

総説特集：味覚と食性 3

食性と唾液・味覚：食物による唾液タンパク質の誘導*

二ノ宮 裕三・勝川 秀夫**

(朝日大学歯学部口腔生理学講座)

動物の唾液には多種のタンパク成分が含まれているが、その中には食性や食物環境により量的差異のみられるものがある。ラットやマウスをタンニンやパパインなどを含む飼料で飼育すると、それらの唾液にはプロリン・リッチ・プロテインやシスタンチンが特異的に誘導される。唾液タンパクは腺特異的、自律神経受容体特異的に合成・分泌されている。そのため、食物刺激が特定の腺や自律神経受容体を刺激し、その結果、唾液タンパクは食物特異的なプロファイルを示すようになると考えられる。

キーワード：食性、味覚、唾液タンパク、シスタンチン、自律神経受容体

はじめに

動物は多様な食性を持ち、それぞれその食環境に適応した消化管システムを保有している。唾液腺も多様性の大きな組織として知られており、その腺細胞の構造や生合成される唾液成分が食性によって異なるものがあることが知られている。たとえば、進化論的なモデルとしても重要な哺乳動物にコウモリ(翼手類)がいるが、このコウモリの系統樹は食性により、果実食 (*Artibeus*, *Sturnira*, *Collolia*)、蜜食 (*Leptonycteris*, *Erophylla*)、昆虫食 (*Phyllostomus*, *Tonatia*)、カエル食 (*Trachops*)、血液食 (*Desmodus*) と大きく5群に分類され、唾液腺や唾液とは以下のように関連付けられている¹⁾。植物食の前2群は、動物食の後3群に比べ耳下腺腺細胞の分泌顆粒が極めて多く、タンニン結合性の高いプロリン・リッチ・プロテイン様物質が多く含まれ、また、蜜食群は花蜜を多く取るため口腔内でバクテリアの増殖が起こりやすいので唾液中に抗バクテリア作用をもつリゾチームCを多量に放出する。昆虫食とカエル食群は副顎下腺にある細胞群がリン脂質を多く分泌し、菌や粘膜の保護を強化し、特にカエル食群は副顎下腺にカエルの毒性アルカロイドなどに対抗する物質が存在する可能性が示唆されている。血液食群は吸血

コウモリとも呼ばれ、上顎切歯が鋭く、唾液中には血小板凝固抑制因子が含まれている。最近、この吸血コウモリ唾液中のプラスミノゲン活性因子(PA)の構造が明らかになり、フィブリン1に対する活性がヒト組織中のPAと比べ200倍あることが報告されている。これらの唾液成分の量的、質的変異は、その食環境により、動物が長い年月をかけて系統発生的に獲得したものであるが、唾液成分中には、ある特定の食物を摂取すると、比較的短期間の内に、その食物中に含まれる微量成分の働きで生合成が促進されるものも存在する¹⁾。

本稿では、それら食性と関連する唾液成分として、特にタンパク質について、現在までに明らかになっているものを紹介し、さらに筆者らが行っているラットやマウスを用いた摂取食物による唾液成分の誘導実験の結果も加え、動物における刺激種特異的な唾液タンパク質生合成システムの存在の可能性について追求する。なお、筆者らは、先に本誌において、食物と唾液タンパク質、その味覚への影響についての総説²⁾を書いており、基本的な部分はそちらを参照されたい。

*Received May 13, 1999; Accepted May 31, 1999.

Food habit, saliva and taste: Induction of salivary proteins by foods.

