

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02968

研究課題名(和文) 口腔脳腸・味情報-内分泌連関食調節系の酸化ストレスによる変調と修復の分子生理基盤

研究課題名(英文) Molecular physiological basis of modulation and repair by oxidative stress in oral/gut/ brain chemosensory-endocrine interaction for dietary regulation.

研究代表者

二ノ宮 裕三 (Ninomiya, Yuzo)

九州大学・五感応用デバイス研究開発センター・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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：レプチン、アンギオテンシンIIは、脳で食欲を、末梢で甘味塩味感度を調節し、エネルギー・Na恒常性維持に働くホルモンであるが、高濃度で酸化ストレスを誘導し、調節能低下を導くことも知られる。本研究は、マウス味応答と分子発現の解析を基に、酸化ストレスの味細胞標的分子を検索した。その結果、酸化ストレス剤は甘味上昇・塩味低下を導き、甘味上昇はレプチン標的KATPチャンネルの細胞内領域を、塩味変化はアンギオテンシンII標的的ENaCsチャンネルの細胞外領域を標的とす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

本研究は、肥満・高血圧者増加の一因を成す甘味・塩味感受性のレプチン、アンギオテンシンII内分泌調節系の酸化ストレスによる変調について、マウス味神経・行動応答と味細胞の遺伝子・分子発現を基に検索した。その結果、内分泌系が高濃度で誘導する酸化ストレスは、代謝センサー(KATP)発現味細胞を介して甘味上昇を、Naセンサー(ENaC)発現細胞を介して塩味低下を導き、摂取を促進させることを見出した。この酸化ストレスによる甘味塩味感受性・摂取行動変化の発見は、味高嗜好性形成原理の一端を明らかにし、食の健全化への今後の新たな研究展開への起点となり、学際的意義のみならず社会的意義をもたらすものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Leptin and angiotensin II are hormones that regulate eating and drinking cravings in the brain, and sweet and salt taste sensitivities in the peripheral taste organ and contribute to energy and Na⁺ homeostasis. Also, the hormones at high concentrations are known to act as oxidative stress inducers in their target organs. This study investigated potential effects of oxidative stress on taste cells and target molecules based on analyses of mouse neural and behavioral taste responses and molecular expression. The results showed that oxidative stress agents increased sweet responses and decreased sodium responses and their targets of oxidative stress may be at intracellular region of KATP (sweet taste) known as a leptin target, and at extracellular region of ENaCs (sodium taste) known as an angiotensin II target.

研究分野：医歯薬学

キーワード：酸化ストレス 味覚 シグナル伝達 内分泌 神経科学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

甘味・塩味情報は、糖質・ミネラル源を検知し体に過不足なく摂るため重要な役割を果たしている。我々は、甘味・塩味感度がレプチン(Lep)、エンドカンナビノイド(eCB)、アンジオテンシン II (AngII) など食調節ホルモンに制御され恒常性維持に働くこと、また肥満に伴ない、それら味調節系の機能が低下することを報告した。肥満に伴う食調節系の変調には、視床下部など食調節関連部位では小胞体ストレスが関与することが知られ、味細胞でも関連する多くの遺伝子・分子マーカーの発現に変化が認められるが、味受容との関連の解析には至っていない。一方、Lep・AngII は、食調節ホルモンとしての働きに加え、各種細胞で酸化ストレス因子としても働いており、濃度の上昇は、細胞内のオキシダント合成に働き、特定の標的分子のSH基にS-グルタチオンを付加(SSG化)し、構造変化による機能低下を導くことが知られる。例えば、味細胞でLepによる甘味抑制の細胞内標的の代謝センサーKATPチャンネルは、血管平滑筋では、酸化ストレスによりSSG化され、チャンネルは閉口に傾き、興奮性が高まり血管収縮を導く(Yang et al., J Biol Chem., 2011)。従って、味細胞におけるLepによるチャンネル開口促進による甘味抑制効果は酸化ストレスにより低下することが推定される。また、脳で飲水・Na摂取を促進させるAngIIは味細胞にも働き、塩味を抑制し高濃度Naの摂取を容易にさせると同時に甘味も上昇させるが(Shigemura et al., J Neurosci., 2013)、この一見奇妙な現象も、酸化ストレスの観点から見ると、合理的に説明できる可能性がある。つまり、AngIIによる酸化型GSSGの増加は、上皮型Naチャンネル(ENaC)のSH基をSSG化させ(Downs et al., Am J Physiol., 2015)、Na受容能を低下させる。一方で、KATPチャンネルのSSG化による閉鎖は、細胞興奮性を高め、甘味応答を増大させる可能性がある。また、TRPV4は温度・機械刺激・細胞容積受容に関わる多種感受性センサーとして知られるが、eCBの標的分子でSH基を持ち、シングルセルRNA-seq解析で、甘味・うま味受容体コンポーネントT1R3発現細胞に遺伝子発現が見られ、甘味応答にも関与する可能性が示唆されていた。

