日本味と匂学会誌　Vol.25　No.2　PP.79-82　2018 年 11 月

総説特集：「減塩食品の開発とうま味」

塩味の受容とそのメカニズムについて

樽野　陽幸

（京都府立医科大学 大学院医学研究科 細胞生理学）

現在、日本では約 4000 万人の高血圧患者がいると推定されている。食塩の味、おいしさが塩の過剰摂取を引き起こし、高血圧発症の主たる引き金となっている。塩味のメカニズムは他の味質に比べて複雑に成り立っており、そのことが効果的な減塩食品開発を妨げてきたとも言える。最近の研究が、末梢レベルすなわち味蕾における 2 つの塩味受容経路の存在を明らかにした。食塩の味を損なわない減塩戦略を構築するために必要な最新の塩味研究の知見を紹介する。

キーワード：塩味、味蕾、上皮型ナトリウムチャネル、減塩、塩化ナトリウム

緒　言

我々の体は食べたものによってできている。したがって、必要な栄養素を必要なだけ摂ることが健康の維持に不可欠である。食物・飲料に含まれる栄養素を「おいしい」感覚として検出・認知する味覚が我々の栄養摂取を促進するが、飽食の現在、食べ過ぎに起因する肥満・高血圧などの生活習慣病が社会問題となっている。例えば、食塩の過剰摂取が高血圧発症に関与することは周知の事実で、減塩による高血圧予防が社会的に求められており、事実これまでに様々な減塩手法が考案されてきた。しかしながら、どの方法も実際の食塩の味を再現できておらず、そのためコンプライアンスが低いことが問題である。

いうまでもなく、食塩過剰摂取の背景には塩化ナトリウム（NaCl）のもつ塩味がある。したがって、塩味の受容メカニズムを分子・細胞レベルで正しく理解することが減塩のストラテジーを考える第一歩となる。我々は低濃度の塩溶液を「おいしい」と嗜好し、高濃度の塩溶液を「まずい」と忌避するように、塩味感覚は甘味や苦味などの他の味質に比して複雑に成り立っている。舌にある味覚センサーである味蕾において、NaCl は 3 種類の味蕾細胞を刺激することが近年の研究で明らかになった。一つは、アミロライド感受性上皮型 Na^+チャネル（epithelial Na^+ channel, ENaC）をセンサー分子に Na^+選択的応答を示し、食塩への嗜好を司る「Na^+細胞」。あと二つは、高濃度食塩への忌避を司り、Na^+のみならず K^+や Mg^{2+}などの陽イオンに対しても非特異的に応答を示す「苦味細胞」および「酸味細胞」。以下に、これらの 3 つの塩味細胞の発見経緯を紹介し、さらには Na^+細胞における塩味応答のしくみについても最新データを紹介する。

1．Na^+選択的経路

哺乳類の塩味受容にはアミロライド感受性のメカニズムが存在し、その受容体は ENaC であることが長らく示唆されてきた。Chandrashekar らは、マウスの茸状乳頭味蕾において Na^+に応答する味細胞を発見し、またこの細胞応答がアミロライドによって抑制されること、さらに K^+には応答を示さないことを明らかにした[1]。味蕾は構造・機能的に異なる I 型、II 型、III 型細胞によって構成され、ENaC は α、

Peripheral mechanisms of salty taste sensation

Akiyuki Taruno：Department of Molecular Cell Physiology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto, Kyoto 602-8566 Japan；TEL: 075-251-5310；FAX: 075-251-0295；E-mail address: taruno@koto.kpu-m.ac.jp

