

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02571

研究課題名(和文) 口腔脳腸・味情報 内分泌連関の形成原理と分子基盤の解明

研究課題名(英文) Molecular basis of taste perception and humoral modulation of taste/hormone sensing cells in the oral-gut-brain circuit and its role in regulating food intake

研究代表者

二ノ宮 裕三 (NINOMIYA, YUZO)

九州大学・味覚・嗅覚センサ研究開発センター・特任教授

研究者番号：50076048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、口腔・脳・腸で協調して働く味情報・内分泌連関の分子基盤と食調節機能について検索した。その結果、マウス味細胞・腸内分泌細胞はノンカロリー物も受容する甘味受容体 T1R2/T1R3と糖特異的輸送体経路を共にもち、脳の食欲抑制ホルモン・レプチンは糖輸送体経路上の代謝センサー-KATPチャンネルに働き、細胞興奮性を低下させ甘味応答や糖吸収能を抑制することがわかった。また、腸管ホルモンのCCKは、味細胞では苦味の神経情報伝達に寄与することが判明した。高脂肪食摂取によるレプチン濃度の上昇は、代謝センサーを介するエネルギー調節能を低下させ、肥満の危険性を増加させることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated molecular basis of taste perception and humoral modulation of taste/hormone sensing cells in the oral-gut-brain circuit and its role in regulating food intake. The results showed that mouse sweet-sensitive cells in the oral cavity and gut possess at least two sweet reception systems; one is T1R2/T1R3 which can detect not only sugars but also artificial sweeteners and the other is T1Rs-independent sugar sensing system including glucose transporters (SGLTs/GLUTs), a metabolic sensor(KATP) and GLP-1, gut peptide hormone. In addition to GLP-1 for sweet signal transmission, CCK was shown be involved in bitter signal transmission in bitter-responsive cells. Leptin, a satiety hormone, inhibits sweet taste responses and glucose absorption via activation of KATP involved in the sugar sensing pathway of sweet-sensitive cells. This taste modulation by leptin may be involved in regulating energy homeostasis, of which the abnormality may possibly lead to the obesity.

研究分野：医歯薬学

キーワード：口腔腸管味覚センサー 糖輸送体受容経路 代謝センサー 食欲調節ホルモン レプチン エンドカン ナビノイド コレシストキニン 肥満

## 1. 研究開始当初の背景

味覚は、消化管の入り口で食物情報をいち早く脳に伝え、快・不快の情動、唾液・消化液・ホルモンの分泌を導き、毒物を排除し体に必要な栄養素を過不足なく摂取させる健康維持に不可欠な感覚であることが知られている。しかし、その食調節系の鍵感覚である味覚が、体の栄養要求とどのように関わっているのかは長らく不明であった。

