

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：31201
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K10192
研究課題名（和文）うま味受容体が俯瞰するエネルギー代謝制御による肥満予防を目指した分子基盤の確立
研究課題名（英文）The molecular mechanism of umami receptor in energy metabolism for preventing pediatric obesity
研究代表者
森川 和政（Morikawa, Kazumasa）
岩手医科大学・歯学部・教授
研究者番号：70514686
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：食習慣の異常は強力な肥満症の原因であるとされ、そのため食物の選択に大きな影響を与える味覚と肥満との関連がこれまで調査され、肥満者では正常体重者と比べて甘味感受性やうま味感受性が低下しているとの報告がある。Tas1Rファミリーは口腔内以外にも広く発現しているため、甘味ないし、うま味感覚の低下を肥満の原因と考える際には、口腔外の各組織における味覚受容体の機能低下を引き起こす遺伝子変異などにも考慮する必要がある。Tas1r3ノックアウトマウスに高糖脂肪食を与えると、8週後、野生型腹子（WT）では、体重増加も著明であったが、ノックアウトでは体重の増加が少なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満の増加は世界的な問題であり、成人の肥満者は高血圧、糖尿病、脂質異常症のリスクが高いです。肥満は生活習慣に加え、遺伝的要素やエピジェネティックな変化が関与します。成人期の肥満は小児期に形成される可能性が高く、学童期肥満の40%、思春期肥満の70%が成人肥満に移行します。Tas1r3遺伝子のノックアウトマウスに高脂肪食を与えると、体重増加が抑制されることが示されました。つまりTas1r3の受容体を阻害することができれば、画期的な肥満の予防や治療薬となる可能性があり、現代社会に大きく貢献できることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Abnormal eating habits are considered to be a strong cause of obesity. Therefore, the relationship between taste, which greatly affects food selection, and obesity has been investigated, and it has been reported that obese individuals have decreased sensitivity to sweet and umami tastes compared to normal weight individuals. Tas1R family members are widely expressed in tissues other than the oral cavity, and therefore, when considering the cause of obesity in terms of decreased sweet or umami sensation, it is necessary to take into account the genetic mutations that cause the dysfunction of taste receptors in tissues outside the oral cavity. After 8 weeks, wild-type bellies (WT) had marked weight gain and a fatty liver condition, whereas the Tas1r3 knockout mice had less weight gain had resolved.

研究分野：小児歯科学

キーワード：肥満 味覚受容体

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満の増加は世界的な問題である。成人の肥満者では高血圧症、糖尿病、脂質異常症に罹患する確率が高くなる。肥満は食事や運動などの生活習慣に影響を受けて発症する生活習慣病の一つとされる。一方で、一卵性双生児 (Stunkard AJ et al., 1990) や血縁関係はないが生活習慣を共にする家族 (Stunkard AJ et al., 1986) の解析から、肥満の成因には遺伝的要素が大きいことがわかってきた。さらに肥満形成に子宮内や生後早期のさまざまな環境因子によるエピジェネティックな変化、すなわち DNA 配列の変化を伴わない遺伝的な変化も関わる。つまり、成人期の肥満は小児期にはすでに形成されている可能性が高く (Spalding KL et al., 2008)、実際の調査においても、学童期肥満では 4 割、思春期肥満の 7 割は成人肥満に移行すると言われる。

(2) Tas1R ファミリー (Tas1r1, Tas1r2, Tas1r3) は G タンパク質共役型受容体で味覚受容体として Tas1r2/Tas1r3 の複合体で甘味、Tas1r1/Tas1r3 の複合体でうま味を感知し、炭水化物とアミノ酸を積極的に体内に摂取する (図 1)。

食習慣の異常は強力な肥満症の原因であるとされ、そのため食物の選択に大きな影響を与える味覚と肥満との関連がこれまで調査され (Glanz K et al., 1998)、肥満者では正常体重者と比べて甘味感受性 (Bartoshuk LM et al., 2006; Ettinger L et al., 2012) やうま味感受性が低下しているとの報告がある (Overberg J et al., 2012; Pepino MY et al., 2010)。

