

総説特集：摂食機能と味覚・うま味の関連－4

うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節

畝山 寿之¹⁾・鳥居 邦夫²⁾(¹⁾味の素・ライフサイエンス研究所・生理機能研究グループ、²⁾味の素)

日本人が低栄養の危機にさらされていた前世紀初頭に、グルタミン酸塩がうま味物資であることが1千年以上の歴史を誇る伝統食素材（昆布）から発見された。近年、グルタミン酸は味覚を通じて、単に「食べものをおいしくする」だけではなく、摂取後は消化管からの内臓感覚を通じてたんぱく質の摂取や消化吸収など生物が生存していく上で根本的な生理機能に深く関わっている事実が動物実験やヒト介入試験で示されている。そして、昆布以外に世界中の調味料（醤油、オイスターソース、トマトケチャップ、ナンプラーなど）や調味素材（トマト、チーズなど）に遊離グルタミン酸は豊富に含まれていることが分かるにつれ、人類はおいしさを指標に経験的にグルタミン酸を食事に取り入れる食文化として継承し、グルタミン酸のもたらす生理作用の恩恵に授かってきたと考えられるようになった。発展途上国では依然として深刻な栄養不良の問題を抱え、先進諸国においては高齢化・少子化社会による独居や入院高齢者の低たんぱく栄養の問題が深刻化している。本総説では、たんぱく質の摂取及び消化吸収におけるグルタミン酸の栄養・生理学的意義について我々の最近の研究成果を交えて紹介する。そして、日本の発見であるうま味のもつ健康価値とその利用について考える。

キーワード：うま味、グルタミン酸ナトリウム、内臓感覚、たんぱく質、消化吸収

1. はじめに

我々は、味覚を頼りに必要な栄養素を外界から取り入れることで、日々の生命活動を営み健康を維持している。ヒトの体を構成している数百兆個の細胞が正常な代謝を営むためには常にそれを取り巻く組織液中の栄養素、pH、浸透圧等の体内環境が一定である必要がある。これが体内栄養素環境の恒常性（body nutrient homeostasis）であり、我々は不足している栄養素の質と量を無意識に判断し、味覚を通じた嗜好性と食欲により外界から選択摂取することで栄養素環境の恒常性を維持している。

味覚のもつ本質は有害物質の忌避および栄養素の摂取のシグナルである。味覚生理学の分野においては、甘味はエネルギー（グルコースや糖源性アミノ酸など）、塩味はミネラル（ナトリウムやカリウムなど）、酸味は有機酸など、苦味は毒物や薬理活性

物質、うま味はたんぱく質摂取のシグナルと考えられている。食べ物に対する好き嫌い、嗜好性や食欲などは体内の栄養状態により強く影響を受ける。実験動物では低血糖を誘発させると甘味物質に対する嗜好性が特異的に高まることや、副腎摘出により体内ナトリウム濃度が低下すると食塩嗜好性が高まることは良く知られた事実である。これらは、我々もお腹が空いて血糖値が下がってくると普段より甘いものを好み、激しい運動で汗としてミネラルが失われると塩辛いものをより好きになるという日常の経験からも直感的に理解することができる。

飼育中の餌のたんぱく質含量とグルタミン酸ナトリウム水溶液（うま味）の嗜好性を検討したラットの研究では、摂取たんぱく質量が多くなるに従いグルタミン酸に対する嗜好性が上昇する（図1）^{1,2)}。その嗜好性の変化が本総説の中心話題である。食物

* Received June 24, 2010; Accepted June 30, 2010

Physiological regulation of appetite and food palatability via visceral umami taste perception.

** Hisayuki Uneyama, Kunio Torii, Institute of Life Sciences, Ajinomoto Co., Inc., 1-1 Suzuki-Cho, Kawasaki-Ku, Kawasaki-Shi, Kanagawa, Japan 210-8681; hisayuki_oneyama@ajinomoto.com; Fax +81-44-210-5893

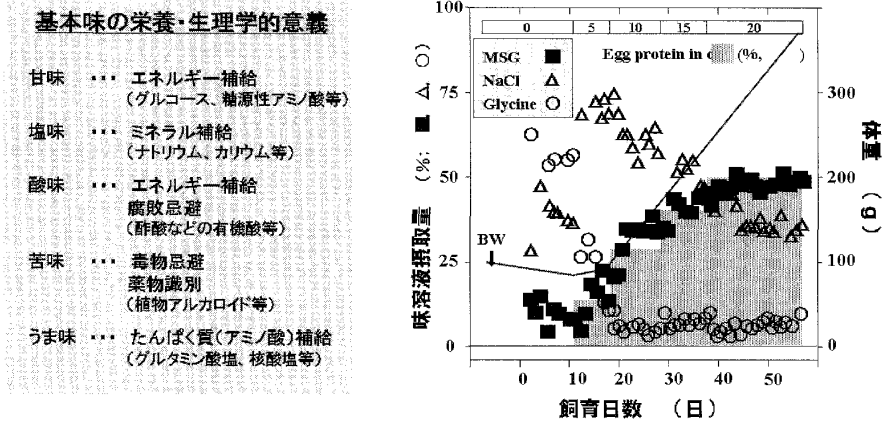


図1 体内栄養素環境の維持における味覚の重要性

左：基本5味の栄養・生理学的意義

右：摂取たんぱく質量とうま味嗜好性の関係。ラットを様々なたんぱく質含有餌（0-20%）で飼育下における、うま味（MSG; ■）、塩味（NaCl; △）、甘味（Glycine; ○）水溶液に対する嗜好性と体重変化を示す。（文献1, 2 参照）

に対する嗜好性の変化を伴う要因として、特定の栄養素の過不足を調節する場合や、食物の効率的な体内利用のために選択摂取の必要性が生じた場合が考えられる。いずれの場合も味覚と内臓感覚が脳内で統合される結果として、嗜好性を変化させることで必要な栄養素を補い、栄養素（特にアミノ酸など）の体内恒常性維持を可能とさせる仕組みが我々の体の中に備わっている。本総説では、なぜヒトはグルタミン酸の呈味である“うま味”を“たんぱく質摂取のマーカー”として認知するようになったのか、その理由について「グルタミン酸の内臓感覚を介する、摂取たんぱく質の消化吸収の効率化」の観点から考える。

