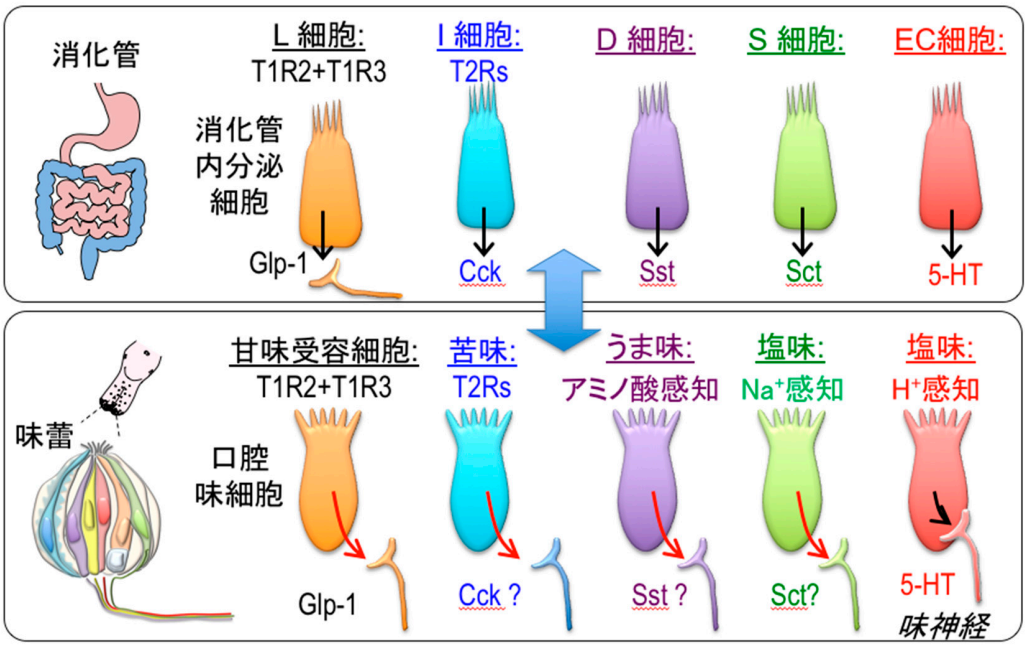
44　味覚情報伝達の分子機序と消化管ホルモン作用との関連	重村　憲徳

【目的】味細胞で生じた味情報は神経伝達物質を介して味神経へ伝えられる。しかし、その神経伝達物質についての詳細はほとんど不明である。消化管内分泌細胞は、機能的に少なくとも 5 つの細胞に分類され、Glp-1、コレシストキニン（Cck）、セクレチン（Sct）、ソマトスタチン（Sst）、セロトニン（5-HT）など特異的なホルモンを分泌し、液性調節だけでなく神経伝達物質としても栄養素代謝に関与することが知られている。近年、この消化管内分泌細胞に、甘味受容体 T1R2+T1R3 や苦味受容体 T2Rs 等が発現し、味物質刺激により上記ホルモンの分泌が促進することが明らかにされた。そこで本研究では、この味細胞と消化管内分泌細胞との化学感覚受容の共通性に着目し、味細胞から分泌される消化管ホルモンの種類、またそれらの機能を明らかにすることを目的とした。

【方法】マウス舌味覚器（茸状乳頭と有郭乳頭）と味神経節（膝神経節）をもちいて GeneChip 解析、RT-PCR、*in situ* hybridization、免疫組織化学解析の分子生物学的解析等を行った。

【結果】*Cck* およびその受容体 *Cck-AR* と *-BR* がそれぞれ味細胞および味神経節細胞に発現していることが分かった。また、*Sct* および *Sst* 関連分子も味覚関連組織に発現していることが明らかとなった。以上のことから、味細胞においても、これらの消化管ホルモンが分泌され、味覚情報伝達・修飾などの機能を担うことで、味覚を介した摂食調節（体内栄養物質ホメオスタシス維持）に関与している可能性が示唆された。

