

わかりはじめた味覚の分子メカニズム

1. はじめに

ヒトを含めて動物が感じる味を研究の対象とするとき、甘味、苦味、塩味、酸味そしてうま味の5つの味は基本味として、辛味や渋味などその他の味とは別に扱われる。刺激の受容と伝達という観点から、基本味は味覚受容器である味蕾で受容され味神経を介して脳の味覚野に伝達される味覚として一般体性感覚と区別されるが、その他の味は味覚の他に口腔内に生じる痛覚、温覚、触覚などの体性感覚の要素を多く含んでいる。基本味が基本と称されるのは、光の3原色のように、その組合せによってすべての味を作り出すことが可能であるという考え方に基づいている。これは私たちが感じる味の感覚に基づいて提案された考え方であり、分子的な基盤が不明のまま受け入れられてきた。しかし、最近、分子生物学的研究の進展によって、味が受容される分子機構が明らかにされ始めた。

2. 味蕾：味の受容と伝達を担う構造

味の受容機構の前に、まず、味蕾についてご紹介したい。味蕾は、30~70個の細胞の集合体で、舌、軟口蓋、咽頭の上皮に存在する。口腔側には味孔という開口部があり、呈味物質はここから味細胞に達する。味蕾には様々な細胞が含まれているが、紡錘形で味孔に達している細胞の中に味刺激の受容を担当する味細胞が含まれている。味蕾は総数の約 $2/3$ 程度が舌に存在しており、舌では、先端側に散在する茸状乳頭、基部側の有郭乳頭そして側部の葉状乳頭という3つの乳頭に味蕾が局在している。舌の先端側の味蕾には鼓索神経、基部側の味蕾には舌咽神経という脳神経が連絡しており、味細胞で受容された味覚情報はこれらの味神経を介して脳に伝達される。図1に、マウスの舌と味蕾を图示している。有郭乳頭

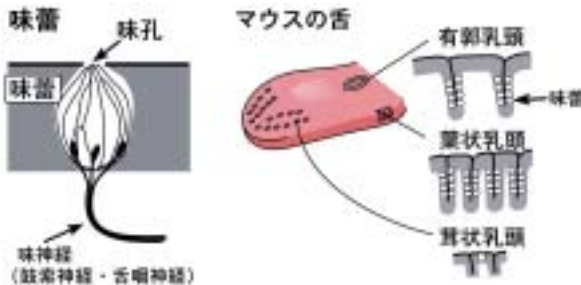


図1 味蕾の構造および舌の乳頭

は、周囲に円形の溝を持つ乳頭で、この溝に多くの味蕾が並んでいる。マウスの場合には有郭乳頭は舌の基部に1つあるが、ヒトでは10個程度がV字形に並んでいる。葉状乳頭でも味蕾は溝に分布している。一方、茸状乳頭ではその頭頂部に味蕾がある。茸状乳頭に含まれる味蕾の数は、マウスの場合にはそれぞれの乳頭に1つずつであるが、ヒトの場合は1～4個程度で、味蕾を持たない場合もある。ヒトとマウスでは乳頭と味蕾の分布にこのような違いが認められるが、味蕾の構造と味の受容・伝達の機構は基本的に共通であると考えられる。

3. 味の受容機構（甘味・うま味・苦味）

味受容機構を明らかにするために、今日まで様々な解析が試みられてきた。甘味については、タンパク質分解酵素プロナーゼEを舌表面に作用させることで味覚感受性が低下することから、甘味受容には味細胞の細胞膜に存在する受容体タンパク質が関与することが示唆されていた¹⁾。しかし、甘味との関係が最初に明らかになった分子は受容体ではなく受容体と共役するGタンパク質gustducinであった。Gタンパク質は遺伝子ファミリーを形成しており、この遺伝子ファミリーに属する分子は、受容体を含む他の遺伝子ファミリーの場合と比較して、特に良く保存されたアミノ酸配列を含んでいることが知られていた。この点に着目した研究者らは、その保存された配列に対するPCRプライマーを設計し、RT-PCRによって、まず、Gタンパク質のクローニングを試みた。その結果、1992年に味蕾を含む組織から新規のGタンパク質をコードする遺伝子がクローニングされgustducinと命名された²⁾。このgustducin遺伝子は味蕾で強く発現しており、gustducin遺伝子が破壊されたノックアウトマウスでは甘味だけでなく苦味の感受性も低下することが示された。これが、ほ乳類において、味覚感受性に関与する遺伝子が明らかにされた最初の報告で、1996年のことである³⁾。

一方、受容体に関しては、嗅覚受容体に保存されているアミノ酸配列に着目してRT-PCRが行われ、1992年のgustducinの発見にわずかに遅れて1993年に舌上皮に発現する新規のGタンパク質共役型受容体をコードする遺伝子がクローニングされた⁴⁾。しかし、この受容体と味覚との関係は明らかにされなかった。この報告に続き、1999年になって、その後の甘味受容体の発見に結びつく2つの新しい受容体遺伝子、T1r1、T1r2（当初はTR1、TR2として報告された）のクローニングが報告された⁵⁾。これらの受容体は、単一の味細胞で発現する遺伝子のライブラリーを作製して、その中から味蕾で強く発現する遺伝子を選別するという方法でクローニングされた。T1r1は茸状乳頭に、T1r2は葉状乳頭と茸状乳頭に特に強く発現しており、それぞれ味蕾を構成する一部の細胞でだけ発現することが示された。クローニングされた当初、これらの受容体がどのような味の受容体であるかは明らかではなかったが、相互に高い相同性を示すことから、新しい遺伝子ファミリー（T1rファミリー）に分類された。また、マウスのゲノムサザン解析からこの