2. 消化管における栄養素の化学受容：消化管味覚

我々の生命維持に欠かすことのできない三大栄養素（炭水化物、脂質、たんぱく質）は、それ自体は巨大な分子のため口腔内で味覚受容体と相互作用することができず、味覚を誘発できないと考えられている。事実、精製したこれらの栄養素を口に含んでも味を感じることはできない。我々はこれらの栄養素と必ず共存する低分子の原材料（炭水化物であれば、グルコースなどの糖類、脂質であれば、脂肪酸類、たんぱく質であればアミノ酸）の味を感じて識別している。例えば、精製たんぱく質にグリシン、アラニン、アルギニン およびグルタミン酸（およ

びイノシン酸、食塩、第二リン酸カリウム）を加えると、我々はカニ肉であると認知する。近年、味覚受容体の分子生物学が急速に発展し、これら低分子を受容する味覚受容体候補が相次いで同定されている³⁾。興味深いことに、これらの味覚受容体は胃や腸といった消化管の粘膜上にも発現しており、摂取した栄養素の消化管受容に関与しているという報告が近年数多く見受けられる。

消化管の自律機能（蠕動運動と消化液の分泌）を可能とする消化管内容物の受容機構に関してはこれまで多くの説が出されてきた。1900年代初頭、I. Pavlov が活躍した神経万能時代に、摂取栄養素は消化管粘膜上に露出した知覚神経終末によって行われるというアンテナ神経説が出され、Bayliss と Starling が活躍したホルモン万能時代には、消化管内容物が粘膜を刺激し組織ホルモンを血中放出させるというホルモン仲介説が主流となった。その後、アメリカの生理学者である M. Grossman らはこれら両者を融合させ、消化管内容物の認識はアンテナ神経によってなされ、その神経反射を介して腸内分泌細胞が興奮し、内分泌顆粒が血中に放出されるとした。そして、新潟大学の藤田恒夫と小林繁らが電子顕微鏡と生理学実験を駆使して、有名な「腸センサー細胞仮説」に辿り着く^{4,5)}。腸センサー細胞仮説は消化管内腔に顔を出した開放型の腸内分泌細胞により消化管内の化学的および物理化学的情報（アミノ酸、グルコース、脂肪等の栄養素情報、酸塩基、浸

うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節

透圧情報など)を受容し、自らが持っている顆粒を放出し、パラクリンあるいはホルモン作用を介して消化管の運動と外分泌調節を行うというものである。これによって消化管における栄養素の受容機構は抽象的な概念から、刺激→特定の受容細胞の興奮→伝達物質放出→効果発現という概念に還元された。

消化管における栄養素受容の分子機構は長らく不明であったが、1996年、ドイツの解剖学者 Höfer らにより、味細胞特異的 G たんぱく質であるガストデューシン α 陽性細胞が胃の幽門前庭部から十二指腸にかけて存在することを報告⁶⁾して以来、味細胞との類似性という観点から研究が急速に進んだ。現在では数多くの味覚受容体の遺伝子情報を手がかりに、味覚受容体は消化管粘膜上に幅広く分布し機能していることが推測されている。例えば、舌上での苦味受容を担う苦味受容体 T2Rs は消化管においてエンテロクロマフィン細胞上に発現し、アミノ酸を幅広く受容する味覚受容体 T1Rs やカルシウム感知受容体 (calcium-sensing receptor) や脂肪酸受容体 (GPR120) などは、消化管粘膜上皮に幅広く分布していることが示されている⁷⁻¹⁰⁾。我々の共同研究先である米国のマウントサイナイ医科大学の Robert Margolskee 教授 (現米国モネル化学感覚センター) からは、小腸粘膜上皮の内分泌細胞 (L 細胞) に発現する甘味受容体 T1R2/T1R3 受容体は、小腸内腔の糖類を受容してインスリン分泌を調節する消化管ホルモン (GLP-1) の分泌を介して糖の体内利用を亢進させる可能性を報告し、これまで内分泌学者の間で疑問とされてきたインクレチン効果を分子レベルで説明することを試みている。一方、我々は2007年に胃粘膜上にグルタミン酸受容体が発現しており、迷走神経求心路を介する胃でのグルタミン酸受容に関与している可能性を報告し^{11, 12)}、消化管グルタミン酸受容体による摂取たんぱく質の消化吸収とたんぱく質の嗜好性調節について体系的な説明を試みている¹³⁻¹⁸⁾。

3. 消化管内の栄養素による迷走神経求心性路の活性化—内臓感覚

消化管における栄養素の受容は如何にして脳へ伝わるのであろうか。口腔内での味覚は味神経 (鼓索および舌咽神経) により脳に伝わるが、消化管にお

ける化学受容は内臓感覚として腹部迷走神経求心路により延髄に入る。腹部迷走神経求心路はこれらの栄養素の通り道 (胃、小腸、肝臓・門脈) に張り巡らされ、個々の栄養素情報を脳へ伝え、消化管運動賦活、食後の満足感 (satiety) 形成、消化管内・外分泌調節等を介し、栄養素の消化、吸収、同化を調節すると同時に、摂食行動を制御に関与する体内栄養素恒常性維持に不可欠な経路と考えられている。消化管粘膜上に摂取栄養素の情報を受け取る仕組みが存在する可能性は、今から半世紀前にフランスの生理学者 Mei によるアミノ酸水溶液の十二指腸内投与後の迷走神経求心路応答を確認した研究にさかのぼることができる¹⁹⁾。その後、小腸内腔のグルコース、有機酸や脂肪酸などの栄養素も迷走神経求心路を活性化することが確認され、消化管には多くの栄養素に対する化学受容機構 (gut chemical sensing) が存在することが明らかとなってきた²⁰⁾。