**Yuzo Ninomiya and Hideo Katsukawa: Department of Oral Physiology, Asahi University School of Dentistry, 1851 Hozumi, Motosu, Gifu 501-0296, Japan, E-mail:bye01407@nifty.ne.jp, Fax +81-58-329-1413

1. 唾液タンパク質の作用

ヒト唾液には少なくとも150種以上のタンパク質やペプチドが100-600mg/dlの濃度で含まれている³⁾。これらの唾液タンパク質のうち、生理活性が明らかになっているものの一部を表1に示す。その作用は、以下に示すように分類されている^{4,5)}。

1.1 円滑作用 (ムチン、プロリンリッチプロテイン: PRP)

唾液に粘稠性と潤滑性を与え、口腔粘膜を化学的、機械的刺激から守り、食塊の形成を容易にする。

1.2 抗菌作用 (リゾチーム、ラクトフェリン、ペルオキシダーゼ、免疫グロブリン)

歯のエナメル質表面に結合し、齲蝕の原因菌の付着を阻止し、成長を抑制する。また、免疫グロブリンは細菌やウイルスの凝集に関与し、粘膜への付着

を抑制し、感染防御に働く。

1.3 化学消化作用 (アミラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ)

アミラーゼはデンプンの α -1,4-グリコシド結合を加水分解し、リパーゼはトリグリセリドをジグリセリドと脂肪酸に分解する。また、プロテアーゼ類の消化作用についてはまだ具体例が示されていない。

1.4 歯のエナメル質表層の再石灰化作用 (スタテリン、酸性 PRP)

ハイドロキシアパタイト、カルシウムに対して高い吸着能をもち、歯のペリクル (歯を保護する獲得皮膜) の形成やエナメル質表面の再石灰化に関与する。また、唾液中で飽和状態にあるカルシウムとリン酸イオンが塩として析出するのを抑制する。

1.5 粘膜の損傷治癒作用 (上皮成長因子: EGF、トランスフォーミング成長因子: α -TGF)

表 1 唾液中の生理活性物質

生理作用	唾液タンパク	特性
円滑作用	ムチン	唾液に粘稠性と潤滑性を与え、口腔粘膜を化学的、機械的刺激から守るとともに食塊の嚥下を容易にする。
抗菌作用	プロリン・リッチ・プロテイン (PRP)	ヒト耳下腺唾液タンパクの約70%。酸性 PRP (耳下腺唾液の30%) 塩基性 PRP (同じく23%) およびグリコシル化タンパクに分類される。
	リゾチーム	細菌の N-アセチルムラミンサンと N-アセチルグルコサミンの β -1,4結合を切断。
	ラクトフェリン	76kDa の鉄結合タンパク。鉄を結合しないアポラクトフェリンとして分泌される。口腔内で細菌から鉄を奪うことにより、菌の生育を抑制。
	ペルオキシダーゼ	鉄を含む糖タンパク (80kDa) で、SCN と H ₂ O ₂ の反応を触媒し、不安定な抗菌因子、シアノ硫酸塩、シアノ硫酸を産生する。
化学消化作用	免疫グロブリン	分泌型 IgA (唾液タンパクの約3%) がウイルスや細菌が口腔粘膜に付着するのを抑制。IgM や IgG も存在するが IgA 濃度の1/10程。食物成分が唾液や血液の IgA 濃度に影響するという報告もある。
	アミラーゼ	特に膵アミラーゼ活性の低い小児や膵疾患において重要なデンプン消化酵素。
	リパーゼ	von Ebner 腺由来のリパーゼは胃内で安定 (至適 pH4-6.5 でみられる) で、膵リパーゼ活性の低い胎児や新生児期の脂肪消化には重要な意味を持つ
歯のエナメル質表層の再石灰化作用	プロテアーゼ	ラット、マウス顎下腺唾液で高い活性。これらの動物では雌に比べ雄で著しく活性が高い。神経成長因子の γ -サブユニットや上皮成長因子の結合タンパクにもタンパク分解酵素活性がみられる。
	スタテリン	口腔内の Ca 濃度と歯牙への Ca の沈殿調節。チロシン残基 (16.3%) に富むペプチド (5.3kDa) で、アパタイトに対して強い結合能を有する。
歯のエナメル質表層の再石灰化作用	酸性 PRP	これらには、Gly-(Pro) ₂ -(Gln) ₂ -(Gly) ₂ や (Pro) ₄ -Gln-Gly が繰り返し構造を示す特徴がある。スタテリンと同じようにカノレシウムとの結合能が大きく、アパタイトに対し強い吸着能を示す。
粘膜損傷治癒作用	上皮成長因子 (EGF)	消化管に対する生理的意義として、粘膜の損傷治癒促進作用や胃粘膜の潰瘍形成抑制作用。
	α -トランスフォーミング成長因子 (α -TGF)	EGF の受容体に結合し、EGF と同様な生理作用を示す。

