

甘味とその美味しさを選択的に伝える神経の発見

自然科学研究機構 生理学研究所 准教授 中島 健一朗

1. 味を感じるしくみの概要

「食べる」ことは、ヒトを含め動物にとって最も重要な行動で本能のひとつとして知られています。中でも、味覚は食物の価値の判断に大きな影響を与えます。例えば、栄養の豊富な食物は糖・アミノ酸・脂質などの成分を含んでおり、それらの呈する甘味やうま味は、好ましく感じられます。これにより、積極的な食物摂取がなされます。一方、腐敗物や毒物など生体にとって有害な成分の多くは酸味や苦味を呈し、これらの味は忌避されます。このような味に対する基本反応は赤ちゃんでも観察されるものであり、学習や経験により身に付くのではなく、もともとの性質であると考えられます。

味はヒトの場合、甘味・うま味・酸味・塩味・苦味の5つの基本味から構成されます(図1上)。これらは舌の上の味蕾とよばれる玉ねぎ状の形をした器官によって感知されます。(辛味は味蕾ではなくその周辺に存在する痛みに反応する神経細胞によって感知されるため、学術的には味として定義されません。)興味深いことに、5つの基本味はマウスやラットなど、げっ歯類の動物も感じ取ることができます。

近年、遺伝子組換えマウスを用いた実験により、舌上で味覚が伝わるしくみについて研究が進展しました。その結果、味蕾内には味の種類ごとに専用の細胞が存在し、これらが個々の味の情報を伝えることがわかりました¹⁾。また、それぞれの細胞は味物質を受け取るセンサーとなるタンパク質(味覚受容体)を有しており、味物質の味覚受容体への結合が、味を感じるうえでの最初のステップであることが明らかになりました。

一方、実際に味を味として感じるには、舌の上での反応だけでは不十分です。これまでの研究から、味覚の情報は、舌を起点として脳内の複数の部位をいわば中継点としてリレーすることで、最終的に味として認識されることがわかっています(図1下)²⁾。しかし、舌における味覚受容のしくみに比べて、脳内で味覚を伝える神経メカニズムについては不明な点が多い状況でした。

末梢(舌上の味細胞)における味覚受容
…味ごとに細胞が異なり、それぞれ味覚受容体を有する

味蕾



甘味・うま味・酸味・塩味・苦味

脳内で味覚の情報を伝えるしくみ(マウス)

…いくつかの中継点をリレー

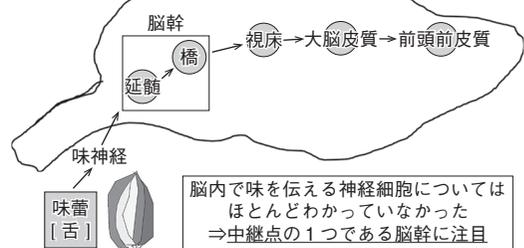


図1 味覚の背景
舌の上で味を感じるしくみに比べて、脳内で味を伝えるしくみは不明な点が多すぎた。

2. 脳内で味を伝える神経の探索

そこで、私たちのグループでは、味覚研究における以下の疑問に特に注目しました。

- A: 脳内で味を伝える神経(以降、味覚伝達神経と記載します)は舌の上の場合と同じく、味ごとに専用の神経細胞が存在するのか?
B: それとも、1種類の神経細胞が甘味や苦味など複数の味の情報を伝えるのか?

この課題を解決するために、マウスをモデルとして用い、味覚の情報伝達の重要な中継点である脳幹(図1下)で、味覚伝達神経の探索を行いました。

過去に、マウスの脳幹の橋(きょう)とよばれる部位のさまざまな場所で味に対する電気応答を測定した報告がありました³⁾。その結果から、脳幹内で味に応答する神経細胞は散らばって分布しているのではなく、密集していることがわかりました。そこで、

私たちはさらに、この密集部位にある神経細胞について研究を進めた結果、この部位の神経細胞は周囲の細胞とは異なり、転写因子のひとつである SatB2 というタンパク質を有していることがわかりました。

