

様々な脊椎動物における味覚受容体と食性の関連の解明

戸田 安香 (明治大学 農学部)
yasuka.toda.320@gmail.com

味覚は、食物を摂食可能であるかを決定する上で重要な化学感覚である。本研究では、口腔内で味を感知するセンサー分子（味覚受容体）の機能を解析する新たな技術の開発に成功し、「おいしい味（嗜好味）」である旨味・甘味感覚が動物の食性と強く関連しながら進化してきたことを明らかにした。

はじめに

味は旨味、甘味、苦味、酸味、塩味の五基本味からなり、口腔中の味蕾にはそれぞれの味に対応した受容体タンパク質が存在する。そのうち嗜好味である旨味と甘味の受容はクラスCのGタンパク質共役型受容体（GPCR）であるT1Rファミリーが担っており、旨味受容体と甘味受容体はそれぞれT1R1とT1R3あるいはT1R2とT1R3のヘテロ二量体から構成される。

味覚受容体と味物質の相互作用を解析する手法として、細胞内カルシウムアッセイが広く用いられてきた。この評価系では、培養細胞に味覚受容体およびGタンパク質を強制発現させ、味物質添加時の受容体の活性化の強さを細胞内カルシウムイオン濃度の変化量として数値化する。細胞内カルシウムイオンの検出には、カルシウム感受性蛍光指示薬が広く用いられてきた。しかし、サンプル中にビタミン類やメイラード反応物質などの蛍光物質が含有される場合、この蛍光検出系を利用することができない。そのため、蛍光物質を含有するサンプルでも測定が可能な新規味覚評価系の開発が望まれていた。また、味覚受容体発現細胞では、味物質添加時にごくわずかにしか細胞内カルシウムイオン濃度が変化しないことから、検出感度の高い評価系の開発が求められていた。

1. 味覚受容体の新規機能解析技術の開発とおいしさに寄与する成分の同定

従来用いられてきた蛍光検出系の有する課題を解決するために、新たにカルシウム結合型発光タンパク質²⁾を用いた蛍光検出系を導入した（図1）。発光検出系では、検出の際に励起光の照射が不要なため、サンプル自体が蛍光特性を有する場合も影響を受けずに測定が可能である。また、蛍光検出系では培養細胞内に存在する弱い蛍光物質による干渉が生じるのに対し、発光検出系では事実上バックグラウンドがない状態での測定が可能のため、蛍光検出系に比べ高いシグナル/バックグラウンド比を実現することも可能である。

用いる発光タンパク質の種類を検討し、発

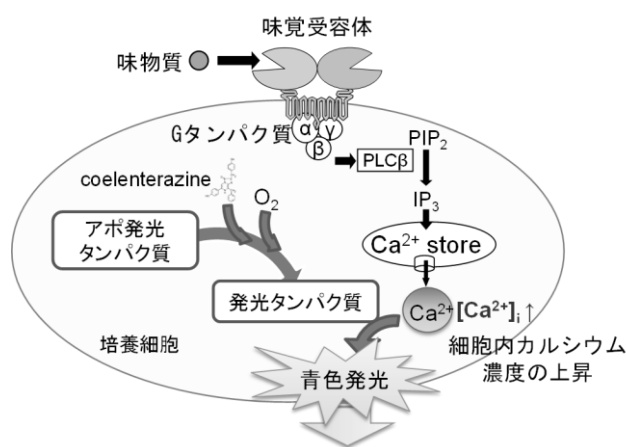


図1. 発光検出系を用いた味覚受容体の機能解析技術

光タンパク質をミトコンドリア内に局在化させる等の工夫を重ねた結果、味覚受容体の活性化の強さを発光値として検出することに成功した。新しく構築した発光検出系は、蛍光物質を含む食品由来サンプルの測定にも用いることができた³⁾。また、発光検出系では発光値の検出にスループットの高いマイクロプレートリーダーを用いることから、味覚修飾作用を有する食品成分の大規模スクリーニングにも役立つものとなった。さらに、世界でもほとんど例のない旨味受容体の高感度評価系構築に成功したことから⁴⁾、世界をリードした旨味受容体研究の推進が可能となった。

これまで旨味受容体の天然リガンドはアミノ酸とヌクレオチドしか知られていなかった⁵⁾。一方、開発した発光検出系を用いることで、醤油やトマト、チーズの主要香気成分の一つであるメチオナルが旨味受容体活性化能を有することを新たに発見した。さらに、受容体の変異体解析を行うことで、メチオナルが旨味受容体の活性を調節する分子機構を明らかにした⁶⁾。

2. 旨味受容体の機能と食物成分の関わりの解明

近年、様々な生物のゲノム配列が解読され、味覚受容体遺伝子と動物の食性に深い関わりがあることが分かってきた。しかし、これまでの研究は、肉食動物であるネコでは甘味受容体⁷⁾が、肉食から竹食に転向したパンダでは旨味受容体が偽遺伝子化している⁸⁾といった、遺伝子配列のみを解析したものがほとんどだった。そこで、様々な脊椎動物を対象に味覚受容体の機能を解析し、食性との関わりをより深く理解することを目指した。

