

特集：うま味発見100周年記念公開シンポジウム-9

味覚および内臓感覚における
うま味シグナリングの有用性*

近藤 高史・鳥居 邦夫**

(**味の素株式会社・ライフサイエンス研究所)

L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) は、代表的うま味物質であり、嗜好濃度で使用すると料理が著しく美味しくなることから、「うま味調味料」として世界中で使用されている。最近の研究により、グルタミン酸の受容体が、口腔内（味細胞）だけでなく消化管粘膜上皮にも存在し、味神経や迷走神経を介して脳を活性化させることが明らかとなった。すなわち、うま味物質細胞は単に食事を美味しくするだけでなく、摂取後に消化管局所および脳を介した出力によって、消化・吸収やエネルギー消費を促進し、体脂肪蓄積や肥満形成を抑制するなど、これまで知られていなかった生理機能を示すことが明らかになってきた。本稿では、味覚および内臓感覚を介したうま味シグナリングの有用性に関する、最新の知見を解説する。

キーワード：L-グルタミン酸ナトリウム、うま味、迷走神経、脳機能、肥満抑制

はじめに

L-グルタミン酸（以下、「グルタミン酸」と記述）は、アミノ酸の一つであり、脊椎動物の脳において興奮性シナプスの主要な伝達物質として、シナプス可塑性、記憶・学習、運動、神経系の発達などに深くかかわっている。その一方で、遊離のグルタミン酸は天然のいろいろな食材（動物性、植物性）の中に含まれており、うま味 (umami taste) を呈することにより、蛋白質を知らせるシグナルとなる。

グルタミン酸には、独特の味覚作用（うま味）で食物を美味しくし、嗜好性を高める効果があるが、食物および消化液に由来したグルタミン酸を検出する仕組みが消化管にも存在し、グルタミン酸の化学感覚情報を、迷走神経経由で脳に送っている。これらの味覚および内臓感覚情報が脳で処理され、自律神経系を介したフィードバック機構で消化液の分泌や消化管の運動を調節することにより、消化・吸収が円滑に行われる。さらに最近の研究により、うま

味物質は、消化・吸収以外にも重要な働きをしていることがわかってきた。その作用の一つとして、エネルギー消費亢進作用がある。これにより、体脂肪蓄積を抑制した結果、肥満形成および高レプチン血症を抑制する。

本稿では、食事由来の遊離グルタミン酸（代表的うま味物質）について、生体恒常性を維持する上で果たしている生理的な効果、味覚および内臓感覚の脳への入力、および情報処理にかかわる脳機構を解説する。うま味の受容機構および脳への味覚情報伝達・脳内処理機構については、他にも詳細な総説や解説本があるので、ご参照願いたい¹⁻³⁾。

1. うま味と食事のおいしさ

うま味は、食事のおいしさに欠くことのできない重要な味である。うま味の特徴と食事のおいしさとのかわりについて、以下に述べる。

* Received June 26, 2008; Accepted July 5, 2008

Physiological significance of umami signaling via taste and visceral sensation

** Takashi Kondoh and Kunio Torii, Insti. Life Sci. Ajinomoto Co., Inc., Kawasaki 210-8681;

takashi_kondoh@ajinomoto.com, Fax +81-44-210-5893

1.1. うま味物質とは

うま味は、「出汁(だし)」として、日本料理によく使用される天然素材に共通した特徴的な味である。うま味を呈する物質が「うま味物質 (umami substance)」で、その化学構造から、アミノ酸系と核酸系の2つに分けられる。アミノ酸系うま味物質の代表はグルタミン酸であり、他にアスパラギン酸も弱いながらうま味を示す。一方、核酸系うま味物質の代表は、5'-イノシン酸 (IMP) と 5'-グアニル酸 (GMP) である。遊離のグルタミン酸は、昆布や野菜など一般的に植物性食品に多く含まれている。一方、IMP はかつお節、煮干、肉類などの動物性食品に多く含まれ、GMP は干しシイタケに多く含まれている。

これらのうま味物質そのものは、いずれも酸性物質であるため酸味が強い。また、水に対する溶解性も低く、調味料として使用するには使い勝手がよくない。一方、これらのナトリウム塩は酸味がなく、代わりに強いうま味を示す。さらに、水に対する溶解性および保存安定性も高い。そのため、主にうま味物質のナトリウム塩が「うま味調味料」として料理に使用されている。グルタミン酸ナトリウム (MSG) の水溶液の pH は 7.0 であるため、血液の pH 7.40-7.45 に近い。また、血液中に存在する主要な正電荷の電解質は、ナトリウムイオンであるため、MSG は、栄養生理学的にも体への受容性が高いと考えられる。

1.2. うま味の相乗効果

うま味は、従来の4基本味(甘、塩、酸、苦)とは異なる独立した味(第5番目の基本味)を示す⁴⁾⁶⁾。したがって、「おいしい、旨い」のような、食事に伴う情動表現とは本質的に意味が異なる。

うま味は他の4基本味の味を増強せず、他の4基本味によって増強されることもない⁴⁾が、MSGに少量の核酸系うま味物質を混合(共存)すると、うま味の飛躍的な増加(相乗効果)が起こる(図1)⁶⁾。この現象は、昆布にかつお節または干しシイタケを加えて一緒に煮出した「出汁(だし)」が、昆布単独よりはるかにうま味が強いという、古くから調理上の工夫として知られている。また料理において、肉や魚などの動物性材料と野菜などの植物性材料とを組み合わせる用いることが多い。これはうま味を

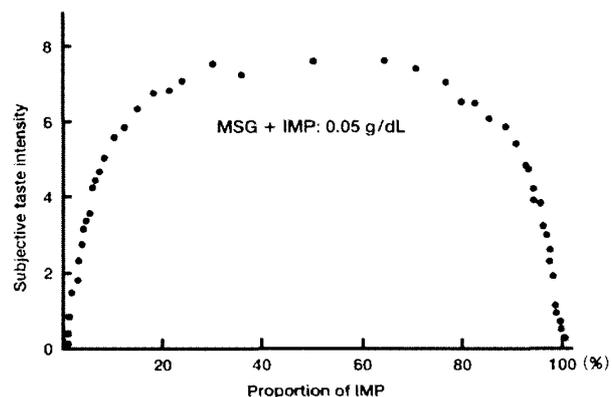


図1 うま味の相乗効果(文献6から引用)。

MSGとIMPの総量を一定(0.05 g/dl)にした時の、ヒト官能テストにおけるうま味の強度を示す。図の横軸はIMPの配合量(%)で、0%はMSG単独を、100%はIMP単独を意味する。MSGおよびIMPの濃度(g/dl)をそれぞれ μ および ν とすると、うま味の強度 y [MSG単独で表した時の濃度(g/dl)]は、 $y = \mu + \gamma \nu$ で表される。ただし、 γ は常数で1218を示す。

相乗的に強め、美味しく食べる工夫であり、栄養学的立場からも栄養バランスを保つ上で合目的である。うま味の相乗効果は、ヒトのみならず、マウス、ラット、イヌ、ネコ、サルなど、哺乳類で広く共通して認められる。

1.3. 味覚と満足感

空腹時に美味しい食べ物を食べると、深い満足感が生じるが、この感覚は味覚だけでは生じない。まず口で味わい(味覚)、嚥下して胃に食物が入り、食物摂取の認知により消化が始まると共に、部分消化された食物が小腸に移行し、消化・吸収・代謝がはじまる。食物の香り・におい(嗅覚)、色・形(視覚)、音(聴覚)、食感・温度(触覚)なども重要な要素となる。これら一連の過程で、さまざまな情報(液性・神経性)が脳に伝えられ、高次の情報処理が行われる。満足感とは、味覚と内臓感覚のみならず、過去の食体験の記憶、健康状態、栄養状態など多くの情報を基に、脳で食物摂取後の統合処理が行われた結果生じる高次の感覚、すなわち体に必要な栄養素を摂り入れた充足感であり、栄養素の生体恒常性維持に必須である。一方、食事後に下痢や腹痛が生じると、不快感となって記憶される。食事後の満足感・不快感は、次に食べ物を選ぶ際の基準となる。このような経験が食事ごとに繰り返されることにより、食物ごとに嗜好性や忌避性(嫌悪性)が形