2. 研究の目的

そこで、本研究は、それら味感受性調節系への酸化ストレスによる影響とその仕組みを明らかにするため、Lep・eCB・AngIIの標的分子であり酸化ストレス下でSSG化される可能性のある味細胞発現分子である代謝センサーチャンネル(KATP:甘味)、温度センサー(TRPV4:甘味)、上皮型Naチャンネル(ENaC:塩味)に焦点を当て、以下の2課題の研究を遂行する。

(1) 酸化ストレス誘導による味調節系の変調と修復の細胞神経生理・行動学的解析

(2) 酸化ストレス関連分子・遺伝子群の味細胞における発現と機能の解析

それにより、未踏の領域である味細胞レドックス・分子生理基盤研究の初端を拓く。

3. 研究の方法

(1) 酸化ストレス誘導による味調節系の変調と修復の細胞神経生理・行動学的解析

味神経全線維末応答解析に基づく酸化ストレス標的味受容系の検索

通法に従いマウス(野生型 C57BL/6)鼓索神経の各種味物質(5基本味溶液: NaCl、ショ糖、塩酸、塩酸キニーネ、グルタミン酸カリウム他)に対する濃度応答を記録し、酸化ストレス誘導剤の膜透過型ジアミドと膜非透過型GSSG舌処理による変化と、その還元型GSHなどの処理後の回復について比較検索した。またENaC阻害剤アミロライド、KATP開口剤ジアゾキシド・閉口剤トルブタミド、TRPV4阻害剤HC067047などを用い標的分子について検索した。

嗜好行動応答解析に基づく酸化ストレス標的味受容系の検索

短時間(10秒間)リック測定法を用い上記5基本味を含む各種味物質(甘味及びうま味物質には1mM塩酸キニーネを混合)に対する濃度リック応答関係のジアミド舌処理による影響を検索し、神経応答実験で得た結果と比較した。

味神経単一線維味応答解析に基づく酸化ストレス感受性味情報経路の検索

通法に従いマウス(野生型及び甘味・うま味受容体コンポーネントT1R3の欠損系T1R3-K0)鼓索神経単一神経線維の各種味物質に対する応答を記録し、そのチャンネル阻害剤などによる応答変化を解析し、酸化ストレス標的分子からの味情報経路を検索した。

(2) 酸化ストレス関連分子・遺伝子群の味細胞における発現と機能の解析

RT-PCR法及びRNAシーケンス法による発現検索と味細胞特異的機能との関連の検索

マウス[野生型及びGFP標識系:T1R3-GFP/Gust-GFP(甘味・うま味・苦味関連)/GAD67-GFP(酸味電解質味関連)]味蕾及び味細胞に発現する酸化ストレスと味応答に関連する分子・遺伝子群をRT-PCR法及び単一味細胞RNAシーケンス法を用い網羅的に調べ、両者の機能連関について検索する。

