

講演一 1

「塩味の受容メカニズムは、どこまで明らかになったのか」

講演者： 朝倉 富子 放送大学 教授

座長： 松本 美鈴 元大妻女子大学大学院教授

《質疑応答》

●質問1

【質問者】

ずっと疑問に思っていたことを質問させていただきます。一つの味蕾は50～100個くらいの味細胞から構成されているということですが、受容体は一つの味細胞にいろいろな種類が存在するということなののでしょうか。また、先生のご講演の中で塩味の濃度が舌の前の方と後ろの方とで感じ方が違うということでした。甘味でもそれを感じる舌の位置があるというようなことを聞きますが、各味の受容体の分布に違いが存在するのであれば教えていただきたく思います。

【朝倉】

非常に重要なことで、味覚地図が合っているのかどうかという話は長い間ずっとあったと思いますので説明させていただきます。

(以下スライド併用)まず一つ目の質問についてですが、《「味覚受容器」の図を見ながら》この味蕾の中にある味細胞にはⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型という種類があり、それぞれ形態によって分けられていました。そして、それぞれの型の細胞で発現する分子が違っていることが分かってきていて、《「Tmcファミリー分子の有郭乳頭および周辺上皮における発現量」の表を見ながら》この表の下から三つの分子はそれぞれの特徴のある味細胞に発現しています。PLCβ2はⅡ型細胞に発現していて、甘味やうま味、苦味を感知するこのⅡ型細胞はそれらの受容体を発現しています。また、Ⅲ型細胞は酸味に応答するといわれているので、Ⅲ型細胞に発現する分子の中に酸味の受容体があるのではないかとされています。今回の塩味は、忌避される苦味への受容体より発現しているⅡ型細胞が応答しているのではないかと報告が一つあり、有力な説とされています。以前は塩味の受容体はポピュレーションの一番大きいⅠ型にあるといわれていましたが、今は必ずしもⅠ型ではないだろうということになっています。味細胞は種類によってそれぞれ分担が割と決まっていて、特に甘味、苦味、うま味はⅡ型の細胞が担っています。

2つ目の質問の舌のどこがその味を感じるのかということですが、舌の図を見ながら説明します。

《「塩味受容に関わる末梢組織と味細胞」の図を見ながら》ずっと昔から言われてきた味覚地図だと、甘いものは前で、酸っぱいものが横側、奥が苦味とされてきました。でも、この味覚地図は間違いだったといわれています。実験を実施した研究者が解読し間違っただのではないかと考えられています。《「味の伝わる仕組み」の図を見ながら》味蕾の中には甘味、うま味、塩味を感じる細胞が皆あり、そのことから舌のどこの部位でも同じ感じ方のはずです。ただ、ここに示している神経の投射をみると前の方には鼓索神経が関与しています。この神経は甘味にตอบสนองするといわれています。最後にお見せしたマウスの神経応答でも、前の方では鼓索神経が、奥の方では舌咽神経が関与することを示しましたが、その神経がどこに投射しているかで感じる位置が違うといわれています。しかし、味覚地図のように「前だけ」「横だけ」というようなことはないというのが今の定説だと思っています。

●質問2

【質問者】

高濃度の塩化ナトリウムに対するアバージョン(忌避)行動ですが、先生が調べられたのはクロライドのチャンネルということで、ナトリウムだけが高濃度で入ってきたときは起きないのでしょうか。ナトリウムの関与があれば陰イオン側を変えても生じるのではないかなと思うのですが、どうでしょうか。

または、ナトリウムに対してクロライドのチャンネルが高い割合であるとすればナトリウム側がいくら濃くてもアバージョン行動は起こらないということでしょうか。

【朝倉】

《「Tmc4 KOマウスの鼓索神経および舌咽神経のNaClおよびKClに対する応答」の図を見ながら》これはKClとNaClで応答を見ているのですが、これを逆にNaだけでこの反対側の陰イオン側を変えたらどうなったかということですね。それは実はやっていません。NaClや他の味をやった後に同一のマウスで何度も実験ができないという都合があり、ノックアウトマウスの数に限りがあったことからそちらの方までは実施できていません。でも、恐らくこの解析でクロライドイオンへの応答が示されたので、Naを変えたとしてもそこは変化しないのではないかと考えてはいます。