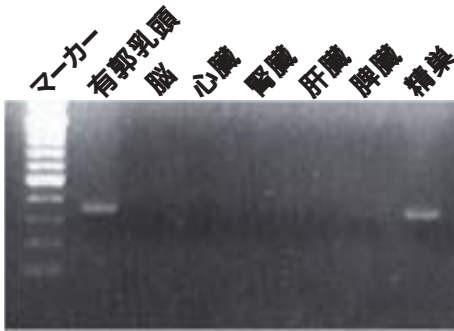


図2 T1r3遺伝子の発現 (RT-PCR)
矢尻がT1r3のバンドを示す。

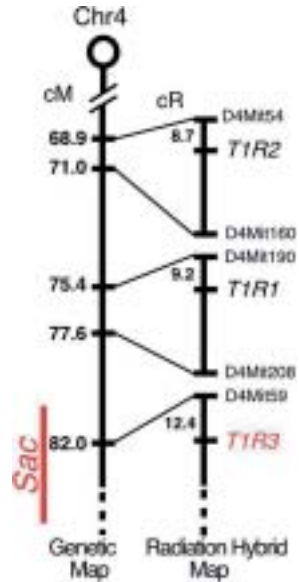


図3 T1r3遺伝子の染色体マッピング
T1r3はSac遺伝子座に位置していた

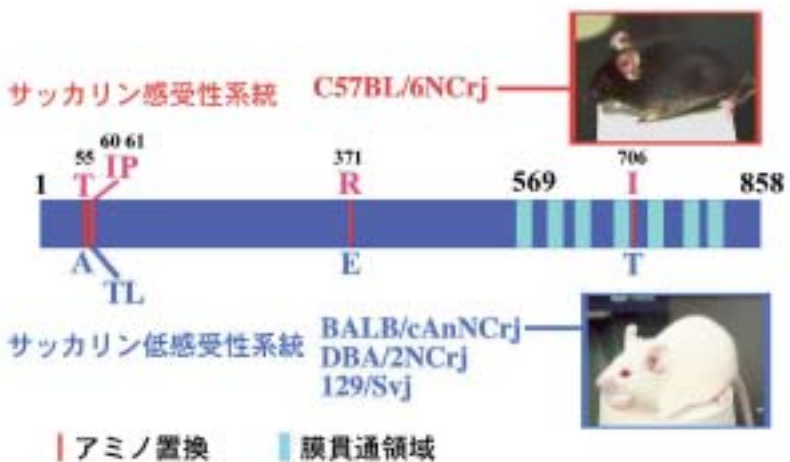


図4 サッカリン低感受性マウス系におけるT1r3のアミノ酸置換

T1rファミリーはT1r1, T1r2の2つのメンバーだけから構成される可能性が高いと予想された。一方、実験マウスには多くの系統があるが、このマウス系統間には甘味や苦味に対する感受性に差があることが知られており、それらの感受性を支配する遺伝子座が染色体上にマップされていた。そこで、機能を推定するために、T1r1とT1r2についても染色体上の位置の解析がただちに行われ、第4染色体の遠位端にある甘味の感受性を支配する*Sac*遺伝子座の近傍に位置していることが明らかにされた⁶⁾。しかし、これらの遺伝子の位置は*Sac*遺伝子座とは重なっていなかった。

筆者らは他の受容体は多くのメンバーからなるファミリーを形成することが多いこと、T1rファミリーが*Sac*遺伝子座の近傍にマップされることから、*Sac*遺伝子座にはT1rファミリーに属する別の受容体が存在し、甘味受容体として機能しているのではないかと考え、遺伝子の探索を進めた。T1rファミリーで保存されたアミノ酸配列に基づきPCRプライマーを作製してRT-PCRを行った結果、有郭乳頭から新規の受容体をコードする遺伝子のクローニングに成功した⁷⁾。この遺伝子はT1r1, T1r2と高い相同性を持つことからT1rファミリーに属する受容体をコードしていることが明らかになり、T1r3と命名された。T1r3は、精巢での発現は認められるものの、味蕾を含む組織に特異的に発現していた(図2)。また、他のT1rファミリーの受容体と同様に、味蕾の一部の細胞にのみT1r3の発現が認められた。ただし、有郭・葉状・茸状の乳頭間で発現強度が大きく異なっているT1r1, T1r2とは異なり、T1r3はすべての乳頭の味蕾で強い発現が認められた。さらに、1) マウスの第4染色体の*Sac*遺伝子座にマップされること(図3)、2) 甘味感受性を支配する*Sac*遺伝子座に関する変異体マウス系統(サッカリン低感受性マウス系統)には共通したアミノ酸置換(Thr55Ala, Ile60Thr, Pro61Leu, Arg371Glu, Ile706Thr)が認められることから(図4)、T1r3が*Sac*遺伝子座にコードされる甘味受容体遺伝子であることが強く示唆された。