胃におけるグルタミン酸受容の存在の可能性については、1991年に新潟大学の新島が最初に報告を行った²¹⁾。そしてその後、我々は食餌性タンパク質を構成している全アミノ酸20種類に対する胃および小腸からの迷走神経求心路応答プロファイルを検討した結果から、非常に興味深い事実を見出した。小腸においては、迷走神経腹腔枝はグリシンにより抑制され、グルタミン酸、アスパラギン酸、トリプトファンにより亢進し、20種類のアミノ酸全てに求心性神経活動の変化が引き起こされるが²²⁾、胃ではアミノ酸20種類中で迷走神経胃枝求心路を活性化するのはグルタミン酸のみであることを明らかにした (図2)²³⁾。このことは、消化吸收の場である小腸以降では食物中に含まれているタンパク質の消化過程で生じる全てのアミノ酸を個別に認識できる仕組みが存在するが、胃においてはたんぱく質の消化産物としては遊離のグルタミン酸しか認識できないということの意味する。グルタミン酸は食事性たんぱく質中に最も豊富に含まれており、遊離の形としても最も多く共存しているアミノ酸である。たんぱく質の消化を考える場合、胃における胃酸による変性、ペプシンによる部分消化は非常に重要である。胃にグルタミン酸を特異的に認識する仕組みがあることは、胃は単なる食べ物の貯蔵庫ではなく、たんぱく質とともに豊富に存在する低分子化合物グルタミン酸を認識することで、自らの外分泌機能を調節し、

畝山 寿之・鳥居 邦夫

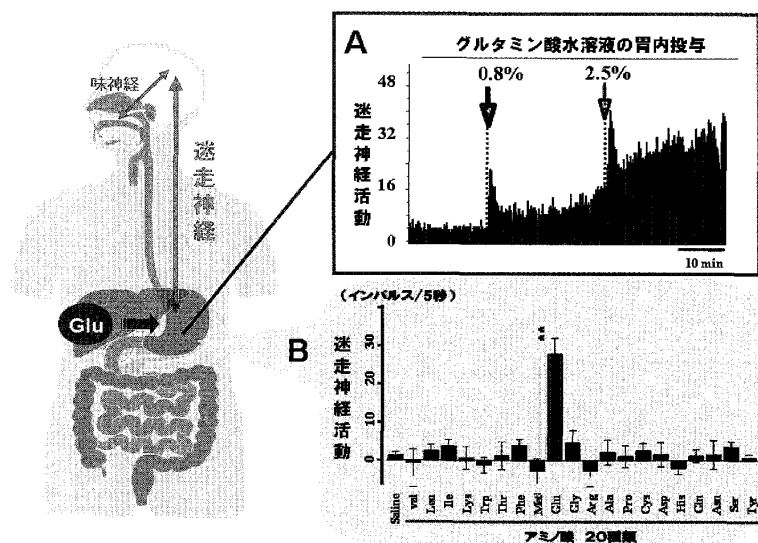


図2 グルタミン酸摂取と内臓感覚

ラット胃内にグルタミン酸水溶液を投与した時の迷走神経胃枝の求心性神経活動を示す。

A：グルタミン酸水溶液（0.8%、2.5%）投与後の迷走神経活動変化。縦軸は5秒間の累積発火数を示す。

B：食事性アミノ酸20種類の効果。各アミノ酸の投与量は150 mmol/L。（文献23を一部改変）

たんぱく質の消化促進を行うことができる非常に自律機能の高い臓器であることを意味していると我々は考えている。

消化管でのグルタミン酸受容の脳内処理過程について検討した例を紹介する。非侵襲的な脳機能の計測手法としてはMEGやNIRS、fMIRが有名であるが、我々は動物用機能型MRI（4.7T fMRI）を用いてグルタミン酸の消化管受容後の脳内活動を画像により捉えることに世界で初めて成功した^{24, 25)}。結果を図3に示す。1%グルタミン酸水溶液をラットの胃内に注入後、迷走神経の出入力先である延髄孤束核と迷走神経背側核を含む神経核領域、味覚の入力先である島皮質の活動が高まることが示された。そして、同時に、自律機能の中枢である視床下部各神経核（摂食中枢、満腹中枢、体温を制御する領域）の活動が亢進した。非常に興味深いことに、これらの神経核の活動上昇は迷走神経を切断することで、その活動亢進のほとんどが消失し、これらの脳応答は消化管からの迷走神経を介する神経性情報（内臓感覚）によりもたらされていることが確認された²⁵⁾。一方、代表的な別の栄養素であるグルコースの場合も同様な神経核の興奮をもたらしたが、迷走神経切断により影響を受けないことがわかった。グルコースの場合は、液性因子を介して脳機能に影響を

しているものと推測され、脳による栄養素認知の仕組みは栄養素により異なるようである。

4. 内臓感覚を介するたんぱく質の消化調節

グルタミン酸とたんぱく質の消化の関係を実験的にはじめて示したのは条件反射の研究で有名なパブロフ生理学研究所で教育を受けた研究者である。1993年、ロシアの科学雑誌に「Effect of glutamate and combined with inosine monophosphate on gastric secretion.」という題名で全文ロシア語の報告がなされている²⁶⁾。彼らは、パブロフパウチを造設したイスを用いて、通常のペットフード（肉餌）にうま味調味料（グルタミン酸と核酸の複合調味料）を添加したときの胃液の分泌量の変化を経時的に観察した。そして、うま味調味料を添加した肉餌を食べることで、胃液の分泌量が約1.6倍高まり、胃でのたんぱく質の部分消化が亢進することを報告した。

パブロフ生理学研究所は、ノーベル医学生理学賞を受賞したパブロフ（Ivan Petrovitch Pavlov 1849-1936）の業績を記念して設立された旧ソビエト連邦最大のロシア科学アカデミーの医学生理学研究所である。ソビエト連邦崩壊後もロシア有数の生理学研究所として存在し、パブロフ生理学を継承した「感

うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節

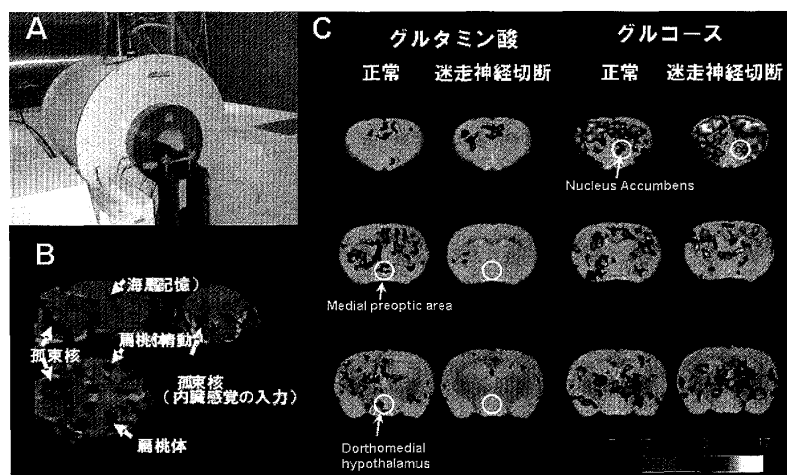


図3 グルタミン酸の内臓感覚の脳内伝達経路

60 mmol/L グルタミン酸水溶液を胃内投与した後の脳内の活動変化を4.5 T機能型MRIを用いて非侵襲的に計測した。

A：味の素株式会社ライフサイエンス研究所内のfMRI装置

B：3次元再構築画像（文献24一部改変）

C：グルタミン酸、グルコースの胃内投与後の脳スライス画像。グルタミン酸は迷走神経切断により脳活動の変化は消失するが、グルコースは影響を受けない。（文献25 一部改変）