成される。

1.4. うま味は食物中に蛋白質が存在するシグナルである

われわれの体の中で、蛋白質は水分に次いで多く含まれる構成成分であり、20種類のL-アミノ酸で構成される。蛋白質は、筋肉や腱組織などの体蛋白質だけでなく、受容体、酵素、ホルモン、免疫物質などの機能性蛋白質も合わせて約10万種類存在し、生物機能を発揮する上で重要な役割を果たしている。ほとんどの蛋白質には味がないが、蛋白質を構成するアミノ酸にはそれぞれ特有な味がある。アミノ酸は、生命活動を維持する上で最も基本的かつ重要な栄養素であるため、バクテリアから哺乳類まで全ての生物が感受性を示す。

ヒトも含め動物が正常に成長するためには、体蛋白質合成の材料となるアミノ酸を、食事から摂取する必要がある。蛋白質のあるところには遊離アミノ酸が少なからず存在するので、アミノ酸の味は蛋白質の存在を知らせるシグナルとなる。蛋白質中に最も多く含まれているアミノ酸は、うま味を呈するグルタミン酸であり、同じくうま味を呈するアスパラギン酸と合わせると、体蛋白質中の1/4から1/3と大量である。さらに、核酸系うま味物質も細胞中に含まれている。したがって、電解質を塩味、エネルギー源を甘味として知覚するのと同様に、生命活動に必要な蛋白質を、「うま味」として知覚し摂取することは、体の成長および維持に重要な役割を担っていると考えられる。

1.5. うま味嗜好性は蛋白質栄養が良好な時に高まる

乳児期も含め、成長期には、体の成長に不可欠な蛋白質（またはアミノ酸）を大量に必要とする。この蛋白質要求量は成長の過程で次第に低下する。例えば、ラットが最も早く成長するために必要な飼料中の全卵蛋白質（理想的なアミノ酸組成の良質蛋白質）の含量は、4-8週齢ラットで15%以上であるが、8-12週齢では10%に低下し、12-16週齢ではさらに5%まで低下する（図2）⁷⁾。当然ながら、アミノ酸バランスの悪い蛋白質を摂取する場合は、さらに蛋白質要求量が増加することとなる。

このような蛋白質栄養状態の変化を受けて、味嗜好性は強く変動する。例えば、ラットに無蛋白質食

あるいは低蛋白質食を与えて飼育すると、成長（体重増加）が抑制されるが、このような蛋白質欠乏状態では食塩溶液を選択的に摂取し、MSG溶液は好まない（図2）。ところが、飼料中の蛋白質含量を増やして成長が回復すると、MSG溶液を好んで摂取し、食塩摂取量は逆に低下する。これと同様の現象は、リジン欠乏食のようなアミノ酸バランスの悪い飼料を与えても生じる。すなわち、食塩嗜好性とMSG嗜好性との間には、蛋白質栄養状態に依存して互いに逆の関係が認められる。さらに、加齢に伴って成長に必要な蛋白質要求量が低下するので、うま味嗜好性の発現も、より低蛋白質食側にシフトする（図2）。ナトリウム嗜好性の観点からみると、無蛋白質食および低蛋白質食で高く、蛋白質栄養状態の改善に伴い低下するので、蛋白質栄養状態を改善すると、うま味を強く嗜好し、結果的にナトリウムの総摂取量を減らすことができる。

このように、MSG（うま味）嗜好性は蛋白質栄養が良好な時に高まることから、蛋白質栄養状態を示すマーカーになると考えられる。

2. 口腔内におけるうま味の受容機構(味覚)

味細胞先端の微絨毛膜（味受容膜）には、GTP結合蛋白質を介して細胞内セカンドメッセンジャー系に作用する膜7回貫通型の「グルタミン酸受容体（味覚型グルタミン酸受容体、うま味受容体）」が複数存在し、遊離のグルタミン酸と相互作用することによって活性化する。このうま味受容体の候補として、T1R1/T1R3、味覚型mGluR1、味覚型mGluR4などが報告されている⁸⁻¹²⁾。受容体の活性化に続いて、味細胞内セカンドメッセンジャー系の賦活とイオンチャネルの開閉制御が起こり、味細胞興奮の情報は、味神経活動の上昇（インパルス放電増加）に変換されて脳へ伝達されたのち、大脳皮質で「うま味」として知覚される。

うま味受容体の存在を証明した先駆的な実験は、鳥居とCagan¹³⁾の論文までさかのぼる。彼らは、ウシ有郭乳頭味蕾中に、グルタミン酸特異的結合部位（グルタミン酸受容体）が存在することを、世界で初めて報告した（図3）。この味蕾由来膜蛋白質に対するグルタミン酸の結合親和性($K_D = 20-30 \text{ mM}$)は、中枢神経系グルタミン酸受容体に対する親和性($EC_{50} = 1-20 \mu\text{M}$)¹⁴⁾に比べて著しく低い、ラット

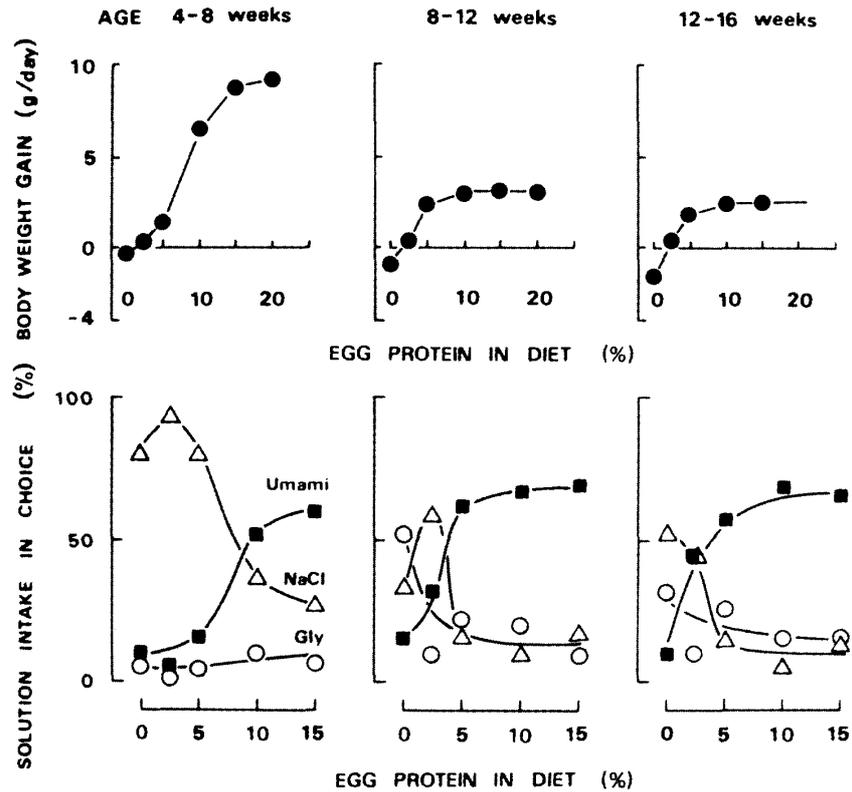


図2 週齢の異なるラットにおける、蛋白質栄養状態と体重増加および味嗜好性との関係 (文献⁷⁾ から引用)。

週齢が増すにつれて、体重増加に必要な蛋白質の要求量が低下する。並行して食塩嗜好性と MSG 嗜好性が入れ替わる蛋白質の要求量も低下する。

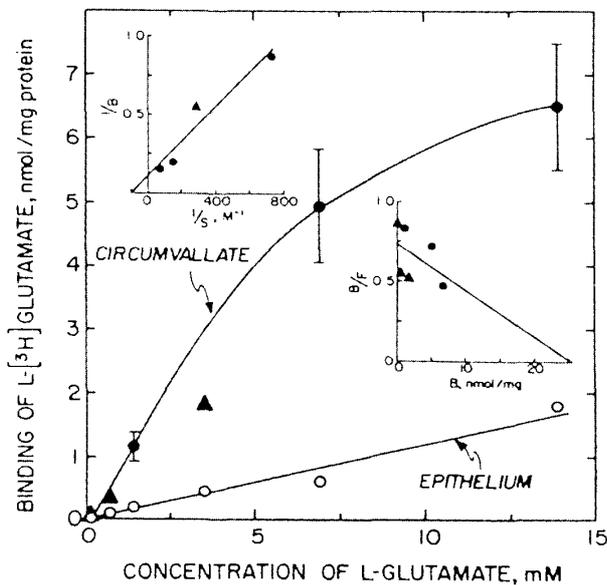


図3 ウシ有郭乳頭由来の味細胞膜に対するグルタミン酸の結合 (文献¹³⁾ から引用)。

味蕾を多く含む有郭乳頭では、味蕾を含まない周辺上皮組織に比べて、多くのグルタミン酸が結合する。

の行動学的データの値 (味覚閾値 = 1-10 mM) とよく一致する¹⁵⁾。

うま味に関する行動、薬理、電気生理的研究などから、うま味の受容機構に複数のうま味受容体が関与することは、ほぼ間違いないと考えられている。うま味の受容機構に関する詳細については、本特集号の他著者 (二ノ宮、杉本) の論文に詳しく解説されているので、そちらを参照願いたい。