この2001年のT1r3遺伝子のクローニングは、ほ乳類の甘味受容体が発見された最初の例となったが、この時点で味覚受容体遺伝子のクローニング競争は激化しており、この年には我々の他に、世界で5つのグループがほぼ同時にT1r3遺伝子を報告することになった^{8,9,10,11,12)}。他のグループは、ゲノムデータベースの検索によって*Sac*遺伝子座付近に存在するGタンパク質共役型の受容体遺伝子を見出すという方法によって、T1r3を発見していた。さらに、サッカリン低感受性マウス(129/Sv)に感受性タイプ(C57BL/6)のT1r3遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが作製され、このマウスの甘味感受性がサッカリン感受性マウス(C57BL/6)とほぼ同じ程度まで回復することが示され、T1r3が甘味受容体として機能することが証明された¹¹⁾。また、培養細胞にラットの受容体遺伝子を強制発現させて味応答を測定したところ、T1r3とT1r2を共発現させたときにだけ甘味応答がみられることが明らかになり、T1r3は単独では甘味受容体として機能せず、

表1 味覚受容体T1rファミリーのまとめ

遺伝子	遺伝子発現強度		(複合体の形成) 味覚受容体としての機能
	茸状乳頭	有郭乳頭	
T1r1	+++	+	 アミノ酸・うま味受容体 甘味受容体
T1r2	+	+++	
T1r3	+++	+++	

T1r2とヘテロ複合体を形成して甘味受容体として機能することが示された¹¹⁾。また、興味深いことに、T1r3はT1r1とヘテロ複合体を形成すると多くのアミノ酸に対して応答するアミノ酸受容体として機能することが示された¹³⁾。さらに、ヒトのT1r3とT1r1のヘテロ複合体は、アミノ酸のうち、うま味物質であるL-グルタミン酸に特に高い応答がみられ他のアミノ酸には殆ど応答しないことが明らかにされ、うま味受容体として機能していることが示されている¹⁴⁾。表1には、T1rファミリーの「各乳頭における発現強度」と「複合体の形成と味受容体としての機能」についてまとめている。

一方、苦味受容体は、2001年の甘味受容体T1r3遺伝子のクローニングよりわずかに早く、2000年にクローニングされていた¹⁵⁾。この苦味受容体は、まず、ヒトのプロピルチオウラシル (PROP) の苦味に対する感受性に関する遺伝子座の解析に基づいてヒトの第5染色体のゲノム配列の解析を行って見いだされた。この受容体も遺伝子ファミリーを形成していたが、先に発見されたT1r1, T1r2が長い膜外領域を持っているのに対して、この受容体の膜外領域は短く、別のファミリーとして新たにT2rと命名された。(この時、当初TR1, TR2と呼ばれていた遺伝子がT1r1, T1r2という名称に変更された。) T1rファミリーに比べて、T2rファミリーを形成する受容体の総数は多く、ヒトでは40~80個と推定された。また、T2rファミリーは、第5染色体の他に、第7染色体と第12染色体にT2r遺伝子クラスターが見いだされた。

一方、マウスの系統間の味覚感受性の差に基づく行動学的解析からは、シクロヘキシミド (Cyx), キニーネ (Qui), スクロースオクタアセテート (Soa), ルフィノースアセテート (Rua), カッパーギリシネイト (Glb) の苦味に対する感受性は、それぞれ単一遺伝子支配を受けていることが示されていた。さらに、これらの苦味感受性を支配する遺伝子は、唾液中のプロリンリッチタンパク質の発現を支配する第6染色体遠位端のPrp遺伝子座と強い遺伝子連鎖を示すことから、このPrp遺伝子座近傍に苦味感受性を支配する遺伝子がクラスターを形成していることが示唆されていた。ヒトのT2rファミリーで見いだされた遺伝子クラスターのう

ち第12染色体のクラスターは9つのT_{2r}受容体に加えて*Prp*遺伝子を含んでいた。さらに、この領域のマウスのシンテニー領域（種をこえたゲノム間で相同な領域）は、マウス第6染色体の遠位端近傍の苦味感受性遺伝子の存在が予想されていた領域であり、これらの結果からT_{2r}ファミリーが苦味受容体であることが強く示唆された。マウスからもT_{2r}遺伝子のクローニングが進められ、培養細胞に強制発現させて味覚応答を測定する実験系によって第6染色体に位置するmT_{2r5}がC_{yx}を受容する苦味受容体であることが証明された¹⁶⁾。さらに、この他のT_{2r}遺伝子についてC_{yx}, PROP, Qui, Soaなど様々な苦味物質に対する受容能の解析が進められた結果、T_{2r}に属する受容体はそれぞれ特定の苦味物質に対する受容能を持つことが明らかになった。この結果は、これらの苦味物質に対する感受性がそれぞれ単一の遺伝子支配を受けているという知見と一致していた。

一方、T_{2r}遺伝子の発現解析から、T_{2r}は味蕾を構成する細胞の一部のみで発現するが、各味細胞はそれぞれ一つのT_{2r}を発現するのではなく複数のT_{2r}受容体を同時に発現していることが明らかにされた。この結果は、苦味を受容する味細胞がさまざまな苦味物質に対して応答する可能性を示唆していた。しかし、ラットの味蕾にカルシウム濃度指示薬を取り込ませて、カルシウム濃度上昇によって検出される味覚応答を測定した結果は、味細胞がそれぞれ特定の苦味物質にだけ応答することを示していた¹⁷⁾。このように、一つの味細胞に多くの苦味受容体が発現しているという発現解析と、味細胞が特定の苦味物質にだけ応答するという応答解析の間には未解決の問題が残されたままである。