味の受容機構は 1999 年の苦味受容体 (T2Rs) の発見に始まり、その後、甘味 (T1R2/T1R3)、うま味 (T1R1/T1R3)、塩味 (ENaCs) の受容体やチャネルが同定され、酸味 (PKDs など) や脂質味 (CD36 など) の受容分子候補も含め明らかになってきた。その中で、我々は甘味・うま味の受容体の発見に関わると同時に、味覚と食欲との関連にも興味を持ち、脳で摂食抑制に働くレプチン (Lep) と、食欲促進因子のエンドカンナビノイド (eCB) が T1R2/T1R3 発現甘味受容細胞にも働き、それぞれ甘味を抑制 (Kawai et al, PNAS, 2000)、増強 (Yoshida et al, PNAS, 2010) し、甘味感受性が液性調節系を介して食欲や体エネルギー要求に連動し変化することを見出した。また、腸管や膵臓には糖輸送体経路とは別に、味細胞と同様ノンカロリー甘味物質も受容する T1R2/T1R3 も発現し、糖吸収や、インスリン分泌を導くことも見出した。この口腔脳腸に共存し機能する分子の発見は、その後の味細胞における腸管ホルモン (GLP-1, CCK など) や腸・膵臓の糖輸送体 (GLUTs, SGLT1)、 $K_{ATP}$  チャネルの発見に繋がった。また我々は、腸内分泌細胞 STC-1 系において、味細胞と同様に Lep が甘味刺激に対する応答を選択的に抑制すること、逆に味細胞では、腸管と同様に GLP-1 が味刺激により分泌され、脳への神経情報伝達に寄与する可能性を示し [二ノ宮、科研費基盤研究 (A) 成果報告書、2014]、口腔・脳・腸/膵臓が味情報とホルモンで連携する " 口腔脳腸・味情報-内分泌連関 " と呼ぶべき新たな食調節系の概念を提示した。しかし、この味情報-内分泌連関系の動作原理や形成過程については、味細胞における Lep の分子標的・細胞内経路や甘味抑制機構、ノンカロリー受容 T1R2/T1R3 非依存的な糖輸送体-代謝チャネル-腸管ホルモン (SGLTs- $K_{ATP}$ -GLP-1) を介するカロリー受容経路の存在、腸管ホルモン CCK の味伝達への関与などを含め多く謎があり、明らかにする必要があった。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究は、口腔脳腸・味情報-内分泌連関系の動作原理や形成を理解し、味受容細胞から起こる神経性・液性の情報が口腔脳腸で協調して食調節に働く過程を明らかにする目的で、(1) 口腔腸管味細胞の味受容とホルモン分泌系の形成と連関の分子機構：a. 味細胞の糖特異的甘味受容経路と GLP-1, CCK による甘味・苦味特異的情報伝達、

b. 味細胞・腸内分泌細胞の味受容と分泌機構とその形成原理、(2) Lep/eCB 調節系の発現機序の解明：a. Lep/eCB の細胞内分子標的の同定、b. Lep/eCB の甘味応答調節の優位性の細胞内機構と高脂肪食肥満に伴う変容、c. 腸内分泌細胞における Lep/eCB 系による味応答と内分泌の調節機構、(3) 味受容・内分泌・調節系連関分子の遺伝子多型性 SNPs と味感受性との連関、について検索する。

## 3. 研究の方法

上記 3 課題について、(1) a. マウス味細胞・神経・行動応答解析と関連分子の味細胞における発現とマーカー分子との共発現性を *in situ hybridization* や免疫組織化学的に検索し、さらには標的分子の遺伝的変異型マウスを用いた解析により、味細胞における糖輸送体を介する経路の存在と、腸管ペプチド GLP-1 及び CCK の味覚情報伝達への関与について検索した。b. 味蕾オルガノイドを作成し、味関連分子の発現のホルモン依存性について解析した。(2) a. b. 味細胞の食欲制御因子受容体 (Ob-Rb, CB1) と甘味受容体との共発現性を組織学的に、味応答を細胞生理学的に、Ob-Rb, CB1 受容体変異マウスの味応答を薬理的・神経行動学的に調べ、両因子作用の拮抗性と細胞内機構を解析した。c. 腸内分泌細胞培養系 (STC-1) の食欲制御因子による甘味感受性の調節を  $Ca^{2+}$  応答を指標に調べ、Lep による GLP-1 分泌抑制を検索した。(3) 甘味受容における GLP-1 の関与に焦点を当て、被検者を増加しヒト GLP-1 受容体遺伝子の多型性と味覚認知閾値の連関と、HEK 細胞発現受容体変異型の機能との連関を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) a1. 味細胞の糖特異的甘味受容経路