3. 摂取後のうま味物質受容機構 (内臓感覚)

グルタミン酸の受容体が消化管 (胃、小腸、盲腸) にも存在し、迷走神経を介して脳へ情報を伝えることが明らかとなった。以下に、消化管のグルタミン酸受容機構と迷走神経応答を中心に解説する。

3.1. 血中と脳内のグルタミン酸濃度は変化しない

アミノ酸の場合、グルコースや脂肪酸の場合と異なり、食事によって大きな血中濃度変化が生じない。とくにグルタミン酸は、脳内で強力な興奮性伝達物質として機能しているため、血中濃度を大きく上昇させないよう、強力なホメオスタシスが働いている。図4は、血中および脳内のグルタミン酸濃度の日

内変動を調べた結果である¹⁶⁾。夜行性動物であるラットは夜(暗期)に飼料を多く摂取するが、高蛋白質食(30%カゼイン含有食)を摂取しても、血中および脳内のグルタミン酸濃度は、一日中ほぼ一定の濃度に保たれている。したがって、血中濃度変化は、摂取したグルタミン酸量をモニターする手段とは成り得ない。

グルタミン酸を摂取しても血中濃度が上昇しない理由は、消化管および肝臓の2つが強力なバリアとして機能しているからである¹⁷⁾。とくに消化管(小腸粘膜)は、細胞の主要な活動エネルギー源として、グルタミン酸を大量に消費する¹⁸⁾。また、消化管粘膜は細胞の代謝回転速度が速いため、グルタミン酸はエネルギー源以外にも、アミノ酸(グルタミン、プロリン、アルギニン、アラニンなど)、グルタチオン、各種蛋白質などの合成に利用される。したがって、摂取したグルタミン酸のモニターは、吸収前(消化管粘膜表面)に行われる必要がある。

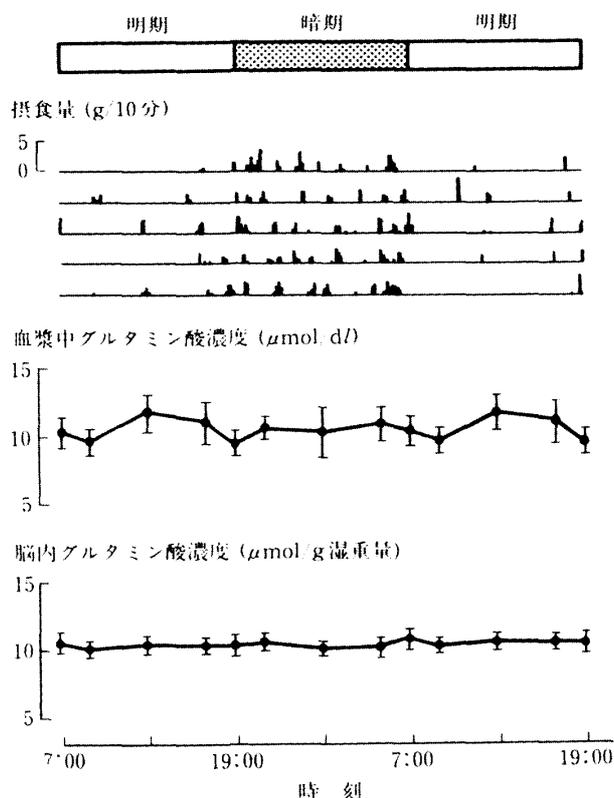


図4 高蛋白質食摂取ラットにおける、血漿および脳内のグルタミン酸濃度の日内変動(文献¹⁶⁾から引用)。

ラットに、30%カゼイン含有飼料を自由摂取させても、血漿および脳内のグルタミン酸濃度は、一日中一定の濃度に保たれている。

3.2. 消化管のグルタミン酸受容体

近年、味覚受容体とその細胞内情報伝達系に必要な分子が、口腔内のみならず小腸粘膜上皮細胞(内・外分泌細胞)にも発現していることが、次々と見出されてきた。グルタミン酸の受容体についても、mGluR1がラット胃の主細胞(ペプシノーゲン産生細胞)に発現し¹⁹⁾、T1R1とT1R3がマウスおよびヒトの胃、小腸および盲腸に発現することが報告されている²⁰⁾。また、mGluR1はラット胃の頸部粘膜細胞(粘液分泌細胞)にも発現している。したがって、グルタミン酸は、蛋白質分解酵素であるペプシノーゲンの分泌を促進する一方で、自己消化を防ぐために粘液分泌も促進する作用があるのではないかと予想される。さらに重要なことに、迷走神経の活動を上昇させることによって、脳へ消化管情報(内臓感覚)を伝える役割がある。

グルコースの場合、小腸粘膜表面に発現している甘味受容体のT1R2/T1R3に結合すると、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター(SGLT1)が細胞膜表面に移動してグルコースの取込能力が増大すること、およびインクレチンの1つであるグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)の分泌が増加することが報告されている^{21,22)}。うま味物質についても、受容体の結合に続いて、トランスポータの発現やいろいろな消化管ホルモンの分泌促進が生じるか興味深く、今後の研究課題である。

3.3. 食べたグルタミン酸の情報は迷走神経を介して脳へ伝えられる

食べたグルタミン酸の情報(内臓化学感覚情報)は、どのような経路を通して脳に伝わるのだろうか。その主経路は、これまでの研究により、迷走神経であることが明らかとなった。

迷走神経(第X脳神経)は、腹部において、肝枝、胃枝、および腹腔枝(および副腹腔枝)の3つの枝に分岐する。それぞれの枝は求心性線維と遠心性線維から成る。麻酔下ラットを用いて迷走神経活動を電気生理学的に記録すると、MSGを胃、十二指腸、および門脈内に投与した場合に、それぞれ胃枝、腹腔枝、および肝枝の求心性神経活動が上昇する(図5)²³⁾。すなわち、少なくとも胃、十二指腸および門脈(または肝臓)の3ヶ所にグルタミン酸を受容する仕組み(glutamate-sensing system)が

存在し、迷走神経を介して脳へ内臓化学感覚情報を伝達する。これらの部位で発現するグルタミン酸センサーの正体は、おそらく前項で述べた複数のグルタミン酸受容体 (mGluR1, T1R1/T1R3 など) であると考えられるが、直接的な証拠はまだない。現在、これら受容体のノックアウトマウスを用いた研究が進行中であり、その結果に期待したい。

3.4. 迷走神経切断と MSG 摂取行動

迷走神経が、食べたグルタミン酸の情報を脳に伝達するのであれば、神経を切断することによって、動物の行動 (うま味嗜好性など) に何らかの変化が認められるはずである。横隔膜直下で迷走神経を全切断したところ、MSG 溶液摂取量 (嗜好性) が著しく低下した (図 6)²⁴⁾。胃枝のみを選択的に切断しても、全切断と同程度の強い効果が現れ、次いで腹腔枝の切断が中程度に影響するが、肝枝の切断は影響がない。神経切断の効果の強さは、全切断=胃枝切断>腹腔枝切断>肝枝切断=無処置である。また、MSG 溶液摂取行動は、アトロピンを腹腔内投与して迷走神経遠心性線維 (副交感神経) の影響を抑制しても全く影響を受けない。すなわち、MSG 溶液摂取行動において、迷走神経、とくに胃枝、を介するグルタミン酸の情報が、重要な役割を果たしている。