味覚受容体の解析が精力的に進められているが、1) 受容体に続く細胞内の情報の伝達に参与する分子、2) 各味細胞が受容する味の種類など、味の受容機構には依然として不明な点が多く残されている。筆者らはGタンパク質gustducinとT_{1r}受容体との関係を中心に解析を進めてきた。これらの遺伝子について、これまでの有郭乳頭における発現解析から明らかにされていたことは次のように限られていた。1) T_{1r3}とT_{1r2}は同じ細胞で発現しており、この細胞は甘味を受容する細胞と考えられる。2) 甘味受容体T_{1r3}・T_{1r2}と苦味受容体T_{2r}はそれぞれ別の細胞で発現しており、甘味を受容する細胞と苦味を受容する細胞は別であると考えられる。3) T_{1r1}は有郭乳頭ではほとんど発現しておらず、有郭乳頭には、うま味受容体であるT_{1r3}とT_{1r1}の複合体を発現する細胞はほとんどない。4) Gタンパク質gustducinを発現する細胞は苦味受容体T_{2r}を発現しているが、甘味受容体は発現していないことから、gustducinは苦味情報の伝達に参与すると考えられる。

しかし、3)については、「味覚の神経応答の解析から、有郭乳頭でもうま味が受容されることが示される。」、また、4)については、「gustducin遺伝子を破壊したノックアウトマウスでは苦味だけでなく甘味の感受性も低下する。」など、説明しきれない問題が生じていた。そこで、これらの問題を解決するために、遺伝子発現解析の検出感度を上げると同時に、これまでおろそかにされていた茸状乳

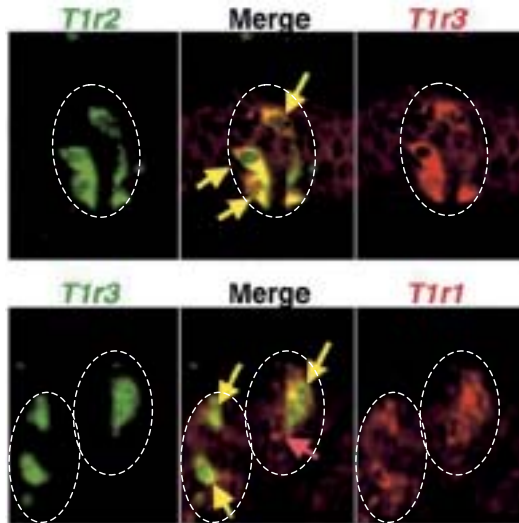


図5 マウスの有郭乳頭におけるT1rファミリーの発現
 (2重蛍光in situ ハイブリダイゼーションによる検出)
 赤と緑のシグナルが重なると黄色のシグナルとして確認される。(上段) T1r3とT1r2の両方を発現する細胞が認められる。この受容体の組合せは甘味受容体を形成する。(下段) T1r3とT1r2の両方を発現する細胞が認められる。この受容体の組合せはうま味受容体を形成する。破線は味蕾の輪郭を示す

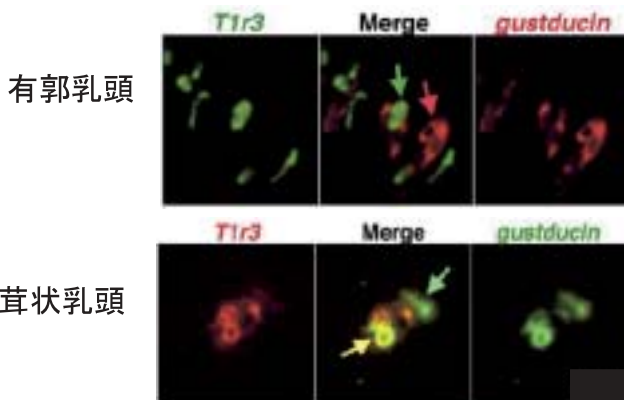


図6 gustducinとT1r3遺伝子の発現の比較
 有郭乳頭では、T1r3を発現する細胞のうちgustducinを発現する細胞の割合は12%にすぎないが、茸状乳頭ではT1r3を発現する細胞の76%がgustducinを発現していた。

頭での解析を行った¹⁸⁾。その結果、まず、T1r1の発現が有郭乳頭でも検出された。この発現はT1r3を発現する細胞でも確認されることから、有郭乳頭でのうま味受容体T1r3・T1r1の発現が示された(図5)。また、gustducin遺伝子の発現は、有郭乳頭では主に苦味受容体T2rと重なり甘味受容体T1r3・T1r2とは殆ど重ならなかったが、茸状乳頭では大部分が甘味受容体と重なることが明らかになった(図6)。この結果は、gustducin遺伝子のノックアウトマウスにおける苦味と甘味の味覚応答の低下は、有郭乳頭における苦味受容と、茸状乳頭における甘味受容の低下によって説明できることが示された。これらの解析によって明らかになったT1r受容体とgustducin遺伝子の発現の関係は、図7のベン図に示している。それぞれの遺伝子を示す範囲はそれぞれの遺伝子を発現する細胞の数を反映しており、重なる領域はそれぞれの遺伝子を共発現する細胞の数を表している。この結果から、T1r3とT1r2を共発現しており甘味を受容すると予想される細胞は、有郭乳頭ではその大部分が、また、茸状乳頭ではその約半数がT1r1を共発現しており、甘味と同時にうま味を受容する可能性があることが示唆されている。ただし、有郭乳頭におけるT1r1の発現はT1r2と比較して弱く、これらの細胞の主たる機能は甘味の受容であると予想される。