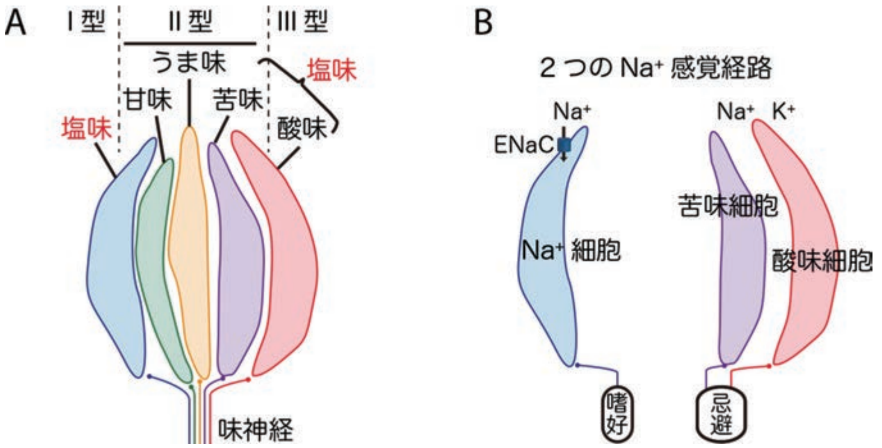

図 1　味蕾における味覚コーディングの様式

A. 味細胞の分類（I・II・III 型細胞）と 5 基本味のコーディング。1 種類の細胞で受容される他の味と違い、塩味だけは 3 種類の細胞によって受容される。

B. 味蕾における塩味のコーディング。ENaC を介して Na^+選択的な塩味受容を担う Na^+細胞は塩への嗜好を、イオン非選択的な塩味受容を担う苦味細胞・酸味細胞は塩への忌避をそれぞれ司っている。

β、γの３つのサブユニットによって構成される。組織学的な解析の結果、機能的な ENaC が発現するのは茸状乳頭における I 型細胞の一部の細胞集団のみであるということが明らかとなった[1]。本総説では、便宜上 ENaC を介して Na^+に対し選択的に応答するこの細胞集団を「Na^+細胞」と呼ぶ。さらに、味蕾特異的な ENaCα サブユニットノックアウト（KO）マウスの行動解析の結果、食塩に対する嗜好性行動が完全に消失している一方、塩化カリウム（KCl）に対する忌避行動は正常であった[1]。この結果は、ENaC を介して Na^+細胞から入力する感覚情報が食塩に対する嗜好性行動を司っていることを示している。

２．イオン非選択的経路

緒言で述べた通り、ヒトを含む多くの哺乳類は低濃度食塩水を嗜好するが、高濃度になると忌避する。このように、塩味には嗜好と忌避を司る少なくとも２つの受容経路の存在が存在する。Oka らは、マスタードオイルの成分であるアリルイソチオシアネート（AITC）が苦味に対する鼓索神経応答を完全に、また高濃度 NaCl、KCl に対するアミロライド非感受性の神経応答を部分的に抑制することを見出し、加えてマウス茸状乳頭味蕾において高濃度塩刺激が苦味細胞を興奮させることを明らかにした[2]。続いて、*Trpm5* ノックアウト（KO）により苦味細胞機能を消失させた上で酸味細胞をテタヌス毒素によって破壊した $Trpm5^{KO}$;*Pkd2l1-TeNT* ダブル KO マウスにおいては、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}などの高濃度塩に対するアミロライド非感受性神経応答が完全に消失した[2]。しかも、$Trpm5^{KO}$;*Pkd2l1-TeNT* ダブル KO マウスは KCl に対する忌避行動が完全に消失している一方、NaCl への嗜好性行動は正常のままであった[2]。以上の結果から、苦味細胞・酸味細胞がイオン非特異的な高濃度塩への忌避行動を司る受容経路として働いていることを示している。なお、苦味細胞・酸味細胞における塩受容体分子はまだ解明されていない。

３．Na^+細胞の塩味応答メカニズム

Chandrashekar らの論文[1]によると Na^+細胞は茸状乳頭に存在する I 型味細胞集団に属することが示唆されたが、I 型細胞は電位依存性 Na^+チャネルを持たない非興奮性細胞であるとの報告があった[3]。しかしその後、吉田らは茸状乳頭味蕾の一部の細胞が口腔側膜への NaCl 刺激によって活動電位を発生し、その応答がアミロライドによって抑制されることを細胞外記録によって明らかにし、Na^+細胞が興奮性細胞である可能性を示した[4]。

最近、我々は Calcium homeostasis modulator 1

（CALHM1）と CALHM3 のヘテロ 6 量体によって作られる新規電位依存性 ATP 放出チャネル CALHM1/CALHM3 を発見した。さらに、CALHM1/CALHM3 チャネルが味蕾では II 型味細胞に選択的に発現し、味刺激に応じた神経伝達物質 ATP の放出を担い、甘味・苦味・うま味の受容に必須の役割を果たしていることを明らかにした[5-10]。一方 Tordoff らは、*Calhm1* KO マウスにおいて NaCl に対するアミロライド感受性鼓索神経応答が消失していることを報告し、I 型細胞に属する Na^+細胞から CALHM チャネルが発現する II 型細胞への情報連絡の可能性を考察している[11]。