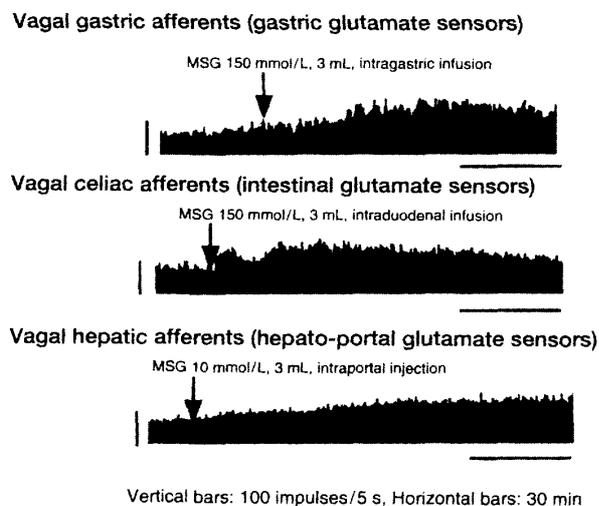


図 5 MSG は、迷走神経の求心性線維活動を増加させる (文献²³⁾から引用)。

3.5. 迷走神経胃枝は胃内のグルタミン酸に対して特異的に応答する

前項の結果に基づき、研究対象を迷走神経胃枝に絞りこむことができた。迷走神経は、化学的刺激だけでなく、伸展刺激、温度変化、浸透圧変化などの物理的刺激に対しても応答する。物理的刺激に対する応答は、化学的刺激に対する応答に比べて、応答ピークまでの時間が短くまた順応も速いので、両者を区別することは容易である。

麻酔下ラットの胃の中に各種アミノ酸溶液を直接投与して、化学的刺激に対する迷走神経胃枝の求心性線維活動を記録・解析した。その結果、驚くべきことに、20 種類のアミノ酸の中でグルタミン酸だけが応答を示した (図 7)²⁵⁾。また、生理的食塩水も全く応答しなかった。この胃内のグルタミン酸に対する応答は、濃度依存的に認められた。さらに、血中にグルタミン酸を投与しても、迷走神経胃枝の活動は変化しなかった。すなわち、迷走神経胃枝は、胃内のグルタミン酸に対して特異的に応答することが明らかとなった。

3.6. 一酸化窒素とセロトニンの放出が迷走神経胃枝活動上昇に関与している

迷走神経終末は、消化管粘膜から物理的に離れた場所に存在する。では、どのような機構によって、グルタミン酸の刺激が迷走神経活動上昇に変換され

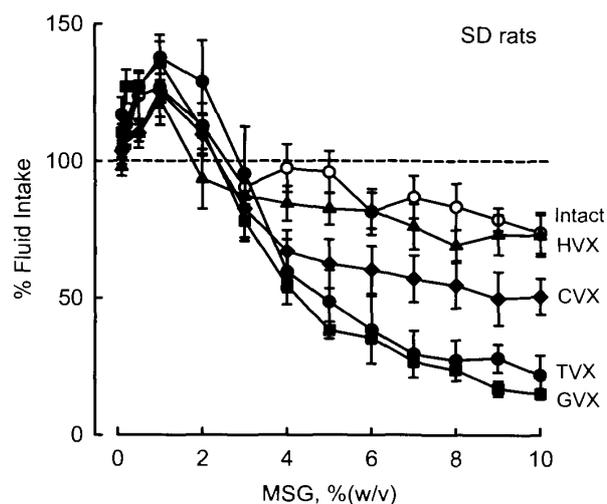


図 6 MSG 摂取行動に対する迷走神経切断の効果 (文献²⁴⁾から引用・改変)。

4-10% MSG 水溶液の摂取量は、腹部迷走神経の切断により低下した。抑制効果の強さは、全切断=胃枝切断>腹腔枝切断>肝枝切断の順であった。

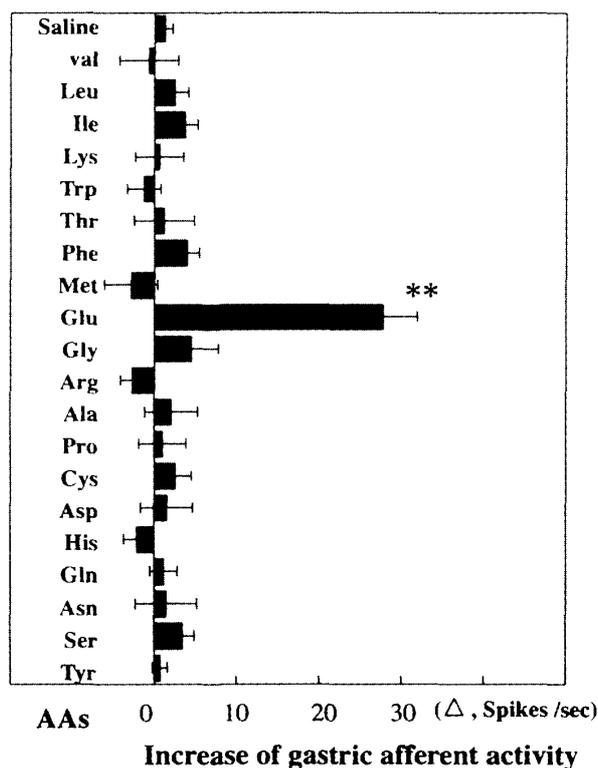


図7 迷走神経胃枝求心性線維のアミノ酸応答特性 (文献²⁵⁾から引用)。

胃内に各種アミノ酸水溶液や食塩水溶液を投与して、迷走神経胃枝から求心性線維の活動を記録したところ、グルタミン酸に対してのみ特異的応答が認められた。**, $p < 0.01$ 。

るのであろうか。

グレリン (主に胃から放出) やコレシストキニン (主に十二指腸から放出) のようなホルモンの場合、いったん血中に放出され、末梢循環を経たのち迷走神経終末に到達し、終末に存在するそれぞれの受容体を活性化することにより、神経活動を変化させる。しかし、グルタミン酸の場合は栄養素であることに加えて、大量を食事と共に摂取しても循環血中や脳内の濃度が一定に保たれるので (図4)¹⁶⁾、ホルモン様作用では説明がつかない。実際に、血中にグルタミン酸を投与しても、迷走神経胃枝の活動は変化しない²⁵⁾。また、胃や小腸などの消化管内腔側 (粘膜側) から迷走神経終末にたどりつくためには、少なくとも粘膜組織を通り抜けなければならないが、小腸粘膜では摂取したグルタミン酸の大部分が消費されるため¹⁸⁾、素通りすることは容易ではない。

われわれの研究より、グルタミン酸刺激による迷走神経胃枝の活動は、1) リドカインの胃内投与による局所麻酔、2) 内因性セロトニンの枯渇、3)

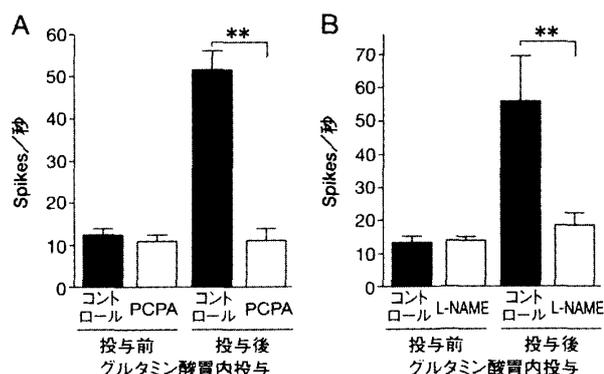


図8 グルタミン酸刺激によりNOとセロトニンの放出が生じる (文献²⁵⁾から引用・改変)。

あらかじめセロトニン合成阻害剤のPCPA (p-chlorophenylalanine, 200 mg/kg) を2日間連続投与しておくか、または一酸化窒素 (NO) 合成阻害剤のL-NAME (N^ω-nitro-L-arginine methyl ester, 10 mg/kg) を前投与しておく、150 mM MSGの胃内投与による迷走神経胃枝の求心性線維応答が抑制される。**, $p < 0.01$ 。