味細胞Lep甘味調節変調に関わる細胞内情報伝達分子とその経路の検索

マウス(野生型/T1R3-GFP/GAD67-GFP を用い) 味細胞における Lep による甘味調節に関わる細胞内情報経路を味細胞ルースパッチ法による味応答解析と免疫組織学的手法を用い調べ、酸化ストレスによる変調の細胞内機構を検索する。

AngII 味調節に関わる遺伝子・分子発現と味細胞機能特性の検索

免疫組織学的手法、定量的 RT-PCR 法などを用いマウス(野生型/T1R3-GFP/GAD67-GFP) 味細胞におけるレニン-アンジオテンシン系の味感度調節に関わる分子・遺伝子発現について、味細胞における塩味受容(ENaCs)及び甘味受容(T1R2+T1R3/SGLTs/KATP)との分子発現連関について検索する。

4. 研究成果

(1) 酸化ストレス誘導による味調節系の変調と修復の細胞神経生理・行動学的解析

味神経全線維束応答解析に基づく酸化ストレス標的味受容系の検索

膜非透過性 GSSG 舌処理により処理時間及び濃度依存的にアミロライド感受性 NaCl 応答が抑制された。アミロライド非感受性電解質味応答には変化が見られず、ENaC が標的分子と推定された。また、GSSG は同時に糖応答を増加させた。人工甘味料応答は変化せず、SGLTs 阻害剤でその効果が低下することから、糖輸送体を介する応答に影響するものと思われる。GSSG 3 分間処理による変化は GSH 処理後速やかに回復した。一方、膜透過型ジアミド処理は NaCl を含む電解質味応答やうま味・苦味応答には影響せず、人工甘味料・糖など甘味特異的に応答を増大させた。その効果は処理時間及び濃度依存的で、300 μ M 10 分間の舌処理で、その効果は 15-45 分でピークとなり 80-90 分後に回復した。また、応答増大は KATP 開口剤ジアゾキシド舌処理により低下し、還元剤ジチオスレイトル DTT や GSH により濃度及び処理時間依存的に回復した。TRPV4 関連の課題では甘味応答の温度感受性への関与を示唆する結果が得られていたが、遺伝的変異マウスの実験などに技術的な問題が生じ、計画の遂行ができなかった。

これらの結果から、膜非透過性 GSSG は味細胞の ENaCs の細胞外領域に働き、SSG 化によるチャネル活性低下が起こり NaCl 応答の低下を導くこと、糖応答の増大は一時的な糖輸送体の受容膜発現増加などが推定される。また膜透過型ジアミドは KATP の細胞内領域に働き、チャネル閉口による甘味受容細胞全体の興奮性を高め、人工甘味料を受容する T1Rs 受容体と糖特異的な輸送体経路を共に活性化し、甘味応答増大へと導くことが推定された。

嗜好行動応答解析に基づく酸化ストレス標的味受容系の検索

味神経応答解析で、ジアミド 300 μ M 10 分間舌処理とほぼ同様の甘味応答増大効果を示したのが、ジアミド 100mg/kg 腹腔内投与 10 分後であり、その時、血中 GSH/GSSG 濃度比も投与前と比べ有意に低下した。しかし、ジアミド腹腔内投与は味覚嫌悪を導き行動変容が起こることが予備実験で分かり、本試験では、ジアミドを 5 分間自由摂取させた後の各種味溶液に対する短時間リック応答を検索した。その結果、各種味溶液の濃度応答関係の比較で、コントロールと比べ、塩味、酸味、うま味、苦味物質に対するリック数に差はなく、糖及び人工甘味料に対するリック数が有意に上昇し、味神経応答によるジアミドの味修飾効果と一致した。

以上、の神経生理・行動学的研究結果から、酸化ストレスによる GSH/GSSG 比の低下は唾液や血液を介して細胞内外で味細胞の標的分子(ENaCs/KATP 他)に働き、甘味・塩味感受性を変化させ、味嗜好行動にも影響することが示唆された。

