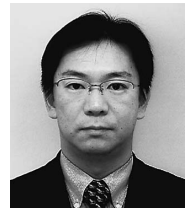


《農芸化学奨励賞》



味覚シグナル伝導路の解明

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 特任准教授 松本 一 朗

はじめに

生物は食物情報を感覚として認知する。味覚は、食物摂取により惹起される摂食感覚の一つであり、食物の取捨選択の最終判断に非常に重要な役割を果たしている。脊椎動物においては、味覚の起点は口腔内上皮層に存在する味細胞であり、これらが呈味性化合物を受容して活性化され、その情報が中枢へと伝達されて味覚認知が起きる。

甘いものはいつ摂取しても甘く、苦いものはいつ摂取しても苦いというように、味覚は再現的であり、識別可能である。しかし、上皮系の細胞系譜に属する味細胞は1~2週間の周期でターンオーバーが繰り返されており、味細胞と味神経が形成する回路は不変ではない。また、味覚の識別機構に関しては、個々の味覚情報はそれぞれ独立した経路により受容・伝達されることで味覚が識別されているという labeled-line 説、および味覚情報を受容・伝達する個々の細胞は複数の味覚情報を受容・伝達し、その活性化パターンにより味覚識別が行われているという across-fiber pattern 説の二つが唱えられているが、どちらの説が正しいのか、あるいはこれらを組み合わせて味覚が識別されているのかは、いまだ明らかではない。味覚の再現性および識別機構を明らかにするには、味細胞と味神経がどのような回路を形成しているのか、味細胞で発生した味覚シグナルがどのような経路で中枢に到達し味覚認知に至るのか、といった味覚シグナルの伝導路に関する知見が重要である(図1)。

本研究では、味細胞と味神経の対応関係の解明を目的として二つの側面から味神経細胞の同定を試みた。一つは、マーカー分子の存在すら不明であった味神経の直接的な分子知見を取得する試み、もう一つは味覚シグナル伝導路を遺伝子工学的に標識することによって味神経を可視化しようというものである。

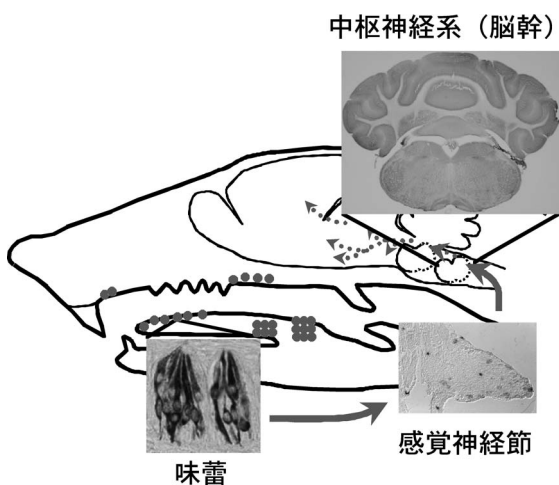


図1 味覚情報の神経伝導路

呈味物質は味細胞で受容され、その情報が味神経を介して中枢神経系へと伝達される。高次中枢において味覚が発生・認知される。

1. 摂食刺激の受容伝達に関する感覚性脳神経節の遺伝子発現プロフィール

味神経の細胞体は、顔面 (geniculate), 舌咽 (petrosal), 迷走 (nodose) 神経の感覚神経節 (それぞれ GG, PG, および NG と略す) に存在しているが、各神経節における味神経細胞の含有率は異なる。また、これらの神経節には一般臓性や一般体性系の神経細胞も存在し、神経節毎に細胞構成が異なる。こうしたことから、味神経の特性と密接に関連する遺伝子は、感覚神経節間で発現量が異なり、感覚神経節の遺伝子発現プロファイリングから明らかにできると考えられた。また、組織化学的解析を組み合わせることにより、各神経節における頻度分布が明らかにし、個々の細胞の遺伝子発現特性情報を取得することを試みた。感覚神経節の遺伝子発現プロファイリングの結果、神経細胞、特に体性感覚神経の特性と密接に関連する遺伝子が多数同定できた。味神経細胞特異的な発現を示すと予想される遺伝子は同定できなかったが、二つの異なる遺伝子の差分、すなわち P2X2 陽性かつ TRPV1 陰性、として味神経を標識できる可能性を見いだした。

2. 遺伝子工学的標識による味覚情報伝導路の可視化

一つの味蕾は100個程度の細胞で構成されており、形態学的に複数の細胞種が存在していることが知られていた。この10年の間に、味覚受容体を含め、味細胞の活性化を担う分子が多

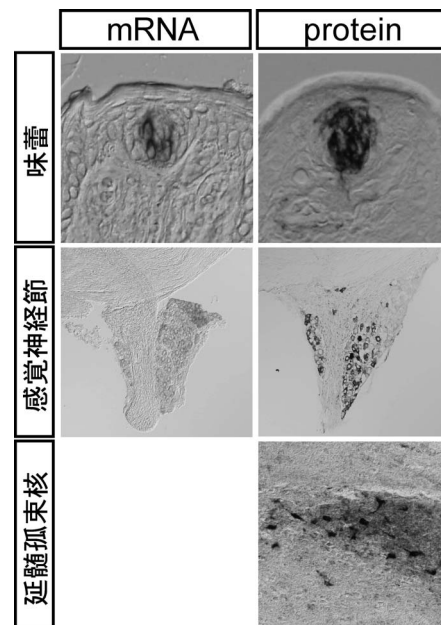


図2 WGAによる甘味/旨味情報伝導路の遺伝子工学的標識
tlr3-WGA マウスにおいて、WGA mRNA 味細胞にのみ発現し、WGA タンパク質は味細胞、味神経、および脳幹の延髄孤束核に検出されている。WGA タンパク質が味細胞から順次移動し、甘味/旨味情報伝導路が標識されていることがわかる。