セロトニン3型受容体阻害剤投与、および4) 一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害剤の投与のいずれによっても抑制されることが明らかとなった (図8)²⁵⁾。さらに、NO供与体投与による神経活動上昇は、セロトニン3型受容体阻害剤投与で抑制されるが、セロトニン投与による神経活動は、NO合成酵素阻害剤投与で影響されない。迷走神経終末には、セロトニン3型受容体が発現している。したがって、胃内にグルタミン酸が存在すると、胃粘膜においてNOが放出され、次にNOによってセロトニン放出が起こり、最終的に迷走神経の活動が増加するものと考えられる。

迷走神経胃枝は、グルタミン酸にのみ応答することから、味覚に加え食物摂取の認知情報として、食欲、消化・吸収、代謝各過程の調節の引き金となっているであろう。

4. 脳内情報処理機構

味覚や内臓感覚などの神経性情報は、摂取した食物および栄養素の認知において重要な役割を果たす。これらの情報は、口腔内からは味神経、消化器からは迷走神経を介して延髄孤束核に伝えられ、さらに島皮質や視床下部外側野、扁桃体などの上位中枢に送られる²⁶⁾。ここでそれぞれの感覚刺激の知覚、認知、意味認知、生物学的価値評価などが行われ、食物に対する快・不快情動行動およびそれに関連し

た種々の体性、自律性、および内分泌性反応が引き起こされる。脳活動が上昇した結果、消化・吸収のみならず、エネルギー消費促進など、さまざまな生理機能を調節することが明らかになりつつある。

4.1. 視床下部外側野のニューロンはMSGの味に 応答する

視床下部外側野 (lateral hypothalamic area, LHA) は、摂食中枢として知られており、摂食・飲水行動など動物の本能行動に関与する。また、自律神経系 (交感神経、副交感神経) の上位中枢でもあり、全身のエネルギー代謝調節に深く関わっている。LHAには、外部環境 (味覚、嗅覚、視覚、聴覚、触覚、痛覚、温冷覚など) と内部環境 (グルコース、インスリン、遊離脂肪酸などの血中物質) の両方に応答するニューロンが存在し、体内外の状況を絶えずモニターしている。さらに、何を食べ、何を飲むかという行動、すなわち嗜好性の調節にも関与することがわかってきた。すなわち、LHAは生体恒常性を維持する上で重要な機能を果たす。

機能的磁気共鳴画像装置 (fMRI) を用いた実験より、必須アミノ酸のひとつであるリジンが欠乏した飼料 (リジン欠乏食) をラットに与えて飼育すると、LHAが欠乏栄養素であるリジンに応答することが

明らかとなった²⁷⁾。電気生理学的にLHAニューロンの活動を調べると、MSG溶液を飲んだときに選択応答を示すニューロン (うま味応答ニューロン) が記録される^{28,29)}。このうま味応答ニューロンは、蛋白栄養状態が正常な場合、食塩と異なる応答を示す (すなわちMSGと食塩とを識別する) が、リジン欠乏状態では、リジンの摂取時にも応答する²⁸⁾。すなわち、うま味応答ニューロンは、欠乏アミノ酸の識別に関与する可能性があり、アミノ酸に対する嗜好性を調節していると考えられる。

4.2. 脳は消化管内のグルタミン酸に応答する

これまで、うま味物質は、主に味覚作用 (うま味) を介して脳へ作用すると考えられており、食べた後の脳応答については不明であった。麻酔下ラットにおいて、MSGを口腔内、胃、十二指腸、門脈内に投与すると、迷走神経胃枝および脾枝 (腹腔枝の分枝) の遠心性神経活動が増加する (図9)²³⁾。これらの遠心性出力 (副交感神経) の細胞体は、延髄背側運動核にあることから、脳 (少なくとも延髄) は食べた後のうま味物質に応答するはずである。

そこで、fMRI装置を用い、脳応答部位を調べた。60 mMの各種呈味物質 (グルコース、MSG、食塩) を、チューブを介してラット胃内に直接投与した。

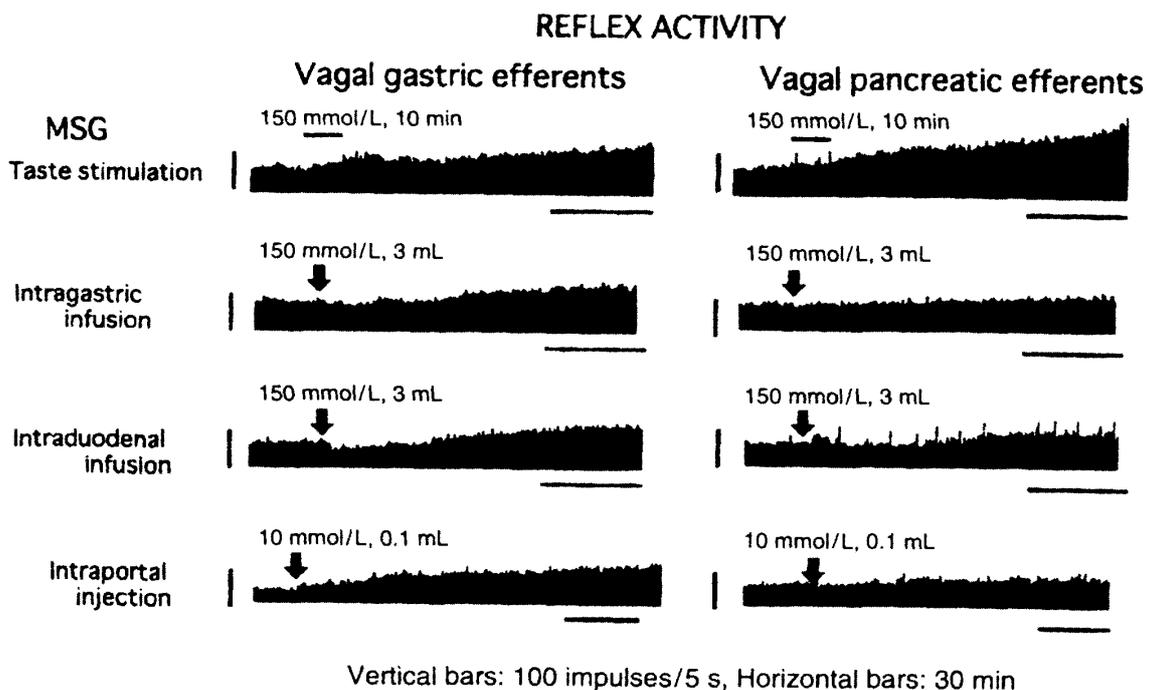


図9 MSGは迷走神経の遠心性線維活動を増加させる (文献²³⁾から引用)。

味覚および内臓感覚におけるうま味シグナリングの有用性

その結果、大脳皮質（島皮質）、大脳辺縁系（海馬、扁桃体、前部帯状回皮質、手綱核、側坐核）、大脳基底核（線条体）、視床下部（内側視索前野、背内側核、外側野）など、いろいろな脳部位の活動が上昇することが明らかとなった（図10）³⁰⁾。とくに、内側視索前野、視床下部背内側核および手綱核の3ヶ所は、MSGに対してのみ応答した。一方、グルコースにのみ応答する部位として、側坐核が認められた。扁桃体はMSGとグルコースの両方に応答したが、食塩には応答しなかった。これらの結果から、MSGは体温およびエネルギー代謝の調節に関与している可能性が考えられる。

どれくらいの範囲の脳が応答するか（脳応答部位の大きさ）を経時的に調べたところ、MSGの応答は胃内投与終了直後でピークに達し、その後速やかに減少したことから、投与部位に近い部位（胃または十二指腸など）に受容部位が存在すると考えられ

る。一方、グルコースの応答は、非常にゆっくりと進行しており、ピークまで20-30分かかり、60分後も多くの脳部位が応答した。この脳応答のパターンは、血糖値の変化と高い類似性を認めた。