味神経単一線維味応答解析に基づく酸化ストレス感受性味情報経路の検索

酸化ストレスの標的分子 KATP チャネルが関与する甘味情報伝達経路について、鼓索神経単一神経線維味応答プロファイルを基に解析した。その結果、甘味ベスト応答線維群にはグルコース応答が、糖輸送体阻害剤フロリジンに抑制され、KATP 閉口剤で増大し、開口剤で抑制され、かつ人工甘味料 SC に全く応答を示さない糖特異的情報伝達線維群(Glc 型)が約 25%存在すること、また、全体の半数はその糖応答経路と T1R 経路を共に持つ神経線維群(Mix 型)で、残りの約 25%がフロリジン非感受性で T1Rs 経路のみをもつ線維群(PI 型)であることが分かった。T1R3-KO マウスの甘味応答神経線維群は応答が全体的に減少しているがいずれも Glc 型の特徴を示すものであった(Yasumatsu et al., Acta Physiol., 2020)。これらの結果から、酸化ストレスによる KATP の変調による甘味感受性変化は Glc 型と Mix 型により伝えられ、糖及び人工甘味料への嗜好性増大を示すリック行動実験結果に反映されたものと考えられる。

(2) 酸化ストレス関連分子・遺伝子群の味細胞における発現と機能の解析

RT-PCR 法及び RNA シークエンス法による発現検索と味細胞特異的機能との連関の検索

グルタチオン合成代謝回転を司る細胞内酵素群(GCL, GS, GR, GPx1, Grx1)、膜輸送タンパク質(MRPs)、細胞外 GSH 分解酵素(GGT)、アミノ酸輸送体(SNAT1/2 など)や活性酸素処理酵素(SOD1/2, Catalase)のマウス味蕾における発現を RT-PCR 法及び T1R3-GFP/Gust-GFP II 型味細胞のシングルセル RNA-seq 法により確認した。この細胞内外における一連の GSH 代謝回転関連分子の発現は、課題(1) で得られた、膜透過型ジアミド処理による細胞内チャネル活性変化に起因する甘味応答増大効果が、細胞膜非透過型 GSH の舌処理によっても、速やかに回復し得ること、すなわち舌処理 GSH が受容膜の GGT により速やかに分解され、アミノ輸送体

を介して細胞内に取り込まれ、GSHに再合成され細胞内還元へ導く過程が関与するものと推定される。しかし、これらの点は今後の研究で明らかにする必要がある。

味細胞 Lep 甘味調節変調に関わる細胞内情報伝達分子とその経路の検索

マウス味細胞の Lep による KATP を介する甘味抑制効果は Lep 濃度 10ng/ml 付近で頭落ちになり、16ng/ml 付近で消失する。ヒト好中球も Lep による酸化ストレス物質の産生が Lep 濃度 1.6ng/ml では起こらず 16ng/ml で顕著になり、その Lep の酸性ストレス誘導細胞内経路には PI3K が関与することが知られる。そこで、マウス味細胞における Lep から KATP に至る細胞内経路を検索した。その結果、甘味受容 T1R3-GFP 細胞では Lep により PI3K 発現が上昇し、AKT のリン酸化が促進され、KATP チャネルの開口促進を経て甘味応答が抑制されること、それら変化は PI3K 阻害剤により消失し、かつ Lep 非感受性酸味受容 GAD-GFP 味細胞では見られなかった (Yoshida et al., J Neurochem., 2021)。すなわち、味細胞の Lep シグナルも好中球と同様に PI3K を介することが示唆された。ヒト好中球は KATP チャネルを発現するが、酸化ストレスの標的分子はヒートショックタンパク質 HSP70 とされ、その SSG 化が Na⁺/H⁺ 交換輸送体 NHE1 を機能不全に導くと推定されている。T1R3-GFP 味細胞も HSP70 及び NHE1/2 を発現しており、好中球と同様、標的分子群 HSP70 及び KATP の SSG 化が起こっている可能性もある。それらの点については今後の研究で明らかにする必要がある。