T1rおよびT2rという味覚受容体の発見は、近年のゲノム解析の進展と分子生物学的手法に負うところが大きい。その基礎となっているのはマウスの遺伝学であり、マウスの味覚感受性の行動学的解析であった。最近、T1r3遺伝子のノックアウトマウスについて2つの論文が発表された^{19, 20)}。これらの論文でもノックアウトマウスは、まず味覚感受性が行動学的手法によって解析され、それに加えて味神経の味覚応答解析が行われている。一方の論文では、T1r3ノックアウトマウス

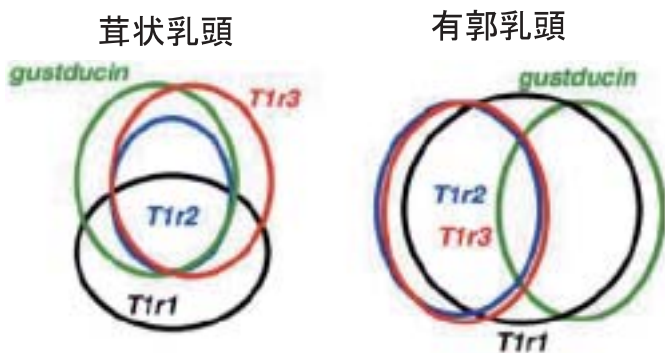


図7 T1rファミリーとgustducinの発現の相互関係

では甘味応答が大きく低下し、うま味応答についても一部の低下が見られると報告された。これは、T1r3の甘味およびうま味の受容における機能を証明すると同時に未知の受容体が存在することを示唆していた。しかし、もう一方の論文では、ノックアウトマウスでは甘味とうま味の応答がともにほぼ完全に消失すると報告されている。この結果の差は、これら2つの論文の遺伝子ノックアウトの手法の差が原因である可能性もあるが、それ以上にマウスの行動学的解析と味覚の神経応答の解析の技術的な差を反映しているのではないかと予想される。味覚に関する遺伝子の研究は、単に分子の解析や組織・細胞の形態の観察にとどまらず、動物個体の行動学的解析を必要とするところに研究の難しさがあるといえる。

4. 飽食ホルモンレプチンによる味細胞の甘味感受性の調節

疲れたときには、甘い物やすっぱい物がおいしく感じられるなど、私たちは、体調の変化に応じて嗜好性や味覚の感受性が変化していることを経験的に知っているのではないだろうか。これは生体の生理状態を反映する調節作用の存在を示している。このような調節作用については、ラットにリジン欠乏食を与え続けるとリジンを好んで食べるようになるといったモデル系を使って、中枢神経系(脳)を介した調節機構について解析されてきた。しかし、最近、飽食ホルモンであるレプチンが味蕾において甘味の受容を選択的に抑制することが明らかにされ、中枢神経系ばかりでなく味覚情報の入り口である味の受容の段階でも生理状態を反映した味覚感受性の調節が行われていることが示された。

レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで、間脳の視床下部に作用して、摂食を抑制すると同時にエネルギー代謝を亢進することによって体重の増加を制御していることが知られている。このレプチンの受容体に変異を持つマウス(*db/db*)では脂肪細胞からのレプチンの情報を受け取ることができず、高度の肥満となる。九州大学を中心とするグループは、まず、この変異体マウス(*db/db*)では、味覚神経の応答のうち甘味に対する応答だけが增大していることを明らかにした。これは、レプチンが甘味を受容する味細胞の感受性を調節している可能性を示していた。さらに、正常マウスの腹腔内にレプチンを投与すると甘味に対する神経応答が選択的に抑制されること(図8)、マウスから単離した味細胞はレプチンによって興奮性が低くなることが明らかになった。筆者らもこの解析に参加し、マウスの舌の上皮では、味蕾を含む領域にだけレプチン受容体の強い発現が認められることを明らかにした(図9)。このようにして、レプチンが甘味を受容する味細胞に直接作用して甘味感受性を抑制していることが明らかにされた²¹⁾。2000年のこの発表は、味細胞に生理状態を反映する感受性の調節機構が存在することが示された最初の例となった。このような味細胞における調節機構の解析は始まったばかりであるが、今後、さらに研究が進み、生理状態と味覚の関係が解明されると期待される。