消化管内分泌細胞と味細胞との化学感覚受容における共通性



味細胞からも消化管ホルモン分泌？機能？

44. 味覚情報伝達の分子機序と消化管ホルモン作用との関連

重村　憲徳

九州大学 大学院歯学研究院 口腔機能解析学分野

Key words：味覚，消化管ホルモン，神経伝達物質，生活習慣病

緒　言

口腔の味細胞で生じた味情報は味神経へ伝えられる。そして延髄、視床を経由して大脳皮質に伝達されることで味が認識される。しかし、この味覚情報伝達の起点となる味細胞から味神経への神経伝達機構については未だほとんど不明である。消化管内分泌細胞は、機能的にI、L、K、S、D、EC細胞などに分類され、それぞれCck（コレシストキニン）、Glp-1（グルカゴン様ペプチド-1）、Gip（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）、Sct（セクレチン）、Sst（ソマトスタチン）、5-HT（セロトニン）など特異的なホルモンを内分泌し、神経性・液性調節を介して栄養素代謝に関与することが知られている［1］。近年、この消化管内分泌細胞に、味細胞で発現する甘味受容体 T1R2+T1R3 や苦味受容体 T2Rs が発現することが明らかとなり、味細胞と消化管内分泌細胞との間に化学感覚受容細胞としての共通性が見え始めてきた［2］。さらに、Glp-1 はL細胞から分泌されるインクレチン（インスリン分泌を亢進するホルモン）として知られているが、味細胞においても産生され、甘味受容体刺激によりその分泌が亢進されること、さらに *Glp-1* 受容体遺伝子欠損（KO）マウスでは甘味に対する神経応答が有意に減少することが明らかにされ、Glp-1 は甘味特異的な神経伝達物質として機能している可能性が示唆されている［3］。加えて、5-HT は酸味受容細胞で産生され神経伝達物質として機能している可能性も示唆されていた［4］。そこで本研究では、消化管ホルモン Cck、Pyy、Sst、Sct および Gip も Glp-1 や 5-HT と同様に味細胞から分泌され、味質特異的な神経伝達物質として機能しているかどうかについて調べた。

方法および結果

1. 分子生物学的解析

Cck、*Pyy*、*Sst*、*Sct*、*Gip* およびその受容体 ［*Cck-AR* および *-BR*、*Y2R*、*SstR (1-5)*、*SctR*、*GipR*］ の発現をマウス味細胞および味神経節（膝神経節）において GeneChip、RT-PCR、*in situ* hybridization および免疫組織化学法により解析した。

まず、GeneChip と RT-PCR 解析の結果、味蕾を含む茸状乳頭もしくは有郭乳頭において、*Cck*、*Cck-AR*、*-BR* および *SstR3* が低レベルで発現していることが分かった。一方、*Pyy*、*Sst*、*Sct*、*Gip*、*SstR (1,2,4,5)*、*SctR* および *GipR* の発現は認められなかった。味神経節（膝神経節）においては、*Sst*、*Sct*、*Cck-AR*、*-BR*、*Y2R*、*SstR (2,4,5)* の発現が認められた。次に、*in situ* hybridization 解析の結果、*Cck*（と *Cck-AR*、*-BR*）に関しては、RT-PCR の結果と同様に、味細胞において弱い発現が味細胞の一部に見られ、味神経節においては、*Cck-AR*、*-BR* が特定の神経細胞に明瞭に発現していた［5］（図 1）。*Sst* と *Sct* は RT-PCR の結果と同様に一部の神経細胞に発現が見られた。*Cck*、*Pyy*、*Gip*、*GipR* の発現は認められなかった。ポジティブコントロールとして、味細胞には甘味受容体構成分子 *T1R3 (Taste receptor member 1 type3)*、味神経節細胞には味覚神経伝達物質として既に報告のある ATP の受容体 *P2X2 (purinergic receptor P2X 2)* を用い、また、それぞれの遺伝子のセンスプローブをネガティブコントロールとして用いた（図 1）。さらに、免疫組織化学解析により、Cck-AR、-BR タンパクの発現が味神経節に発現していることが確認された。