脳応答における迷走神経の関与を調べる目的で、神経束を横隔膜直下で全切断した結果、MSGおよび食塩の投与に伴う応答はほぼ完全に消失したが、グルコースの応答は影響されなかった。したがって、グルタミン酸の応答は、主に迷走神経を介するが、グルコースの応答はそれ以外の経路を介すると考えられる。迷走神経以外の経路として、脊髄神経求心路の可能性を否定することはできないが、グルコースの場合、1) 血中グルコース濃度そのものが上昇すること、2) インスリンを放出すること、3) 腸管からインクレチン（GIP、GLP-1など）を放出すること、4) グルコースおよびインスリンが脳内に取り込まれること、などから血液を介する経路（液

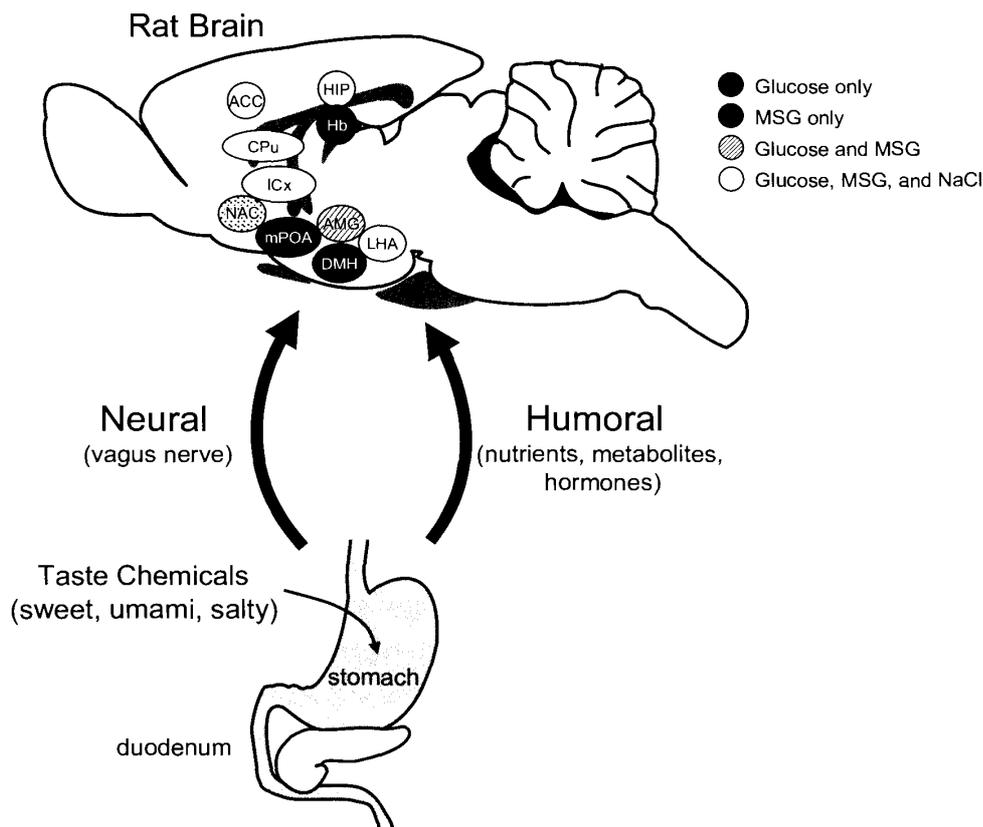


図10 呈味物質の胃内投与による脳活動の上昇（文献³⁰⁾から引用・改変）。

ラット胃内に、チューブを介して60 mMの各種呈味物質（グルコース、MSG、食塩）を投与した結果、脳のいろいろな部位で活動が上昇した。mPOA, medial preoptic area（内側視索前野）；DMH, dorsomedial nucleus of the hypothalamus（視床下部背内側核）；Hb, habenular nucleus（手綱核）；AMG, amygdala（扁桃体）；NAC, nucleus accumbens（側坐核）；ACC, anterior cingulate cortex（前部帯状回皮質）；CPU, caudate-putamen（線条体）；ICx, insular cortex（島皮質）；HIP, hippocampus（海馬）；LHA, lateral hypothalamic area（視床下部外側野）。

性情報)が重要と考えている。これに対し、グルタミン酸の脳応答の大部分は、迷走神経の活動に依存する点で、グルコースの脳応答と大きく異なる。

脳で、それぞれの栄養素に関する情報処理が行われた結果、摂取に対応して何らかの出力が末梢に向かって行われると考えられる。その一つとして、消化管運動や内・外分泌活動の調節(促進/抑制)以外にも、情動、記憶、運動などいろいろな高次脳機能が調節される可能性が考えられる。摂食行動と高次脳機能との関連については、今後の研究課題であろう。

5. グルタミン酸の生理機能

食べ物の情報が脳へ送られると、消化器系臓器に指令が送られ、胃に到達する食物を円滑に消化・吸収するための準備が始まる。消化液(唾液、胃液、胃酸、膵液)の分泌促進やエネルギー消費促進は、食事に伴う生理機能変化の例である。

5.1. うま味と顔の表情反射

新生児の口腔内に各種呈味溶液を注入すると、顔の表情が変化する。甘味刺激(20%スクロース)では口元がほころび、にこやかな表情を示すが、苦味刺激(0.25%キニーネ)では口を大きく開けて吐き出すような不快な表情を示す³¹⁾。MSG無添加のスープ(野菜の煮汁)はやや嫌われる傾向にあったが、0.5%MSGを添加すると、好ましい表情を示した。このように、新生児においても、味覚は快・不快情動につながり、うま味は好ましい味の一つである。

なお、上記の顔の表情や舌の運動は、無脳症や水頭症のように、先天的に上位脳の機能障害を伴う新生児でも正常児と同様に認められることから³¹⁾、少なくとも脳幹レベルでの反射で生じる可能性が高い。

5.2. 消化液およびインスリンの分泌促進

うま味刺激によって唾液分泌が促進することが報告されており^{32,33)}、食物の咀嚼と嚥下を円滑にすると思われる。また、うま味刺激は、膵液分泌³⁴⁾およびインスリン分泌の頭相³⁵⁾を引き起こすので、消化・吸収の準備を円滑に行う役割があると考えられる。さらに、イヌに肉塊を与えて、摂取後の胃液分泌量を調べた結果、無添加に比べて、少量のうま味

物質添加(92%MSGと8%IMPの混合物を肉塊表面に振りかけた)によって、著しく胃液分泌量が増加し、総分泌量は1.6倍にも達した³⁶⁾。ヒトの慢性萎縮性胃炎(慢性的に胃の粘膜組織が破壊され、粘膜が減少して生じる胃炎)の患者を対象に、病院食にMSGを1日あたり2-3g添加して3週間摂取した結果、低下した基礎胃液分泌量および最大胃酸分泌量が共に改善し、食事への不満が減少することが確認された³⁷⁾。イヌおよびヒト患者の実験ではうま味物質を摂取しているので、味覚刺激のみならず内臓感覚刺激が効いている可能性も考えられる。

このように、うま味物質は、消化液およびインスリンの分泌を促進することにより、食物の咀嚼、嚥下、消化・吸収、および代謝を円滑にする働きがある。

5.3. 代謝における重要な中間物質

グルタミン酸は、栄養学的には非必須アミノ酸に分類されているが、最近のいろいろな研究によって、体内とくに小腸粘膜において、欠くことのできない重要な役割を果たしていることが明らかとなった^{17,18,38)}。たとえば、1)食物由来のグルタミン酸の大部分が腸管粘膜で代謝され、腸管の主要なエネルギー源となる、2)腸管グルタチオン(抗酸化物質)の直接的な前駆体であり、消化管防御(抗酸化)に重要な役割を果たす、3)細胞内におけるアミノ酸代謝の中心的位置を占め欠くことはできない、などの重要な役割を担っている。

グルタミン酸、アスパラギン酸およびグルタミンの3つのアミノ酸は、腸管の必要エネルギーの70%を供給する。グルタミン酸は、ヒトを含めた動物の母乳中に含まれる遊離アミノ酸の中で最も含量が多く(全遊離アミノ酸のうち50%を占める)³⁹⁾、乳仔動物の腸管を、毒物や過酸化物質による障害から防御するという、重要な利益をもたらす。また、母乳の呈味と嗜好性にも大きく貢献している。