次に、味細胞の酸化ストレスの標的分子について、酸化ストレス標識 BioGEE を用いた免疫組織化学的手法で検索した。その結果、有郭乳頭及び茸状乳頭味蕾における BioGEE 染色細胞には KATP チャネルコンポーネント SUR1 発現も認められるものが存在し、II 型味細胞発現分子の PLCbeta あるいは T1R3 発現も一部で認められた。III 型酸味受容細胞分子 Car4 との重複はなく、残りの BioGEE 染色細胞の多くは、I 型味細胞と推定された、この結果から、酸化ストレス誘導剤により KATP チャネルコンポーネント SUR1 発現細胞の少なくとも一部に SSG 化が起こっている可能性が示唆された。

AngII 味調節に関わる遺伝子・分子発現と味細胞機能特性の検索

我々は先に、AngII のマウス腹腔内投与約 10=30 分後に鼓索神経の高濃度 NaCl 応答が抑制され、甘味応答が増強されること、その応答変化は ENaCs 発現塩味受容 I 型細胞及び T1R3 発現甘味受容 II 型細胞に発現する AT1 受容体を介して起こり、投与 60-90 分後には回復することを示していた (Shigemura et al., J Neurosci., 2013)。この細胞特性、応答変化の大きさと時間経過は本研究で得られた酸化ストレス誘導剤の効果と近似している。AngII が味細胞において酸化ストレス誘導因子として働くとすれば、腎臓や脳などと同様に局所でレニン-アンギオテンシン系の代謝回転が機能している可能性もある。そこで、マウス茸状乳頭及び有郭乳頭味蕾における AngII 生合成系及び味調節系遺伝子・分子発現の検索を行った。その結果、AT1 のみならずレニン、アンギオテンシン変換酵素 1 (ACE1)、アンギオテンシノーゲンが ENaC 発現塩味受容細胞と T1R3 発現甘味受容細胞の 60-80% に発現すること、ENTPDase2 発現 I 型味細胞の約 60% および T1R3 発現細胞の約 40%、GAD 発現 III 型細胞の大部分にはそれらの発現は見られないことが分かった (Shigemura et al., Nutrients, 2019)。すなわち、AngII 系は食物摂取を含め味蕾周辺環境変化で生合成され、味感度調節に働き得ることが示唆された。それは、脂肪細胞から分泌され、血中濃度に日内リズムを持ち比較的緩やかな時間軸で働く Lep 系とは大きく異なっている。しかし、いずれもミネラル・カロリー摂取を調節するホルモンとして、味感受性調節にも働くが、肥満など体内環境変化濃度上昇に伴い酸化ストレスを介して、変調に導かれる系であることが推定された。その変調機構の詳細については今後のさらなる研究が必要である。

< 引用文献 >

Yang Y et al., Molecular basis and structural insight of vascular KATP channel gating by s-glutathionylation, J Biol Chem., 286:11, 2011, 9298-9307

Shigemura N et al., Angiotensin II modulates salty and sweet taste sensitivities. J Neurosci., 33, 2013, 6267-6277

Downs CA et al., Oxidized glutathione (GSSG) inhibits epithelial sodium channel activity in primary alveolar epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol., 308, 2015, L943-L952

Yasumatsu K et al., Sodium-glucose cotransporter 1 as a sugar taste sensor in mouse tongue, Acta Physiologica, 2020, 230e13529

Yoshida R et al., Phosphatidylinositol-3 kinase mediates the sweet suppressive effect of leptin in mouse taste cells. J Neurochem., 2021, DOI:10.1111/jnc.15268

Shigemura N et al., Expression of renin-angiotensin system components in the taste organ of mice, Nutrients, 2019, 11, 2251

