

味覚の受容・情報変換機構 II

中島清人^{*2} 勝川秀夫^{*1} 二ノ宮裕三^{*1}
(Kiyohito Nakashima) (Hideo Katsukawa) (Yuzo Ninomiya)

本誌の前号に掲載された「味覚の受容・情報変換機構 I」⁸⁾では、味覚受容器と神経支配、および甘味受容の情報変換機構について解説した。本稿では、残る 4 つの基本味、すなわち苦味、塩味、酸味およびうま味受容の情報変換機構について解説する。

(2) 苦味^{5~7)}

苦味は、ヒトを含むすべての動物が嫌う非常にいやな味であり、生体に有害な物質を摂取しないようにするためのシグナルであると考えられている。苦味物質は分子内に疎水性原子団をもつという共通の特徴があるが、その種類は苦味以外の味物質に比べてはるかに多く、また化学構造も多様である。したがって、苦味の受容にはいくつかの情報変換機構があると考えられている (図 6)。

1) K^+ チャネルのブロックを伴う経路

代表的な苦味物質であるキニーネは、カエル、サンショウウオ、マウス、ラットなど多くの動物種の味細胞で K^+ チャネルをブロックすることが報告されている。デナトニウム、アパミン (ペプチド毒)、4-aminopyridine, sucrose octaacetate (SOA), $CaCl_2$, ニガリ $MgCl_2$, $BaCl_2$ などの苦味物質も K^+ チャネルをブロックする作用をもつ。したがって、静止時に開いている先端膜の K^+ チャネルが、苦味物質の刺激で閉じることによって脱分極する機構が考えられている。 K^+ チャネルをブロックする作用をもつほとんどの物質は、ヒトにも苦味を呈する。ただし、キニーネの場合は、密着結合を透過して基底外側膜にある K^+ チャネルをブロックする可能性も指摘されている。

2) IP_3 の上昇を伴う経路

ラット有郭乳頭から単離された一部の味細胞では、デナトニウム刺激で細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇するが上皮細胞ではこれがみられないことと、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇には細胞外 Ca^{2+} を必要としないことが示さ

れている。また、ラット有郭乳頭組織では、 IP_3 感受性で ATP 依存性の Ca^{2+} 蓄積が小胞体にみられること、 IP_3 結合部位が味蕾の先端部にあること、デナトニウム刺激 5 秒後で IP_3 濃度が上昇し、30~60 秒後には元のレベルにもどることが報告されている。一方、マウス味蕾組織やその膜標品、ホモジネートをデナトニウム、カフェイン、ストリキニーネなどで刺激すると IP_3 が産生されることや、 IP_3 の産生が百日咳毒素 (G タンパク質と受容体の共役を特異的に遮断する細菌毒素) により阻害されることが示されている。

また、匂い刺激による二次メッセンジャー産生の解析に用いられた手法を用いて、有郭乳頭ホモジネートの苦味刺激による IP_3 産生をリアルタイムで測定したところ、キニーネ、デナトニウムを含む多くの苦味物質に高感受性のマウスでは IP_3 濃度が一過性に上昇するが、低感受性のマウスではそれがみられないことが報告されている。さらに、麻酔下のマウス舌をデナトニウムまたはキニーネで刺激直後に摘出した茸状乳頭においても、 IP_3 濃度が上昇することが報告されている。これらのことから、受容体-Gi (G_i) 型 G タンパク質-PLC が関与する受容機構が存在すると考えられている。

3) cAMP の減少を伴う経路

ウシの味覚上皮中の PDE 活性が、種々の苦味物質で促進または抑制されるという報告がすでに 1972~73 年になされているが、PDE 活性化作用をもつ t-rod と Ggust が味細胞に発現していることが 1990 年代に発見され、苦味受容における cAMP の役割が再び注目されるようになったのは前述の通りである。現在までのところ、苦味刺激で味蕾組織の cAMP が実際に減少したという報告はない。しかし、ごく最近、ウシ有郭乳頭の味細胞膜標品から可溶化された苦味受容体が、t-rod と Ggust を活性化する能力をもっていることが報告されている。これで苦味受容にかかわる受容体-G タンパク質-エフェクター分子 (PDE)