数同定され、甘味物質受容細胞(甘味細胞)、苦味細胞、旨味細胞、酸味細胞は互いに異なる細胞種であることが明らかになった。このことから、味の識別機構の第一段階は、味蕾において活性化される味細胞種が異なることであることが示された。しかし、興味深いことに、味蕾において古典的なシナプス構造が観察される細胞はごく一部であり、甘味、旨味、および苦味細胞には古典的なシナプス構造は観察されない。したがって、甘味、旨味、および苦味情報がどのように神経系へと伝達されるのかは大きな謎であった。

小麦胚芽レクチン(wheat germ agglutinin; WGA)は、神経系のシナプス構造のように物理的に非常に近接した細胞間を輸送される性質をもち、特定の神経回路を遺伝子工学的に標識する非常に有用なツールとして知られる。そこで、甘味/旨味受容体の構成因子である T1R3 の遺伝子発現制御領域を用い、甘味/旨味細胞特異的に WGA を発現するトランスジェニックマウス(t1r3-WGA マウスと命名)を作製し、甘味/旨味情報伝導路の解剖学的解析を試みた。系統化したいずれの t1r3-WGA マウス系統においても WGA mRNA が甘味/旨味細胞特異的に発現しており、甘味、旨味、苦味、および酸味細胞に発現するさまざまな遺伝子の発現様式は非トランスジェニックマウスのそれらと同じであったことから、甘味/旨味情報伝導路を解剖学的に解析することが可能な t1r3-WGA マウスが確立できた。

味蕾において、WGA タンパク質は T1R3 を発現する甘味/旨味細胞のほか、味蕾に投射している P2X2 陽性の神経繊維の一部にも分布していた(図2)。一方、古典的シナプス構造を有する味蕾細胞や味蕾に投射している CGRP α の神経繊維には WGA タンパク質は検出されなかった。味神経の細胞体が存在する末梢感覚神経節 GG および NPG (マウスにおいて解剖学的に不可分な PG と NG を総称した名称)においては、P2X2 陽性神経細胞の一部に WGA タンパク質が検出され、それらの神経細胞は CGRP α および TRPV1 を発現しない細胞であった。さらに、味覚情報を中継する延髄孤束核において、味刺激応答性の神経細胞が集約していることが知られている吻側中央部に WGA タンパク質が検出された。重要なことに、いずれの神経細胞にも WGA mRNA の発現は観察されなかった。これらのことから、GG および NPG における WGA タンパク質は味蕾内の甘味/旨味細胞から、延髄孤束核吻側中央部における WGA タンパク質は GG および NPG から、それぞれ選択的に輸送されたものであり、甘味/旨味情報の伝導路が味細胞から脳幹部まで標識できたと考えられた。このことは、同時に、甘味/旨味細胞は古典的なシナプス構造を有していないが WGA タンパク質の細胞間移動が起きるほどの近距離に味神経が投射していること、および甘味/旨味情報は味細胞から直接的に

(味蕾内の古典的シナプス構造を有する細胞を介さずに)味神経に伝達されていることを示唆している。また、WGA タンパク質が特定の神経細胞に限定的に輸送されていたことから、甘味/旨味細胞に投射している味神経は味細胞のターンオーバーを経ても選択的に甘味/旨味細胞に投射すること、すなわち味細胞-味神経回路が動的平衡状態にあることが示唆された。このことは、各味細胞は特定の味神経種のみと末梢回路を形成する可能性を示唆するものであり、味覚恒常性を維持する基盤となっていると推考される。

おわりに

特定の味細胞-味神経回路が形成される可能性が示されたことにより、個々の「味」は固有の回路を経由して中枢に伝達され認知されるという素過程の存在が予想される。しかし、中枢へと至る過程において、各素過程が完全に排他的なのか、部分的あるいは全面的な統合が行われているのかという疑問は、解明されるべき課題として残されている。また、味覚情報は脳幹部から大脳皮質に至るまでも、いくつかの神経核を経由しており、各情報伝導路の全容解明が待たれる。個々の味覚情報伝導路を明らかにすることは、食事の際にわれわれが複数の味を同時に受容することで感知する味の多様性を分子・細胞レベルで理解する重要な糸口となり得、今後の食品開発に全く新しい方法論を付与すると期待される。

本研究は、主に東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻生物機能開発化学研究室および ILSI Japan 寄付講座機能性食品ゲノミクス研究室で行われたものです。本研究を行う機会を与えていただき、研究を進めるにあたり終始温かなご指導、ご助言を賜りました東京大学教授・阿部啓子先生に深甚なる感謝の意を表します。研究者への途を拓いてくださり、今日に至るまで終始温かく励ましてくださいました東京農業大学・荒井綜一先生に心より感謝申し上げます。Genetic tracing に関するあらゆるご助言、ご協力をいただきました理化学研究所脳科学総合研究センターシナプス分子機構研究チームリーダー・吉原良浩先生に深く感謝申し上げます。現東京都臨床医学総合研究所・反町洋之博士をはじめ、生物機能開発化学研究室および機能性食品ゲノミクス寄付講座において、温かい激励やさまざまなご協力をくださいました皆さんに御礼申し上げます。特に、当寄付講座の應本 真博士の多大な協力に感謝いたします。また、共同研究をさせていただきました学内外の先生方に感謝申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長のお茶の水女子大学・久保田紀久枝先生ならびにご支援を賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。