応答を測定し、Single cell RT-PCR により発現分子を解析した実験と、Ggust-GFP (II 型)と GAD67-GFP (III 型)で GFP 標識した細胞の応答解析した実験により、II 型は甘味、苦味、うま味にそれぞれ特異的に応答する細胞が多く、III 型は酸味応答細胞であり、その一部は他の電解質にも応答することが判明した。また、II 型は甘味、苦味、うま味刺激により活動電位の頻度依存的に ATP を放出することが分かった。味細胞甘味応答抑制物質グルマリンに感受性を欠損する BALB マウスに比べ、グルマリン感受性導入系マウスは、味細胞における T1r2/T1r3 甘味受容体と Ggust の共発現率が高いこと、Ggust-KO マウスの甘味応答はグルマリン非感受性であること、ま

た、グルマリン非感受性の舌後部舌咽神経支配領域は甘味受容体は Ggust とではなく G14 と共発現することがわかり、グルマリン感受性経路に Ggust が必須であることが判明した。

(2) 修飾物質による感受性調節

アンギオテンシン II により、味神経の高濃度食塩応答が抑制され、摂取量(リック数)が上昇することが判明した。アミロライド感受性の味細胞 NaCl 応答が抑制される例も得られている。

(3) 肥満・非肥満者の味覚受容・栄養吸収のホルモンによる修飾

血中レプチン濃度は、朝低く、夜高い概日リズムを持つ。Sucrose、glucose、サッカリンの認知閾値がそれに同調したリズムを持つが、他の基本味にはそれがみられないこと、朝抜き、朝昼抜きによる概日リズムの位相を変化させても同調することがわかった。また、食後の血中グルコース濃度は食前のレプチン濃度と甘味閾値に負の相関を示すことから、消化管の甘味受容能を調べたところ、消化管の甘味受容体を発現し、グルコース吸収の促進に働くことが判明した。さらに、BMI 値 25 以上の肥満者のリズムを調べたところ、レプチンの概日リズムは残っているが、甘味閾値の変動は平坦化し、朝と夜で差がなくなる傾向にあることが分かった。

(4) 関連遺伝子の多型性と感受性変異の連関
温度センサー TRPM5 チャネルは甘味を増強するのみならず、甘味の苦味による抑制サイトになっていることが判明した。甘味うま味受容体 (T1rs) の遺伝子多型と味覚認知閾値の連関解析の結果、T1r1 (A372T)、T1r3 (R757C) がうま味感受性と連関する可能性が示唆された。また、そのアミノ酸変異体受容体を

HEK293 細胞に発現させ、Ca 応答を調べると、ヒトのうま味閾値に対応した感受性の増減変化が認められた。T1r1-372T はうま味高感受性を示すが、変異の出現率は欧米人よりもアジア人に多い傾向が認められた。

T1r2/T1r3 遺伝子導入人工甘味受容細胞を構築し、甘味抑制物質ギムネマ酸による抑制と、その抑制効果のガンマシクロデキストリンによる消去、さらにはギムネマ酸結合サイトが T1r3 の膜貫通領域であることが判明した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

(1)育成されている各種 GFP トランスジェニックマウスとその遺伝子 KO マウスとの交雑系や、代表者の研究室のみで抽出精製している特異的甘味受容体抑制物質グルマリンをはじめ実験ツールが充実し、開発した味細胞応答解析システムも世界に類を見ない完成度に達してきた。今後の研究におけるそのアドバンテージは極めて大である。

(2)候補物質のアンギオテンシン II の効果が明確になり、味細胞レベルでその効果の詳細な解析を進めることにより、新規食調節修飾因子の発見となる可能性が高い。

(3)レプチンと甘味感受性の概日リズムの連関と、肥満者におけるその消失をほぼ明確にした。さらに、食前のレプチンと甘味閾値が食後の血中グルコースとの連関が見つかったことから、内臓における甘味受容体の発現の解析を他の研究グループと共同で行い、消化管内分泌細胞やすい臓ベータ細胞で、甘味受容体が発現し、グルコース吸収やインスリン分泌の調節に関与することを世界で初めて発見した。

(4)うま味感受性に関与するアミノ酸変異の発見とその機能の人工味細胞系による解析を行い、高感受性変異の人種差を発見した。

4. 今後の研究の推進方策

(1)甘味細胞のグルマリン感受性と Ggust 発現性の連関と ATP による神経伝達解析

(2)アンギオテンシン II による塩味抑制機構の味細胞・味神経・行動応答による解析

(3)肥満者の味覚感受性(特にうま味と受容体遺伝子多型性)とレプチン修飾の解析と、レプチンによる消化管グルコース吸収制御解析

(4)T1r2/T1r3 甘味受容体導入人工味細胞を用いた、ヒト受容体アミノ酸変異と甘味感受性、ギムネマ酸による抑制性、ミラクリンの酸による甘味付加効果との連関の解析を行い、食嗜好に関与する味の情報の伝達機構、味覚感受性の生理的環境に伴う変化、遺伝的な背景、それらの食調節系に与える影響を明らかにし、味覚の食を通じた健康への寄与に

ついてさらに探求する。

5. 代表的な研究成果

(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 42 件)

- ①Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS ONE*, 4:e5106, 2009 査読有
- ②Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirosaki S, Koyano K, Nonaka K, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes*, 57: 2661-2665, 2008 査読有
- ③T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Mailliet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:15075-15080, 2007 査読有
- ④Recovery of two independent sweet taste systems during regeneration of the mouse chorda tympani nerve after nerve crush. Yasumatsu K, Kusahara Y, Shigemura N, Ninomiya Y. *Eur J Neurosci*. 26:1521-1529, 2007 査読有
- ⑤Taste responsiveness of fungiform taste cells with action potentials. Yoshida R, Shigemura N, Sanematsu K, Yasumatsu K, Ishizuka S, Ninomiya Y. *J Neurophysiol*. 96:3088-3095, 2006 査読有

[学会発表] (計 100 件)

- ①二ノ宮裕三 口腔・消化管の甘味センサーと食調節. 第 82 回日本薬理学会年会, 2009 年 3 月 16-18 日、横浜
- ②Ninomiya Y. Modulation and transmission of sweet taste information for energy homeostasis. The 15th ISOT, 2008 年 7 月 21-26 日, San Francisco, USA

[図書] (計 10 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.dent.kyushu-u.ac.jp/sosiki/a06/index.html>