^{*1} 朝日大学歯学部口腔生理学講座

^{*2} 朝日大学歯学部化学教室

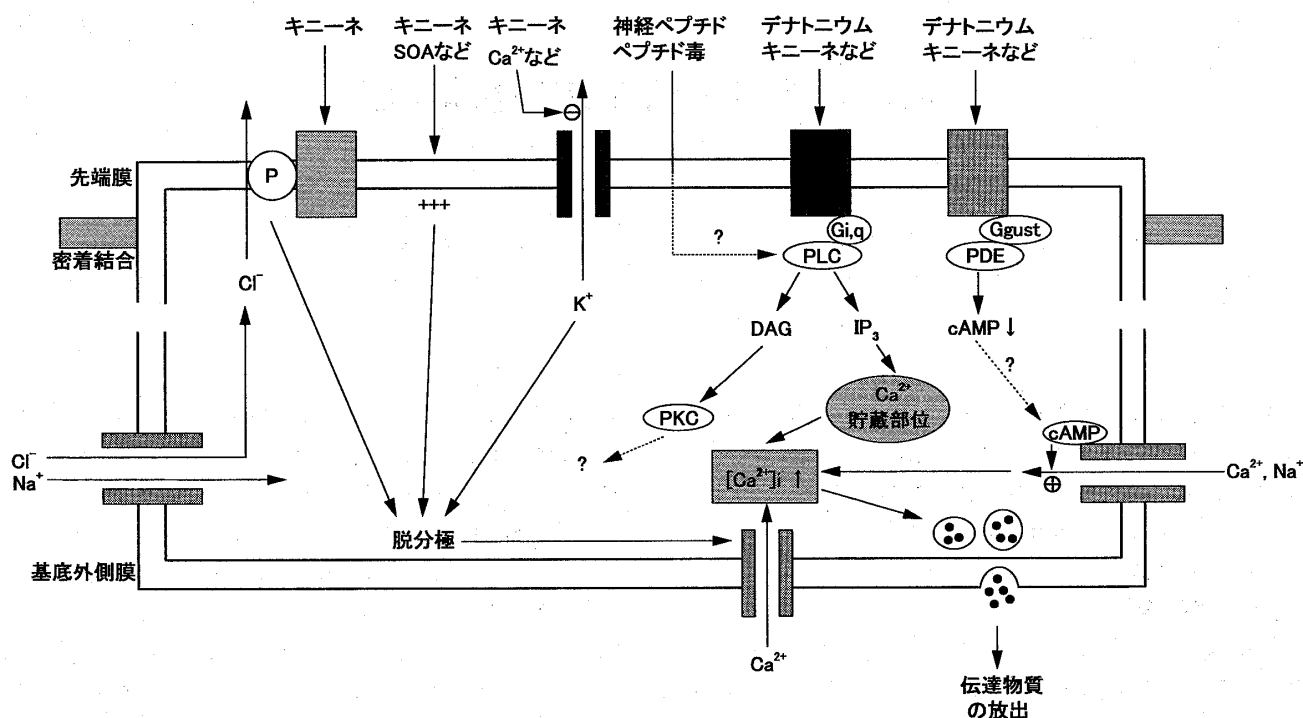


図 6. 苦味の細胞内情報伝達機構

がほぼ同定されたことになり、今後この方面の研究が急速に進展することが期待される。

4) 味細胞に直接作用する経路

ヒトに苦味を呈するアパミン、ブラジキニン（血管拡張作用をもつペプチド）、神経ペプチドなどは、分子内に親水基と疎水基をもっている。そのためこれらの物質は、味細胞内へ浸透して G タンパク質を直接活性化したり、その他の機能素子、例えば PLC のような膜結合型酵素、電位依存性 Na^+ 、 K^+ チャネルなどに作用することにより味細胞を興奮させる可能性が考えられている。味蕾組織ホモジネートをブラジキニンで刺激すると、このような作用によって IP_3 を産生するとされている。

