

化学感覚

柏柳誠

a 味覚

動物は、味覚器が体内に有益な食べ物を甘味、旨味や塩味などのように好ましい味を持つと判断するとそれらを摂取する。一方、毒物や腐敗物のような有害な食べ物は苦味や酸味などのような嫌な味を持つと感じられてそれらは摂取されない。舌表面には、味蕾が存在する。一つの味蕾には、多い場合に 100 近い味細胞が存在しているが、全ての味細胞が味を受容しているのではないことが最近わかってきた。味細胞からのびているデンドライトの先端に存在する微絨毛で味物質を受容されている。およそ 15% 味細胞は、求心性の味神経とシナプスを形成しているが、残りの味細胞には味受容に関与する分子が存在していてもシナプスが見られない。ただし、一つの味細胞に色素を注入すると隣接する味細胞に色素が拡散することやギャップジャンクションを形成する分子が味細胞に存在することが示されている。これらの結果から、シナプスを持たない味細胞で受容された味情報は、隣接した味細胞を介して味神経に伝えられる可能性も考えられる。味物質を受容して味受容膜が脱分極すると、シナプス部位に電流が流れ、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが開口し、細胞内に Ca^{2+} イオンが流入し、伝達物質（セロトニン）が放出される。電池をなめると、電気味覚が生ずることがボルタの時代から知られていた。電気味覚は、味受容膜からシナプス部位まで電流が流れ、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを直接刺激することにより生ずる。

近年、味細胞に発現している旨味、甘味、苦味、塩味、酸味の五基本味に対する受容体（候補）が次々と見つけられた。旨味、甘味および苦味は、味物質が環状ヌクレオチド（cAMP や cGMP）やイノシトールトリリン酸（ IP_3 ）の増減を引き起こす。これらの結果に参考にして、GTP 結合蛋白質と共役する 7 回膜貫通型の受容体（GPCR）がクローニングされた。味細胞に存在する GPCR は、旨味および甘味受容に関与する T1rs と苦味受容に関与する T2rs の 2 つのファミリーに分かれる。また、酸味と塩味はイオンチャンネルとしての機能を有する受容体で受容されていると考えられている。

甘味受容体を構成する T1Rr3 は、マウスの甘味感受性に関与する遺伝子座（ Sac ）に注目して複数のグループによりクローニングされた。ラット T1rR3 は、単独で発現させても甘味受容体としての機能は示さないが、 T1r2 と共発現させるとショ糖とサッカリンを受容することが示された。

旨味受容体に関しては、旨味を呈するグルタミン酸が脳内で神経伝達物質として働くことに注目して、代謝型グルタミン酸受容体に似た構造を有する受容体がクローニングされた。ただし、味覚では旨味物質のグルタミン酸だけを受容したときよりも、ヌクレオチド系の旨味物質（イノシン酸やグアニル酸）が共存したときの方が旨味をより強く感じること（相乗作用）が知られていたが、この受容体では相乗作用が見られなかった。一方、 T1rs の T1r1 と T1rR3 を共発現する

とグルタミン酸などの L-アミノ酸を受容するだけでなく、ヌクレオチドの相乗作用が見られた。この結果は、T1r1 と T1r3 の複合体が旨味受容体の有力な候補であることを示している。

T2rs は、数十種類の受容体から構成されている。機能が調べられている T2R の苦味選択性は、高いことが示されている。例えば、強制発現させた苦味受容体 (mT2r5) は、刺激に用いられた 10 種類あまりの苦味物質の中でシクロヘキサミドに選択的に応答した。一方、ラットの個々の味細胞の苦味選択性に関する実験では、キニーネに応答する細胞の 3/4 は他の苦味物質に応答するというように細胞レベルの選択性は高くない。これらの結果は、一つの味細胞が幾つかの T2r を発現しているためと考えられている。ただし、比較的疎水的な性質を有し、かつ、少しでも水に溶解する化学物質は、全て苦味を有すると考えられる。すなわち、苦味物質の種類は非常に多いものと予想される。そこで、苦味の受容が GPCR を介する経路だけではなく他の経路で行われている可能性も考えられる。苦味物質によっては、フォスフォディエステラーゼを直接阻害することや、GTP 結合蛋白質を直接活性化することも示されている。また、各種苦味物質は神経細胞や人工脂質小胞 (リポソーム) に界面電位を変化させることにより脱分極を引き起こすことから、味細胞にも同様の機構で興奮を引き起こす可能性も考えられる。