そこで、SatB2 が味覚伝達神経の目印であると仮定し、分子生物学的手法によって、この神経細胞(以下 SatB2 神経と記載します)だけを選択的に除去したマウスを作出しました。もし、SatB2 神経が味覚伝達にかかわるならば、これをなくしてしまうと味を感じられなくなると予想されます。ただし、感じられなくなる味の種類が1種類なのか複数なのかは実験前には予測できません。

ところで、マウスが味を感じているかどうかはどのように評価できるのでしょうか?よく行われる実験のひとつとして、味のする溶液を提示した際に、マウスが溶液を舐める回数(リック数)を計測することが挙げられます。甘味など好きな味の溶液は10秒間に最大で70回から80回と、ヒトでは考えられないほど速いスピードでたくさん舐めます。一方で、苦味など嫌いな味の溶液はほとんど舐めません。

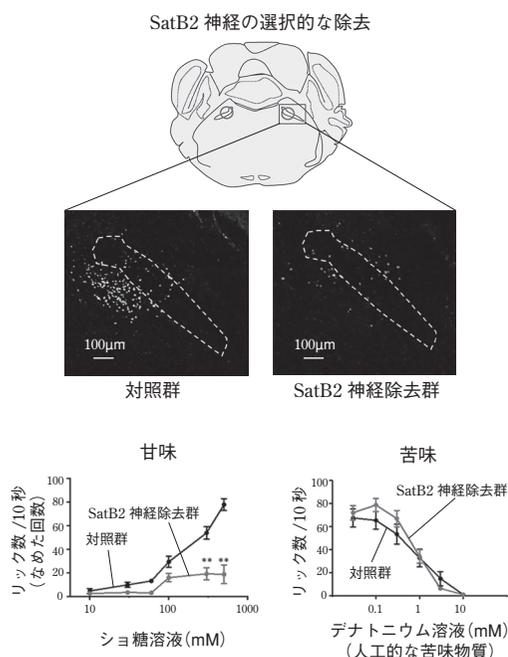


図2 SatB2 神経を選択的に除去したマウスは甘味感受性が大きく低下する。SatB2 神経(左上写真対照群で白い点に見える)が、この神経除去群では有意に減少した(右上写真)。このマウスでは、甘味に対する嗜好性が著しく低下するが、苦味など他の味の感受性には変化がなかった。

リック数は味の種類や濃度に応じて増減することから、味溶液の濃度とリック数の関係をグラフ化することで、マウスがその溶液をどの程度、嗜好または忌避するのかを定量的に評価することができます。

SatB2 神経を取り除いたマウスが5つの基本味を正常に感じられるかを評価したところ、他の味に対する反応は対照群と比較して正常だったのに対し、甘味をほとんど感じられなくなることがわかりました(図2)。このことから、SatB2 神経は甘味の情報を選択的に伝達することが明らかになりました⁴⁾。

3. SatB2 神経の応答特性

神経細胞除去実験から SatB2 神経の甘味伝達における重要性はわかりました。一方、SatB2 神経が実際に甘いものの摂取に連動して活動するのは不明です。そこで、味溶液摂取中の SatB2 神経の活動を次に検証しました。マウスに装着できる重さ数グラムの微小な顕微鏡を用いて、味溶液摂取中の SatB2 神経の活動をカルシウムイメージングという方法で計測したところ、この神経細胞は甘味溶液の摂取に選択的に反応することが明らかになりました(図3)。また、苦味など、甘味以外の味を味わっているときには活動しないことがわかりました。

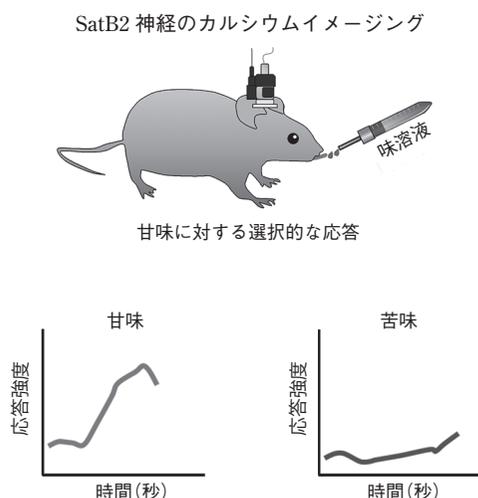


図3 SatB2 神経は甘味刺激に応答する。味溶液摂取中の SatB2 神経の応答を装着型微小顕微鏡で測定した結果、甘味に対して選択的に応答することがわかった。一方、苦味をはじめ他の味に対しては応答しないことがわかった。

