

## 総説特集 味覚に関する ISOT サテライトシンポジウム

# 日本における“食と健康”研究－味覚科学の位置づけ

阿部 啓子

(東京大学大学院農学生命科学研究科\* 特任教授／(公財) 神奈川科学技術アカデミー\*\* プロジェクトリーダー)

食の科学は応用を目指す学問である。しかし“基礎から応用へ”という教科書的なアプローチでは多分うまくいかない。大切なのは“応用から基礎へ”のステップを踏むことである。このことは100年前に世界で初めてビタミンを発見した栄養の泰斗・鈴木梅太郎博士が私どもに遺してくれた教えである。ところで、食の働きには①栄養性、②嗜好性、③生理機能の3元論があって、筆者は②とくに味に関心をもつが、これを基礎的に解明するためには、味の感覚(味覚)に関する深い研究が必要だと感じ、遺伝子レベルの解析を行っている。その結果、②は①とも③とも深層でつながることを見いだした。食の属性は①と②と③が連動した一元的なものようである。いま、新しい三者統合の食品科学を基礎研究を通じて構築することを夢みている。

キーワード：味覚科学、食と健康、エネルギー代謝、脳機能、SIP研究

### はじめに

俳優座という劇団がある。長い歴史をもち、多くの名優を輩出してきた。一昨年(2014年)5月、俳優座が「先生のオリザニン」という演目の約3時間にわたる舞台を、日本橋の三越劇場で、連日満員の観客を集めて挙行した。「先生」とは最初のビタミン発見者である東京帝国大学農学部教授・鈴木梅太郎博士、「オリザニン」とは博士が1911年に米糠から分離し、このように命名した抗脚気因子である。主役は、大岡越前役でも名を馳せた加藤剛さんと、洪くも流暢な話術が感銘を呼んだ。劇にメリハリを付けるためか、脚気の原因を感染症だとする陸軍の医師・森田太郎(=森鷗外)氏との確執がおもしろく描かれていた。私も荒井綜一教授(後述)らと共に観劇し、強い興味を感じた。しかし舞台はオリザニン発見の喜びで終わった。実は、後日談がある。

鈴木梅太郎博士は、この快挙に満足せず、なぜオリザニンが脚気の特効薬であるかを膨大な動物実験

によって検証した結果、この物質がヒトにとって欠かすことのできない栄養素であることを突き止め、当時(100年前)の栄養学に一大欠陥があることを1912年、ドイツ生化学雑誌に発表した<sup>1)</sup>。ここでは、脚気のことなどには一切言及していない。むしろ、ヒトの栄養素(タンパク質、糖質、脂質、ミネラル)にはビタミンという新しいジャンルがあることを立証した。オリザニンが後世、ビタミンB<sub>1</sub>(チアミン)と呼称されるようになった所以である。

生化学的にみると、チアミンニリン酸は、代謝マップの中心にあるピルビン酸を分解してアセチルCoAにする酵素(ピルビン酸デヒドロゲナーゼ)のコエンザイムであって、その欠乏は主に糖代謝の不順を引き起こす主要な位置にある。こうした生化学の普遍論は、脚気という疾病が1つのケース(各論)に過ぎないことを物語る。生命の普遍性にまで立ち至った鈴木博士の慧眼によって拓かれた基礎研究こそが、いかに大切かを示す歴史のエピソードである<sup>2)</sup>。

New Wave of the Science of Food and Health in Japan: Position of Taste Research

Keiko Abe : Professor; Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo\*

Project Leader; Project for development of food functionality assessment methods, Kanagawa Academy of Science and Technology (KAST)\*\*

\*1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan

\*\*LiSE 4F, 3-25-13 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-0821, Japan