味細胞の多くには、ガストデューシンと呼ばれる GTP 結合蛋白質が存在している。ガストデューシンは、視細胞に発現しているトランスデューシンと同様に環状ヌクレオチドを分解する酵素 (PDE) を活性化する性質がある。このため、cAMP や cGMP などが味細胞を興奮させるという生理学的な実験結果を考えると、ガストデューシンの役割に関しては否定的に考えざるを得なかった。最近、ガストデューシンのサブユニットが IP₃ およびジアシルグリセロール (DG) の合成酵素 (PLC) を活性化する経路が注目されている。PLC が活性化され、非選択性陽イオンチャネルのトランジェントリセプターポテンシャルの TRPM5 を開口させる経路が旨味、甘味および苦味受容で機能していると考えられている。

b 嗅覚

嗅覚系は、一般的な匂いを受容する主嗅覚系とフェロモンを受容する鋤鼻系 (副嗅覚系) から構成されている。陸棲脊椎動物の嗅細胞は、無数とっていいほど多種類存在する匂い分子を高感度で感知し、微小な化学構造の違いを識別する機能を有する。また、水棲動物は、揮発性の匂い物質よりも種類の少ない水中のアミノ酸や胆汁酸などの水溶性物質を匂い物質として受容する。匂い分子やフェロモン分子は、嗅細胞や鋤鼻感覚細胞に存在する受容体に結合して、細胞電位を変化させる。細胞の電位変化はインパルス信号に変換され、嗅神経および鋤鼻神経を介して情報がそれぞれ嗅球と副嗅球に送られる。鼻腔内に存在する嗅上皮は、嗅細胞、支持細胞と基底細胞から構成されている。有害物質により損傷を受ける可能性が高い嗅細胞は、30 から 60 日たつと基底細胞から分化した新しい嗅細胞と置き換わる。一個の嗅細胞の嗅小胞からは、10 本近くの嗅繊毛が嗅粘液層にのびている。嗅細胞の細胞体からのびている神経軸策の末端は、嗅覚一

次中枢である嗅球の僧帽細胞と呼ばれる神経細胞とシナプス結合している。

嗅細胞には、数百におよぶ大きなファミリーを形成する 7 回膜貫通型の嗅覚 GPCR が存在する。匂い物質は、嗅覚 GPCR と結合すると GTP の存在下で嗅繊毛内の ATP を cAMP に変換する酵素（アデニル酸シクラーゼ）を活性化し、cAMP の合成を引き起こす。cAMP は、嗅繊毛に存在するイオンチャネル（cAMP 作動性チャネル）を開口させる。この結果、嗅細胞が脱分極して神経インパルスが発生する。

ただし、全ての揮発性の匂い物質が cAMP を産生する性質を持っているわけではない。たとえば、一番数多くの種類の匂い物質について調べられているウシガエルでは、40%近い匂い物質は cAMP を産生させない。また、サカナが受容する水溶性の匂い物質は、cAMP の産生を促さない。cAMP の産生を引き起こさない揮発性の匂い物質の中には IP₃ 産生させる匂い物質が存在する。匂い物質によるセカンドメッセンジャーの産生は選択的であり、匂い物質は、cAMP か IP₃ のいずれか一つしか増加させない。また、種々のアミノ酸はサカナの嗅繊毛に IP₃ の産生を引き起こす。多くの動物の嗅細胞に IP₃ を注入すると、興奮性の応答が発現することから、匂いの受容の際には IP₃ もセカンドメッセンジャーとして働いていると考えられる。すなわち、あるグループの匂い物質は、嗅繊毛内の IP₃ 濃度を増加させ、嗅細胞内の IP₃ は IP₃ 作動性チャネルを開口させることにより嗅細胞を脱分極させる。

匂い受容の大きな特徴の一つは、匂いに対する順応（慣れ）が生ずることにある。順応は、様々な段階で生ずる。匂い応答の際に cAMP 作動性チャネル、IP₃ 作動性チャネルおよび電位依存性 Ca²⁺チャネルを介して流入した Ca²⁺イオンは、フォスフォディエステラーゼの活性化、cAMP 作動性チャネルおよび IP₃ 作動性チャネルの抑制、受容体のリン酸化による不活性化を引き起こす。また、cAMP を介したリン酸化も順応に関与している。ただし、一つの嗅細胞にある匂い物質を与えて匂い応答が順応した後に他の匂い物質を与えると新たな応答が生ずることから、Ca²⁺イオンや cAMP に依存しない受容サイトレベルでの順応も生じていることが推測される。