ラットにグルタミン酸およびグルタミン(グルタミンは、容易にグルタミン酸に変換するため除く)を完全に欠乏した飼料を与えて飼育し、いろいろな種類のアミノ酸溶液を自由摂取させると、正常食を与えられたラットに比べて、MSGおよびグルタミン水溶液に対する嗜好性が早い時期から発現する²⁴⁾。すなわち、体が必要とする量のグルタミン酸を体内

合成では供給できないため、ラットは水溶液からグルタミン酸を補給する行動を示す。栄養学的には非必須でも、生理学的には「必須」なアミノ酸という訳である。なお、これらの代謝作用は、主に消化管局所における作用と考えられる。

乳児や高齢者では、グルタミン酸生合成が不十分であるため、グルタミン酸を食事で積極的に摂取することにより、消化管の機能が改善し、生活の質 (Quality of Life, QOL) が向上することが期待できる。

5.4. 体重変化および体脂肪蓄積に及ぼす MSG 摂取の効果

適量の MSG を料理に使用すると美味しさが向上する。では、MSG を好んで使用すると、摂食量が増加し肥満になるのだろうか、という点について考察してみたい。

フランスで行った健常高齢者⁴⁰⁾ および糖尿病患者

者⁴¹⁾ を対象としたヒト試験によると、食事に MSG を添加することにより、より健康になるよう食物選択行動が変化するが、カロリー摂取量の総和は変化しなかった。すなわち、肥満には結びつかないという結論が導かれた。

そこで、われわれは、ラットを用いて MSG 摂取と肥満との関係を検証した。飲料水として、1% MSG 水溶液を水と共に長期間 (15 週間) 自由摂取させた結果、水を与えた対照群と比べて摂食量 (カロリー摂取量) は同じであったにもかかわらず、体重増加が有意に低下 (肥満が抑制) することが判明した (図 11)^{42,43)}。体軸長および除脂肪体重も両群で同じであったことから、MSG の効果は成長抑制によるものではない。体重低下と同時に、脂肪量 (皮下脂肪および腹腔内脂肪) の減少と血中レプチン濃度の低下が観察されたことから、MSG 摂取により脂肪蓄積が減少することが示された。脂肪蓄積量減少の結果、脂肪組織から放出される総レプチン量の減少と肥満抑制が生じたと考えられる。なお、MSG 摂取は、血圧 (最大血圧、最小血圧)、血糖値、および各種血中成分 (インスリン、中性脂肪、総コレステロール、アルブミン、グルタミン酸) に全く影響しなかった。これらの結果は、ヒトにおいても肥満とメタボリックシンドロームの発症・進行を抑制する上で、MSG を日常摂取することが有用である可能性を示す。

では、なぜ MSG を摂取すると肥満が抑制されるのだろうか。肥満はエネルギー摂取量と消費量のバランスにより決まる。MSG を摂取しても、摂食量 (カロリー摂取量) が変化しなかったことから、MSG は、エネルギー摂取量減少ではなく、エネルギー消費量促進を引き起こすことが示される。

そこで、MSG 摂取によるエネルギー消費量増加のメカニズムを考えてみたい。エネルギー消費量が増加するためには、多くのメカニズムがある。たとえば、体温上昇、熱放散促進、運動促進、代謝促進などである。安静時のラットの口腔内に MSG 溶液を注入しても、エネルギー消費量は変化しないが、食餌中 (カロリーあるいは蛋白質存在下) に MSG 溶液を注入すると、水注入に比べてエネルギー消費量が増加する^{44,45)}。MSG 水溶液摂取により、ラット背部肩甲骨間 (褐色脂肪組織上部) の食餌誘導熱産生が増加する⁴⁶⁾。また、麻酔下ラットの口腔内に、

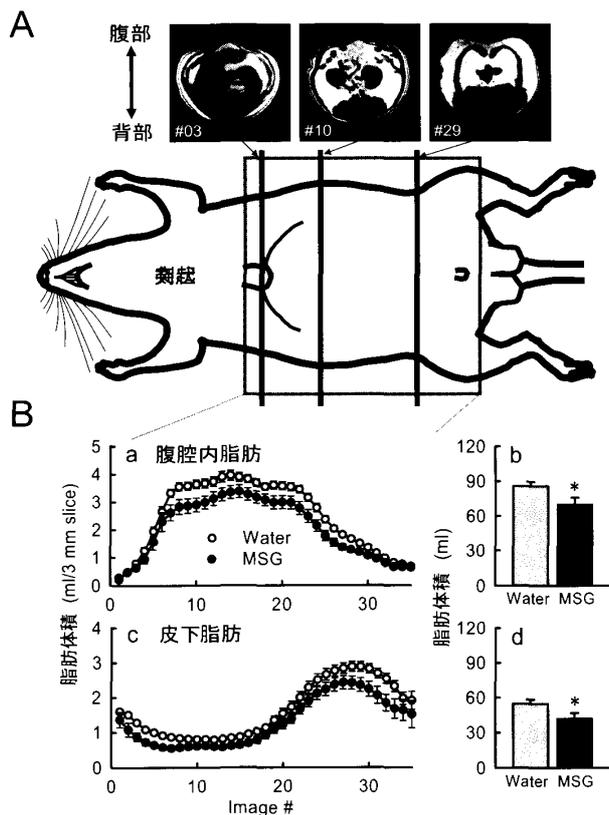


図 11 MSG 摂取により、腹部脂肪 (腹腔内脂肪および皮下脂肪) の蓄積が抑制される (文献⁴³⁾ から引用・改変)。

A, 磁気共鳴画像の腹部撮像部位と脂肪画像の例。画像中の白い (高輝度) 部分は、脂肪を示す。B, 脂肪量 (体積) に対する 1% MSG 水溶液摂取の効果。*, $p < 0.05$ 。

MSG 溶液で味覚刺激を行うと、白色脂肪組織を支配する交感神経の活動が増加する⁴⁷⁾。これらの結果は、うま味物質の味覚作用あるいは摂取後の作用を介して、エネルギー消費が促進することを示唆する。詳細なメカニズムについては、現在検討中である。

6. おわりに

うま味は味覚作用で食事を美味しくするだけでなく、食べた後にさまざまな生理機能を発揮することが明らかになりつつある。著者らは、うま味物質を日常の食生活に上手く取り入れることが、健康の維持増進や病気の早期回復に役立つと考えており、そのため「おいしく食べて健康作り」を科学的に解明することを目指している。本稿が、今後のうま味研究の発展と、我々のより楽しく健康な明日の生活のために、少しでも役立つことを期待する。

文 献

- 1) 近藤高史, 鳥居邦夫: うま味の神経機構. 医学書院 43, 658-673 (1999)
- 2) 近藤高史, 鳥居邦夫: うま味受容機構と嗜好性. 日本醸造協会誌 96, 829-847 (2001)
- 3) 栗原堅三, 小野武年, 渡辺明治, 林裕造: グルタミン酸の科学—うま味から神経伝達まで. 講談社 (2000)
- 4) Yamaguchi S: Fundamental properties of umami in human taste sensation. In *Umami: A Basic Taste* (Kawamura Y and Kare MR eds.), Marcel Dekker, New York, pp. 41-73 (1987)
- 5) Yamaguchi S: Basic properties of umami and effects on humans. *Physiol. Behav.* 49, 833-841 (1991)
- 6) Yamaguchi S and Ninomiya K: Umami and food palatability. *J. Nutr.* 130, 921S-926S (2000)
- 7) Torii K, Mimura T and Yugari Y: Biochemical mechanism of umami taste perception and effect of dietary protein on the taste preference for amino acids and sodium chloride in rats. In *Umami: A Basic Taste* (Kawamura Y and Kare MR eds.), Marcel Dekker, New York, pp. 513-563 (1987)
- 8) Chaudhari N, Landin AM and Roper SD: A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat. Neurosci.* 3, 113-119 (2000)
- 9) Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M and Adler E: Human receptors for sweet and umami taste. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 4692-4696 (2002)
- 10) Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, Feng L, Zhao G, Ryba NJ and Zuker CS: An amino-acid taste receptor. *Nature* 416, 199-202 (2002)
- 11) San Gabriel A, Uneyama H, Yoshie S and Torii K: Cloning and characterization of a novel mGluR1 variant from vallate papillae that functions as a receptor for L-glutamate stimuli. *Chem. Senses* 30 (Suppl. 1), i25-i26 (2005)
- 12) Toyono T, Seta Y, Kataoka S, Kawano S, Shigemoto R and Toyoshima K: Expression of metabotropic glutamate receptor group I in rat gustatory papillae. *Cell Tissue Res.* 313, 29-35 (2003)
- 13) Torii K and Cagan RH: Biochemical studies of taste sensation. IX. Enhancement of L-[³H]glutamate binding to bovine taste papillae by 5'-ribonucleotides. *Biochim. Biophys. Acta* 627, 313-323 (1980)
- 14) Hollmann M and Heinemann S: Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 31-108 (1994)
- 15) Yamamoto T, Matsuo R, Fujimoto Y, Fukunaga I, Miyasaka A and Imoto T: Electrophysiological and behavioral studies on the taste of umami substances in the rat. *Physiol. Behav.* 49, 919-925 (1991)
- 16) 鳥居邦夫: 栄養素摂取と神経栄養因子. 代謝 26, 195-201 (1989)
- 17) Young VR and Ajami AM: Glutamate: an amino acid of particular distribution. *J. Nutr.* 130, 892S-900S (2000)
- 18) デニス・ピアー, ピーター・リーズ (木村毅, 翻訳): グルタミン酸: 必須な非必須アミノ酸. 化学と生物 37, 49-53 (1999)
- 19) San Gabriel A, Maekawa T, Uneyama H, Yoshie S and Torii K: mGluR1 in the fundic glands of rat stomach. *FEBS Lett.* 581, 1119-1123 (2007)
- 20) Bezencon C, Coutre JI and Damak S: Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem. Senses* 32, 41-49 (2007)
- 21) Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y,