これらはいずれも味覚感受性が低下することで、甘味やうま味感覚が満たされず、その結果過食となり肥満に繋がると解釈される。しかし、Tas1R ファミリーは口腔内以外にも広く発現しているため、甘味ないしうま味感覚の低下を肥満の原因と考える際には、口腔外の各組織における味覚受容体の機能低下を引き起こす遺伝子変異などにも考慮する必要がある。

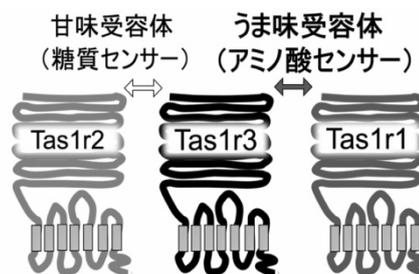


図1: Tas1R ファミリー

(3) 近年の研究から Tas1R ファミリーが口腔粘膜以外の各組織で栄養センサー、すなわち Tas1r2/Tas1r3 - 糖質、Tas1r1/Tas1r3 - アミノ酸をシグナル分子として受容する役割が明らかになってきた (Kokabu S et al., 2017)。骨格筋は生体内最大のエネルギー代謝臓器であり、骨格筋の代謝異常は肥満や 2 型糖尿病の発症の引き金になる。骨格筋細胞の同化過程では、Tas1r1 の発現が増加する (Kokabu S et al., 2014; Hirata Y et al., 2019)。

2. 研究の目的

(1) Tas1r1 と Tas1r3 の各組織の発現を比較同定する。

(2) エネルギー代謝臓器の各構成細胞レベルにおける Tas1r1 と Tas1r3 の発現を比較同定する。

(3) Tas1r3 ノックアウトマウスのエネルギー代謝関連臓器を解析する。

3. 研究の方法

(1) データベース (<https://www.proteinatlas.org>) を用いてヒトにおける各臓器の Tas1r1 および Tas1r3 の mRNA の量を比較検討した。

(2) データベース (<https://www.proteinatlas.org>) を用いてヒトの脂肪組織、骨格筋組織、およびの Tas1r1 および Tas1r3 の mRNA の量を比較検討した。

(3) 4 週齢雌雄両方とも Tas1r3 コンベンショナルノックアウトとその野生型同腹子を準備した。それらマウスに High-fat + high cholesterol +high fructose を 8 週間食べさせた。食餌

摂取量, 体重, 体長を経時的に解析した. 8週間後, 脂肪組織と肝臓組織を採取し, 組織学および分子生物学的解析を行った.

4. 研究成果

(1) *Tas1r1* は精巣で最も多く発現していた. 骨格筋では低いながらも発現し, 脂肪と肝臓ではわずかではあるが発現が認められた. 一方, *Tas1r3* に関しては, 副睾丸で発現量が最も高く, 骨格筋, 肝臓では中程度, 脂肪細胞ではわずかではあるが発現が認められた (図2).