5) 膜界面電位の変化を伴う経路

マウス神経芽細胞腫の細胞 (N-18) は、キニーネ、SOA、カフェインなどの刺激で膜電位が変化するが、このときの応答閾値とヒトの苦味に対する応答閾値とのあいだにより相関性がみられる。さらに、リポソーム（脂質二分子膜）の界面電位が種々の苦味物質で変化する際の閾値と、ヒトの苦味に対する応答閾値とのあいだにもよい相関性がみられる。これらのことから、苦味物質が味細胞の受容体を介さず、先端膜の脂質層に吸着して膜の流動性と界面電位を変化させることによって脱分極に導く機構が考えられている。

6) Cl^- の排出を介する経路

ウシガエルでは、キニーネに応答する味細胞の基底外側膜に Na^+/Cl^- 共輸送系のイオンチャネルが存在しており、これによって細胞内に Cl^- を蓄積することがみだされている。 Na^+/Cl^- 共輸送系をもつ味細胞のキニーネに対する応答は、基底外側膜を包む間質液のイオン組成によって変化し、 Cl^- または Na^+ の濃度を下げると抑制されるが、 K^+ 濃度低下の影響を受けないことや、 Na^+/Cl^- 共輸送系の阻害剤 (furosemide) を間質液に加えると、キニーネに対する応答が抑制されることが報告されている。これらのことから、ウシガエル味細胞では、キニーネ刺激によって先端膜にある Cl^- イオンポンプから Cl^- が能動的に排出されて脱分極する機構が考えられている。

苦味の受容では、以上のようにいくつかの情報変換機構の存在が報告されているが、最近では cAMP の減少または IP_3 の上昇を伴う経路に関する報告が多い。

(3) 塩味⁵⁻⁷⁾

純粋な塩味を呈するのは NaCl であり、 Na^+ が主体であるとされているが、 LiCl も NaCl とよく似た味を呈する。 NaCl は、体液における電解質の恒常性維持に極めて重要な物質であるが、動物の種類によってその食性は著しく異なる。したがって、 NaCl の受容機構も動物種のちがいによって異なることが予想される。

利尿剤であるアミロライドは、いろいろな細胞への

Na^+ の流入を阻止する作用をもつ。ヒトの官能検査では、アミロライドを舌に作用させてから種々の味溶液を味わうと、 NaCl と LiCl の塩味は選択的に抑制されるが、 K 塩、 Ca 塩や苦味、酸味に対する感覚は抑制されない。一方、ラットの鼓索神経には、 NaCl 、 LiCl に選択的に応答する線維と KCl 、 CaCl_2 、 HCl などにも応答する線維の2種類があり、 NaCl に選択的応答を示す線維のみがアミロライドに感受性を示すことが明らかにされている。また、マウスの鼓索神経においても同様に、アミロライドに対して感受性、非感受性の線維が存在するが、前者は NaCl に対して常温で高い応答を示す線維と低温で高い応答を示す線維の2種類あるのに対して、後者は NaCl に対する応答が低温で低いことが報告されている。さらに、アミロライドはカエル味細胞で定常的な Na^+ 依存性内向き電流を抑制し、切り出したラットの舌上皮やサンショウウオ味細胞では、 NaCl 刺激で誘発された内向き電流を減少させる。

これらのことから、 Na^+ や Li^+ はアミロライド感受性・非感受性 Na^+ チャンネルを介して味細胞内に流入することにより脱分極する機構が考えられている (図7)。イヌでは、 NaCl や LiCl 以外に RbCl 、 CsCl 、 KCl 、 NH_4Cl のような塩でもアミロライドによって鼓索神経応答が抑制されることから、塩味受容部位のカチオン結合部位にアミロライド (カチオン) が拮抗的に結合することによって塩の応答を阻害するという考えが提唱されている。

アミロライド感受性 Na^+ チャンネルは、ラット腎臓 Na^+ チャンネルのシークエンスの一部を用い、有郭乳頭の cDNA ライブラリーからクローン化されている。しかし、このクローンは舌上皮よりも肺や直腸に多く発現し、また、味蕾を含む上皮と含まない上皮とで発現量に差がなかったと報告されている。

ラットやマウスでは、舌咽神経の NaCl 応答はアミロライドで抑制されない。したがって、有郭乳頭や葉状乳頭にはアミロライド感受性 Na^+ チャンネルは存在しないと考えられている。最近報告されたヒト官能検査の結果によると、 NaCl の受容にアミロライド感受性 Na^+ チャンネルが関与する割合は20%程度であるとされており、アミロライド非感受性 Na^+ チャンネルのほうがむしろ重要であるとも考えられる。