4. SatB2 神経の行動への影響

甘味の摂取が引き金となって SatB2 神経が興奮すると、甘味の情報が脳内にさらに伝達され、積極的な溶液摂取行動が生じると考えられます。それでは、甘味の摂取がない場合に、SatB2 神経を人工的に活性化すると、マウスはどのような行動をとるのでしょうか？

この疑問を明らかにするため、私たちはオプトジェネティクスという手法を用いました。この手法は、青色光に反応して神経細胞を活性化できるタンパク質であるチャンネルロドプシンを用いることで、特定の神経細胞の活動を青色光の ON・OFF により人工的に制御するものです。

具体的な実験としては、SatB2 神経にチャンネルロドプシンを導入したマウスに、味のしない純粋な水を提示しました。その後、マウスが水を舐め始めたときに、この神経細胞を青色光照射により活性化した際のリック数の変化を評価しました。通常、マウスは味のしない水を多少は舐めますが、その回数は多くはありません。しかし、光刺激により水の摂取中に SatB2 神経を活性化すると、リック数が増加することがわかりました(図4)。水を味わっていても甘い溶液を味わっていると錯覚するため、リック数が増加するのだと考えられます。

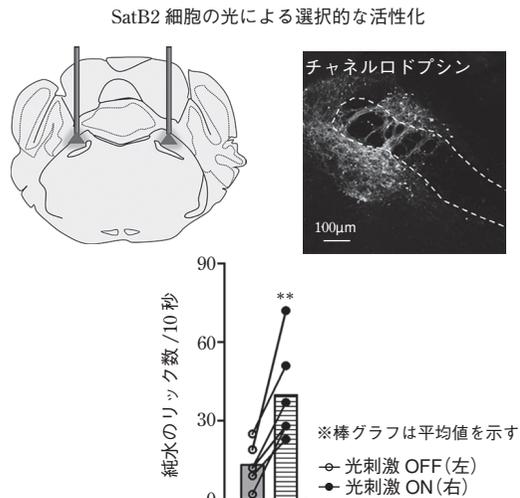


図4 SatB2 神経を活性化すると心地よさ(快情動)が生じるマウスの SatB2 神経に、光応答性チャンネル分子であるチャンネルロドプシンを導入した(写真中白く見える)。通常、マウスは純水をわずかし舐めない(グラフ左)。しかし、光を当ててチャンネルロドプシンを介して SatB2 神経を活性化すると、同じ純水でもあたかも甘味溶液を摂取しているかのように摂取量が高まった(グラフ右)。

5. SatB2 神経は甘味に加え、その美味しさを伝達する

今までの実験では、溶液のリック数を指標にマウスの好みを評価してきました。最後に、私たちは SatB2 神経の活性化そのものをマウスがどう感じているのかを、リック数の測定以外のアプローチで調べました。アンケートなど言語による回答のできるヒトとは異なり、マウスの好みを客観的に評価するには行動実験など工夫が必要です。

そこで、私たちはオプトジェネティクスを用いた場所嗜好試験を実施しました。この試験では、長方形の部屋の半分の側にマウスがいるときには光刺激が与えられ、SatB2 神経が活性化します。一方、反対の側にマウスが移動すると光刺激が与えられなくなります。このような条件で実験を行なった場合、実験結果から以下のようにマウスの嗜好を知ることができます。

- A: SatB2 神経の人工的な活性化を好む場合、光刺激が起こる側により長く滞在する。
- B: 嫌いな場合は、光刺激が起こらない側に長く滞在する。
- C: 好きでも嫌いでも無い場合には、滞在場所にかたよりは生じない。

SatB2 神経を光刺激で活性化できるマウスでこの実験を行ったところ、図5に示すようにマウスは SatB2 神経が活性化する側により長く滞在することがわかりました。この結果から、SatB2 神経が活性