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tanaka Mitsuru, Hsuan Chung, Oeki Masataka, Shen Weilin, Goda Asuka, Tahara Yusuke, Onodera Takeshi, Sanematsu Keisuke, Rikitake Tomotsugu, Oki Eiji, Ninomiya Yuzo, Kurebayashi Rintaro, Sonoda Hideto, Maehara Yoshihiko, Toko Kiyoshi, Matsui Toshiro	4. 巻 15(6)
2. 論文標題 Identification of characteristic compounds of moderate volatility in breast cancer cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0235442 ~ 0235456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0235442	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 Yasumatsu Keiko, Ohkuri Tadahiro, Yoshida Ryusuke, Iwata Shusuke, Margolskee Robert F., Ninomiya Yuzo	4. 巻 230
2. 論文標題 Sodium glucose cotransporter 1 as a sugar taste sensor in mouse tongue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13529 ~ e13545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13529	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 -

1. 著者名 Yoshida Ryusuke, Margolskee Robert F., Ninomiya Yuzo	4. 巻 -
2. 論文標題 Phosphatidylinositol 3 kinase mediates the sweet suppressive effect of leptin in mouse taste cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15268	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 Yoshida Ryusuke, Yasumatsu Keiko, Ninomiya Yuzo	4. 巻 20
2. 論文標題 The sweet taste receptor, glucose transporters, and the ATP-sensitive K ⁺ (KATP) channel: sugar sensing for the regulation of energy homeostasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Physiology	6. 最初と最後の頁 57 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cophys.2021.01.009	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 -

1. 著者名 Shigemura Noriatsu, Takai Shingo, Hirose Fumie, Yoshida Ryusuke, Sanematsu Keisuke, Ninomiya Yuzo	4. 巻 11(9)
2. 論文標題 Expression of Renin-Angiotensin System Components in the Taste Organ of Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11092251	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 Takai Shingo, Watanabe Yu, Sanematsu Keisuke, Yoshida Ryusuke, Margolskee Robert F., Jiang Peihua, Atsuta Ikiru, Koyano Kiyoshi, Ninomiya Yuzo, Shigemura Noriatsu	4. 巻 14(11)
2. 論文標題 Effects of insulin signaling on mouse taste cell proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0225190	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 Ohki Junko, Sakashita Akihiko, Aihara Eitaro, Inaba Akihiko, Uchiyama Hironobu, Matsumoto Masahito, Ninomiya Yuzo, Yamane Takumi, Oishi Yuichi, Iwatsuki Ken	4. 巻 84(5)
2. 論文標題 Comparative analysis of enteroendocrine cells and their hormones between mouse intestinal organoids and native tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 936-942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1713043	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 Yasumatsu Keiko, Iwata Shusuke, Inoue Mayuko, Ninomiya Yuzo	4. 巻 226
2. 論文標題 Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13215 ~ e13215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13215	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 -