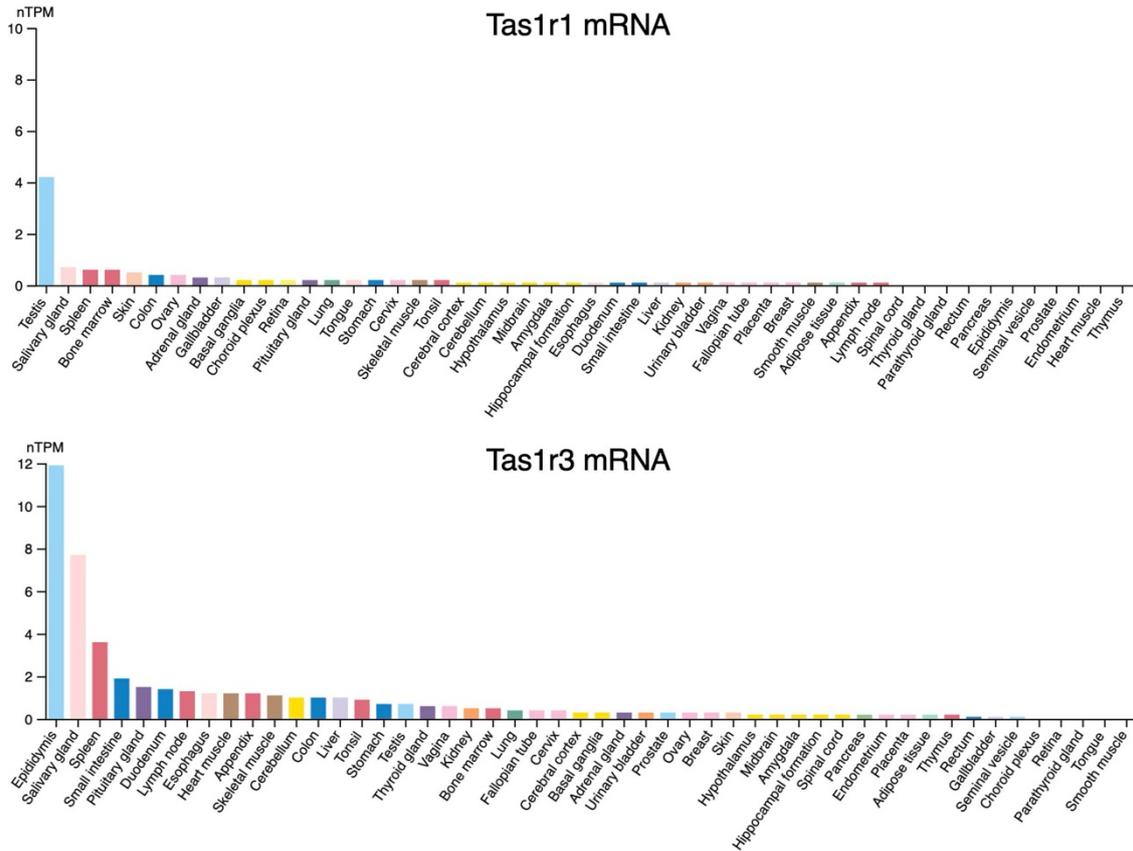


図2: ヒト各組織における *Tas1r1* と *Tas1r3* の mRNA 量

(2) 単一細胞レベルでは *Tas1r1* は脂肪組織において, 発現と関連づけられた特定のクラスターは同定されなかった. 骨格筋組織において, 比較的多くの種類のクラスターにおいて発現が認められたが, Skeletal myocytes で発現がなかったことは非常に興味深い. 肝臓においては, 形質細胞および肝細胞のクラスターに発現が認められた. 一方, *Tas1r3* においては, 脂肪組織では B 細胞や T 細胞, NK 細胞, マクロファージといった免疫系の細胞クラスターに多く認められた. 骨格筋では血管内皮細胞に限局して発現を認めたことが非常に興味深い. 肝臓においては形質細胞クラスターに発現していた.

(3) 8週間後, 野生型腹子に比べてノックアウトの方が体重の増加が少なかった. さらに, ノックアウトの方が脂肪細胞の大きさも小さく, 脂肪細胞分化マーカーの発現量も少なかった. 野生型では脂肪肝状態を呈していたが, 野生型では脂肪肝が発症しない, もしくは脂肪肝の程度が小さかった. しかしながら, これらの減少にはまた, これらの現象には同時に性差がある可能性が示唆された (図3).