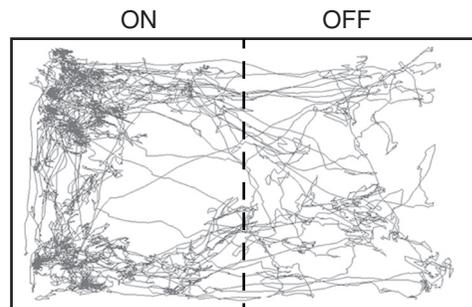


図5 SatB2 神経が活性化した状態をマウスは嗜好する SatB2 神経を人工的に活性化できる場所とそうでない場所とでは、マウスは活性化された場所の方(左側の ON)に長く滞在する。図中の線は1時間の間のマウスを上部からカメラで撮影し、その動きをデータ化したものである。

化すると甘味の情報が脳内に伝達され、甘味を味わった際に生じる心地よさ(快情動=美味しさ)が生み出されることが明らかになりました。

[注釈]

情動とは客観的に感情を評価したもので、大きく快・不快に二分されます。ヒトでは感情ということばが用いられますが、動物の場合は実際の動物の主観を調べられないことから、情動が学術用語として使用されます。

6. まとめ

以上の結果から、マウス脳幹において SatB2 神経は、他の味ではなく、甘味およびそれに伴う心地よさを伝えていることが示されました(図6)。マウスの橋結合腕傍核において、味覚応答神経の存在が報告されてから40年以上経ちますが、哺乳類の脳内において味覚伝達神経を特定することに成功したのは、本研究が初めてになります。

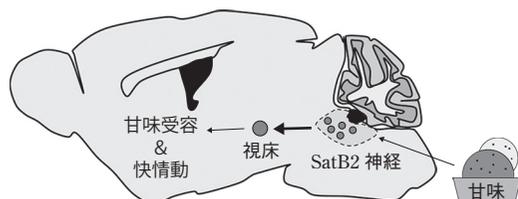


図6 研究のまとめ
マウスの脳幹に存在する SatB2 神経が甘味およびそれに伴う心地よさ(快情動)を引き起こすために必要であることがわかった。

7. 今後の課題と展開

私たちは今回の研究で、SatB2 神経が甘味伝達神経であることを明らかにしました。この神経は、学習や経験ではなく、元来の甘味に対する好みを形づくっていると考えられます。

一方、経験や学習によって味の好みや嗜好が変わることは知られています(例:大人になるとコーヒーやビールなど苦いものも好むようになる)。このような嗜好の変化が元来備わっている味覚伝達神経の性質にどのような影響を与えるのかは、まったくわかっておらず、今後の興味深いトピックと言えます。

味覚を評価するためには、ヒトの官能試験(実際に味わったり嗅いだりして味を記録する方法)や培養細胞を用いた方法(味覚受容体を培養細胞に導入して味蕾の細胞のかわりに用いる)がありますが、結果が主観的になることや、複数の味の相互作用の評価が難しいという問題がありました。しかし、今回発見した甘味神経細胞そのものの活動を測定すれば、甘味を定量的に評価できるだけでなく、他の味が甘味に与える修飾効果(例:適度な塩味で甘味が強まる)や美味しさの定量的な評価にも役立てられると期待されます。ただし、今回の結果はマウスを用いたものなので、ヒトにおける甘味伝達神経を確認する必要があります。

また、肥満やII型糖尿病などのメタボリックシンドロームになると味や食物の好みが変わり、不健康な食生活を好む傾向にある(例:糖分の多い甘いものをより好むようになる)ことが知られていますが、その原因はよくわかっていません。疾患時の脳内の味覚伝達神経の性質を調べることで、その原因が明らかになる可能性があります。

参考文献

- 1) Yarmolinsky *et al.*, *Cell*, 139, 234-244 (2009).
- 2) 中島健一郎, *化学と生物*, 56, 255-261 (2018).
- 3) Tokita *et al.*, *Neuroscience*, 316, 151-166 (2016).
- 4) Fu *et al.*, *Cell Reports*, 27, 1650-1656 (2019).