一般に、一つの嗅細胞には一種類の嗅覚 GPCR のみが発現しているが、ウシガエルのほとんどの細胞は cAMP を選択的に増加させる匂い物質と増加させない匂い物質の両者に応答する。また、情報伝達に関係する分子の RT-PCR 法による解析は、cAMP 合成酵素と IP₃ 合成酵素が一つの嗅細胞に共存することを示した。刺激物質ごとに一つの受容体が違う細胞内情報伝達経路と共役することは一般的に考えにくい。単一嗅細胞を用いた交差順応実験は、単一嗅細胞に複数の種類の匂い受容体が存在することを直接的に示した。

嗅細胞は、嗅球の糸球体で僧帽細胞とシナプスを形成している。僧帽細胞は、嗅皮質に匂い情報を送っている。同じ嗅覚 GPCR を発現している嗅細胞は、限られた数の糸球体に入力していることが明らかになっている。さらに、同じ嗅覚 GPCR の入力を受けている僧帽細胞が、嗅皮質の特定の複数の領域に出力している可能性が示された。このように、匂い情報は嗅球や嗅皮質で統合されている。しかしながら、嗅細胞の匂い選択性がそれほど高くないためにその情報の統

合の度合いは緩やかなものである。嗅細胞、僧帽細胞、さらに高次の神経細胞の複数の全く異なる匂いを有する匂い物質に対する応答が調べられたが、いずれのレベルでも複数種類の匂い物質の中のただ一つに応答する割合が劇的に増えることはない。

フェロモンは、ヒトでも生理作用を有することが示されている。たとえば、共同生活をしている女性同士の月経周期は、だんだん同期してくる。月経周期を延長するフェロモンと短縮するフェロモンがヒトに存在することが見いだされ、これらの2種類のフェロモンが月経周期の同期を引き起こすと考えられている。また、フェロモンを受容する可能性を有する遺伝子がヒトの嗅上皮に存在することが示された。フェロモンは、一般的には鋤鼻器と呼ばれる器官で受容される。鋤鼻器は鼻腔内には存在するが、匂いを受容する嗅上皮とは独立している。嗅細胞は嗅繊毛を有するが、鋤鼻感覚細胞は微繊毛を有している点で形態的な違いが見られる。哺乳動物のフェロモン受容には、cAMPは主要な情報伝達経路には寄与しない。フェロモンはGiもしくはGoを介してIP₃およびDGの産生を引き起こす。その結果、鋤鼻感覚細胞存在する非選択性陽イオンチャネルTRPC2が開口し、脱分極が生ずる。また、IP₃も、直接あるいは間接的にイオンチャネルを開口させることにより感覚細胞を脱分極させる。

嗅細胞とは異なり、鋤鼻感覚細胞の選択性が非常に高い。何種類かのフェロモンで刺激しても、ほとんどの感覚細胞は一種類のフェロモンにのみ応答する。また、フェロモンは、時として流産のような体にドラスチックな効果を引き起こすので、その情報の受容が厳密に行われなければならない。鋤鼻感覚細胞からクローニングされた細胞外ドメインが短いGPCRファミリーはGiを共役し、長いGPCRファミリーはGoと共役することにより、フェロモンを受容する可能性が考えられている。また、齧歯類では、GiおよびGoを介して受容されたフェロモン情報は、一次中枢である副嗅球の吻側部と尾側部にそれぞれ選択的に送られる。

文献

- 1) Lindemann, B.: Receptors and transduction in taste, *Nature*, 413, 219-225, 2001
- 2) 都甲潔編: 感性バイオセンサ, 朝倉書店, 2001.
- 3) 日本化学会編: 味とにおいの分子認識, 学会出版センター, 1999
- 4) 本庄巖編: CLIENT 21 感覚器, 中山書店, 2000
- 5) M. Kashiwayanagi. Molecular recognition and intracellular transduction mechanisms in olfactory and vomeronasal systems, *In Hormones, Brain and Behavior*, Vol. 2, Academic Press, New York (D. Pfaff, ed), (2002) pp. 1-16.

6) 特集 味覚のメカニズムに迫る, 生体の化学, 2005