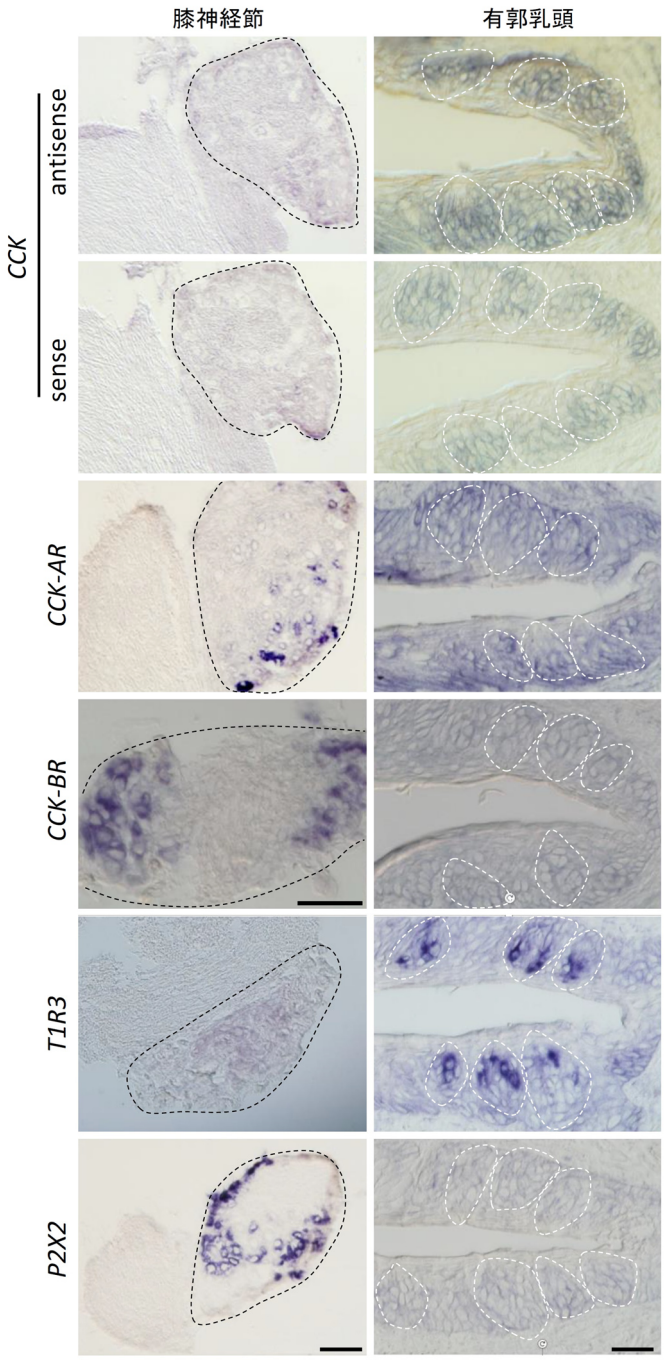


図 1. マウス味覚器（有郭乳頭）と味覚神経節（膝神経節）における消化管ホルモン Cck シグナルの発現

in situ hybridization 解析により、*Cck* mRNA は有郭乳頭の一部の味細胞に低レベルで発現していることが明らかとなった。*Cck* 受容体 *Cck-AR* および *-BR* mRNA は膝神経節の一部の細胞に発現が見られた。甘味受容体 *T1R3*（*Taste receptor member 1 type3*）と ATP 受容体 *P2X2*（*purinergic receptor P2X 2*）を両組織それぞれのポジティブコントロールとして、センスプローブをネガティブコントロールとして用いた。黒点線と白点線はそれぞれ膝神経節と有郭乳頭味蕾の外形を示す。バーは 100 μm。（一部文献 5 より改変引用）

2. 味神経応答解析（鼓索／舌咽神経）

分子生物学的解析において、味細胞および味神経節において発現が明らかとなった Cck シグナルの機能を解析するために、*Cck-AR*、*-BR* 単独欠損（*Cck-AR*-KO、*-BR*-KO）および両遺伝子欠損（*CckR*-Double-KO）マウスにおける味覚感受性を味神経応答解析により調べた。この結果、野生型マウスに比較してこれら *Cck* 受容体を KO した 3 系統のマウスの苦味応答が有意に低下していることが明らかとなった。その他の味質においては有意な変化は見られなかった［5］。*Sst* と *Sct* の機能に関しては味神経節特異的な遺伝子欠損が必要となり、現段階ではまだ十分な解析は進んでいない。

考　察

本研究において、複数の消化管ホルモンが味覚情報伝達に関与している可能性が示唆された。

Cck は味細胞に発現し、その受容体 *Cck-AR* と *-BR* が味神経節に発現していた。また、*Cck* 受容体欠損マウスでは苦味応答の部分的な低下が見られたことから、*Cck* は苦味情報伝達に関与している可能性が示唆された［5］。消化管内分泌細胞由来 STC-1 細胞は苦味受容体 T2R を発現しており、苦味刺激により Cck や Glp-1 分泌を促進することが報告されている［6］。また、分泌された Cck は摂食抑制や消化管運動を抑制することが知られている。これらのことから、味細胞と消化管内分泌細胞は苦味受容細胞を介して臓器間で連携しており、細胞毒となる物質の体内への吸収抑制を複数のチェックポイント（口腔と消化管）を使って効果的に行っている可能性が示唆された。