覚生理学」を古典的生理手法を用いて脈々と研究を継続している。パプロフ生理学研究所と日本の生理学の発展は深いつながりがある。東北帝国大学医学部生理学教室初代教授 佐武安太郎（後に6代東北帝国大学学長）や、慶応義塾大学医学部生理学初代教授 林謙（作家木々高太郎としても著名）はパプロフ生理学研究所に留学し、帰国後は、脳によるすい臓の外分泌機能調節や、グルタミン酸の興奮性神経伝達物質としての生理作用に関する基礎を固めた。林謙はグルタミン酸が神経伝達物質であることを一般大衆に向けて熱心に啓発し、“グルタミン酸を摂取すると頭がよくなる”、ということを提唱した。しかし、その後の研究により、1) 食事とともに摂取したグルタミン酸は腸管のエネルギー源として利用され血中には5%程度しか移行しないこと、2) 血液脳関門の存在により、血中のグルタミン酸は脳内に移行できないこと、3) 脳内のグルタミン酸濃度は恒常性が保たれており、神経細胞が必要とするグルタミン酸は脳内で合成されていること、などが次々と明らかにされ、その仮説は否定されて現在に至っている。

パプロフ全盛時代から約1世紀後の2007年に、我々は「うま味の消化管受容を介する脳機能の調節」という新しい仮説のもと、再びパプロフ生理学

研究所を訪れ、当時の古典的実験手法であるパプロフの犬を用いて「うま味（グルタミン酸）摂取による脳腸相関を介するたんぱく質の消化吸收」に関する共同研究を開始した（図4）。本実験では、パプロフパウチ犬に胃ろうを造設して胃に直接栄養素を注入したときのグルタミン酸添加の胃酸分泌に対する影響を検討した（図5）^{27, 28}。今回は栄養素としてたんぱく質の最終消化産物であるアミノ酸を主成分とする経腸輸液（エレンタール™）を用いた。エレンタール™組成は、17種類のアミノ酸（Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp, Val, His, Arg, Ala, Asp, Gln, Gly, Pro, Ser, Tyr）とビタミン、糖類、微量元素であり、組成中にグルタミン酸を全く含まない特徴がある。その結果、アミノ酸輸液（1 kcal/mL, 20 mL）の主胃内への投与は、投与後、胃酸分泌を殆ど引き起こさないことがわかった。このことは、たんぱく質の最終消化産物であるアミノ酸は、もはや胃で部分消化を行う必要はなく胃酸も必要ない、と考えられると大変合目的な現象と考えられる。一方、純粋なグルタミン酸水溶液の主胃内投与は、胃酸分泌の誘導に影響を与えなかった。しかしながら、エレンタール™にグルタミン酸を添加することで、用量依存的な胃酸分泌が誘導された。このグルタミン酸の胃酸分泌増強効果について、迷走神経の関与を検討

畝山 寿之・鳥居 邦夫

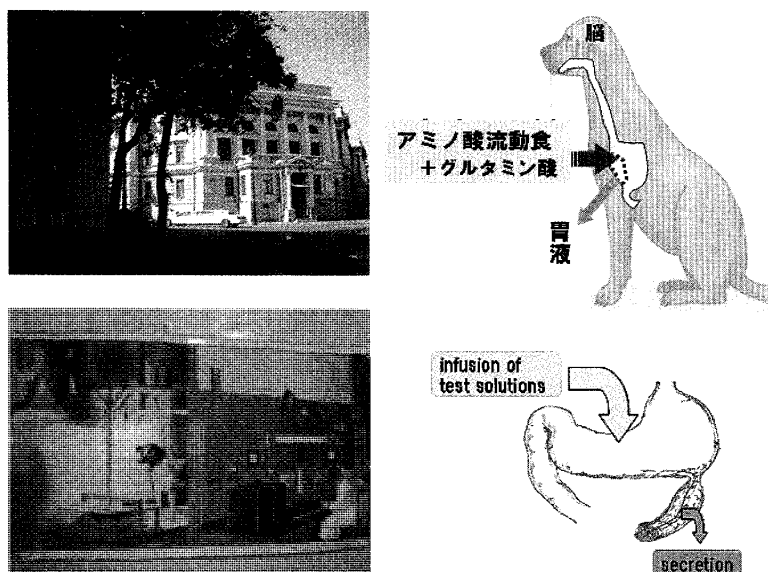


図4 パブロフ生理学研究所とパブロフパウチ犬

左上：現在のパブロフ生理学研究所本部風景

左下：研究所内に掲示されている当時の実験風景スケッチ（筆者撮影）

右：パブロフパウチ犬の模式図。外科手術により迷走神経支配を保持した小袋（パウチ）を作製し、主胃に栄養素投与用のチューブを埋め込む（胃ろう）。胃に栄養素を直接注入したときのパウチ内の胃液を回収し、胃外分泌指標（胃酸、ペプシン、胃液）を測定する。