糖特異的な受容経路の存在は、味細胞に SGLT1/GLUTs 糖輸送体が発現し、T1R3 と共発現すること (Yee et al, PNAS, 2011)、T1R3-KO マウスでは人工甘味料に対する応答は消失するが、糖応答 (ブドウ糖 > ショ糖) は残存することから (Damak et al, Science, 2003) 推定されていたが、詳細は不明であった。我々は 2 種類のショ糖応答も糖輸送体経路が関与しているかどうか検索するため、腸管の 2 種類分解酵素の味細胞における発現を免疫組織学手法で調べた。その結果、味細胞もマルテース及びスクレースを発現し、T1R3 発現細胞のほぼすべてで発現していることが分かった。次に、この 2 種類分解酵素の阻害剤ボグリボース及びミグリトール処理による味応答変化を検索したところ、ショ糖と麦芽糖の 2 種類の応答のみが減少し、他の甘味物質や基本味物質には影響が見られないこと (図 1) が判明し、2 種類は分解酵素により単糖に分解され糖輸送体を介して細胞内に流入し ATP 生合成により  $K_{ATP}$  チャネル閉口させ細胞興奮に至ることが示唆され、結果を論文報告した (Sukumaran et al, 2016)。

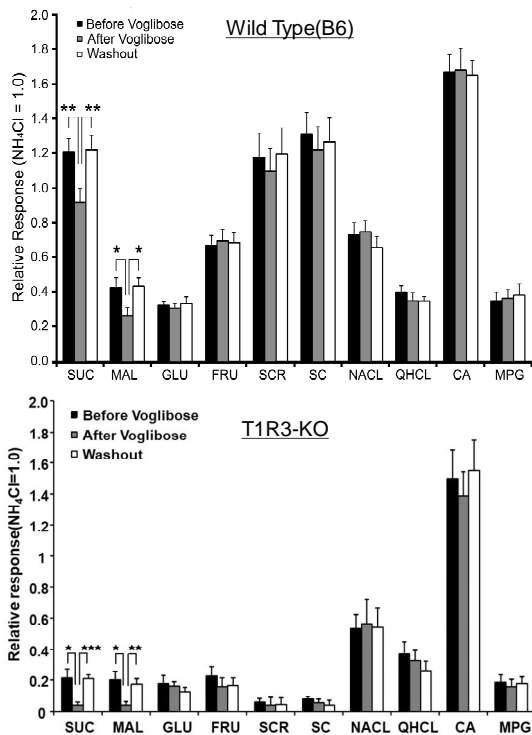


図1. 野生型 T1R3-KO マウス鼓索神経応答のボグリボース処理による影響：2 糖類 (SUC/MAL) の応答のみが低下

a2. CCK による苦味特異的情報伝達

先に、GLP-1 の味細胞、GLP-1 受容体の膝神経節における発現、甘味刺激による味細胞 GLP-1 の放出、GLP-1r 欠損系の甘味特異的な神経及び行動応答低下に加え、甘味特異的な神経線維が血中 GLP-1 に応答することを見出し、GLP-1 の甘味特異的な伝達への部分的関与を報告した (Takai et al, FASEB J, 2015)。

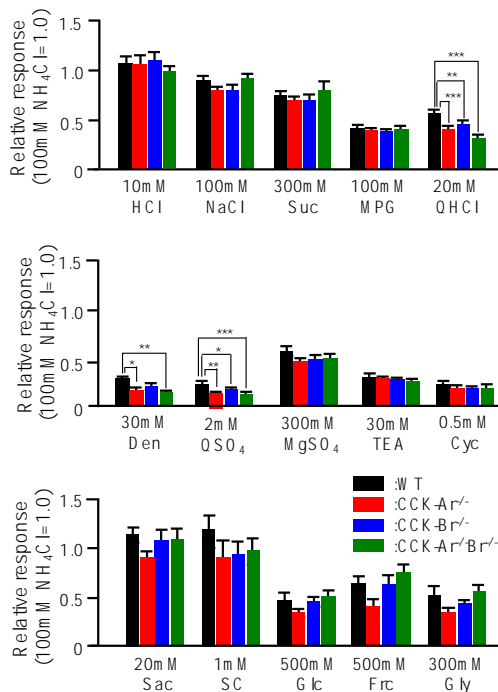


図 2. 野生型及び CCK-A/Br-KO マウス鼓索神経応答：CCK-Ar, Br 及び ABr 欠損により苦味特異的 (キナーゼ QHCl/QSO4, デナトニウム Den) な応答低下が起こる。