阿部 啓子

## 1. 味覚研究への道

鈴木博士の栄養学上の大発見とともに忘れてはならないのが池田菊苗博士（東京帝国大学理学部・教授）によるうま味物質 L-グルタミン酸ナトリウム（MSG）の発見とその産業化（味の素株式会社創設）であった。こうして日本の、そして世界の食品科学・技術は栄養と嗜好という二大事項の研究・産業に特化されてきた。ところが前世紀末、この2つに加えて、第3の潮流として食品機能（food functionality）という生理学的研究分野が浮上した。これを主導した一人は荒井綜一博士（当時・東京大学農学部教授、その後東京農業大学応用生物科学部教授として現在に至る）であった。ここで初めて、食品研究のテーマには主に3つのカテゴリー、すなわち①栄養性、②嗜好性、③機能が明確になった（図1）。③のカテゴリーは機能性食品を生み出した。ポリティカルの面で機能性食品は特定保健用食品（いわゆるトクホ）、栄養機能食品、そして最近法制化された機能性表示食品に分類され、現在では消費者庁の管轄下に置かれている。海外にも広く知られていてネイチャー誌は早くも1993年に「日本は食と医の境界に踏み込む」と報道した。

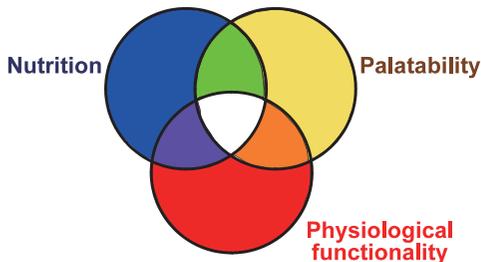


図1 食品の3つの機能すなわち①栄養面、②嗜好性、③生理学面での働き

私は、味の面から②を考究することに興味を持った。が、当時（30年前）の味の科学は物質科学が主流であったため、その普遍論を展開するためには、味ではなく味覚（味の感覚）の領野に踏み込まねばならぬと感じ、挑んだのが味の受容と味覚シグナルの伝達の解析であった<sup>3)</sup>。

最近、味覚科学を含めた三者統合の食品科学研究を支援くださったのはSIP（Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program）という内閣府/農林水

産省)の国家プロジェクトであって、私自身、その副委員長を務めている（図2）。



図2 新しい国家プロジェクト（SIP）

## 2. SIPの概要

このプロジェクトは4つの研究区分から成り立っている。Iは感覚シグナルの中樞認知（コグニション）、IIは身体の動き（ロコモーション）、IIIはスポーツ、IVは生体恒常性（ホメオスタシス）解析である。筆者にとって、味覚の観点から、最も関心の高いのはIであって、これは脳科学と食品科学が共有する新しい領野であり、口腔や消化管などの末梢領域が食物と接した結果として発信する食シグナルがどのように中樞に達し、どのように認知されるかの研究を含む。これは脳の、さらには全身のリラクゼーションや脳機能の活性化につながる。すなわち末梢から中樞へ、そして再び末梢へのフィードバックという運動効果に関わる未来志向の生命科学である。この研究は、いま始めなければならない重要な食品科学である。筆者の味覚研究の基盤はここにある。その契機は嗅覚の研究であった。

リナロールというアロマがある。食品や花の成分であり、R型とS型のエナンチオマー（鏡像異性体）がある。物理的に束縛されたストレス状態のラットにR-リナロールを含んだ空気を吸引（インハレーション）させると、ストレスが緩和することを、プロテオミクス発現変動によって観測した<sup>4)5)</sup>。S-リナロールには別の効果がある。アロマを嗅がせるだけで（それが血流に入らなくても）脳を健常化させるこの実験は、匂いの感覚が生体の深層にある遺伝子を動かすという大変興味深い出来事を現出した<sup>6)</sup>（図3）。