(4) 酸 味⁵⁻⁷⁾

酸味は、無機・有機酸から解離した H^+ の刺激によって生じる味であるが、ラットやサンショウウオ、ハムスター、ウシガエルなどでそれぞれ異なる機構が考

えられている。なお、同じ pH で比較すると、塩酸よりも酢酸のほうが酸味を強く感じるが、これは共存する陰イオンの影響であるとされている。

ラットやサンショウウオでは、電位依存性の K^+ チャンネルが酸の刺激で抑制されることから、静止時に開いている K^+ チャンネルが H^+ によってブロックされる結果、味細胞が脱分極する機構が考えられている。ハムスターの味細胞では、クエン酸や塩酸の刺激で活動電流を発生するが、これがアミロライドでブロックされるのに対してテトラエチルアンモニウム (K^+ チャンネルブロッカー) の影響は受けない。また、ラットの鼓索神経では、応答はあまり大きくはないが、アミロライド高感受性線維の HCl 応答がアミロライドで抑制される。これらのことから、 H^+ がアミロライド感受性 Na^+ チャンネルを透過することによって、味細胞が脱分極する機構が考えられている。ウシガエルでは、 H^+ で開く非選択的カチオンチャンネルまたは Ca^{2+} チャンネルが先端膜に存在し、このチャンネルを Ca^{2+} が透過することにより味細胞が脱分極する機構が考えられている (図7)。またごく最近、ラット有郭乳頭味細胞では、 H^+ で開くアミロライド感受性カチオンチャンネル [mammalian degenerin-1, (MDEG 1)] が酸味の受容体として働いていることが報告されている。

(5) うま味⁹⁾

ヒトは、一般に D-アミノ酸は甘く、L-アミノ酸は苦く感じる。L-アミノ酸のうち昆布だしから単離されたグルタミン酸ナトリウム (MSG) と、カツオ節やシイタケから単離された 5'-イノシン酸ナトリウム (IMP) と 5'-グアニル酸ナトリウム (GMP) などのヌクレオチドは、特有のうま味を呈する。うま味は、MSG 単独では弱い、これに少量の IMP または GMP を混和するとはるかに強くなる。このような相乗作用は、ヒトはもちろん、マウス、イヌ、ラット、サルなどでも報告されている。

うま味物質に対する弁別能は、茸状乳頭と有郭・葉状乳頭とで異なり、後者がより重要な役割を果たしていることがマウス、アカゲザルなどを用いた電気生理学的・行動的実験や、ヒトの官能検査によって明らかにされてきている。例えば、マウスでは、舌咽神経には MSG や MSG+ヌクレオチドに特異的に応答し、 NaCl 、ショ糖、 HCl 、キニーネにはほとんど応答しない線維があるのに対して、MSG に応答を示す鼓索神経の線維は、常に NaCl またはショ糖に極めて強く応答し、GMP や IMP との相乗効果はショ糖に極めて強く応答する線維によって起こることが報告されてい