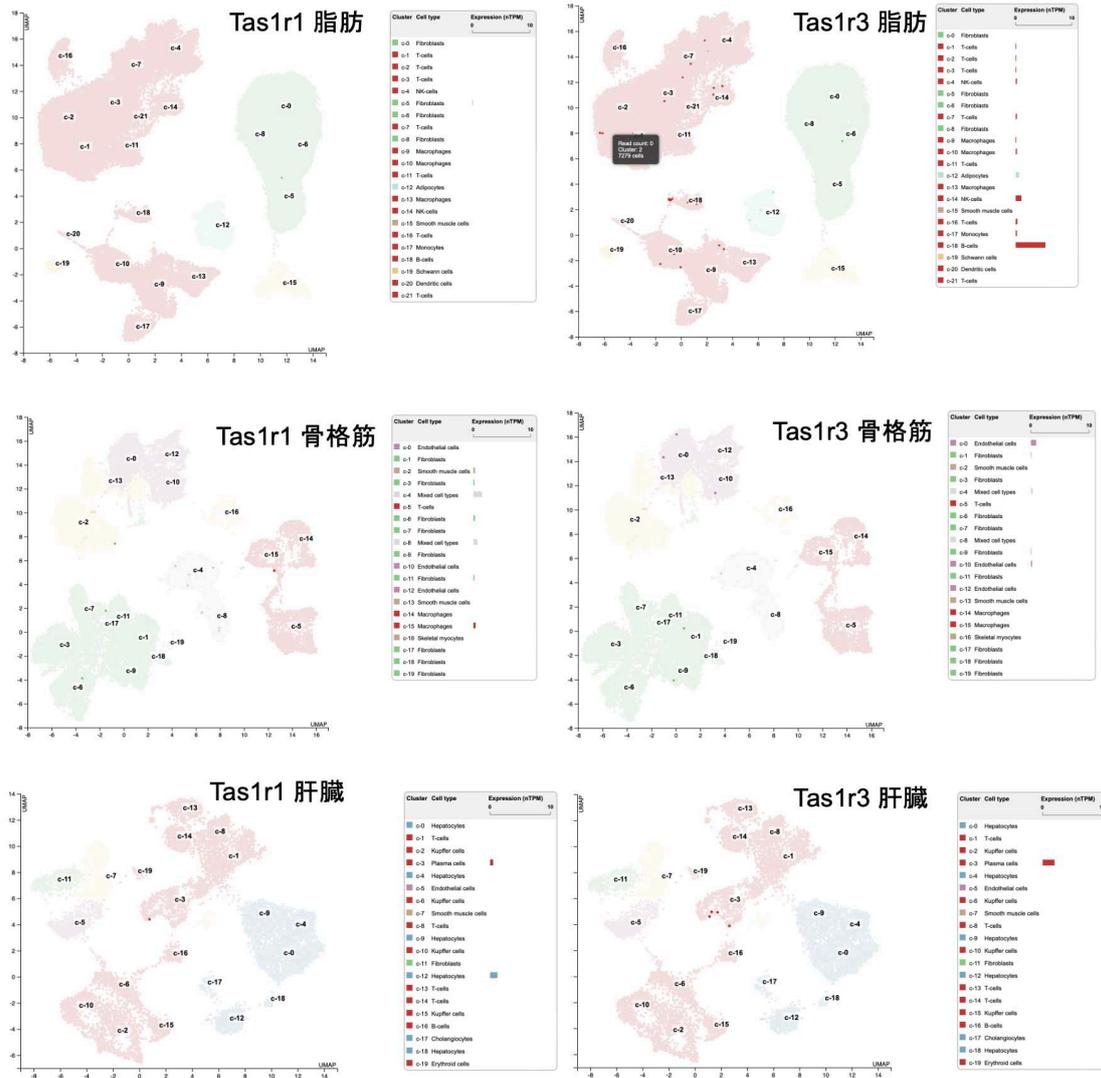


図3:ヒト脂肪・骨格筋・肝臓における Tas1r1 と Tas1r3 の細胞クラスターレベルでの発現解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Arai Haruno, Inaba Akira, Ikezaki Shojiro, Kumakami-Sakano Mika, Azumane Marii, Ohshima Hayato, Morikawa Kazumasa, Harada Hidemitsu, Otsu Keishi	4. 巻 13
2. 論文標題 Energy metabolic shift contributes to the phenotype modulation of maturation stage ameloblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.1062042	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 齊藤 桂子, 佐橋 喜志夫, 鷲野 嘉映, 橋口 大輔, 森川 和政	4. 巻 60
2. 論文標題 睡眠時鼻閉塞と可撤式床装置着用の実態に関する検討 鼻腔抵抗と小学生版子どもの眠り質問票を用いた評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児歯科学雑誌	6. 最初と最後の頁 99-107
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 -
1. 著者名 Inaba Akira, Harada Hidemitsu, Ikezaki Shojiro, Kumakami-Sakano Mika, Arai Haruno, Azumane Marii, Ohshima Hayato, Morikawa Kazumasa, Kano Kuniyuki, Aoki Junken, Otsu Keishi	4. 巻 64
2. 論文標題 LPA6-RhoA signals regulate junctional complexes for polarity and morphology establishment of maturation stage ameloblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 85~92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2022.01.004	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 森川和政	4. 巻 28
2. 論文標題 災害時の子どもたちの口腔内について～口腔ケアの必要性～	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 保健と保育	6. 最初と最後の頁 20-22
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 無
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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋口 大輔, 佐橋 喜志夫, 鷺野 嘉映, 齊藤 桂子, 森川 和政
2. 発表標題 学童の口すばめ時顔面3次元画像における口唇の体積は口唇閉鎖力を反映する
3. 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井 春乃, 稲葉 陽, 森川 和政
2. 発表標題 低酸素環境が成熟期エナメル芽細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井 春乃, 稲葉 陽, 大津 圭史, 森川 和政
2. 発表標題 MIHの病因解明に向けた低酸素環境が成熟期エナメル芽細胞に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第40回日本小児歯科学会北日本地方会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井 春乃, 稲葉 陽, 池崎 晶二郎, 熊上 深香, 東根 まりい, 森川 和政, 原田 英光, 大津 圭史
2. 発表標題 The impact of Hypoxia on Maturation stage Ameloblasts