味の感覚たとえば甘味の感覚にも情動以外の生体調節機能があるだろうと予測して次の実験を行っ

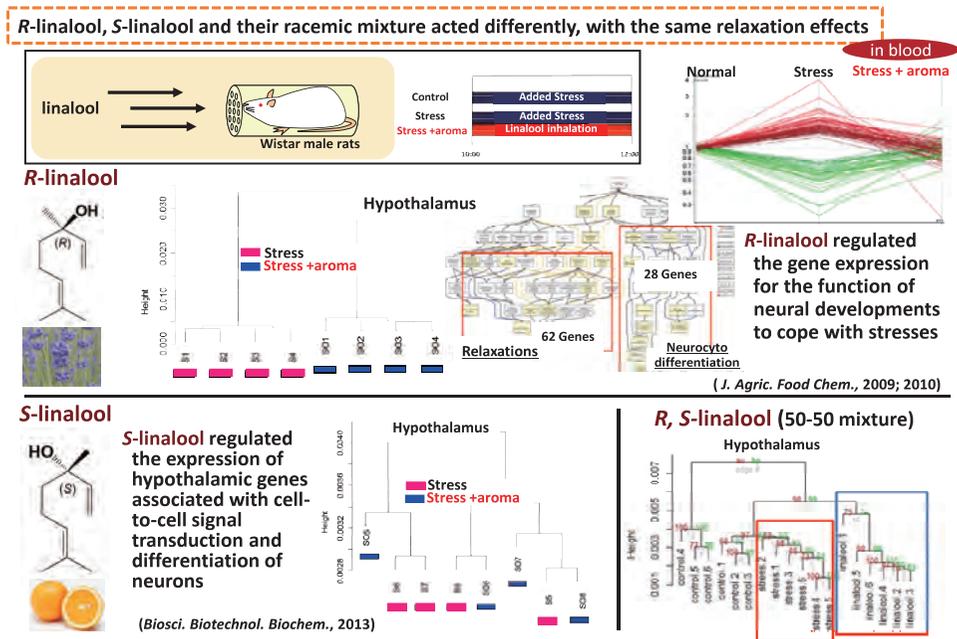


図3 匂い物質リナロール吸引による拘束ストレスの低減

た。いわゆるノン・カロリー甘味料たとえばサッカリンをマウスに与えると、口腔刺激による甘味感覚の出現により、胃腸に達することなく、エネルギー代謝を活性化させた。感覚と生体調節の連動性を示す好例であろう。

一方、最近では消化管と脳の連携 (gut-brain axis) が関心を呼んでいる。食べた物が胃腸で認識され、食シグナルを出現させる系を gastro-sensing system という。これは脳に認知され、そのあと、肝臓、脂肪組織、筋肉、脾臓、皮膚などに効果が伝達される。とりわけ腸管吸収されない高分子化合物の生体調節機能はこのシステムを経由すると推認されている。

### 3. 基礎研究事例－味覚とエネルギー代謝の連動性

我々は2011年、遺伝子 *Skn-1a* が味覚受容体リンネージを特徴づけることを見出した<sup>7)</sup>。野生マウスでは、甘味、うま味、苦味、酸味受容体が共通する前駆体細胞リンネージをもっていて、そこから4種の受容体が分化すること、そして *Skn-1a* をノックアウト (KO) したマウスではその前駆体から酸味受容体のみが発現すること (図4)、すなわち他の味

覚受容体は消失してしまう。

興味深いことに *Skn-1a* 遺伝子は口腔のみならず消化管でも発現していた<sup>8)</sup>。つまり、口腔と消化管は共通の味覚特性をもつことになる。より具体的には、*Skn-1a* は胃、十二指腸、空腸、回腸にも大量に発現しており、上記の組織と口腔の味蕾以外はたとえば膵臓、ランゲルハンス島、脳、肝臓、骨格筋、白色および褐色脂肪細胞などにはほとんど発現していないのである。胃腸での *Skn-1a* がタンパク質レ