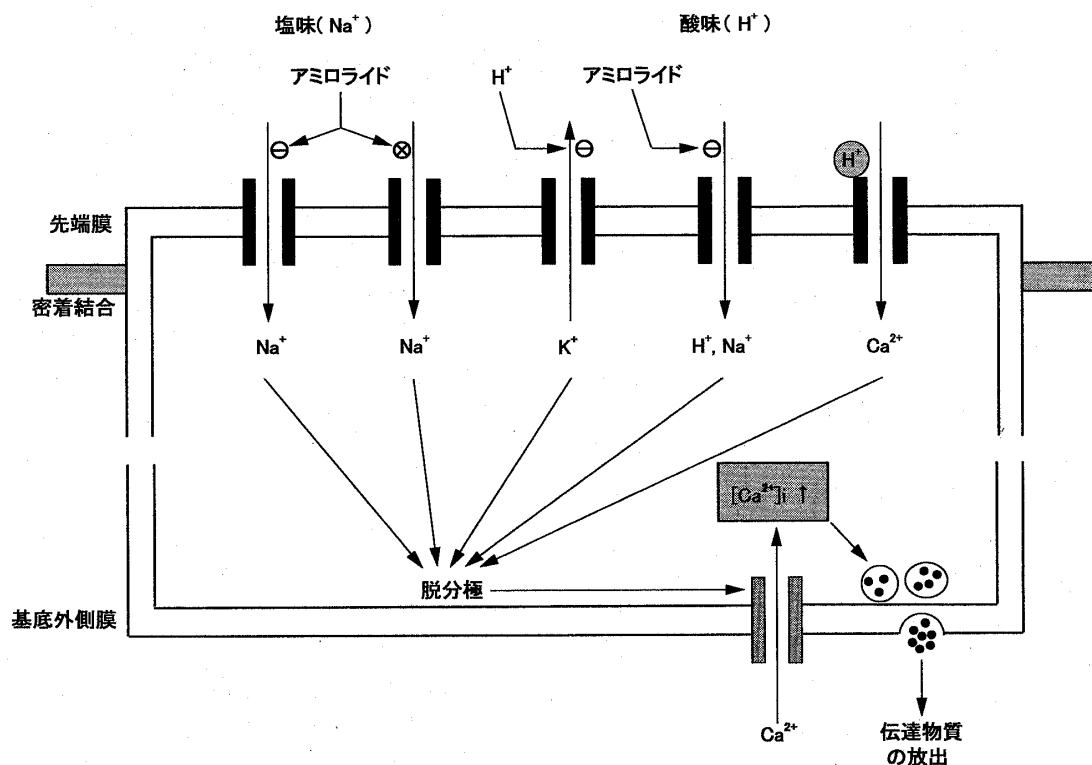


図7. 塩味、酸味の細胞内情報伝達機構

る。また、正常なマウスではMSGとそれ以外の基本味を弁別することができるが、舌咽神経を切断したマウスではMSGとNaClの味を識別することができない。そこで、うま味受容の情報変換機構は、鼓索神経が支配する茸状乳頭と舌咽神経が支配する有郭・葉状乳頭にわけて述べる。

なお、グルタミン酸は、有力な興奮性神経伝達物質であり、その受容体はionotropic受容体(イオンチャネル共役型)とmetabotropic受容体(二次メッセンジャー経路共役型)に大別されている。ionotropic受容体は、N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)への感受性をもつNMDA型と、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolepropionate (AMPA)やカイニン酸への感受性をもつnon-NMDA型に分類されている。うま味受容の研究は、これらのことを参考にして研究が進められている。

1) 茸状乳頭

MSGは水溶液中で解離して Na^+ を生じるため、鼓索神経の応答はアミロライドによって部分的に抑制される。また、マウス鼓索神経のMSG、MSG+IMPに対する応答は、ショ糖の場合と同様に、グルマリンやプロナーゼE(タンパク質分解酵素)による舌処理で部分的に抑制される。さらに、metabotropic受容体4型(mGluR4)のアゴニストであるL-(+)-2-amino-4-

phosphonobutyric acid (L-AP4)や、ionotropic受容体のアゴニストであるNMDAのMSGに対する鼓索神経応答はIMP共存下で増強されるが、これらの応答はグルマリンやプロナーゼ舌処理の影響を受けない。一方、マウス茸状乳頭でサッカリンやデナトニウムに応答しない味細胞では、MSG、IMPまたはGMPの単独刺激で細胞外に Ca^{2+} が存在するかどうかに関係なく細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇することと、MSG+GMPあるいはMSG+IMPの刺激で細胞内 Ca^{2+} 濃度が相乗的に上昇することが示されている。

さらに、マウス茸状乳頭のcAMP、 IP_3 濃度を測定した実験では、MSGまたはIMPの刺激でcAMPと IP_3 の濃度がともに上昇することや、MSG+IMPの刺激ではcAMPと IP_3 の両者が相乗的に上昇し、しかも、プロナーゼ舌処理でcAMPの相乗的な上昇だけが抑制されることがみいだされている。神経細胞では、mGluR4がGiタンパク質を介してAC活性を抑制してcAMP濃度を低下させ、内向き整流性 K^+ チャネルが閉じて脱分極に導くとともに、PLCを活性化する作用も持っている可能性が指摘されている。これらのことから、マウス茸状乳頭のMSGに対する受容機構としては、アミロライド感受性 Na^+ チャネル、グルマリン感受性甘味受容体を介する機構に加え、mGluR4とNMDA受容体を介する機構が関与していると筆者ら