以上のように、Na^+細胞における塩味応答のメカニズムについては新たな発見が続いており、今後の研究によって詳細が明らかになっていくと期待される。

結　語

現在の減塩戦略の主流は NaCl を KCl に置き換えることである。しかし上で述べた通り、口腔内には Na^+選択的経路およびイオン非選択的経路の少なくとも 2 つの NaCl 受容経路が存在するため、KCl のみで食塩の味を表現することはできないことは明白である。今後、これら 2 つの塩味受容経路がどのように食塩の味の質に関与するのか、また、それぞれの経路における塩味受容の分子メカニズムの詳細が明らかになれば、科学的根拠に基づいた減塩食品開発に応用できるものと期待できる。

謝　辞

2018 年度うまみ研究会 公開シンポジウムにおける発表の機会をくださったうまみ研究会会長 西村敏英 女子栄養大学教授に御礼申し上げます。また、シンポジウム運営と本総説集の編集にご尽力されたうまみ研究会事務局の皆様に感謝申し上げます。

文　献

1. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJ and Zuker CS: The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. Nature 464, 297-301 （2010）
2. Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, Ryba NJ and Zuker CS: High salt recruits aversive taste pathways. Nature 494, 472-475 （2013）
3. Vandenbeuch A, Clapp TR and Kinnamon SC: Amiloride-sensitive channels in type I fungiform taste cells in mouse. BMC Neurosci 9, 1 （2008）
4. Yoshida R, Horio N, Murata Y, Yasumatsu K, Shigemura N and Ninomiya Y: NaCl responsive taste cells in the mouse fungiform taste buds. Neuroscience 159, 795-803 （2009）
5. Ma Z, Tanis JE, Taruno A and Foskett JK: Calcium homeostasis modulator （CALHM） ion channels. Pflugers Arch 468, 395-403 （2016）
6. Ma Z, Taruno A, Ohmoto M, Jyotaki M, Lim JC, Miyazaki H, Niisato N, Marunaka Y, Lee RJ, Hoff H, Payne R, Demuro A, Parker I, Mitchell CH, Henao-Mejia J, Tanis JE, Matsumoto I, Tordoff MG and Foskett, JK: CALHM3 is essential for rapid ion channel-mediated purinergic neurotransmission of GPCR-mediated tastes. Neuron 98, 547-561 e510 （2018）
7. Taruno A: ATP Release Channels. Int J Mol Sci 19 808 （2018）
8. Taruno A, Matsumoto I, Ma Z, Marambaud P, and Foskett JK: How do taste cells lacking synapses mediate neurotransmission? CALHM1, a voltage-gated ATP channel. Bioessays 35, 1111-1118 （2013）
9. Taruno A, Sun H, Nakajo K, Murakami T, Ohsaki Y, Kido MA, Ono F and Marunaka Y: Post-translational palmitoylation controls the voltage gating and lipid raft association of CALHM1 channel. J Physiol 595, 6121-6145 （2017）
10. Taruno A, Vingtdeux V, Ohmoto M, Ma Z, Dvoryanchikov G, Li A, Adrien L, Zhao H, Leung S, Abernethy M, Koppel J, Davies P, Civan MM, Chaudhari N, Matsumoto I, Hellekant G, Tordoff MG, Marambaud P and Foskett JK: CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. Nature 495, 223-226 （2013）
11. Tordoff MG, Ellis HT, Aleman TR, Downing A, Marambaud P, Foskett JK, Dana RM and McCaughey SA: Salty taste deficits in CALHM1 knockout mice. Chem Senses 39, 515-528 （2014）

＜著者紹介＞

樽野　陽幸（たるの　あきゆき）

2007 年 3 月　京都府立医科大学医学部医学科卒業

2010 年 3 月　京都府立医科大学大学院医学研究科博士過程修了

2010 年 4 月　ペンシルバニア大学医学部 博士研究員

2013 年 4 月　京都府立医科大学医学部 助教（細胞生理学）

2014 年 4 月　同 講師

2018 年 9 月　同 教授

2018 年 10 月　JST さきがけ研究員兼任

現在に至る