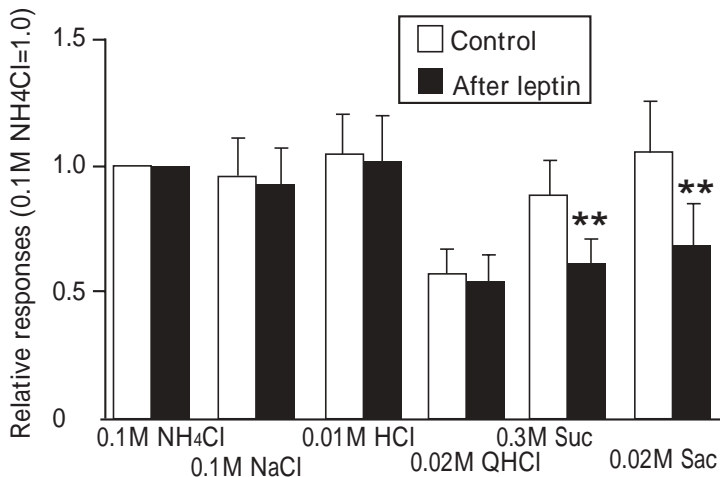


図8 味神経の応答に対するレプチンの効果

C57BL/6マウスの腹腔にレプチン (100ng/g of b.w.) を投与する前 (Control) と投与した後 (After leptin) の鼓索神経 (舌先端に連絡する味覚神経) の味刺激に対する応答を測定した。NH₄Clに対する応答を1.0として比較している。塩味 (NaCl), 酸味 (HCl), 苦味 (QHCl, 塩酸キニーネ), 甘味 (Suc, ショ糖; Sac, サッカリン) に対する応答を比較した

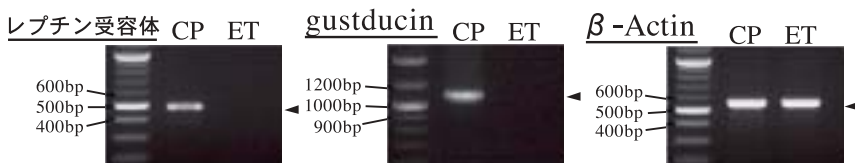


図9 舌上皮におけるレプチン受容体の発現 (RT-PCR)

舌上皮の味蕾を含む領域 (CP: 有郭乳頭) と味蕾を含まない領域 (ET) についてRT-PCRによって遺伝子発現を検出した。レプチン受容体とgustducinは味蕾を含む領域 (CP) にだけ発現していた。ポジティブコントロールの β -Actinは、味蕾を含まない領域にも検出されている

5. 味細胞の分化

近年、味覚障害の増加が問題となっているが、この味覚異常の代表的な原因の一つとして、味蕾の異常があげられている。ヒトを含む哺乳類の味蕾を構成する細胞は、生涯を通して、平均して約10日の周期で常に新しい細胞に置き換わっていることが知られている^{22, 23)}。マウスを用いた解析から味蕾の細胞は味蕾の周囲の上皮細胞と同じ細胞に由来していることが明らかにされており²⁴⁾、これは、味

を受容する能力を持たない味蕾周囲の上皮細胞が増殖して味蕾に細胞を供給していることを示している。これらの細胞は味蕾に入って味を受容する味細胞へと分化するが、この分化過程で、味細胞は味を受容して興奮し、その情報を味神経に伝達するという神経細胞としての性質を獲得する。また、手術によって味神経を切断すると味蕾構造が約10日で消失することから、味蕾の維持には味神経が必要であることが知られている。

このように、味を受容する細胞は味神経に依存しながら絶えず新しい細胞に置き換えられており、今日、味を感じた細胞と2週間後に味を感じる細胞はまるで違う細胞であるということになる。しかし、私たちは同じ食べ物であれば基本的にはいつも同じように味を感じている。これは味蕾の中で様々な味を感じる味細胞が、常にバランスよく分化し、さらに味神経との正常な連絡を形成するからである。味覚異常の原因の一つは、この味蕾を構成する味細胞の分化の異常である。しかし、味細胞の分化の分子機構はこれまでほとんど解析されていなかった。唯一、明らかにされていたことは、味蕾から分泌されるBDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor; 脳由来神経栄養因子) が味神経で発現するBDNFの受容体trkB (Neurotrophin Receptor Tyrosine Kinases B; 受容体型チロシンリン酸化酵素B) に作用して、味神経の生存を助けているということであった²⁵⁾。BDNF遺伝子のノックアウトマウスでは、味蕾からのBDNFの分泌が失われてしまうので、味蕾構造を維持するために必要な味神経が生存することができなくなる。その結果として、味蕾も消失してしまう。しかし、1) 神経に由来する味蕾維持に必要な因子、2) 味蕾への細胞の供給に必要な細胞増殖に関与する因子、3) 味蕾の細胞の分化の分子機構などはまったく明らかになっていなかった。

筆者らは、細胞増殖と細胞分化という観点から、味蕾の維持機構の解析を進めてきた。まず、動物の個体発生において細胞の増殖や分化に関与していることが知られている様々な分子について、味蕾周辺での発現の解析を行った。その結果、味蕾の基底部の細胞で分泌性の誘導因子であるSonic hedgehog (Shh) が発現し、その周囲ではShhの受容体であるPatched1 (Ptc) が発現していることが明らかとなった²⁶⁾ (図10)。このPtcを発現する領域は、味蕾への細胞供給を担う細胞増殖が行われるとされている領域と重なっていた。ShhからPtcへのシグナルは、神経細胞の増殖や分化に重要な役割を果たしており、Ptcの発現はShhによって誘導されることが知られている。さらに、手術によって味神経を切断して味蕾構造の消失を誘導すると、神経切断後の数時間以内にShhの発現が消失し、続いてPtcの発現が消失した。この段階では、味蕾の構造は残っており、味覚受容体などの発現も検出された。味神経切断後にShhとPtcの発現がこのように急速に失われることは、神経切断後に起こる味蕾への細胞の供給の停止と関連すると予想された。一方、味細胞が上皮細胞に由来していながら神経の性質を持つ細胞に分化することから、神経細胞の分化に関与する遺伝子発現調節因子(転写因子)の解析を進めた。

