

## 研究分野紹介－口腔生理学分野－

三浦 裕仁・中山 歩・大木 誠・岩松 多美子・原田 秀逸

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療専攻 生体機能制御学講座  
口腔生理学分野

### 【研究紹介】

味覚を介して得られる食の喜びは何ものにも代え難いものです。また、味覚は摂食のコントロール、すなわち「食べる（おいしい）・食べない（まずい）」の判断に重要な感覚情報です。味覚に異常が生じると、食の喜びを失うばかりでなく、健康を損ねることもあります。超高齢社会となった日本において、健康を維持するために、味覚機能を正常に保ち、豊かな食生活を送ることはますます重要な課題となっています。

食物の味は、口腔や咽頭に多数分布している味蕾で受容され、その情報は4つの味神経を通して脳に伝えられます。ほ乳類では、味蕾細胞の寿命は10～14日と短く、生涯にわたって次々と新しく置き換わり続けます。ですから、今、味を受容している細胞と2週間前に味を受容した細胞は、別の細胞ということになります。それにもかかわらず、私たちはいつでも同じように味を感じることができですが、もし、この細胞の置き換えが正常に進行しないと、味を正しく感じられない味覚障害を来します。一方、味神経が切断されると、その神経がつながっていた味蕾は消失し、神経が再生すると味蕾が再生します。つまり、味神経は、味覚情報を脳に伝えるだけでなく、味蕾を維持するという役割も担っているのです。しかし、これらのメカニズムはその多くが不明のままです。また、味蕾に含まれている様々な細胞の特性、味覚情報伝達、そして味神経が伝える情報の性質についても未解明の部分が多く残されています。

当分野では、細胞が次々と置き換わりながら味蕾の構造と機能が正常に維持される仕組み、そして味神経の機能を解明することを目指して、味覚の研究を行っています。以下に、当分野の研究のいくつかを具体的にご紹介します。

### I. 味蕾の発生・分化を調節する分子の研究

味蕾は周囲の粘膜上皮細胞と共通の上皮幹細胞から形成されると考えられています。しかし、その一方で、味蕾細胞は、興奮性や神経細胞との連絡など、他の上皮細胞にはみられない神経細胞特有の性質を併せ持っています。そこで、神経細胞の発生や分化に関与する分子に着目して、味蕾の細胞解析を進めています。これまでに、神経細胞の分化に関与する転写因子のMash1, Nkx2.2が味蕾内で酸味受容を担当する細胞（型細胞）に選択的に発現すること、また、胚発生の過程で様々な細胞の分化増殖を誘導する分泌性因子Shhが味蕾の基底細胞（型細胞）に限局して発現することなどを明らかにしました。また、Shhシグナルを受けとる受容体Ptc1が、味蕾の前駆細胞が存在すると推測される味蕾周囲の細胞増殖が活発な領域に発現していることを見いだしました。また、味蕾内のShhの発現は、特に味神経への依存度が高く、味神経を切断すると約6時間でその発現が消失することを明らかにしました。味蕾内で発現するその他の分子、味覚受容体、細胞内情報伝達分子、転写因子などはいずれも、神経を切断してから味蕾の構造が失われるまでの約10日間発現が検出されました（論文3, 8）。現在、Shhシグナルの役割やShhを発現する味蕾基底細胞が味蕾内のどのような細胞に成熟分化するかについて解析を進めています。

### II. 味蕾の発生過程を探る研究

味蕾は、口腔内では舌の他に軟口蓋に分布しています。私たちは、細胞分化関連分子の発現を指標にして、軟口蓋の味蕾が形成される過程を解析しました。その結果、マウス（ハツカネズミ）では、口蓋が形成される途上で口蓋突起がまだ左右に分かれている胎生14.5

日の段階に、味蕾の基底細胞の Shh を発現する細胞が現れることを見いだしました。成熟した味蕾では神経支配が失われると、まず、味蕾基底部の Shh の発現が低下し、続いて味蕾構造が消失します。しかし、胎生14.5日の Shh 発現細胞は、まだ、神経支配を受けていません。つまり、軟口蓋に味蕾が形成される最初の段階に味神経は関与しないことになります。発生が進んで味神経が軟口蓋の上皮に達すると、Mah1 の発現が開始しました（論文6）。現在、口腔内の他の領域についても、味蕾形成の解析を進めており、口腔内味覚機能の形成過程の全体像を明らかにしたいと考えています。