食性と唾液・味覚：食物による唾液タンパク質の誘導

上皮細胞の DNA 合成やポリアミン代謝を刺激し、細胞増殖を促進させ、食物摂取に伴う口腔粘膜の損傷の治癒に働く。

2. 動物の食性と唾液タンパク質

2.1 アミラーゼ

唾液アミラーゼは動物の食性によりその活性がかなり異なる。図1に示すように、デンプンに富む穀物を摂取する機会の多い雑食動物のアミラーゼ活性は草食動物よりも相対的に高い⁶⁻⁸⁾。草食動物間でも、よりデンプンに富む餌を摂取するカンガルーの方が、デンプンの少ない餌を常食とするポッサムよりやや高い。また、本来肉食動物であるネコやイヌの唾液アミラーゼ活性は極めて低い。

ウサギを用い、食物の味覚や機械的感覚により分泌される唾液のアミラーゼ活性を調べた実験がある^{9,10)}。それによると、ショ糖による甘味刺激は塩味、酸味、苦味刺激に比べアミラーゼ活性の高い唾液を分泌させる¹⁰⁾。この味覚によるアミラーゼの分泌は舌咽神経の切断により減少するが、舌神経の切断では変化がみられない。この相違は、唾液アミラーゼの多くが耳下腺で生合成され分泌されていることに関係している可能性があるが、今のところ不明である。また、これらの実験でみられた唾液アミラーゼ活性の増加は唾液腺におけるタンパク質生合成の

増加を伴うものなのか、単に貯留されていたものの分泌が増加したものなのかも分らない。

2.2 PRP

植物中に含まれるタンニンには動物による食害を防御する物質として働くものと考えられている^{11,12)}。タンニンは動物に苦渋味をもたらす。消化酵素 (α -アミラーゼ) の活性抑制による消化障害¹³⁾、鉄吸収阻害¹⁴⁾、体ナトリウムの消失などを引き起こす¹⁵⁾。しかし、雑食動物や草食動物の多くはこのタンニンの有害な作用をタンニンに結合する唾液タンパク質により中和させ、無毒化する方法を進化の過程で獲得している。そのタンニン結合性をもつ唾液タンパク質に前述の PRP があり^{1,16-19)}、そのタンニンとの複合体は消化管の pH では安定で、分解されにくく、消化管でタンニンを遊離させない¹⁶⁾。

植物に含まれるタンニンは縮合型 (フラバン-3-オールのポリマー) と水解性のも (フェニール酸のエステル) に大別され、縮合型のは直鎖型化合物と分岐型化合物に、水解性のはエラグ酸や没食子酸などに分かれる¹¹⁾。それぞれのタンニンは植物の種特異的、かつ組織特異的に分布する。たとえば、家畜の飼料によく用いられるマイロではその子実には縮合型が、他の部位には水解性のもが含まれる²⁰⁾。また、タンニン含量は水性植物や牧草で