〔学会発表〕 計44件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 17件）

1. 発表者名 Ninomiya Y, Yasumatsu K, Iwata S, Yoshida R.
2. 発表標題 Signal detection and transmission pathways for sugars and fatty acids in the mouse peripheral taste system.
3. 学会等名 ISOT2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takai S, Watanabe Y, Margolskee RF, Jiang P, Ninomiya Y, Shigemura N.
2. 発表標題 Insulin-mTOR signaling may regulate mouse taste cell generation.
3. 学会等名 ISOT2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高井 信吾, 渡邊 雄, Robert F. Margolskee, Peihua Jiang, 二ノ宮 裕三, 重村 憲徳.
2. 発表標題 オルガノイド培養系を用いた味細胞分化メカニズム解明への新たなアプローチ
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩田 周介, 井上 真由子, 吉田 竜介, 重村 憲徳, 二ノ宮 裕三.
2. 発表標題 アドレノメデュリンによるT1Rs 非依存性経路を介するマウス鼓索神経甘味応答増強効果
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小橋 基, 美藤 純弘, 吉田 竜介.
2. 発表標題 ラット嚙下反射に及ぼすオレキシンAとグルカゴン様ペプチド1の相互抑制作用
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川端 由子, 高井 信吾, 吉田 竜介, 實松 敬介, 重村 憲徳.
2. 発表標題 抗不整脈薬フレカイニドによる酸味感受性の増強
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安尾 敏明, 裕 哲崇, 二ノ宮 裕三.
2. 発表標題 高度肥満症患者の空腸における味覚シグナル分子の伝令RNA 発現レベル
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩田 周介, 井上 真由子, 吉田 竜介, 重村 憲徳, 二ノ宮 裕三.
2. 発表標題 アドレノメデュリンによるT1Rs 非依存性甘味受容機構を介したマウス鼓索神経甘味応答の増強
3. 学会等名 日本味と匂学会 第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 竜介, Robert F. Margolskee, 二ノ宮 裕三.
2. 発表標題 レプチンによる甘味細胞応答抑制にはPI3K が関与する
3. 学会等名 日本味と匂学会 第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ninomiya Yuzo
2. 発表標題 Signal detection and transmission pathways for sugars and fatty acids in the peripheral taste systems.
3. 学会等名 39th Blanknese Conferences. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井 信吾, Robert F. Margolskee, Peihua Jiang, 二ノ宮裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 味細胞オルガノイドを用いた味細胞分化/増殖に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安松啓子, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 脂肪酸受容体の舌における部位的・時間的機能分担
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田 周介, 井上真由子, 吉田 竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンによる T1Rs 非依存性経路を介するマウス鼓索神経糖 応答への影響
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井信吾, Margolskee Robert. F, Jiang Peihua , 二ノ宮裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 マウス味細胞におけるmechanistic target of rapamycin (mTOR)の働き
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安松啓子, 岩田周介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 T1R3-K0マウスの鼓索神経単一神経記録および行動応答測定によるグルコースの味覚情報解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田周介, 井上真由子, 吉田竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンによるT1Rs非依存性経路を介したマウス鼓索神経応答への影響
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ninomiya Yuzo
2. 発表標題 Taste Session : Overview
3. 学会等名 The 48th Naito Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasumatsu Keiko, Ohkuri Tadahiro, Iwata Shusuke, Margolskee Robert F, Ninomiya Y.uzo
2. 発表標題 Contribution of SGLTs to sugar sensing as T1R-independent mechanisms in mouse gustatory tissues.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida Ryusuke, Margolskee Robert F, Ninomiya Yuzo.
2. 発表標題 Signaling cascade for the sweet suppressive effect of leptin.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwata Shusuke, Inoue Mayuko, Yoshida Ryusuke, Ninomiya Yuzo.
2. 発表標題 The effect of Adrenomedullin on chorda tympani nerve responses to sugars via T1rs-independent pathway in mice.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takai Shingo, Margolskee Robert F, Jiang Peihua, Ninomiya Yuzo, Shigemura Noriatsu.
2. 発表標題 Insulin - mTOR signaling regulate taste bud organoid growth.
3. 学会等名 The 18th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二ノ宮裕三
2. 発表標題 未知の味・カロリーシグナル伝達経路の探索と食調節
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーN4 (感覚のサイエンス～豊かな社会の実現に向けて～) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 實松 敬介, 二ノ宮 裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 甘味受容体感受性における低pHによる抑制効果の分子メカニズム
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 竜介, 實松 敬介, 高井 信吾, 岩田 周介, 重村 憲徳
2. 発表標題 低濃度塩添加によるヒト甘味認知閾値の低下
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ninomiya Y, Yasumatsu K, Yoshida R, Iwata S, Shigemura N.