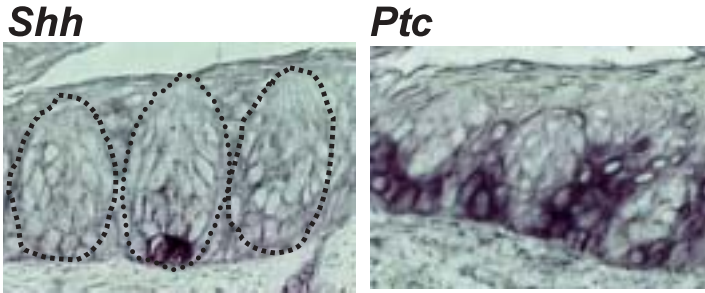


図10 マウスの有郭乳頭の味蕾におけるShhとPtcの発現

Mash1

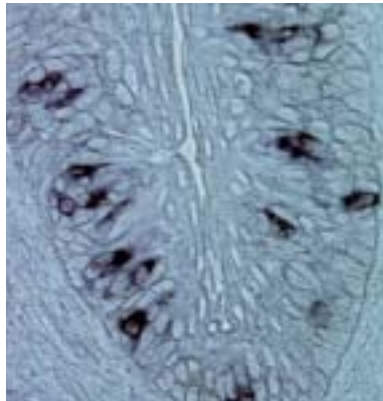


図11 マウスの有郭乳頭におけるMash1の発現

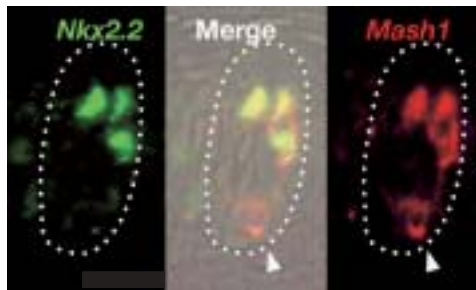


図12 Mash1とNkx2.2の共発現（マウス有郭乳頭）
Mash1を発現する細胞のうち、味蕾内に長く伸長した細胞にはNkx2.2の発現が認められた。基底部の丸い細胞ではMash1を発現しNkx2.2を発現しない細胞が認められた（矢尻）。

その結果、神経細胞の分化の初期段階に重要な役割をもつ転写因子Mash1が味蕾の中で発現していることが明らかになった²⁷⁾(図11)。また、マウスの有郭乳頭にある味蕾は胎児期ではなく生後に形成されることが知られているが、この味蕾が形成される過程では、Mash1は味覚受容体など味の受容に関係する遺伝子よりも先に発現することが明らかになった。さらに、gustducinを発現する細胞では、嗅覚の神経細胞の分化の過程でMash1の発現に続いて発現する転写因子NeuroDが発現することが報告され²⁸⁾、神経細胞で見られる転写因子の段階的発現が味蕾にも見られることが明らかになった。また、Mash1を発現している細胞ではShhによって発現が誘導されることが知られている転写因子Nkx2.2が発現しており(図12)、Shhのシグナルが味細胞への分化にも影響している可能性が示された²⁹⁾。このように、分化増殖の誘導因子やさまざまな転写因子についての解析が進んできた。しかし、これらの因子が実際に味蕾の細胞の増殖や分化に影響することは直接的には証明されておらず、培養系などを利用した実証的な解析手法の開発が必要となっている。

6. おわりに

この数年の間に味覚の分子機構の解析が進み、味覚受容体が明らかにされた。この間に大変な進歩をしたということが出来るが、現在では、その知見を利用してヒトの味覚受容体を培養細胞で発現させて新規の呈味物質や味覚修飾物質を探索する試みが行われるようになり、新たな競争の時代に入った感がある。生理状態を反映した味覚の調節機構については、解析は始まったばかりであるが、味覚機能をヒトの健康な生活に役立てるために重要な情報が数多く眠っていると期待される。一方、味細胞の分化の解析が進めば、味覚異常の原因解明や治療法の開発に役立つことが期待されればかりでなく、味細胞の培養が可能になる可能性がある。もし、その延長線に、様々な生理状態を反映する調節機構を備えた培養味細胞があるなら、私たちの味覚に対する理解を深めるために大いに役立つであろう。

(食品機能部味覚機能研究室 三浦 裕仁)

参考文献

- 1) Hiji, Y.: Selective elimination of taste responses to sugars by proteolytic enzymes. *Nature*, 256, 427-429 (1975)
- 2) McLaughlin, S.K., McKinnon, P.J. and Margolskee, R.F.: Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature*, 357, 563-569 (1992)