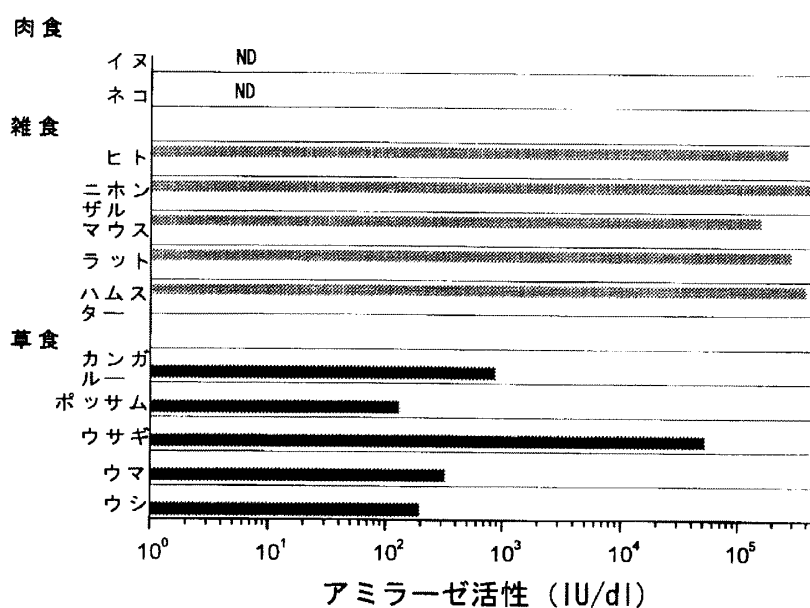


図1 食性とアミラーゼ活性。Ohya et al⁵⁾、Scott and Beal⁶⁾、Beal⁸⁾のデータに基づく。単位は Scott and Beal⁷⁾の方法に従い IU/dl に改変した。

低く、樹木の葉や新芽では多い^{21,22)}。したがって、一般的には牧草を食べる動物（ウシ、ヒツジ）に比べ、樹皮や新芽を常食にする動物（シカ）の方が唾液 PRP 量が多い¹⁶⁾。また、植物のうち、特にハコヤナギ、ヤナギ、カバの樹皮や樹皮近くの白い木質部を餌として好むビーバーや、その小枝部分をよく食べるヘラジカの唾液 PRP は、それら植物に含まれる直鎖型のタンニンとはよく結合するが、それらに含まれない分岐型や水解性のタンニンに対する結合性は低い¹⁷⁾。雑食性のクマの唾液 PRP はいずれのタイプのタンニンに対しても結合性が高い¹⁷⁾。

3. 食物による唾液タンパク質合成の誘導

3.1 PRP

ラットやマウスの唾液中にある PRP 量は通常それほど高くない（唾液腺可溶性タンパク質の10%以下）。そのため、これらの動物をタンニン含有飼料で飼育すると体重が一時的に低下する。しかし、タンニン含有飼料の摂取により、摂取開始3日後には

唾液 PRP 濃度が上昇し（可溶性タンパク質の50%以上）、体重の低下は止まり、その後、普通食群と同様の体重増加を示すようになる^{18,23)}。一方、ハムスターでは PRP の誘導が起こらず、体重は減少しつづけると報告されている²⁴⁾。この結果は、ラットやマウスでは、食物中のタンニンを認識し、唾液腺に PRP の生合成を促し、タンニン食による栄養障害状態から逃れるシステムを保有していることを示している。この経路には、交感神経系 β -受容体が含まれており、それら動物に β -アゴニストであるイソプロテレノール (IPR) を慢性投与すると、類似の唾液 PRP の分泌が起こることが報告されている^{18,23,24,25)}。また、Glendinning²⁵⁾によると IPR 投与により誘導される唾液 PRP にマウスでは系統差があることを報告している。

3.2 シスタチン

ラットをパピイン（植物性システイン・プロテアーゼの一種）を含む飼料で飼育すると、口腔粘膜の炎症が生じ、飼育開始直後に体重の減少をみるが、3

表 2 食性と唾液プロリン・リッチ・プロテイン

動物	プロリン・リッチ・プロテイン (PRP) 量	検出方法	文献
肉食動物	-----	-----	-----
雑食動物			
ヒト	多い（耳下腺可溶性タンパクの約70%）	電気泳動	Bennick (1982) ⁵⁹⁾
クマ	多い	電気泳動	Hagerman and Robins (1993) ¹⁷⁾
ラット	少ない（耳下腺タンパクの10%以下、イソプロテレノール刺激により50%以上に増加）	電気泳動	Mehansho et al. (1983) ¹⁸⁾
草食動物			
ヘラジカ	多い	電気泳動	Hagerman and Robins (1993) ¹⁷⁾
ビーバー	多い	電気泳動	
シカ	多い	電気泳動	
ウシ	極めて少ない	電気泳動	Austin et al. (1989) ¹⁶⁾
ヒツジ	極めて少ない	電気泳動	