### Ⅲ. 口腔内各部の味蕾細胞の違いに関する研究

食品の甘味、うま味、苦味の情報は、それぞれの味に対応する G タンパク質共役型の味覚受容体で受容します。味蕾細胞で発現する G タンパク質 ( $G\alpha$ -gustducin) の発現パターンの解析を行い、口腔内各部の味蕾で比較しました。その結果、軟口蓋の味蕾では  $G\alpha$ -gustducin は、甘味、うま味、苦味を受容する味蕾細胞のほぼ全てに発現していましたが、舌の味蕾ではその一部に限定されており、味蕾の味覚情報伝達系には口腔内の部位によって差があることが明らかになりました（論文7）。このような部位による味蕾の違いがどのように生じるのか、また、伝える味覚情報の質的な違いや摂食のコントロールとどのように関係しているのか、解析を進めています。

### Ⅳ. 味覚神経応答で味蕾の機能を探る 一味覚情報伝達系の分子機構の研究

舌の茸状乳頭と有郭乳頭、そして軟口蓋の味蕾は、それぞれ異なる味神経すなわち、鼓索神経、舌咽神経、大錐体神経で支配されています。これらの味神経の応答を解析すると、口腔内各部の味蕾から脳に伝えられる味覚情報を捕らえることができます。この情報は味蕾の機能を反映していますから、口腔内各部の味蕾の味覚受容機能を定量的に比較解析できます。そこで、 $G\alpha$ -gustducin の KO マウスを使って、大錐体神経と鼓索神経の味覚応答の解析を行いました。その結果、甘味に対する味覚神経応答は、 $G\alpha$ -gustducin の KO によって、大錐体神経と鼓索神経の両方で大きく低下しました。その一方で、苦味に対する応答は、大錐体神経では大きく低下するのに対して、鼓索神経では味蕾を刺激するために用いる物質によって、応答が低下する場合と低下しない場合があることを明らかにしました

（論文1）。この結果は、苦味情報伝達系の部位差と多様性を示すと同時に、口腔内の各部で受容される味覚情報の特性について新たな問題を提起しました。現在、マウスの味覚行動解析によって、各味神経で伝えられる味覚情報の特性と重み付けについて解析を行っています。

### 【研究技術】

- ・神経応答解析（大錐体神経、鼓索神経、舌咽神経）、味覚行動解析（リック解析、二瓶選択法）
- ・*in situ* hybridization（二重蛍光、ホールマウント など）、免疫染色（三重蛍光、ホールマウント など）
- ・Western blotting, Genome PCR, RT-PCR
- ・細胞培養（味蕾、味覚神経細胞）、組織培養など

### 【共同研究先（主な共同研究テーマ）】

大学：九州大学（情報伝達系 KO マウス）、コロラド大学（味蕾細胞分化）、ルイジアナ州立大学（酸味神経応答）

研究所：（独）食品総合研究所（味蕾特異的分子）、アサヒビール株式会社（味覚機能分子）

### 【論文（2006～2012年）】

1. Tomonari H, Miura H, Nakayama A, Matsumura E, Ooki M, Harada S.  $G\alpha$ -gustducin is extensively coexpressed with sweet and bitter taste receptors in both the soft palate and fungiform papillae but has a different functional significance. *Chem Senses*. 37(3): 241-251, 2012
2. Shindo Y, Morishita K, Kotake E, Miura H, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Hino A, Kanda T, Kusakabe Y. FXYD6, a Na, K-ATPase Regulator, Is Expressed in Type II Taste Cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 75(6): 1061-1066, 2011
3. Miura H, Barlow L. Taste bud regeneration and the search for taste progenitor cells. *Arch Ital Biol*. 148(2): 107-118, 2010
4. Shindo Y, Kim MR, Miura H, Yuuki T, Kanda T, Hino A, Kusakabe Y. Lrmp/Jaw1 is expressed in sweet, bitter and umami receptor-expressing cells. *Chem Senses*. 35(2): 171-177, 2010
5. Shindo Y, Miura H, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Ninomiya Y, Hino A, Kanda T, Kusakabe Y. Galpha 14 is a candidate mediator of sweet/umami signal transduction in the posterior region of the mouse tongue. *Biochem Biophys Res Commun*. 376: 504-508, 2008

6. Nakayama A, Miura H, Shindo Y, Kusakabe Y, Tomonari H, Harada S. Expression of the basal cell markers of taste buds in the anterior tongue and soft palate of the mouse embryo. *J Comp Neurol.* 509(2): 211-224, 2008
7. Miura H, Nakayama A, Shindo Y, Kusakabe Y, Tomonari H, Harada S. Expression of gustducin overlaps with that of Type III IP3 receptor in taste buds of the rat soft palate. *Chem Senses.* 32(7), 689-696, 2007
8. Miura H, Kusakabe Y, Harada S. Cell lineage and differentiation in taste buds. *Arch Histol Cytol.* 69(4): 209-225, 2006