2.1 鳥類における旨味受容体の糖受容能獲得

肉食恐竜を祖先とする鳥類は、甘味受容体が偽遺伝子化しており、甘味を感じないと考えられてきた。しかし、鳥類の中には花蜜を食するものが多く存在し、これらの鳥類がどのように花蜜の味を感知しているかは謎だった。そこで、Maude Baldwin 博士 (Max Planck 鳥類研究所) と共同研究を行い、花蜜を主食とするハチドリ (アマツバメ目) においては旨味受容体が糖受容体として機能していることを明らかにした⁹⁾ (図2)。この結果は、動物の食性に応じて旨味受容体が新たな機能を獲得した例を世界で初めて示したものだ。しかし、ハチドリは近縁種のアマツバメと分岐した後に旨味受容体の糖受容能を獲得しており、ハチドリ以外の鳥類が花蜜の味をどう検出しているかは不明だった。

そこで、現在生息する鳥類の約半数を占める鳴禽類 (スズメ亜目) を次なる研究対象とした。その結果、鳴禽類の共通祖先の旨味受容体

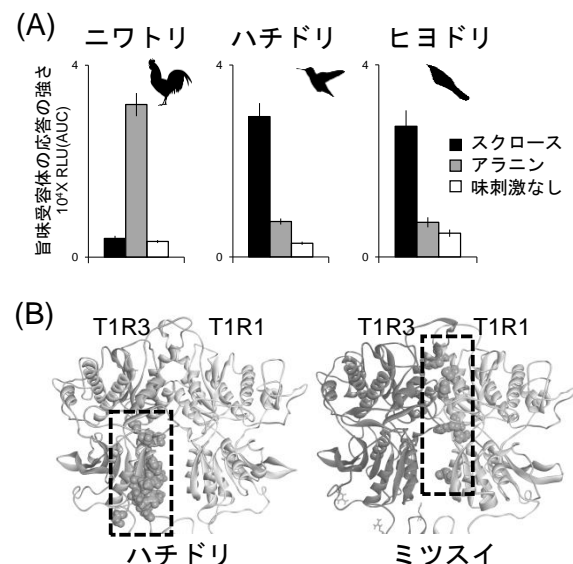


図2. 鳥類 T1R1/T1R3 における糖受容能獲得 (A) ハチドリやヒヨドリ (鳴禽類) の旨味受容体は糖に応答する。 (B) ハチドリでは T1R3 の細胞外領域、ミツスイ (鳴禽類) では T1R1 の細胞外領域に、糖受容能獲得に寄与したアミノ酸変異が同定された。

が、ハチドリとは異なる分子機構で糖受容能を獲得していたことを明らかにした（図2）。鳴禽類の共通祖先はオーストラリアに生息していたと考えられているが、現在は日本を含む全世界に分布している。本研究から、祖先の旨味受容体に生じた遺伝子変異によって、長距離移動（渡り）時や主食が不足する季節の重要な食糧源として花蜜を有効利用できるようになり、鳴禽類が鳥類最大勢力へと繁栄するのに貢献した可能性が示された¹⁰⁾。

2.2 ヒトにおけるグルタミン酸の旨味の起源解明

ヒトの旨味受容体は昆布の旨味成分であるグルタミン酸に強く応答する。また、鰹だしに含まれるイノシン酸や、干しシイタケに含まれるグアニル酸といった核酸系旨味物質（ヌクレオチド）によって、グルタミン酸の旨味応答が増強される^{5,11)}。しかし、魚類やマウスの旨味受容体はグルタミン酸では活性化されないため^{5,12)}、グルタミン酸を検出する能力がいつ、どのような理由で獲得されたかは不明だった。

そこで本研究では、ヒトとマウスの旨味受容体の比較解析を実施し、グルタミン酸受容能獲得の分子基盤を明らかにした⁴⁾。さらに、早川卓志助教（北海道大学）らと共同研究を行い、ヒトを含む17種の霊長類の旨味受容体の機能を調べたところ、旨味受容体がグルタミン酸で強く活性化される霊長類は、主要タンパク質供給源として葉を利用していることを明らかにした¹³⁾。一方、旨味受容体がグルタミン酸で強く活性化されない霊長類は、昆虫にタンパク質供給を頼っていることを見出した。さらに、霊長類の共通祖先の旨味受容体が、グルタミン酸ではなくヌクレオチドのセンサーとして機能していたことも示した。また、成分分析を行うことで、昆虫にはヌクレオチドとグルタミン酸の両方が豊富に含まれているのに対し、葉にはグルタミン酸は含まれているもののヌクレオチドがほとんど含まれていないことを見出した¹³⁾。つまり、体が小さく昆虫食だった霊長類の祖先は、昆虫に豊富に含まれるヌクレオチドを検出するのに最適な旨味受容体を持っていた。一方、ヒトを含む一部の大型化した霊長類は、昆虫だけではタンパク質の量を補い切れないため、葉をタンパク質供給源として利用する必要があった。