CCK についても、CCK 及び CCK-Ar/CCK -Br の味細胞及び膝神経節における発現、CCK-ABr 欠損系の苦味特異的な味応答の低下 (図 2) に加えて、CCK 受容体阻害剤 Iorglumide の血中投与による苦味特異的な味神経応答抑制を確認し、CCK が苦味特異的な情報伝達に少なくとも一部関与する可能性を示した (Yoshida et al, Front Physiol, 2017)。

b. 味細胞・腸内分泌細胞の味受容と分泌機構とその形成原理

腸管及び味蕾オルガノイドの作成に成功したが、味特異的な分子発現が極めて低いことが判明した。その原因を調べたところ、既知の腸管オルガノイド作成系メediumのインスリン濃度が生理的濃度に比べ極めて高いことに気づき、インスリン濃度を変えて味分子発現を調べた。その結果、濃度低下に従い T1R3, T2R, Gustducin, Car4, NTPDase, Insln 受容体, SGLT/Gluts など多くの味受容・細胞内伝達関連分子の発現が増加することが判明した。また、細胞内シグナル伝達にはセリン・スレオニンキナーゼの mTOR が関与する可能性も示唆された。これらの結果から、インスリンが味蕾由来オルガノイドの発生分化と味細胞機能発現の調節に関与している可能性が示唆された (Takai et al, in preparation)。

(2) a. Lep/eCB の細胞内分子標的の同定

腸内分泌細胞や膵臓 細胞では Lep の標的として代謝センサー  $K_{ATP}$  チャネルが報告されていた。味細胞においても Lep の標的候補として  $K_{ATP}$  に焦点を当て、そのサブユニットである SUR1 と Ob-Rb Lep 受容体と T1R3 の共発現性を組織学的に調べたところ、T1R3 発現細胞の約 40% が Ob-Rb と SUR1 を発現すること (図 3)、味細胞甘味応答が Lep と同様に  $K_{ATP}$  チャネル開口剤ジアゾキシドにも抑制されること、チャネル閉口剤グリベンクラミドにより Lep の効果が消失することが判明し、味細胞における Lep の標的が  $K_{ATP}$  チャネルであることが示唆された。

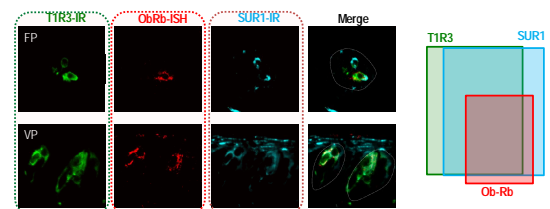


図 3. 茸状乳頭 (上段) 及び有郭乳頭 (下段) 味細胞の T1R3/ObRb/SUR1 の共発現の組織学的検索

さらに、Lep/Ob-Rb 受容体から  $K_{ATP}$  に至る細胞内伝達経路について、候補分子の阻害剤を用い甘味応答の Lep 抑制効果の変化を指標に検索したところ、経路には PI3K が含まれ、STAT3 は含まれないことが判明した。

b. Lep/eCB の甘味応答調節の優位性の細胞内機構と高脂肪食肥満に伴う変容

先行研究からの継続課題である Lep/eCB の優位性の細胞機構については、本研究より Lep の標的が  $K_{ATP}$  チャンネルであり、細胞全体の興奮性制御に優位に働く分子のため、eCB の効果は Lep が有効に働く間は抑制されることが示唆された。また、受容体阻害による Lep/eCB 効果の検索で、高脂肪食摂取肥満に伴う Lep 濃度の上昇に従い抵抗性が増加し、20ng/ml 前後に eCB 効果が発現し始める結果が、味細胞 (図 4) 及び味神経レベルでの追加実験を加えることで確認され、論文発表した (Niki et al, 2015; Yoshida et al, 2015)。