2. 発表標題 Roles of sugar transporters and calorie sensors in taste cells.
3. 学会等名 ECRO2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安松啓子, 岩田周介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 マウス舌咽神経における脂肪酸に対する単一神経応答の解析
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田周介, 安松啓子, 吉田竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンによるマウス鼓索神経応答への影響
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田竜介
2. 発表標題 末梢における甘味の受容と調節メカニズム
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 實松敬介 井上真由子, 高井信吾, ニノ宮裕三
2. 発表標題 グルカゴン様ペプチド-1 受容体遺伝子多型と甘味認知閾値との関連について
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井信吾, Robert F. Margolskee, Peihua Jiang, ニノ宮裕三, 重村憲徳
2. 発表標題 インスリンシグナルは味細胞の分化・増殖に關与する
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川端由子, 高井信吾, 吉田竜介, 實松敬介, 重村憲徳
2. 発表標題 味覚障害誘発薬剤がマウス味蕾オルガノイドへ与える影響
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田竜介
2. 発表標題 味細胞におけるレプチンシグナリング
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安松啓子, 岩田周介, 井上真由子, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 マウス舌咽神経単一神経記録による脂肪酸受容機構の解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 實松敬介, 尾崎礼奈, 中林開人, 二ノ宮裕三, 重村憲徳
2. 発表標題 低pH条件下における甘味受容体感受性の解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井信吾, Margolskee Robert. F, Jiang Peihua, 二ノ宮裕三, 重村 憲徳
2. 発表標題 マウス味細胞の分化/増殖におけるインスリンの効果
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田周介, 安松啓子, 井上真由子, 吉田竜介, 二ノ宮裕三
2. 発表標題 アドレノメデュリンのマウス鼓索神経応答への影響
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshida R, Margolskee RF ,Ninomiya Y.
2. 発表標題 Leptin signaling pathway linking from activation of leptin receptor to KATP channel activation in sweet sensitive taste cells in mice.
3. 学会等名 17th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takai S, Margolskee RF , Jiang P, Ninomiya Y, Shigemura N.
2. 発表標題 The potential effects of insulin signaling on mouse taste bud organoid.
3. 学会等名 17th ISMNTOP (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ninomiya Y, Yasumatsu K, Iwata S, Yoshida R.
2. 発表標題 Novel taste sensory pathways for sugars and fatty acids in the mouse periphery.
3. 学会等名 FAOPS2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida R, Margolskee. RF, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Involvement of phosphoinositide 3-kinase in leptin signaling in sweet sensitive taste cells.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takai S, Jiang P, Margolskee RF, Ninomiya Y, Shigemura N.
2. 発表標題 The effects of insulin signaling on mouse taste bud organoid.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwata S, Inoue M, Yasumatsu K, Yoshida R, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Adrenomedullin enhances chorda tympani nerve responses to sugars in mice.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuo T, Jiang P, Wood C, Chu Z, Benotti P, Still C, Rolston DD, Margolskee RF, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Altered expression of taste signaling elements in jejunal tissue of obese patients.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasumatsu K, Iwata S, Inoue M, Ninomiya Y.
2. 発表標題 Fatty acid-responding neurons in mouse glossopharyngeal nerve.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yoshida R, Ninomiya Y.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 20
3. 書名 The Senses: A Comprehensive Reference 2nd Edition Vol. 3 Chemosenses: Olfaction and Taste 3-10 Sweet and Umami taste	

1. 著者名 二ノ宮裕三	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヒョーロン・パブリッシャーズ	5. 総ページ数 5
3. 書名 日本歯科評論 No.915 79/1 2019年1月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学 五感応用デバイス研究開発センター http://www.rdctos.kyushu-u.ac.jp/ 九州大学大学院 歯学研究院 口腔機能解析学分野 http://www.dent.kyushu-u.ac.jp/sosiki/a06/ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔生理学分野

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	吉田 竜介 (Yoshida Ryusuke) (60380705)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岩田 周介 (Iwata Shusuke) (60780062)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	安松 啓子 (Yasumatsu Keiko) (50380704)	東京歯科大学・歯学部・准教授 (32650)	

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