- Mosinger B and Shirazi-Beechey SP: T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 15075-15080 (2007)
- 22) Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF and Egan JM: Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 15069-15074 (2007)
- 23) Nijijima A: Reflex effects of oral, gastrointestinal and hepatoportal glutamate sensors on vagal nerve activity. *J. Nutr.* 130, 971S-973S (2000)
- 24) Kondoh T, Mori M, Ono T and Torii K: Mechanisms of umami taste preference and aversion in rats. *J. Nutr.* 130, 966S-970S (2000)
- 25) Uneyama H, Nijijima A, San Gabriel A and Torii K: Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291, G1163-G1170 (2006)
- 26) 近藤高史, 鳥居邦夫: 脳における欠乏栄養素の認知機構. *実験医学* 24, 131-136 (2006)
- 27) Torii K, Yokawa T, Tabuchi E, Hawkins RL, Mori M, Kondoh T and Ono T: Recognition of deficient nutrient intake in the brain of rat with L-lysine deficiency monitored by functional magnetic resonance imaging, electrophysiologically and behaviorally. *Amino Acids* 10, 73-81 (1996)
- 28) Kondoh T, Voynikov T, Tabuchi E, Yokawa T, Ono T and Torii K: Responses of lateral hypothalamic neurons in lysine-deficient rats. In *Olfaction and Taste XI* (Kurihara K, Suzuki N and Ogawa H eds.) Springer-Verlag, Tokyo, pp. 534-535 (1994)
- 29) Tabuchi E, Ono T, Nishijo H and Torii K: Amino acid and NaCl appetite, and LHA neuron responses of lysine-deficient rat. *Physiol. Behav.* 49, 951-964 (1991)
- 30) Tsurugizawa T, Kondoh T and Torii K: Forebrain activation induced by postoral nutritive substances in rats. *NeuroReport* 19, 1111-1115 (2008)
- 31) Steiner JE: What the neonate can tell us about umami. In *Umami: A Basic Taste* (Kawamura Y and Kare MR eds.), Marcel Dekker, New York, pp. 97-123 (1987)
- 32) 河村洋二郎, 山本隆, 藤原季子, 松尾龍二, 高橋知敬: 各種呈味増強物質による味覚—唾液分泌反射に関する研究. *大阪大学歯学雑誌* 25, 179-185 (1980)
- 33) Schiffman SS: Sensory enhancement of foods for the elderly with monosodium glutamate and flavors. *Food Rev. Int.* 14, 321-333 (1998)
- 34) Ohara I, Otsuka SI and Yugari Y: Cephalic phase response of pancreatic exocrine secretion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 254, G424-G428 (1988)
- 35) Nijijima A, Togyama T and Adachi A: Cephalic-phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Physiol. Behav.* 48, 905-908 (1990)
- 36) Vasilevskaia LS, Rymshina MV and Shlygin GK: Effect of glutamate and combined with inosine monophosphate on gastric secretion. *Vopr. Pitan.* 29-33 (1993)
- 37) Kochetov AM, Shlygin GK, Loranskaia TI, Vasilevskaia LS and Kondrashev Slu: The use of monosodium glutamate in the combined therapy of patients with atrophic gastritis. *Vopr. Pitan.* 19-22 (1992)
- 38) Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B and Jahoor F: Intestinal glutamate metabolism. *J. Nutr.* 130, 978S-982S (2000)
- 39) Rassin DK, Sturman JA and Gaull GE: Taurine and other amino acids in milk and other mammals. *Early Hum. Dev.* 2, 1-13 (1978)
- 40) Bellisle F, Monneuse MO, Chabert M, Larue-Achagiotis C, Lanteaume MT and Louis-Sylvestre J: Monosodium glutamate as a palatability enhancer in the European diet. *Physiol. Behav.* 49, 869-873 (1991)
- 41) Bellisle F, Dalix AM, Chappuis AS, Rossi F, Eiquet P, Gaudin V, Assoun M and Slama G: Monosodium glutamate affects mealtime food selection in diabetic patients. *Appetite* 26, 267-276 (1996)
- 42) 近藤高史, 鳥居邦夫: うま味は生体恒常性維

- 持の担い手—味覚・内臓感覚・食欲・体重調節—. 日本味と匂誌 13, 133-142 (2006)
- 43) Kondoh T and Torii K: MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats. *Physiol. Behav.* (in press)
- 44) Viarouge C, Even P, Rougeot C and Nicolaidis S: Effects on metabolic and hormonal parameters of monosodium glutamate (umami taste) ingestion in the rat. *Physiol. Behav.* 49, 1013-1018 (1991)
- 45) Viarouge C, Caulliez R and Nicolaidis S: Umami taste of monosodium glutamate enhances the thermic effect of food and affects the respiratory quotient in the rat. *Physiol. Behav.* 52, 879-884 (1992)
- 46) Smriga M, Murakami H, Mori M and Torii K: Use of thermal photography to explore the age-dependent effect of monosodium glutamate, NaCl and glucose on brown adipose tissue thermogenesis. *Physiol. Behav.* 71, 403-407 (2000)
- 47) Nijijima A, Torii K and Uneyama H: Effects of basic tastes stimuli on autonomic nerve activity in anesthetized rat. *J. Physiol. Sci.* 56 (Suppl.), S97 (2006)

<著者紹介>

近藤 高史 (こんどう たかし) 氏略歴

- 1984年 富山医科薬科大学 (現、富山大学) 薬学部薬科学科卒業
- 1989年 富山医科薬科大学 (現、富山大学) 大学院薬学研究科博士後期過程修了 (薬学博士)
- 1990年 新技術事業団 (現、科学技術振興機構) 創造科学技術推進事業
鳥居食情報調節プロジェクト 神経性調節グループ長
- 1995年 味の素株式会社入社 中央研究所配属
- 2003年 日本味と匂学会運営委員 (6年間)
- 2005年 Ajinomoto Certified Professional に認定
- 現在 味の素株式会社ライフサイエンス研究所生理機能研究グループ
主任研究員



鳥居 邦夫 (とりい くにお) 氏略歴

- 1971年 東京大学農学部畜産獣医学科卒業
味の素株式会社入社 中央研究所配属
- 1976年 米国ペンシルバニア大学モネル化学感覚センター留学 (客員研究員、3年間)
- 1985年 農学博士
- 1990年 新技術事業団 (現、科学技術振興機構) 創造科学技術推進事業
(ERATO)
鳥居食情報調節プロジェクト総括責任者 (兼担、5年半)
- 現在 味の素株式会社ライフサイエンス研究所 上席理事