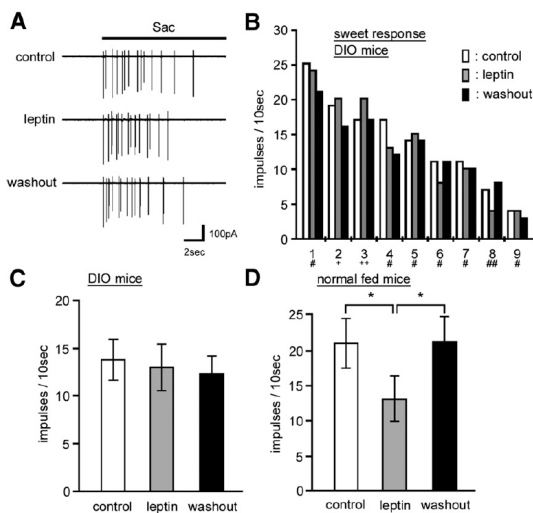


図 4. 味細胞の甘味刺激に対する活動電位発生の Lep による抑制性の検索。Lep 抑制は通常飼料群では見られるが (D)、高脂肪食 (DIO) 群では認められない (A, B, C)。

また、ヒト非肥満者 (Lep: 平均 6ng/ml) と比べ肥満者 (20ng/ml) の甘味閾値の日内変動が、Lep 濃度上昇に従い低下すること、その日内変動の大きさがインスリン抵抗性 HOMA-IR と逆相関することを示唆する結果を得て、論文発表に至った (Sanematsu et al, 2018)。

### c. 腸内分泌細胞における Lep/eCB 系による味応答と内分泌の調節機構

先行研究で、腸内分泌細胞系 STC-1 には味覚関連分子群 (T1R1/2/3, gustducin, TRPM5, T2Rs) に加え、Ob-Rb、CB1/2 が発現し、STC-1 細胞は甘・苦・塩・酸・うま味の 5 基本味刺激に対して応答 ( $Ca^{2+}$  濃度上昇) が見られ、Lep により甘味応答が特異的に抑制されることが明らかになり、さらに腸ペプチド GLP-1 が甘味・苦味刺激により分泌され、Lep による抑制や  $K_{ATP}$  チャンネルの関与の可能性が示唆されていた。

本研究で、それらの可能性について追及し、STC-1 細胞は 30mM スクロース (甘味) 及び 10mM デナトニウム (苦味) 刺激により GLP-1 を分泌させ、その濃度は 15 分後で刺激前の 5 倍、30 分後で 7 倍程度まで増加させること、Lep 処理により甘味刺激特異的に GLP-1 の分泌低下が起こることが判明した (図 5)。

また、 $K_{ATP}$  チャンネルの閉口剤グリベンクラミド投与により Lep による甘味応答抑制効果

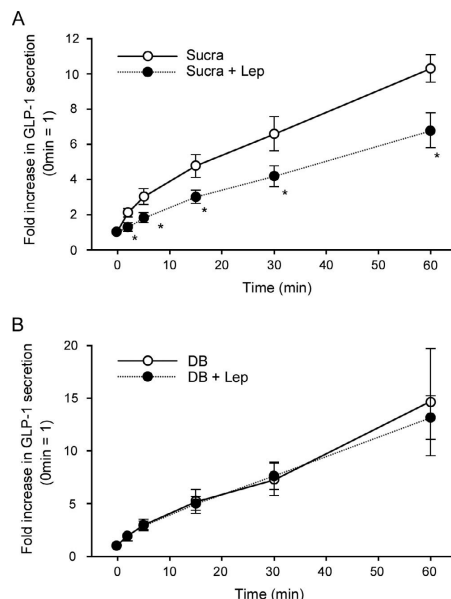


図 5. STC-1 細胞の甘味 (A) 及び苦味 (B) 刺激による GLP-1 分泌; Lep は GLP-1 分泌を甘味刺激選択的に抑制

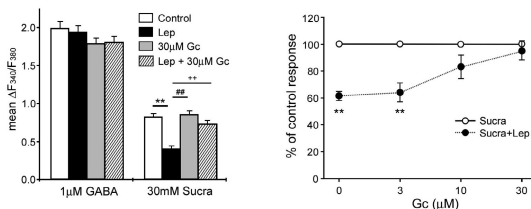


図 6. STC-1 細胞の甘味 (Sucra)  $Ca^{2+}$  応答の Lep による抑制とその  $K_{ATP}$  閉口剤 (Gc) による濃度依存的低下