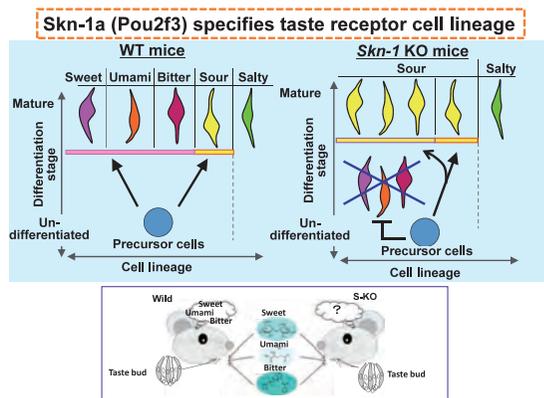


図4 基本味受容体の消長に関する遺伝子 *Skn-1a*

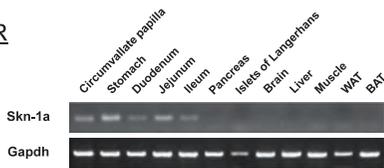
阿部 啓子

ベルで発現していることも免疫学的に確認された(図5)。しかもその発現部位はタフト (tuft) 細胞であった<sup>8)</sup> (図6)。このことは、*Skn-1a* タンパク質抗体による組織染色で野生マウスと *Skn-1a* KO マウスで明確に違っていた。次に、味覚とエネルギー代謝との運動性をしらべた。すなわち、II 型味細胞および消化管タフト細胞を除去すると、生まれたときは野生型マウスと *Skn-1a* KO マウスでは体重に差はなくても、離乳後3週間で *Skn-1a* KO マウスの方が低体重になった。これは、体脂肪量が少なくなったためであった。血液性状をしらべると、KO マウスでは脂質異化(分解)および脂肪のβ酸化が有意に進行していた。このように、KO マウスではエネルギーの支出が有意に大きく、結果として体重が有意に減少したと考えられた(図7)。

そこで高脂肪食を野生マウスと *Skn-1a* KO マウスに与えたところ、摂餌量に差はないにもかかわらず、KO マウスで有意にエネルギー消費が多かった。つまり KO マウスの方が脂肪組織が減少していた(図8)。

脂肪組織の減少の原因を知るべくカテコラミン分

RT-PCR



IHC

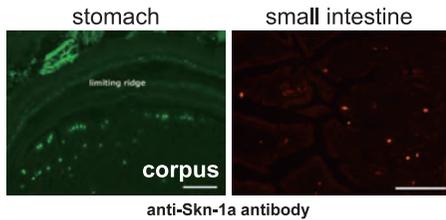
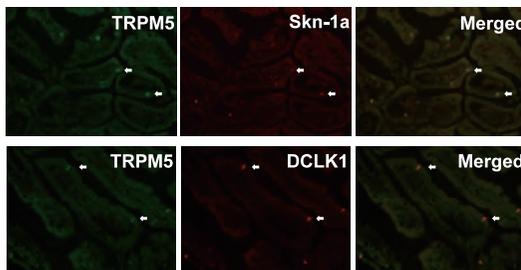


図5 *Skn-1a* の発現部位



Trpm5 and Dclk1 are markers for tuft cells

図6 *Skn-1a* の消化管タフト細胞での発現

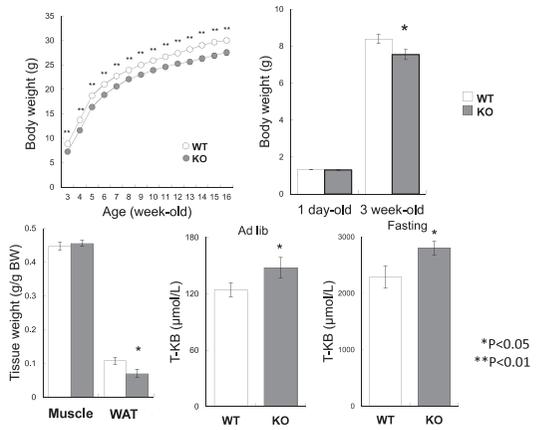


図7 *Skn-1a* タンパク質の消長

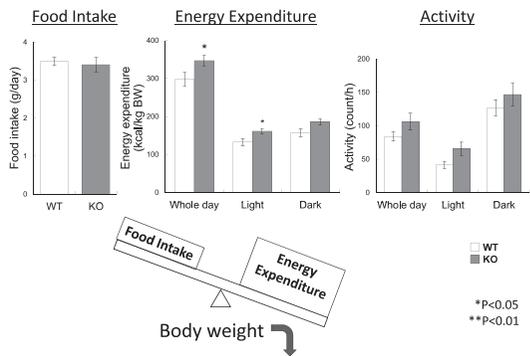


図8 *Skn-1a* ノックアウト (KO) マウスにおけるエネルギー消費

泌量の違いをしらべたところ、ドーパミン、エピネフィリン、ノルエピネフィリンがKO マウスでは有意に増加していた。野生型と KO 型の間に甲状腺ホルモン (TH) には差がないことから、脂肪組織低減の原因は KO マウスで副腎脂質からのカテコラミンの過剰分泌にあると考えられた(図9) 反面、KO マウスではインスリン分泌が低減していた。この場合、膵臓β細胞の機能そのものはKO マウスで正常であって、カテコラミンの過剰分泌がインスリンの分泌を阻害したようである。