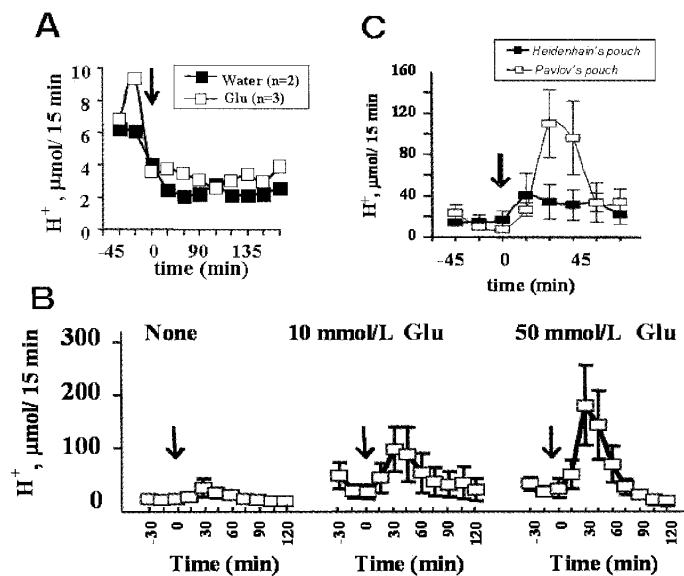


図5 グルタミン酸の胃外分泌刺激作用

A：100 mmol/L グルタミン酸水溶液の胃内投与後の胃酸分泌変化（パブロフパウチ）

B：グルタミン酸の胃酸分泌増強作用（パブロフパウチ）。アミノ酸流動食へグルタミン酸（10, 50 mmol/L）を添加したときの胃酸分泌量の経時変化。

C：グルタミン酸の胃酸分泌亢進作用に対する迷走神経の関与。アミノ酸流動食へ100 mmol/L グルタミン酸を添加時の胃酸分泌応答をパブロフパウチ（迷走神経保持）、ハイデンハインパウチ（迷走神経切断）犬で比較した。（文献27, 28を改変）

うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節

するため、パブロフパウチ法（神経支配を保持した胃袋）とハイデンハイン法（神経を切断した胃袋）における胃酸分泌の変化を比較した。その結果、ラットの fMRI の結果と同様に、神経支配を切断したハイデンハイン法ではグルタミン酸の効果の約8割が減弱することがわかった。本知見は胃酸分泌だけでなくその他の外分泌パラメータ（胃液、ペプシノーゲン分泌）でも同様であった。即ち、グルタミン酸は胃に直接働きかけて、迷走神経依存的に胃外分泌機能を亢進させ、摂取たんぱく質の消化を早める効果があるということが実験的に確認された。

5. うま味による消化管粘膜防御

胃壁を構成している細胞もたんぱく質と脂質から成り立っている。グルタミン酸により胃外分泌機能が亢進し、摂取たんぱく質の部分消化が促進するという事実は同時に、胃や十二指腸粘膜の自己消化を促し胃潰瘍や十二指腸潰瘍を引き起こす危険性が潜んでいる。我々は M. Grossman（米国での消化管化学受容研究の先駆者、前述）が設立した米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校付属の上部消化管潰瘍研究所（CURE/UCLA）との共同研究を実施した。本実験では、ラットの胃粘膜や十二指腸粘膜にグルタミン酸水溶液を灌流したときの十二指腸粘液の厚さをレーザー顕微鏡を用いて計測し、消化管内腔のグルタミン酸による粘液分泌誘導効果を検討した。その結果、グルタミン酸の灌流により十二指腸粘液層は有意に厚くなり、この作用はカプサイシン処理による粘膜下神経層の破壊によりほとんどが消失することが判明した²⁹⁾。同様のことは胃粘液においても確認されている。このように、グルタミン酸は

胃外分泌機能を亢進させると同時に、胃や十二指腸の粘液分泌を亢進させ胃酸やペプシンの攻撃から胃腸を守る作用を併せ持っているということが判明した。我々がうま味の効いた味噌汁を毎日飲んでも胃潰瘍にならないのは、この合目的なグルタミン酸の作用のためと思われる。

6. うま味とたんぱく質の消化吸收：ヒトの知見

遊離グルタミン酸摂取のタンパク質の消化吸收について、幾つかのヒトを対象とした研究を見ることができる。群馬大学の草野らはたんぱく質へのグルタミン酸の添加は、消化管機能を賦活し、食後の胃もたれなどの腹部感覚の改善効果を見出している（図6）³⁰⁾。彼らは、健康な40歳代のボランティア10名を対象に100%デキストリン流動食と高たんぱく流動食（50%カゼインカルシウムと50%デキストリン混合物）摂取後の胃排出速度に与えるグルタミン酸の添加効果を、安定同位体（¹³C）標識酢酸を用いた呼気試験法により比較検討した。その結果、グルタミン酸水溶液摂取やたんぱく質を含まない純デキストリン流動食へのグルタミン酸添加は胃排出の促進効果は認められなかったが、高たんぱく流動食へのグルタミン酸添加はたんぱく質負荷による遅延した胃排出を有意に促進させた。我々も同じ高たんぱく流動食を用いて、グルタミン酸添加による食後の腹部不快感の軽減効果をヒトで検討したところ、20歳から39歳の青年ボランティアにおいては胃のはり等の食後不快感の軽減は認められないが、40歳から59歳の壮年ボランティアにおいては、流動食摂取後の不快症状（胃の重さなど）が一部改善する

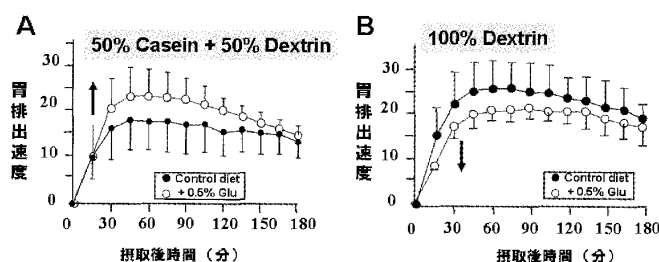


図6 グルタミン酸の胃排出調節作用

高たんぱく流動食（50%カゼインカルシウム+50%デキストリン；1 kcal/mL, 400 mL）或いは糖質流動食（100%デキストリン；1 kcal/mL, 400 mL）摂取後の胃排出速度を¹³C呼気試験法により測定した。（文献30を改変）

畝山 寿之・鳥居 邦夫

ことが確認できた³¹⁾。これらは、グルタミン酸は胃酸やペプシンの分泌を促し、たんぱく質の部分消化を促進させ、胃での食物滞留を改善し、食後感覚に影響がでたと理解することができる。また、遊離グルタミン酸の消化への寄与については、慢性萎縮性胃炎と認められた36名の患者を対象としたロシア科学アカデミーの報告が存在する³²⁾。その報告によれば、グルタミン酸ナトリウムの日あたり約2-3g病院給食への添加は低下した基礎胃酸分泌量および最大胃酸分泌能力を改善し、食事への不満が減少した。