が濃度依存的に低下することが判明し (図 6)、Lep の標的が  $K_{ATP}$  チャンネルであることが示唆された (Jyotaki et al, 2016)。

### (3) 味受容・内分泌・調節系関連分子の遺伝子多型性 SNPs と味感受性との関連

先行研究で、腸管ペプチド GLP-1 がマウス味細胞に発現し甘味特異的な情報伝達に關与する可能性が示唆されていたことから、ヒトの甘味への関与を検索するため受容体 GLP-1R 遺伝子多型の解析を行ったところ、一塩基多型が甘味閾値に關与する可能性が浮上した。当時、被検者が 300 名弱であったが、本研究では被検者を 520 名まで増やし解析を行った。その結果、二か所のアミノ酸変異がスクロース、アセスルファム K に対する認知閾値に有意に相関し、他の塩・酸・苦・うま味物質に対する閾値とは相関しないことが明らかになった。また、GLP-1R を HEK 細胞に強制発現させ、 $Ca^{2+}$  イメージング法により、リガンド応答特性を調べたところ、活性型 GLP-1 [GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>] とアゴニスト・Exendin-4 が濃度依存的な上昇し、GLP-1R 変異体は正常系と比べ、濃度応答曲線が下方にシフトし低感受性を示すことが明らかになった。これらの結果から、ヒトにおいても GLP-1 は甘味伝達に關与し甘味認知閾値に影響することが示唆された。

## 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13件)すべて査読有

- 1) Sanematsu K, Nakamura Y, Nomura M, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal Variation of Sweet Taste Recognition Thresholds Is Absent in Overweight and Obese Humans. *Nutrients*. 2018;10(3). pii: E297. doi: 10.3390/nu10030297.
- 2) Yoshida R, Takai S, Sanematsu K, Margolskee RF, Shigemura N, Ninomiya Y. Bitter Taste Responses of Gustducin-positive Taste Cells in Mouse Fungiform and Circumvallate Papillae. *Neuroscience*. 2018;369:29-39. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.10.047.
- 3) Sanematsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. Binding properties between human sweet receptor and sweet-inhibitor, gymnemic acids. *Journal of Oral Biosciences*. 2017;59(3):127-130. doi:10.1016/j.job.2017.05.004
- 4) Yoshida R, Shin M, Yasumatsu K, Takai S, Inoue M, Shigemura N, Takiguchi S, Nakamura S, Ninomiya Y. The Role of Cholecystikinin in Peripheral Taste Signaling in Mice. *Front Physiol*. 2017; 8:866. doi: 10.3389/fphys.2017.00866. eCollection 2017.
- 5) Kohno D, Koike M, Ninomiya Y, Kojima I, Kitamura T, Yada T. Sweet Taste Receptor Serves to Activate Glucose-and Leptin-Responsive Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus and Participates in Glucose Responsiveness. *Front Neurosci*. 2016;10:502. doi:10.3389/fnins.2016.00502
- 6) Jyotaki M, Sanematsu K, Shigemura N, Yoshida R, Ninomiya Y. Leptin suppresses sweet taste responses of enteroendocrine STC-1 cells. *Neuroscience*. 2016; 332:76-87. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.036.
- 7) Goto TK, Yeung AW, Tanabe HC, Ito Y, Jung HS, Ninomiya Y. Enhancement of Combined Umami and Salty Taste by Glutathione in the Human Tongue and Brain. *Chem Senses*. 2016;41(7):623-30. doi: 10.1093/chemse/bjw066.
- 8) Sukumaran SK, Yee KK, Iwata S, Kotha R, Quezada-Calvillo R, Nichols BL, Mohan S, Pinto BM, Shigemura N, Ninomiya Y, Margolskee RF. Taste cell-expressed -glucosidase enzymes contribute to gustatory responses to disaccharides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(21): 6035-40. doi:10.1073/pnas.1520843113.
- 9) Takai S, Yoshida R, Yasumatsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. The function of