以上を要するに、*Skn-1a* KO マウスでは口腔からも消化管からも脳への食シグナル伝達が消失した。その結果、カテコラミンの分泌はリポリシスが促進されて制限できなくなり、ケトン体が増加し、同時にインスリンの分泌が減少してしまい、エネルギー消費が増大してしまう。KO マウスで体重が減

日本における“食と健康”研究－味覚科学の位置づけ

少するのはこのためであると考えられる (図10)。

関連事項として、タフト細胞の機能が報告されている<sup>9)10)</sup>。この細胞は免疫機能をもっていて、たとえば寄生虫に感染すると細胞数が増加する。そのためにII型免疫が促進され、寄生虫は除去される。これには、Gタンパク質αサブユニットであるガスデューシンやTrpm5といった味覚関連物質の働きが連動する。すなわち、味覚とエネルギー代謝と免疫という三者が密接に連動していることになる。

おわりに

最近、エピジェネティクスという言葉が人口に膾炙している。ゲノミクスと対比する概念である。たとえば、両親の食生活が子孫に世代を越えて伝えられていくことをepigenetic modificationといい、食品科学の新しいテーマに浮上した(図11)。乳幼児の食嗜好は大人になってからの好き嫌いに影響する。「三つ児の魂百まで」の諺もエピジェネティクスと関係するかもしれない。これは食育とも関連する。その中で味覚は中心的位置にある。

味覚を広く深く理解するためにはその普遍論を展開せねばならない。そこに基礎研究の重要性が登場する。

振り返ると100年前、食品科学は①栄養性と②嗜好性を対象とする二性の科学として展開され始めた。それが30年前には③機能性が加わる三元論となった。その中で、普遍的研究が遅れていたのは②であった。将来的には、①と②と③を融合させた統合科学(integrated science)としての発展が待たれる。

想えば、農芸化学の偉大な先達・鈴木梅太郎博士は脚気予防という各論をビタミン学という普遍論へと止揚させた。現代の食品科学を、その中の味覚科学を、普遍的なものへと様変わりさせるためにも、基礎研究を進めることの重要性を感じているところである。

謝辞

第17回国際味と匂学会(ISOT)のサテライトシンポジウムにおいて講演の機会を賜りましたISOT組織委員長の二ノ宮裕三九州大学教授に御礼申し上げます。また、本講演を日本味と匂学会誌に掲載の推薦をいただきました日本味と匂学会に感謝申し上げます。

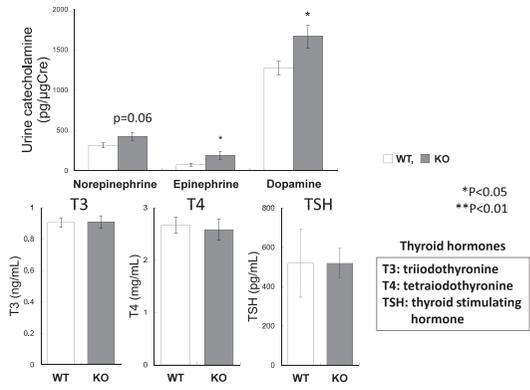


図9 Skn-1a KOマウスに高脂肪食を与えた場合

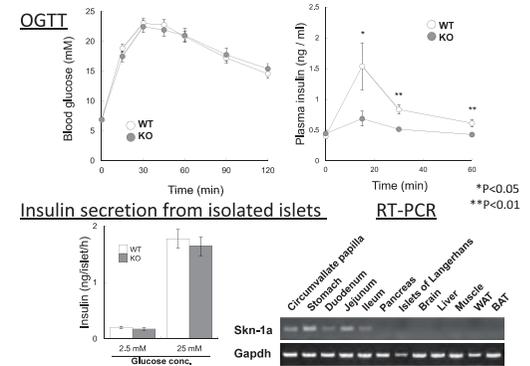


図10 高脂肪食を与えた場合のインスリン分泌の減少

Likes and dislikes of taste in infant influence the adult taste preference in man