入院高齢者は胃粘膜萎縮が進み、食欲不振とともにタンパク質の消化吸収率が低下し、血中アルブミン濃度3.6g/dl以下の低タンパク栄養状態（protein energy malnutrition: PEM）に陥ることが多い。外山や巴らは高齢者介護施設の給食中の遊離グルタミン酸含量を測定し、健康高齢者の推定グルタミン酸摂取量と比較して非常に少ないことを報告している。そして、入院後期高齢者を対象とした給食中への遊離グルタミン酸強化試験を実施し、1日2.7gのグルタミン酸ナトリウムの主食（粥）への添加により末梢血中のリンパ球数などの一部の栄養指標の改善や、入院高齢者の意識レベルの向上等ができることを明らかとしている^{16, 33, 34)}。我々も全国220施設の介護施設で提供されている味噌汁中の遊離グルタミン酸含量を測定したところ、グルタミン酸含量は相

対的に低く、しかも施設間のばらつきが非常に大きい結果を得た（図7）。これは、食塩含量が1%以下でほぼ一定値を示したことと対照的であり、介護医療現場においては、塩味と比較してうま味については殆ど意識されていないことを意味している³⁵⁾。

更に、グルタミン酸の利点を活かした臨床応用事例として、大浦らはグルタミン酸を0.5%含有する胃ろう患者向け厚流動食の使用経験を踏まえ、逆流や下痢が少なく栄養管理上の多くの利点を指摘している³⁶⁾。これまでの経腸流動食は主として精製栄養素主体での簡易消化・高吸収性等を第一優先に考えて開発されてきた経緯があり、そこには本来の食べ物であれば当然含まれるべき呈味物質であるグルタミン酸の重要性は無視されてきた。流動食へグルタミン酸を添加することで、胃や十二指腸での食物摂取シグナルを誘発させ、胃排出調節などの生体が本来持っている消化吸収調節の機構を最大限に賦活し、栄養素の利用効率を向上させることができると我々は考える。

7. まとめ

以上、これまでの知見を総合し、遊離グルタミン酸のタンパク質の消化吸収における役割についてグルタミン酸の持つ生理機能的な側面から説明が可能である¹³⁻¹⁸⁾。我々は日々、食事とともに遊離グルタミン酸を口から摂取している。グルタミン酸は口腔

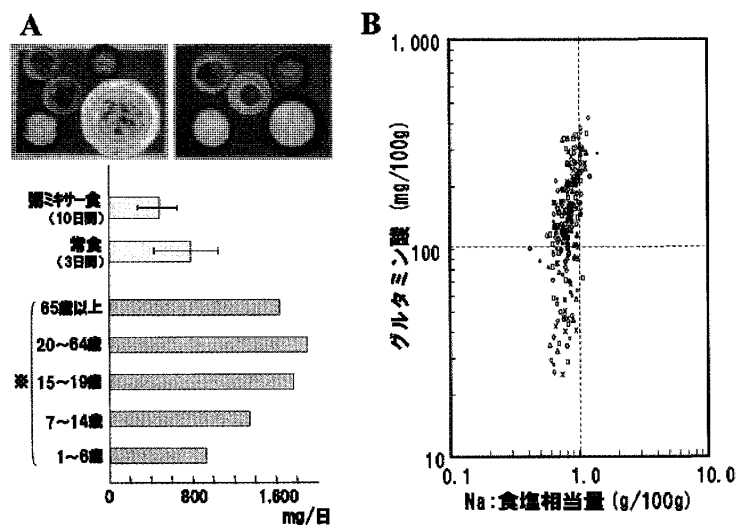


図7 医療介護施設の給食中の遊離グルタミン酸含量

A：北九州の医療介護施設の給食中の遊離グルタミン酸含量測定例。（文献33を一部改変）

B：全国220施設の給食中の味噌汁中に含まれるグルタミン酸および食塩含量。（文献35より引用）

うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節

内において、うま味という味覚を介し、たんぱく質を含む食物を意識に上る“おいしさ”として嗜好性を増すと同時に、一旦飲み込んだ後は、腹部迷走神経求心路を介する迷走神経反射により、胃酸や消化酵素の分泌が誘導され、胃に始まる本格的な消化の引き金が引かれるものと考えられる。グルタミン酸には2つの生理作用、即ち、味覚と内臓感覚の誘発作用がある。冒頭での「摂取たんぱく質が多くなるに従い、ラットは自ら味覚（うま味）を頼りにグルタミン酸水溶液を飲む量が増える」という事実の裏側には、これまで見てきたような、主として、摂取後の内臓感覚を介するたんぱく質の摂取及び消化吸収の円滑化が存在していると考えられる。

なぜ、うま味はそれほど重要なのか。たんぱく質 protein はギリシア語のプロテオス（第一の、最も重要な）を語源が示すとおり、たんぱく質（すなわちアミノ酸）をいかに、自ら作るか、あるいは効率的に外から取り入れ再利用するかは生命の存在にとって重要である。我々が生まれて初めて摂取するたんぱく質は母乳中のカゼインである。赤ちゃんは生後少なくとも半年は母乳のみで健康に成長する必要があるため、母乳中のたんぱく質源を最大限吸収し利用できるか否かは生存に関わってくる。大変興味深いことに、ヒトの母乳は遊離グルタミン酸を比較的多く含むことが知られている³⁷⁾。おそらく、この事実が母乳のたんぱく質を最大限有効活用するための生まれながらの仕組みであると我々は想像している。

1953年、ユーレイとミラーは古代の地球環境をフラスコの中に再現し、強力な紫外線と電気を与える

ことでアミノ酸などの有機物が発生しうることを実験的に示したが、そのときにできた有機物の中にグルタミン酸は含まれている。グルタミン酸はグリシンやアラニンと同じく、地球上で最初に存在していたアミノ酸であると考えられており、我々の体を構成する細胞がグルタミン酸を最も重要な代謝中間物質の一つとして利用しているのも至極当然である。おそらく、生物はこれら基本的な有機物を利用して進化し、グルタミン酸を生命活動の代謝中間体として、生命体の骨格のもとであるたんぱく質を作る材料として利用してきたと考えられる。そのため、多細胞体においてはグルタミン酸を含む食物（主としてたんぱく質）を有効に体内に取り入れるため、うま味という味覚をたよりに摂取するようになったのではないかと考えられる。新生児は苦味に対しては拒否反応を示し、グルタミン酸の呈味（うま味）はグルコース（甘味）と同様に受け入れることが知られている³⁸⁾。この新生児の表情こそ、うま味は我々が生きていく上で必須な味覚であり、うま味を有する食物を嗜好することの重要性を物語っている（図8）。