食性と唾液・味覚：食物による唾液タンパク質の誘導

表 3 食物による唾液蛋白の誘導

唾液蛋白質	分子量	食物・食物成分	動物	備考	文献
アマラーゼ		キシリトール	サル		Bird et al. (1977) ⁵⁶⁾
		ニンジン	ウサギ	舌咽神経切断動物では誘導されない	Gjorstrup (1980) ¹⁰⁾
プロリン・リッチ・プロテイン	15,000-18,000; >70,000	タンニン	ラット	β -受容体刺激	Muenzer et al. (1979) ⁴⁵⁾
	27,000; 45,000; 66,000	タンニン	マウス	β -受容体刺激	Mehansho et al. (1985) ²³⁾
シスタチンS	14,500; 15,500; 16,500	パパイ、フェイシン	ラット	β -受容体刺激 舌咽神経切断動物では誘導されない	Ninomiya et al. (1994) ²⁶⁾
グルマリン結合	15,500; 16,500	カプサイシン	ラット	β -受容体刺激 舌咽神経切断動物では誘導されない	Katsukawa and Ninomiya (in press) ²⁸⁾
蛋白質	15,000; 16,000; 46,500; 60,000; 66,000	ギムネマ	ラット	β -受容体刺激	Katsukawa, Imoto and Ninomiya (in press) ³⁵⁾

日目を降、顎下腺唾液中にシスタチンS（システイン・プロテアーゼ・インヒビターの一つ）の誘導がおこり、それに対応して体重の回復と増加が認められる。一方、IPRをラットに前処理し、唾液中にシスタチンSをあらかじめ産出させておくと、パパイ食による体重低下は認められない²⁶⁾。このことは飼料中のパパイによる効果がシスタチンSにより軽減ないしは消失したことを示している。パパイによるシスタチンSの誘導は、舌咽神経を切断した動物ではみられないので、口腔粘膜から舌咽神経、中枢神経系、唾液腺 β -受容体を介しておこっていることが推定される。また、唾液シスタチンは20%トリフルオロ酢酸や15%過酸化水素を口腔内へ塗布して侵害刺激を加えても誘導されないが²⁶⁾、カプサイシン（唐辛子の辛味成分）含有飼料により誘導される^{27,28)}。高濃度カプサイシン含有飼料によるシスタチンの誘導は、動物の舌咽神経の切断により抑制はされるが、消失はしない（図2）。したがって、その誘導には舌咽神経以外の神経入力（たとえば迷走神経）も関与していることが考えられる^{27,28)}。ヒト唾液シスタチンの誘導、分泌は口腔内の炎症によるカテプシン（システイン・プロテアーゼの一つ）の漏出によって増加するので、唾液シスタチンの誘導は消炎メカニズムの一端である可能性も示唆されている^{29,30)}。