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新沼 小百合, 齊藤 桂子, 熊谷 美保, 森川 和政
2. 発表標題 多軸力覚センサを用いた粘度計の提案
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新沼 小百合, 森川 和政, 熊谷 美保, 山村 健介, 黒瀬 雅之
2. 発表標題 在宅での使用を念頭においた多軸触圧センサを活用した小型粘度計開発
3. 学会等名 第33回日本咀嚼学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊谷美保、磯部可奈子、小瀬川 遼、齊藤桂子、栃内貴子、菅原有希、菊池和子、高満幸宜、久慈昭慶、森川和政
2. 発表標題 多数の合併症を伴ったDown症候群患者の全身麻酔下歯科治療経験
3. 学会等名 第38回日本障害者歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池 和子、熊谷 美保、磯部 可奈子、小瀬川 遼、栃内 貴子、齊藤 桂子、橋口 大輔、久慈 昭慶、森川 和政
2. 発表標題 口腔のケア中に間歇的な補助換気が有効であった脳性麻痺患者の一例
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井春乃 稲葉陽 森川和政
2. 発表標題 組織内酸素濃度がエナメル芽細胞のClaudin4発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第39回日本小児歯科学会九州地方会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋口大輔、佐橋喜志夫、齊藤柱子、森川和政
2. 発表標題 口すばめ時の顔面3次元画像が左右非対称を伴う機能性下顎偏位の1例
3. 学会等名 第59回日本小児歯科学会大会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉陽、荒井春乃、森川和政
2. 発表標題 成熟期エナメル芽細胞におけるLPA6シグナルの機能的役割
3. 学会等名 第59回日本小児歯科学会大会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉陽、荒井春乃、森川和政
2. 発表標題 エナメル芽細胞におけるLPA-LPA6シグナルの機能的役割
3. 学会等名 第39回日本小児歯科学会北日本地方会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井春乃 大津圭史 稲葉陽 池崎晶二郎 熊上深香 東根まりい 森川和政 原田英光
2. 発表標題 組織内酸素濃度がエナメル芽細胞のClaudin4発言に及ぼす影響
3. 学会等名 第127回日本解剖学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉陽、池崎晶二郎、熊上(坂野)深香、荒井春乃、東根まりい、大島勇人、森川和政、可野邦行、青木淳賢、大津圭史、原田英光
2. 発表標題 エナメル芽細胞におけるLPA6シグナルの役割
3. 学会等名 第127回日本解剖学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森川和政、齊藤桂子、塩野康裕、橋口大輔	4. 発行年 2022年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 -
3. 書名 臨床医のための小児歯科 BASIC & CASEBOOK (担当: 歯髄疾患の特異性、歯内療法症例、歯の外傷症例)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	橋口 大輔 (Hashiguchi Daisuke) (00625965)	岩手医科大学・歯学部・助教 (31201)	

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	古株 彰一郎 (Shoichiro Kokabu) (30448899)	九州歯科大学・歯学部・教授 (27102)	
研究 分 担 者	細見 周平 (Hosomi Shuhei) (60554938)	大阪公立大学・大学院医学研究科・講師 (24402)	
研究 分 担 者	齊藤 桂子 (Saito Keiko) (70788744)	岩手医科大学・歯学部・助教 (31201)	

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