旨味受容体をヌクレオチドセンサーからグルタミン酸センサーへと変化させたことで、ヌクレオチドを含まない葉をおいしく味わえるようになったと考えられた（図3）。

本研究では、緑茶中に豊富に含まれるテアニンというアミノ酸が旨味受容体を活性化し、緑茶のおいしさに貢献することも見出して

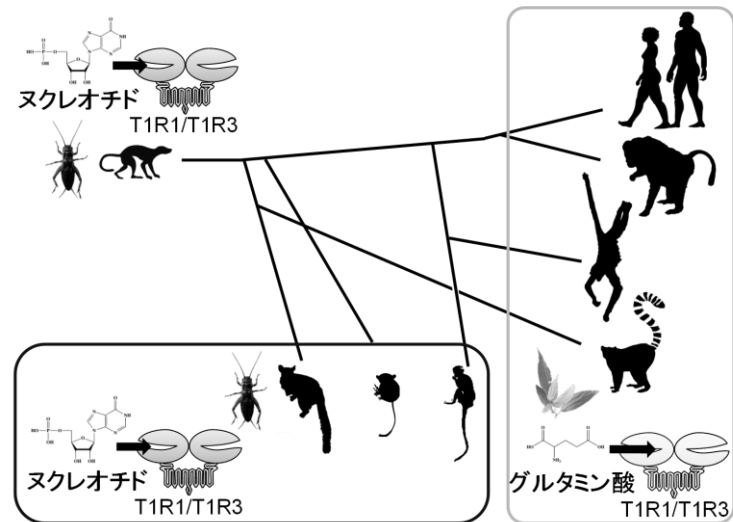


図3. 霊長類における旨味受容体の機能とタンパク質供給源の比較

霊長類の共通祖先を含む小型昆虫食霊長類の旨味受容体は、昆虫に豊富に含まれるヌクレオチドに高感受性だった。一方、ヒトの祖先を含む、葉にタンパク質供給源を頼る中・大型霊長類の旨味受容体は、葉に豊富に含まれるグルタミン酸のセンサーへと機能転換した。

いる¹⁴⁾。ヒトが緑茶を苦くても「おいしい」と感じるのと似たような感覚で、森の中の霊長類たちは葉をおいしく味わい、有用なタンパク質供給源として活用していると考えられた。

おわりに

本研究では新たに開発した高感度機能解析技術を用いることで、食品中のおいしさに寄与する成分の同定および味覚が食物選択に果たす役割の重要性を示してきた。特に本研究では、鳥類と霊長類の旨味受容体の機能に着目してきた。今後は研究対象を脊椎動物全般へと拡大し、甘味受容体へも応用展開していくことで、「おいしさ」に欠かすことができない嗜好味（旨味・甘味）の起源を全貌解明したいと考えている。

また、近年、味覚受容体は口腔内だけでなく、全身の様々な組織に発現し、栄養素や異物の検出にも貢献していることが分かってきた。本研究を味覚受容体の味受容以外の未知機能解明へと繋げ、食を通じた健康な生活にも貢献していきたい。

謝辞

本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科ならびに明治大学農学部農芸化学科において行ったものです。本研究の機会を与えて下さった阿部啓子先生（東京大学）、三坂巧先生（東京大学）、石丸喜朗先生（明治大学）に心より感謝いたします。また、貴重なサンプルを御提供いただき、研究に関する多くの御助言を頂きました今井啓雄先生（京都大学）、河村正二先生（東京大学）、Maude W. Baldwin 博士（Max Planck 鳥類研究所）、早川卓志先生（北海道大学）をはじめとした多くの共同研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。また本研究を日本農学進歩賞にご選出下さいました選考委員の先生方、公益財団法人農学会の関係者の皆様ならびに本賞にご推薦下さいました明治大学の竹本田持農学部長をはじめ関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 戸田安香・石丸喜朗：臨床栄養, 133:2-7 (2018).
- 2) Shimomura O. et al.: *J. Cell Comp. Physiol.* 59:223-239 (1962).
- 3) Toda Y. et al.: *J. Agric. Food. Chem.* 59:12131-12138 (2011).
- 4) Toda Y. et al.: *J. Biol. Chem.* 288:36863-36877 (2013).
- 5) Nelson G. et al.: *Nature* 416:199-202 (2002).
- 6) Toda Y. et al.: *Sci. Rep.* 8:11796 (2018).
- 7) Li X. et al.: *PLoS Genet.* 1:27-35 (2005).
- 8) Li R. et al.: *Nature* 463:311-317 (2010).
- 9) Baldwin M. W., Toda Y. et al.: *Science* 345:929-933 (2014).
- 10) Toda Y. et al.: *Science* 373:226-231 (2021).
- 11) Zhang F. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:20930-20934 (2008).
- 12) Oike H. et al.: *J. Neurosci.* 27:5584-5592 (2007).
- 13) Toda Y., Hayakawa T. et al.: *Curr. Biol.* 31:4641-4649, Correction 4675-4676 (2021).
- 14) Narukawa M., Toda Y. et al.: *Amino Acids* 46:1583-1587 (2014).