- glucagon-like peptide-1 in the mouse peripheral taste system. *Journal of Oral Biosciences*. 2016;58(1):10-15. doi: 10.1016/j.job.2015.09.002
- 10) Sanematsu K, Kitagawa M, Yoshida R, Nirasawa S, Shigemura N, Ninomiya Y. Intracellular acidification is required for full activation of the sweet taste receptor by miraculin. *Sci Rep*. 2016;6:22807. doi: 10.1038/srep22807.
  - 11) Shigemura N, Ninomiya Y. Recent Advances in Molecular Mechanisms of Taste Signaling and Modifying. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2016;323:71-106. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.12.004.
  - 12) Yoshida R, Ninomiya Y. Taste information derived from T1R-expressing taste cells in mice. *Biochem J*. 2016;473(5):525-36. doi: 10.1042/BJ20151015.
  - 13) Yoshida R, Noguchi K, Shigemura N, Jyotaki M, Takahashi I, Margolskee RF, Ninomiya Y. Leptin Suppresses Mouse Taste Cell Responses to Sweet Compounds. *Diabetes*. 2015;64(11):3751-62. doi: 10.2337/db14-1462.

[学会発表](紙数の調整のため、総計67件の内、招待講演発表を記載する)

- 1) Yasumatsu K, Iwata S, Inoue M, Ninomiya Y. Information pathways for fatty acids via GPR120 in mouse chorda tympani nerve. 16<sup>th</sup> ISMNTOP. 2017.11.3-4 九州大学(福岡)
- 2) 岩槻健 マウスとサルの味蕾オルガノイド培養系 日本味と匂学会第51回大会 2017.9.25-27 神戸国際会議場(神戸)
- 3) 二ノ宮裕三 味センサーの多機能性と味シグナルの口腔脳腸連関による食調節 第30回日本口腔・咽頭科学会 2017.9.7-8 ホテル日航金沢(金沢)
- 4) Ninomiya Y, Yasumatsu K, Yoshida R, Iwata S, Takai S, Shigemura N. Molecular, cellular and neural analyses of multiple sweet signaling pathways in the mouse periphery. 37th Blankenese Conferences. 2017.5.8 Hamburg(Germany)
- 5) Ninomiya Y, Yasumatsu K, Yoshida R, Takai S, Iwata S, Sanematsu K, Shigemura N, Margolskee RF. Multiple sweet taste signaling pathways in the mouse periphery. AChemS2017 2017.4.26 Bonita Springs(USA)
- 6) Yasumatsu K, Ninomiya Y. G-protein coupled receptors and neural coding for sensing fatty acids in mouse chorda tympani nerve. 第94回日本生理学会大会 2017.3.28-30 アクトシティ浜松(浜松)
- 7) Ninomiya Y. Oral-gut-brain coupling with functional molecules involved in sweet sensing pathway via glucose transporters. 第94回日本生理学会大会