8. うま味の活用：低栄養の克服に向けて

そもそも、うま味の発見動機は下記とされている³⁹⁾。

「東洋学芸雑誌上に於て三宅秀博士の論文を読みたるに佳味が食物の消化を促進することを説けるに逢へり。余も亦元来我國民の栄養不良なるを憂慮せる一人にして如何にして之を矯救すべきかに就て思を致したること久しかりしが終に良案を得ざりしに此の文を読むに及んで佳良にして廉価なる調味料を造り出し滋養に富める粗食を美味ならしむることも

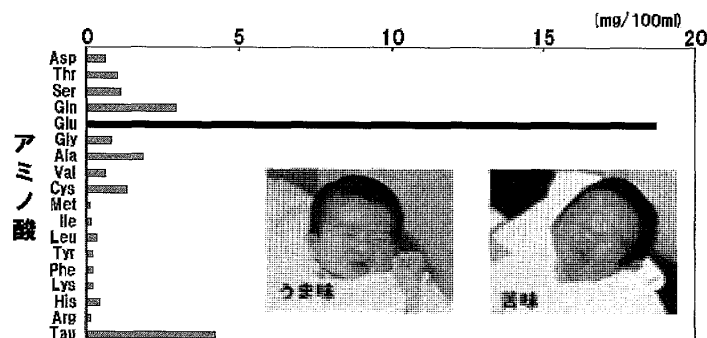


図8 母乳中に含まれる遊離アミノ酸含量と新生児の表情

写真は新生児にうま味（グルタミン酸ナトリウム）と苦味（カフェイン）を味寄せた時の新生児の表情。（資料提供：NPO法人うま味インフォメーションセンター）

畝山 寿之・鳥居 邦夫

亦此の目的を達する一方案なるに想到し、前年来中止せる研究を再び開始する決意を為せり。」

我々が健康に生きていく上では、たんぱく質源を如何に確保し、それを血と肉に変えていくことが必要不可欠である。グルタミン酸ナトリウムは「うま味で食べ物を美味しくすることで、消化管機能を賦活し、食事性たんぱく質の消化吸収の効率を上げる」調味料として、当時から、日本国民の栄養改善に貢献してきたと考えられる。厚生労働省の調査によると、経済的に高度成長を成し遂げた現在の日本でさえ、独居老人の3割以上が血清アルブミン3.6mg/dl以下の低たんぱく栄養状態に置かれていると懸念されている。同様のことは、日本だけでなく、欧米の調査によっても危惧されている。更には、世界を見渡すと、南北問題に象徴されるように、今なお南アジアやアフリカなどの発展途上国においては、戦前の日本と同じように日々のたんぱく源の確保に困っている人々が10億人以上存在していると推測されている。そして、そこでは、低たんぱく栄養による乳幼児の成長不良、免疫力の低下による感染症等に日夜苦しめられている。

日本の知恵である、うま味の発見と、それを調味料として商品化することで、広く国民の栄養改善の向上に貢献してきた軌跡について今一度、見つめなおし、うま味調味料の健康価値の有用性を広く世界の人々に理解して頂き、安心して使用していただくことの必要性を強く感じている。我々は、うま味調味料の適正な使用により、貧栄養で苦しんでいる人々の健康を如何に向上できるか検証を進めていくとともに、事実をわかりやすく、それらの人々に届ける広報的活動を今後とも継続し、世界が抱える栄養問題の解決に貢献していきたいと思っている。

引用文献

- 1) Torii K, Mimura T and Yugari Y: A basic taste: Biochemical mechanism of umami taste perception: In effect of dietary protein on taste preference for amino acids and sodium chloride in rats. In: Kawamura, Y & Kare, MR, eds. Umami: a basic taste. New York, NY: Marcel Dekker, 513-63 (1987)
- 2) Nakamura E, Torii K and Uneyama H: Physiological roles of dietary free glutamate in gastrointestinal functions. *Biol Pharm Bull* 31, 1841-1843 (2008)
- 3) Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJP and Zuker CS: The taste receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 444, 289-294 (2006)
- 4) Fujita T and Kobayashi S: Structure and function of gut endocrine cells. *Int Rev Cytol Suppl* 6: 187-233 (1977)
- 5) 藤田恒夫: 腸センサー細胞. *脳の科学* 24: 305-311, 2002
- 6) Höfer D, Püschel B and Drenckhahn D: Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 6631-6634 (1996)
- 7) Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnott-Smith J and Rozengurt E: Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 2392-2397 (2002)
- 8) Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhászova M, Bernier M, Mosinger B, Margolske 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)
- 9) Conigrave AD and Brown EM: Taste receptors in the gastrointestinal tract. II. L-amino acid sensing by calcium-sensing receptors: implications for GI physiology. *Am J Physiol* 291, G753-761 (2006)
- 10) Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S and Tsujimoto G: Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through *GPR120*. *Nat Med* 11, 90-94 (2005)
- 11) San Gabriel AM, Maekawa T, Uneyama H, Yoshie S and Torii K: mGluR1 in the fundic glands of rat stomach. *FEBS Lett* 581, 1119-1123 (2007)
- 12) 前川誉実、畝山寿之、Gabriel Ana San、鳥居邦夫: 胃でグルタミン酸を味わう (特集 感覚センサー—生物が外界環境を感じる能力を探る). *細胞工学* 26, 909-912 (2006)
- 13) Uneyama H, San Gabriel A, Kawai M, Tomoe M and Torii K: Physiological role of dietary free glutamate in the protein digestion. *Asia Pac J Clin Nutri*