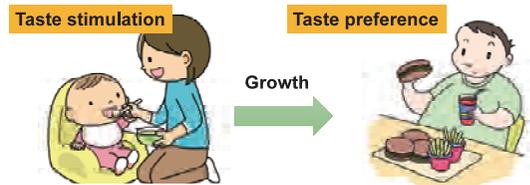


図11 食とエピジェネティクスの一例

文献

1) Suzuki U., Shimamura T., Odaka S.: Über Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. *Biochem. Z.* 43, 89-153 (1912)  
 2) 荒井総一：鈴木梅太郎は何を遺したか－食と生命

阿部 啓子

- の重要性をいち早く指摘. 化学 66, 30-32 (2011)
- 3) Abe K., Kusakabe Y., Tanemura K., Emori Y., and Arai S.: Primary structure and cell-type specific expression of a gustatory G protein-coupled receptor related to olfactory receptor. *J. Biol. Chem.* 268, 12033-12039 (1993)
- 4) Nakamura, A., Fujiwara, S., Matsumoto, I., and Abe, K.: Stress repression in restrained rats by (R)-(-)-linalool inhalation and gene expression profiling of their whole blood cells. *J. Agric. Food Chem.* 57, 5480-5485 (2009)
- 5) Nakamura, A., Fujiwara, S., Ishijima, T., Okada, S., Nakai, Y., Matsumoto, I., Misaka, T., and Abe, K.: Neuron differentiation-related genes are up-regulated in the Hypothalamus of Odorant-inhaling rats subjected to acute restraint stress. *J. Agric. Food Chem.* 58, 7922-7929 (2010)
- 6) Yamamoto, N., Fujiwara, S., Saito-Izumi, K., Kamei, A., Shinozaki, F., Watanabe, Y., Abe, K., and Nakamura, A.: Effects of inhaled (S) -linalool on hypothalamic gene expression in rats under restraint stress. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77, 2413-2418 (2013)
- 7) Matsumoto I., Ohmoto M., Narukawa M., Yoshihara Y., Abe K.: Skn-1a (Pou2f3) specifies taste receptor cell lineage. *Nat. Neurosci.* 14, 685-687 (2011)
- 8) Ushiyama S., Ishimaru Y., Narukawa M., Yoshioka M., Kozuka C., Watanabe N., Tsunoda M., Osakabe N., Asakura T., Masuzaki H., Abe K.: Catecholamines facilitate fuel expenditure and protect against obesity via a novel network of the gut-brain axis in transcription factor Skn-1-deficient mice. *EBioMedicine* 8, 60-71 (2016)
- 9) Gerbe F., Sidot E., Smyth D. J., Ohmoto M., Matsumoto I., Dardalhon V., Cesses P., Garnier L., Pouzolles M., Brulin B., Bruschi M., Harcus Y., Zimmermann V.S., Taylor N., Maizels R.M., Jay P.: Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature* 529, 226-230 (2016)
- 10) Howitt M.R., Lavoie S., Michaud M., Blum A.M., Tran S.V., Weinstock J.V., Gallini C.A., Redding K., Margolskee R.F., Osborne L.C., Artis D., Garrett W. S.: Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science* 351, 1329-1333 (2016)

## <著者紹介>

阿部 啓子 (あべ けいこ)

- 【略歴】 1969年 お茶の水女子大学家政学部食物学科卒業  
1971年 同大学大学院家政学研究科食物学専攻修士課程修了  
アメリカ合衆国デューク大学医学部研究員  
1992年 東京大学農学部助手  
1994年 東京大学大学院農学生命科学研究科助教授  
1996年 東京大学大学院農学生命科学研究科教授  
2008年 神奈川科学技術アカデミー KAST プロジェクトリーダー (現在に至る)  
2010年 東京大学 名誉教授・ILSI Japan 寄付講座「機能的食品ゲノミクス」  
日清食品寄付講座「味覚サイエンス」特任教授 (現在に至る)
- 【受賞】 2005年度 安藤百福賞大賞  
2007年 日本農芸化学会賞  
2009年 アメリカ化学感覚学会 IFF 賞 (味覚分子生物学分野)  
2010年 紫綬褒章  
2010年 日本味と匂学会賞