- 3) Wong, G.T., Gannon, K.S. and Margolskee, R.F.: Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*, **381**, 796-800 (1996)
- 4) Abe, K., Kusakabe, Y., Tanemura, K., Emori, Y. and Arai, S.: Multiple genes for G protein-coupled receptors and their expression in lingual epithelia. *FEBS Lett.*, **316**, 253-256 (1993)
- 5) Hoon, M.A., Adler, E., Lindemeier, J., Battey, J.F., Ryba, N.J. and Zuker, C.S.: Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell*, **96**, 541-551 (1999)
- 6) Li, X., Inoue, M., Reed, D.R., Huque, T., Puchalski, R.B., Tordoff, M.G., Ninomiya, Y., Beauchamp, G.K. and Bachmanov, A.A.: High-resolution genetic mapping of the saccharin preference locus (**Sac**) and the putative sweet taste receptor (**T1R1**) gene (**Gpr70**) to mouse distal chromosome 4. *Mamm. Genome*, **12**, 13-16 (2001)
- 7) Kitagawa, M., Kusakabe, Y., Miura, H., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **283**, 236-242 (2001)
- 8) Montmayeur, J.P., Liberles, S.D., Matsunami, H. and Buck, L.B.: A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat. Neurosci.*, **4**, 492-498 (2001)
- 9) Max, M., Shanker, Y.G., Huang, L., Rong, M., Liu, Z., Campagne, F., Weinstein, H., Damak, S. and Margolskee, R.F.: *Tas1r3*, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus **Sac**. *Nat. Genet.*, **28**, 58-63 (2001)
- 10) Sainz, E., Korley, J.N., Battey, J.F. and Sullivan, S.L.: Identification of a novel member of the T1R family of putative taste receptors. *J Neurochem*, **77**, 896-903 (2001)
- 11) Nelson, G., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N.J. and Zuker, C.S.: Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, **106**, 381-390 (2001)
- 12) Bachmanov, A.A., Li, X., Reed, D.R., Ohmen, J.D., Li, S., Chen, Z., Tordoff, M.G., de Jong, P.J., Wu, C., West, D.B., Chatterjee, A., Ross, D.A. and Beauchamp, G.K.: Positional cloning of the mouse saccharin preference (**Sac**) locus. *Chem. Senses*, **26**, 925-933 (2001)
- 13) Nelson, G., Chandrashekar, J., Hoon, M.A., Feng, L., Zhao, G., Ryba, N.J. and Zuker, C.S.: An amino-acid taste receptor. *Nature*, **416**, 199-202 (2002)
- 14) Li, X., Staszewski, L., Xu, H., Durick, K., Zoller, M. and Adler, E.: Human receptors for sweet and umami taste. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 4692-4696 (2002)

- 15) Adler, E., Hoon, M.A., Mueller, K.L., Chandrashekar, J., Ryba, N.J.P. and Zuker, C.S.: Novel Family of Mammalian Taste Receptors. *Cell*, **100**, 693-702 (2000)
- 16) Chandrashekar, J., Mueller, K.L., Hoon, M.A., Adler, E., Feng L., Guo, W., Zuker, C.S. and Ryba, N.J.P.: T2rs Function as Bitter Taste Receptors.: *Cell*, **100**, 703-711, (2000)
- 17) Caicedo, A. and Roper, S.D.: Taste Receptor Cells That Discriminate Between Bitter Stimuli. *Science*, **291**, 1557-1760 (2001)
- 18) Kim, M.-R., Kusakabe, Y., Miura, H., Shindo, Y., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Regional expression pattern of taste receptors and gustducin in the mouse tongue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **312**, 500-506 (2003)
- 19) Damak, S., Rong, M., Yasumatsu, K., Kokrashvili, Z., Varadarajan, V., Zou, S., Jiang, P., Ninomiya, Y. and Margolskee, R.F.: Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science*, **301**, 850-853 (2003)
- 20) Zhao, G.Q., Zhang, Y., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Erlenbach, I., Ryba, N.J. and Zuker, C.S.: The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*, **115**, 255-266 (2003)
- 21) Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K., Miura, H. and Ninomiya, Y.: Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 11044-11049 (2000)
- 22) Beidler, L.M. and Smallman, R.L.: Renewal of cells within taste buds. *J. Cell. Biol.*, **27**, 263-272 (1965)
- 23) Farbman, A.I.: Renewal of taste bud cells in rat circumvallate papillae. *Cell Tissue. Kinet.*, **13**, 349-357 (1980)
- 24) Stone, L.M., Finger, T.E., Tam, P.P. and Tan, S.S.: Taste receptor cells arise from local epithelium, not neurogenic ectoderm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 1916-1920 (1995)
- 25) Nosrat, C.A., Blomlof, J., ElShamy, W.M., Ernfors, P. and Olson, L.: Lingual deficits in BDNF and NT3 mutant mice leading to gustatory and somatosensory disturbances, respectively. *Development* **124**, 1333-1342 (1997)
- 26) Miura, H., Kusakabe, Y., Sugiyama, C., Kawamatsu, M., Ninomiya, Y., Motoyama, J. and Hino, A.: Shh and Ptc are associated with taste bud maintenance in the adult mouse. *Mech. Dev.*, **106**, 143-145 (2001)
- 27) Kusakabe, Y., Miura, H., Hashimoto, R., Sugiyama, C., Ninomiya, Y. and Hino, A.: The neural differentiation gene Mash-1 has a distinct pattern of expression from the taste reception-related genes gustducin and T1R2 in the taste buds. *Chem. Senses*, **27**, 445-451 (2002)

- 28) Suzuki, Y., Takeda, M. and Obara, N.: Expression of NeuroD in the mouse taste buds. *Cell. Tissue. Res.*, **307**, 423-428 (2002)
- 29) Miura, H., Kusakabe, Y., Kato, H., Miura-Ohnuma, J., Tagami, M., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Co-expression pattern of Shh with Prox1 and that of Nkx2.2 with Mash1 in mouse taste bud. *Gene. Expr. Patterns.*, **3**, 427-430 (2003)