また、味神経節細胞において、*Sst* と *SstR (2,4,5)* そして *Sct* の発現がみられたが、口腔の味細胞においては、*Sst* および *Sct* の発現が見られなかった。このことから、両ホルモンは味細胞からの神経伝達物質として機能していない可能性が高いことが分かった。Sst の慢性投与により味覚嗜好性が変化することが報告されている［7］。具体的には、嗜好性の高い甘味と塩味溶液の摂取量が減り、一方、忌避溶液である酸味と苦味溶液の摂取量が増え、蒸留水では変化がないことが明らかにされている。これらのことから、Sst は味覚感受性を全般的に抑制することで、摂食を調節（おそらく抑制）している可能性が示唆されている。本研究において、この機能の発現に味神経節に発現する Sst シグナルが関与している可能性が推定された。一方の Sct は、消化管において Cck と協働し摂食抑制に関与することが報告されている。味覚感受性との関連はまだ報告されていないが、味神経節において味覚情報を修飾することによりこの摂食調節に関与している可能性も示唆された。今後、Sst および Sct の機能についてはさらなる解析が必要である。

味覚は、口腔のみならず、摂食に関わる様々な臓器、例えば消化管、膵臓β細胞、視床下部において機能していることが明らかになってきた［8］。本研究で明らかになった消化管ホルモンによる味覚情報伝達と修飾機構はこれらの臓器でも機能している可能性があり、これらの分子基盤を応用することで、摂食と深く関わる生活習慣病（糖尿病、高血圧、高脂血症）に対する新たな予防「食品」・治療法「創薬」が開発されることが期待される。最後に本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、九州大学大学院歯学研究院の吉田竜介准教授、實松敬介助教、高井信吾助教および進美沙博士、廣瀬文恵大学院生、九州大学味覚嗅覚センサ研究開発センターの二ノ宮裕三特任教授と安松啓子准教授、国立病院機構（九州がんセンター臨床研究センター）の瀧口総一室長である。

文　献

1） Psichas A, Reimann F, Gribble FM. Gut chemosensing mechanisms. J Clin Invest. 2015;125(3):908-17. PMID: 25664852, PMCID: PMC4362249. doi:10.1172/JCI76309.

2） Margolskee RF1, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na^+-glucose cotransporter 1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(38):15075-80. PMID: 17724332, PMCID: PMC1986615.

doi:10.1073/pnas.0706678104.

3) Takai S, Yasumatsu K, Inoue M, Iwata S, Yoshida R, Shigemura N, Yanagawa Y, Drucker DJ, Margolskee RF, Ninomiya Y. Glucagon-like peptide-1 is specifically involved in sweet taste transmission. FASEB J. 2015;29(6):2268-80. PMID: 25678625, PMCID: PMC4763871. doi:10.1096/fj.14-265355.

4) Huang YJ, Maruyama Y, Lu KS, Pereira E, Plonsky I, Baur JE, Wu D, Roper SD. Mouse taste buds use serotonin as a neurotransmitter. J Neurosci. 2005;25(4):843-7. PMID: 15673664. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4446-04.2005.

5) Yoshida R, Shin M, Yasumatsu K, Takai S, Inoue M, Shigemura N, Takiguchi S, Nakamura S, Ninomiya Y. The Role of Cholecystokinin in Peripheral Taste Signaling in Mice. Front Physiol. 2017;8:866. PMID: 29163209, PMCID: PMC5671461. doi: 10.3389/fphys.2017.00866.

6) Chen MC, Wu SV, Reeve JR Jr, Rozengurt E. Bitter stimuli induce Ca^{2+} signaling and CCK release in enteroendocrine STC-1 cells: role of L-type voltage-sensitive Ca^{2+} channels. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;291(4):C726-39. PMID: 16707556. doi: 10.1152/ajpcell.00003.2006.

7) Scalera G, Tarozzi G. Somatostatin administration alters taste preferences in the rat. Peptides. 1998;19(9):1565-72. PMID: 9864064.

8) Shigemura N, Ninomiya Y. Recent Advances in Molecular Mechanisms of Taste Signaling and Modifying. Int Rev Cell Mol Biol. 2016;323:71-106. PMID: 26944619. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.12.004.