3.3 グルマリン結合性唾液タンパク質

熱帯ないしは亜熱帯に分布するガガイモ科植物であるギムネマシルベスタには甘味抑制作用のあるギムネマ酸とグルマリンが含まれている。このうちトリテルペン配糖体のギムネマ酸はヒトやチンパンジーなど霊長類の一部の甘味を抑制する³¹⁾。一方、グルマリンはラットやマウスの甘味応答の一部を選択的に抑制するペプチドである³²⁾。我々はギムネマ含有飼料で飼育したラットの各種味溶液に対する嗜好（2ピン法）と唾液成分について調べたところ、飼育開始から3日目までショ糖に対する嗜好度が特異的に低下したが、その後ギムネマ食開始前のコントロールレベルにまで回復することが分った³³⁻³⁵⁾。ラットの顎下腺唾液にはギムネマ食開始後3日目よりグルマリンに親和性のあるタンパク質（分子量15.0, 16.0, 46.5, 60.0, 66.0kDa）が誘導されていた^{34,35)}。したがって、飼育開始直後のショ糖に対する嗜好度の低下は摂取したギムネマ食中のグルマリンによる末梢受容器レベルでの糖応答の抑制によりもたらされ、その後の回復は誘導された唾液タンパク質によるグルマリン作用の消去によるものと推定される。井元ら³⁶⁾は普通食で飼育したラットの唾液中にグルマリン結合タンパク質（300 kDa）が存在することを報告しているが、このタンパク質はギムネマ食で飼育したラットの誘導タンパク質とは分子量が異なる。グルマリンの立体構造表面には疎水性領域（トリプトファンやチロシンなどの芳香環）が

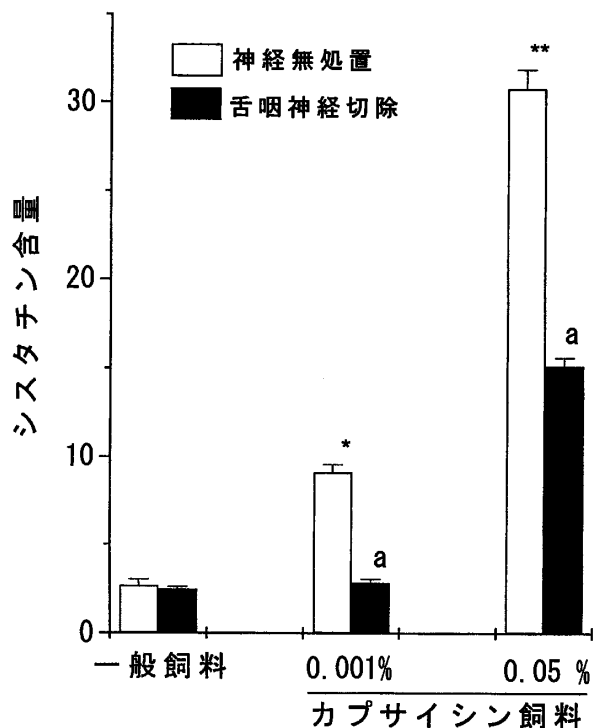


図2 カプサイシン含有飼料飼育ラットの唾液シスタチン濃度への舌咽神経切除の影響。飼料のカプサイシン濃度は0.001および0.05%とした。唾液 (20 μ l) を高速液体クロマト・システムで分画したのち、シスタチン画分の全クロマトグラム上で占める面積の割合をシスタチン濃度として現した^{25,26)}。
*および**：一般飼料群とカプサイシン食群の差 (神経無処置)、 $p < 0.05$ および 0.01 。
a：神経無処理群と神経切断群の差、 $p < 0.05$ 。

