

■アップデートシンポジウム 6 (US6)

*協賛：味の素、ゼンショーホールディングス

日時：9月6日(土) 9:00～10:30

会場：C会場(会議場2階 国際会議室)

座長：安尾 敏明(朝日大 歯 口腔生理)、
乾 賢(北大 院歯 口腔生理)

「全身の代謝調節に関わる味覚研究最前線」

9:00～9:30

US6-1 「甘味受容体 TAS1R3 を介した破骨細胞分化制御機構」

吉村 杏奈^{1,2}、松原 琢磨¹、竹内 弘²、古株 彰一郎¹

(1) 九歯大 分子情報生化、(2) 九歯大 口腔応用薬理)

味覚受容体TAS1R3は味蕾においてTAS1R1やTAS1R2とそれぞれヘテロ二量体を形成し、うま味と甘味を受容する。TAS1Rファミリータンパク質は味蕾だけでなく、全身のさまざまな組織にも存在し、機能していることが明らかになってきている。全身性のTAS1R3機能喪失マウスに高脂肪・高糖質食を与えると、野生型マウスと比べ高骨量を呈する。この表現系は骨吸収を担う破骨細胞の機能不全が原因であると考えられているが、詳細なメカニズムは不明である。そこで我々はTAS1R3の骨代謝における機能的役割を検討した。まず、骨組織におけるTAS1R3の発現を解析した結果、TAS1R3は破骨細胞に多く発現し、その発現量は破骨細胞の分化に伴い増加することが確認された。次に、野生型(WT)

およびTAS1R3ノックアウト(KO)マウス由来の骨髄細胞にRANKLおよびM-CSFを添加し破骨細胞分化を誘導したところ、TAS1R3KOではWTに比べ破骨細胞分化能が低下した。一方で、TAS1R3を過剰発現し糖刺激を行うと、破骨細胞分化が亢進することが明らかになった。さらに、TAS1R3の分子機能を詳細に解析した結果、破骨細胞では味蕾と異なり、TAS1R3がホモ二量体として糖を受容し、p38のリン酸化を介して破骨細胞分化を促進することが明らかになった。

本研究により、味覚受容体TAS1R3が破骨細胞に発現し、骨代謝を制御しているという新しい知見を得たので、本シンポジウムで紹介したい。

9:30～10:00

US6-2 「GPCR5C の新規糖受容体としての生理機能探索」

高井 信吾^{1,2}、川端 由子¹、實松 敬介^{1,3,4}、兼松 隆⁵、自見 英治郎^{4,6}、重村 憲徳^{1,3}

(1) 九大 院歯 口腔機能解析、(2) 九大 院歯 DDR 研究セ、(3) 九大 五感応用デバイス研究開発セ、(4) 九大 院歯 OBT 研究セ、(5) 九大 院歯 口腔機能分子、(6) 九大 院歯 口腔細胞工学)

味蕾に発現するGタンパク質共役型受容体(GPCR)の中には、TAS1R3など全身で様々な臓器で発現していることが知られているものも多い。本研究では、TAS1R3と同じClass C GPCRに分類されるオーファン受容体GPCR5Cに着目し、培養細胞を用いた強制発現系および遺伝的にGprc5cを欠損させたマウス(Gprc5c-KO)を用いて、その機能の解明を試みた。

分子遺伝学的解析および免疫染色の結果GPCR5Cはマウスの舌有郭乳頭の甘味受容体発現細胞、腸管上皮細胞の一部および膵島α細胞など多様な臓器で発現が見られた。Gprc5cとキメラGタンパク質(Gα16-gust44)を強制発現させた HEK293 細胞を糖または糖アルコールで刺激したところ、顕著な細胞内 Ca²⁺濃度の一過的

な上昇が観察された。この応答は刺激中ではなく、刺激(wash-out)後に顕在化するという特徴的なパターンを示した。また、細胞外Ca²⁺枯渇条件下では本応答は完全に消失した。人工甘味料や甘味アミノ酸刺激ではこの応答は誘発されなかった。

Gprc5c-KOマウスを用いた電気生理学的解析において、舌へのグルコース刺激に対する味覚神経応答では野生型と大きな差は見られなかった。しかし、現在進行中の解析から、Gprc5c-KOマウスは、野生型マウスと異なる血糖値動態を示す結果を得ている。本発表では、GPCR5Cが細胞外の糖濃度変化の感知に関与し、全身的な糖代謝調節の一端を担う新規の分子である可能性に関して議論したい。

10:00 ~ 10:30

US6-3 「予測と甘味による食後血糖調節の脳内メカニズム」

戸田 知得¹

(1 熊本大 院医 中枢代謝)

美味しい食べ物が目の前に置かれると、私たちはこれから摂取されるであろう食事のエネルギー量を予測し、胃に入る前に様々な生理反応を始める。例えば、食べ物が視覚、嗅覚、味覚によって感知されると、唾液、胃液、膵液の分泌が増加する。これらの反応は頭相反応と呼ばれ、摂食開始前に効率的な消化・吸収を開始し、糖代謝を含む全身エネルギー代謝の制御においても重要な役割を果たす。糖の摂取が予想される場合、頭相反応によってインスリン分泌が増加し、摂食前に血糖値をコントロールする準備が始まる。しかし、血糖を調節する神経メカニズムは未だ解明されていない。我々はショ糖条件付け後に甘味料（サッカリン）または水を飲むことによって活性化される2種類の神

経を扁桃体外側基底核（BLA）で発見した。サッカリンを飲んで期待通り甘味を感じると末梢組織における糖代謝が促進する一方、甘いと思っていたら水だったときの予測誤差は末梢組織における糖代謝を低下させた。甘味によって活性化するBLA神経の破壊は、サッカリン誘発性のインスリン感受性の上昇を阻害した。また、予測誤差によって活性化するBLA神経の破壊は、水だった時の耐糖能異常を改善した。ショ糖条件付けの記憶が残っているときに、これらの神経を人工的に活性化するとそれぞれインスリン感受性または耐糖能が亢進した。以上の結果から、BLAにある2種類の神経細胞が、糖摂取の記憶と予測（予測誤差）に関与し、食後血糖の調節を行っていることが示唆された。