2017.3.28-30 アクトシティ浜松(浜松)  
8) Kohno D, Koike M, Ninomiya Y, Kojima I, Kitamura T, Yada T. Role of hypothalamic sweet taste receptor in the control of energy homeostasis. 15<sup>th</sup> ISMNTOP. 2016.12.3-4 九州大学(福岡)  
9) Iwatsuki K, Peihua J. Opening the door to a new era of taste research. 15<sup>th</sup> ISMNTOP. 2016.12.3-4 九州大学(福岡)  
10) Takai S, Shigemura N, Yasumatsu K, Inoue M, Iwata S, Yoshida R, Margolske RF, Ninomiya Y. Glucagon like peptide-1, sweet taste and metabolic modulation of peripheral taste information. ISOT2016 2016.6.5-9 パシフィコ横浜(横浜)  
11) Yoshida R, Yasumatsu K, Sanematsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. Gustatory responses of taste receptor cells expressing fluorescent proteins in transgenic mice. ISOT2016 2016.6.5-9 パシフィコ横浜(横浜)  
12) Matsumoto I, Ohmoto M, Lees J, Yasumatsu K, Ninomiya Y. Molecular mechanisms to generate the diversity of taste cells. ISOT2016 Satellite Symposium 2016.6.4 東京大学(東京)  
13) 吉田竜介, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 レプチンによる甘味抑制機構 第93回日本生理学会大会 2016.3.22-24 札幌コンベンションセンター(札幌)  
14) Ninomiya Y. Oral-Gut-Brain interaction of taste and nutrient sensing. 2015 Annual Meeting Program of Korean Basic Dental Science Society Association 2015.11.13 Seoul (Korea)  
15) Ninomiya Y. Sweet Taste Genetics, Hormones, and Metabolism. Annual Scientific meeting of Monell Chemical Senses Center 2015 2015.10.5-7 Pennsylvania(USA)  
16) 吉田竜介, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 レプチンによる甘味応答抑制のメカニズム日本味と匂学会第49回大会 2015.9.24-26 じゅうろくプラザ(岐阜)  
17) 岩田周介, 吉田竜介, 重村憲徳, 二ノ宮裕三 エンドカンナビノイドによる自己増幅的甘味増強と T1R3-非依存的甘味受容経路の存在 第57回歯科基礎医学会学術大会 2015.9.11-13 朱鷺メッセ(新潟)  
18) 二ノ宮裕三 甘味受容体を起点とした口腔脳腸の味情報～内分泌連関と食調節～ 第13回高付加価値食品開発のためのフォーラム 2015.9.4-5 大阪国際会議場(大阪)  
19) Ninomiya Y T1r-independent mechanisms may function in taste cell to detect sugars. ISNO2015 2015.5.10-11 大阪大学中之島センター(大阪)

〔図書〕(計5件)

1) 二ノ宮裕三 日本医師会 日本医師会雑誌

特別号「わかりやすい感覚器疾患」2018,2  
2) 二ノ宮裕三 日本口腔・咽頭科学会 口腔咽頭科, Vol.31 No.1, p7-13,2018  
3) Takai S, Yoshida R, Shigemura N, Ninomiya Y. Elsevier. CHEMOSENSORY TRANSDUCTION: DETECTION OF ODOR, TASTE AND OTHER CHEMOSTIMULI p299-317, 2016  
4) 實松敬介, 二ノ宮裕三 医学のあゆみ 医学のあゆみ(GPCR機能の新展開【感覚】)Vol 256, No.5, p455-460, 2016  
5) 重村憲徳, 二ノ宮裕三 メジカルビュー社 アンチエイジング医学の基礎と臨床改訂3版(日本抗加齢医学会 専門医・指導士認定委員会 編) p412-413, 2015

〔その他〕

ホームページ

<http://www.rdctos.kyushu-u.ac.jp/>

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

二ノ宮 裕三 (Ninomiya Yuzo)  
九州大学・味覚・嗅覚センサ研究開発センター・特任教授  
研究者番号：50076048

### (2) 研究分担者

重村 憲徳 (Shigemura Noriatsu)  
九州大学・大学院歯学研究院・教授  
研究者番号：40336079

吉田 竜介 (Yoshida Ryusuke)  
九州大学・大学院歯学研究院・准教授  
研究者番号：60380705

實松 敬介 (Sanematsu Keisuke)  
九州大学・大学院歯学研究院・助教  
研究者番号：70567502

岩槻 健 (Iwatsuki Ken)  
東京農業大学・応用生物科学部・准教授  
研究者番号：50332375

### (3) 連携研究者

安松-中野 啓子 (Yasumatsu-Nakano Keiko)  
九州大学・味覚・嗅覚センサ研究開発センター・特任准教授  
研究者番号：50380704

高井 信吾 (Takai Shingo)  
九州大学・大学院歯学研究院・助教  
研究者番号：30760475

### (4) 研究協力者

なし