また、ご指摘の通りにこの反応性の違いは、チャンネルのポピュレーションの違いによるように思っています。ナトリウムチャンネルのENaCは低濃度で応答するものと言われ、一方、今私たちが見ている分子は高濃度での反応に関わると思っていますけれども、この両者の発現に必ずしも境目があるわけではなくて、前の方も後ろの方も両方とも同じようにあるようです。そうすると、その場所でどちらがより多いかによって反応が異なる、というように生体の応答としては起こるのではないかなと思います。

●質問3

【質問者】

Tmc4以外にも同程度に発現するクロライドチャンネルはあると思うのですが、Tmc4がこのオーバーアクション行動に特に影響しているというのは何が本質的に違うとお考えでしょうか。

【朝倉】

《「Tmcファミリー分子の有郭乳頭および周辺上皮における発現量」の表を見ながら》クロライドチャンネルはもちろん他にもあります。ただ、このTmcファミリーでは、1や2はいわゆる難聴に関係するナトリウム応答性の機械応答つまりメカノセンサーでした。クロライドチャンネルとしては今のところないのですけれども、同じように味蕾で発現が高くて周辺上皮ではないものとしてスクリーニングする中で、もしかしたら他にも見つかるかもしれないとは思っています。

Tmc4については《「Tmc4の各種味蕾における発現」の図を見ながら》in situ染色を見ますと結構濃く染色されるのでその発現量の高いことが示されます。要するに、反応に対するこの分子の高い寄与は、味蕾に発現し、それがある程度の量であること、そしてそのノックアウトで応答が変わるということから示唆されます。

●質問4

【質問者】

陰イオン側を変えた効果は、スライド20《Tmc4KOマウスの味覚応答行動》で示されたグラフに monosodium glutamate (MSG) があり、この結果から説明できると思っていたのですが、あまり言及されなかったのは何か理由があるのでしょうか。

【朝倉】

このチャンネルは、クロライドイオンだけではなくてグルコン酸やアスパラギン酸といった陰イオンも通す結果を得ています。そのため、グルタミン酸イオンも通している可能性があり、そのため Tmc4 KOマウスで少し下がったのではないかと実は考えています。

●質問5

【質問者】

Tmc4応答に必要なカチオンチャネルが存在すると推定されていますが、塩(塩化ナトリウム)への反応と考えるとそれはナトリウムチャネルのENaCではないかと思うのですが、そうではなからうと思われた理由は何でしょうか。

【朝倉】

Tmc4がどちらかという和有郭乳頭側に、ENaCは茸状乳頭に発現しています。また、他の研究室で味蕾組織のシングルセル発現解析が行われており、そうしたデータを見ると必ずしもENaCと一緒に発現しているわけではなさそうだとことが示されていて、関与するカチオンチャネルは別のものではないかなと推察しています。

●質問6

【質問者】

Tmc4を使つての塩味増強剤の探索で、今回塩化コリンとL-アルギニン塩酸塩(L-arginine hydrochloride)を使用されていますが、その応答の強さが実際に塩味の増強の程度と対応しているのかどうか、それを示唆する情報がありましたら教えてください。

【朝倉】

大変的を射たご指摘ありがとうございます。《「既知の塩味増強剤に対するTmc4の応答」のグラフを見ながら》活性化して応答値が何倍になったら塩味増強になるのかということですが、現在はまだその相関を定量化できていません。ここでは、増強剤に対する作用として応答が有意に上がったことを示しています。ただ、これら以外で増強効果があるけれども全く応答がなかったというようなものも幾つかあります。

また、ここに出さなかったのですが、香辛料などの中に活性化するものがありました。そうした素材の中に関連性のあるものがないかということで、アッセイ系のブラッシュアップを検討しています。今はHEK細胞でのホールセルパッチクランプ法を用いていますが、ターゲットがクロロイドチャネルと分かったので、別の方法でやってみたいと考えています。