うま味の内臓感覚を介する食欲および嗜好性の調節

- 17, 372-375 (2008)
- 14) Kondoh T, Mallick HN and Torii K: Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiological significance in energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 90, 832S-837S (2009)
- 15) Uneyama H, Kawai M, Sekine-Hayakawa Y and Torii K: Contribution of umami taste substances in human salivation during meal. *J. Med. Invest* 56, 197-204 (2009)
- 16) Yamamoto S, Tomoe M, Toyama K, Kawai M and Uneyama H: Can dietary supplementation of monosodium glutamate improve the health of the elderly? *Am J Clin Nutr* 90, 844S-849S (2009)
- 17) 畝山寿之、岩槻 健、中村英志、鳥居邦夫：アミノ酸の消化管受容研究でわかってきた、摂食調節、消化吸収・代謝調節、体内栄養素の恒常性維持機構。竹内孝治、畝山寿之編「味覚研究から見えてきた消化管の生理機能調節機構（特集）」G I リサーチ、先端医学社（2008）
- 18) 畝山寿之、中村英志、鳥居邦夫：グルタミン酸の新しい生理作用。アミノ酸研究 2, 19-27 (2008)
- 19) Mei N: Intestinal chemosensitivity. *Physiol Rev* 65, 211-37 (1985)
- 20) Uneyama H, Tanaka T and Torii K: Gut Nutrient sensing by the abdominal vagus. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 124, 210-218 (2004)
- 21) Nijima A: Effects of oral and intestinal stimulation with umami substance on gastric vagus activity. *Physiol Behav* 49, 1025-1028 (1991)
- 22) 畝山寿之、新島 旭、アナ サンガブリエル、田中達朗、鳥居邦夫：胃及び十二指腸の迷走神経求心路のアミノ酸感受性。味と匂誌 13, 411-414 (2006)
- 23) Uneyama H, Nijima A, San Gabriel A and Torii K: Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *Am J Physiol* 291, G1163-G1170 (2006)
- 24) Tsurugizawa T, Uematsu A, Uneyama H and Torii K: Effects of isoflurane and alpha-chloralose anesthesia on bold fMRI responses to ingested L-glutamate in rats. *Neurosci* 165, 244-251 (2009)
- 25) Tsurugizawa T, Uematsu A, Kondoh T, Nakamura E, Hasumura M, Hirota M, Uneyama H Torii K: Mechanisms of neural response to gastrointestinal nutritive stimuli: the gut-brain axis. *Gastroenterol* 137, 262-73 (2009)
- 26) Vasilevskaia LS, Rymshina MV and Shlygin GK: Effect of glutamate and combined with inosine monophosphate on gastric secretion. *Vopr Pitan*, 3, 29-33 (1993)
- 27) Zolotarev VA, Khropycheva R, Uneyama H and Torii K: Effect of free dietary glutamate on gastric secretion in dogs. *Ann N Y Acad Sci USA* 1170, 87-90 (2009)
- 28) Khropycheva R, Uneyama H, Torii K and Zolotarev VA: Dietary monosodium glutamate enhances gastric secretion. *J Med Invest* 56, 218-223 (2009)
- 29) Akiba Y, Watanabe C, Mizumori M and Kauniz JD: Luminal L-glutamate enhances duodenal mucosal defense mechanisms via multiple glutamate receptors in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 297, 781-791 (2009)
- 30) Zai H, Kusano M, Hosaka H, Shimoyama Y, Nagoshi A, Maeda M, Kawamura O and Mori M: Monosodium L-glutamate added to a high-energy, high-protein liquid diet promotes gastric emptying. *Am J Clin Nutr* 89, 431-435 (2009)
- 31) 田中達朗、藤田真一、河合美佐子、沖山 敦、小川沙織、早川有紀、酒井麻里子、畝山寿之、鳥居邦夫：高タンパク流動食摂取後の食後感覚に対するグルタミン酸ナトリウムの効果。味と匂誌 13, 415-416 (2006)
- 32) Kochetkov AM, Shlygin GK, Loranskaia TI, Loranskaya, Vasilevskaya LS, Kondrashev SYu: The use of monosodium glutamate in the combined therapy of patients with atrophic gastritis. *Vorp Pitan* 5-6, 19-22 (1992)
- 33) Toyama K, Tomoe M, Inoue Y, Sanbe A and Yamamoto S: A possible application of monosodium glutamate to nutritional care for elderly people. *Biol Pharm Bull* 31, 1852-1854 (2008)
- 34) Tomoe M, Inoue Y, Sanbe A Toyama K, Yamamoto S and Komatsu T: Clinical trial of glutamate for the improvement of nutrition and health in the elderly. *Ann NY Acad Sci USA* 1170, 82-86 (2009)
- 35) Kawai M, Uneyama H and Miyano H: Taste-active

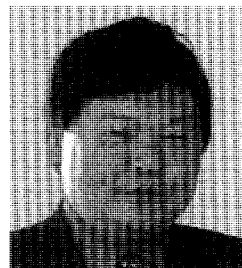
畝山 寿之・鳥居 邦夫

- Components in Foods, with Concentration on Umami Compounds. *J Health Sci* 55, 667-673 (2009)
- 36) 大浦紀彦、増田 学、丹波光子：経鼻胃管からの半固形化栄養剤；メディエフブッシュケア投与についての検討. 静脈経腸栄養学雑誌 22, 345-352 (2007)
- 37) Rassin DK, Sturman JA and Gaull GE: Taurine and other free amino acids in milk of human and other mammals. *Early Human Dev* 2, 1-13 (1978)
- 38) Steiner JE, Glaser D, Hawilo ME and Berridge KC: Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci Biobehav Rev* 25, 53-74 (2001)
- 39) 池田菊苗 「味の素」の発明の動機 「人生化学」 龜高德平著、丁未出版社（インターネット青空文庫：www.aozora.gr.jp）（1933）

<著者紹介>

畝山 寿之（うねやま ひさゆき）氏略歴

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
グループ長兼主席研究員
医学博士



1989年 東北大学大学院製薬化学科 博士課程前期修了

1989年 味の素株式会社 入社

中央研究所生物科学研究所、医薬研究所、基盤研究所を経て、2003年4月よりライフサイエンス研究所生理機能研究グループ配属、2007年7月より現職

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 米国ペンシルベニア大学モネル化学感覚センター留学
（客員研究員、3年）

1985年 農学博士（東京大学）

1990年 新技術事業団（現、化学技術振興機構）

創造科学技術推進事業（ERATO） 鳥居食情報調節プロジェクト統括責任者（兼任、5年半）

1995年 味の素株式会社中央研究所基礎研究所 主席研究員

2003年 味の素株式会社 理事、ライフサイエンス研究所生理機能研究所グループ長

2006年 味の素株式会社 上席理事、博士（医学）取得（名古屋市立大学）

2008年 味の素株式会社 首席理事

2010年 味の素株式会社 名誉理事、現在に至る。