味覚の受容・情報変換機構 II

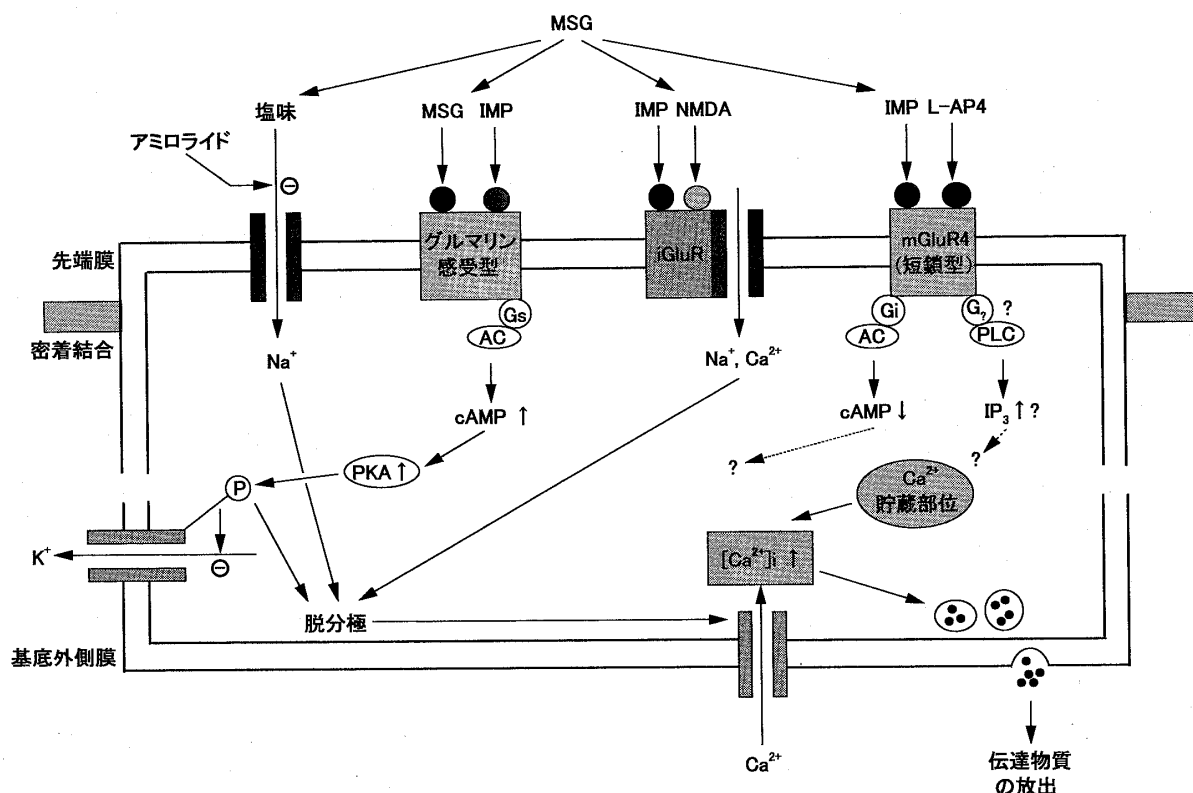


図 8. うま味の細胞内情報伝達機構

は考えている (図 8)。

ウシ味蕾を含む舌乳頭を用いた結合実験では, MSG の結合量が IMP または GMP の共存下で顕著に増大することが報告されている。一方, ヒトとよく似た相乗作用を示すイヌでは, MSG 単独の応答は食塩の応答であるのに対して, GMP 単独または MSG+GMP の応答はうま味の応答であることや, GMP に対する鼓索神経の濃度応答曲線が MSG 共存下で低濃度側にシフトすることがみだされている。これらのことから, うま味受容体にはヌクレオチドと MSG が結合する部位が 2 カ所あり, MSG が結合すると GMP の受容体への親和性が増大するというアロステリックモデルが提唱されているが, 著者が考えている受容体モデルはこの点もうまく説明することができる。

2) 有郭・葉状乳頭

マウスでは, MSG, MSG+IMP に対する舌咽神経応答がグルタミンで抑制されないことが明らかにされている。また, マウスの有郭・葉状乳頭味細胞における膜電位変化と Ca^{2+} 動態を調べた実験によると, L-AP 4 は細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下または上昇させる (マウスの系統によって異なる) のに対して NMDA は上昇させること, MSG による刺激では細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇して脱分極する細胞と, 低下して膜電位変化を

伴わない細胞があることが報告されている。一方, ラットの有郭・葉状乳頭と上皮には数種類の ionotropic 受容体が検出されるが, mGluR 4 は有郭乳頭に特異的に検出されることや, ラットで MSG に高い嗜好性を示す乳児期は成熟期に比べて mGluR 4 の発現量が多いこと (マスウで舌咽神経の MSG に対する応答が乳児期でより大きいことに相当) などがみだされている。

また, ラット有郭乳頭の cAMP 濃度は, MSG の刺激で低下し, MSG+IMP で相乗的に低下するが, IMP や D-MSG (うま味がない) では変化しないことが示されている。さらに, L-AP 4 と MSG (アミロライドを含む溶液) は, 行動学的に類似の味質として認識されることも報告されている。これらのことから, マウスやラットの有郭・葉状乳頭におけるうま味の受容では, アミロライド感受性 Na^{+} チャネル, mGluR 4 および NMDA 受容体が関与していると考えられる。ただし, mGluR 4 遺伝子をノックアウトしたマウスでうま味感受性が低下するよりもむしろ増強されるのは, 味細胞に発現している mGluR 4 が中枢神経系から分子クローニングされたものとは構造が少し異なり, 細胞外アミノ酸残基の一部が切り取られた短鎖型であることによると考えられている。

おわりに

本総説では、味覚受容の情報変換機構について最新の知見と筆者らの考え方にに基づき解説した。

塩味と酸味の受容では、イオンチャネルを介する複数の機構が、また、甘味、苦味、うま味の受容ではイオンチャネルに加え、受容体に共役した二次メッセンジャー経路を介する機構などが関与すると考えられている。また、分子クローニング手法の進歩によって、一部の味質の情報変換にかかわるイオンチャネルや受容体-GTP結合タンパク質-エフェクター分子が分離同定されており、その他の味質の情報変換にかかわるタンパク質が同定される日も近いと思われる。しかし、複数の情報変換機構にはいろいろな相互作用、すなわち増強作用、協調作用、相乗作用、拮抗作用などが存在することが予想されており、今後は、味覚の情報変換の道筋における相互作用の解明が主題の1つになっていくものと思われる。

文 献

- 1) 鳥居邦夫, 沖山淳 (1997) 食物嗜好と栄養「最新味覚の科学」(佐藤昌康・小川尚編) 朝倉書店, p. 211-225
- 2) 二ノ宮裕三 (1997) 味の神経情報「最新味覚の科学」(佐藤昌康・小川尚編) 朝倉書店, p. 137-147
- 3) M. Naim & B. J. Striem (1998) Cellular signal transduction of sweetener-induced taste, *Adv. Food Nutr. Res.*, **42**, 211-243
- 4) 二ノ宮裕三, 井元敏明, 日地康武 (1993) 味覚器—味覚における甘味受容機構研究の新しい展開, 生体の科学, **44**, 365-373
- 5) B. Lindemann (1996) Taste reception, *Physiol. Rev.*, **76**, 719-766
- 6) S. C. Kinnamon & R. F. Margolskee (1996) Mechanisms of taste transduction, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **6**, 506-513
- 7) R. E. Stewart, J. A. DeSimone & D. L. Hill (1997) New perspectives in gustatory physiology: transduction, development, and plasticity, *Am. J. Physiol.*, C1-C26
- 8) 中島清人, 勝川秀夫, 二ノ宮裕三 (1998) 味覚の受容・情報変換機構 I, 日調科誌, **31**, 314-320
- 9) Y. Ninomiya, K. Nakashima, A. Fukuda, H. Nishino, T. Sugimura, A. Hino, V. Danilova & G. Hellekant. Responses to umami substances in taste bud cells innervated by the chorda tympani and glossopharyngeal nerves. *J. Nutr.* (in press)