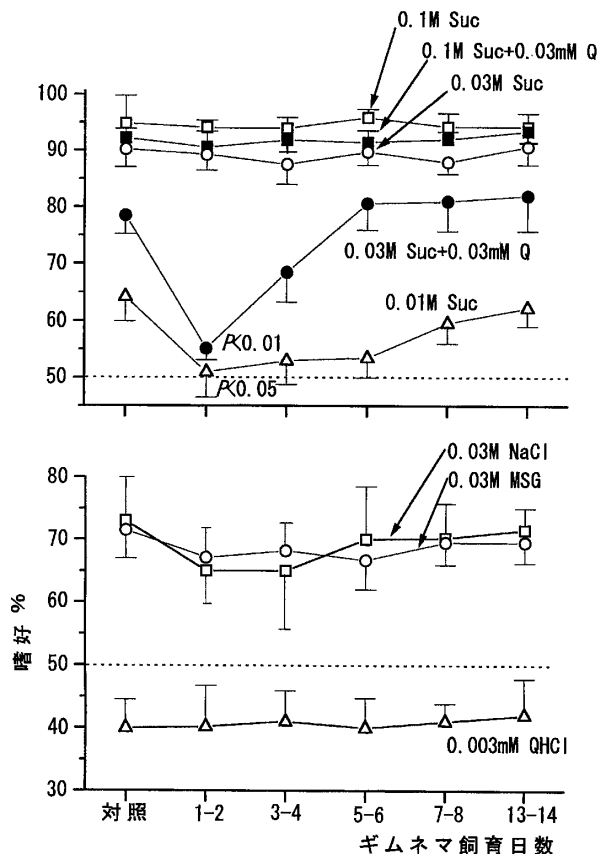


図3 ギムネマ含有飼料で飼育したラットの各種味溶液に対する嗜好度。ギムネマの乾燥葉を粉碎し、3%となるように一般市販飼料に添加した³¹⁻³³⁾。
P-sign：一般飼料飼育時とギムネマ食飼育時の嗜好度の差

露出している³⁷⁾。一方、唾液 PRP とタンニン (pentagalloyl glucose) との結合の主体はプロリン残基の pyrrolidine 環とタンニンの galloyl 環との疎水結合で、水素結合がこの複合体の安定化に関与していることが示唆されている³⁸⁾。もし、ギムネマの葉の成分 (タンニン) により PRP が誘導されるとすれば、グルマリン結合タンパク質は PRP の一種である可能性もある。これらについての詳細は今後の研究の進展を待たねばならない。

4. 食物による唾液タンパク質誘導とその特異的神経経路存在の可能性

4.1 神経の入出力系

前述のごとく、唾液タンパク質の誘導は舌咽神経の切断により大きく抑制されることから、舌咽神経

からの感覚情報が少なくとも一部関与していることが分る。また、高濃度カプサイシン食の場合にはさらに迷走神経からの情報も重要であることが考えられる。いずれにしても、口腔内や、消化管から起こる、これらの食物成分の感覚情報は各部位を支配する感覚神経により中枢へ伝達され、化学情報は延髄の孤束核、他の体性感覚情報はそれぞれの感覚種に応じて脊髄、延髄、中脳、橋にある三叉神経、顔面神経、舌咽神経、迷走神経などの中継核で最初の情報処理が行われることになる。その後、大脳皮質など高次中枢での処理を経るか、あるいは直接、唾液分泌に関与する神経核に指令が出される。副交感神経系は延髄の上唾液核 (顎下腺)、下唾液核 (耳下腺)、交感神経系は脊髄の第2-4胸髄の側角細胞から、三大唾液腺や小唾液腺にそれぞれ異なった神経、

食性と唾液・味覚：食物による唾液タンパク質の誘導

神経束、神経節をへて各唾液腺細胞に働くことになる（神経支配の詳細は他の文献を参照されたい^{4, 39-41}）。

もし、食物中の特定の刺激物質に対してある特定の唾液タンパク質が誘導されるとすると、それらの特異性がこの神経経路の中でどのように保たれるのかが問題になる。それを検討するためには、まず最終的な標的である唾液腺細胞のタンパク質合成系にどの程度特異性があるのかを知る必要がある。以下では主にラットとマウスの唾液腺のデータを例に述べる。

4.2 唾液タンパク質合成の腺特異性

1) 耳下腺

a. アミラーゼ

耳下腺腺房細胞や耳下腺唾液中に特異的に存在するタンパク質としてアミラーゼがある⁴²。このアミラーゼのアミノ酸配列は膵臓や肝臓のものとは若干異なっていると報告されている⁴³。また、顎下腺や舌下腺にもごくわずかにアミラーゼが存在するがその活性は耳下腺の1/10000-1/40000しかない⁴⁴。

b. PRP 及び IPR 誘導糖タンパク質

耳下腺の PRP は、通常、酸性 PRP が 1 種 (Ipr-IA2)、塩基性 PRP が 6 種、ごくわずかに存在するが⁴⁵、これらは β -アゴニストの IPR 投与によりさらに生合成され増加する^{18, 23-25}。これらの PRP の内、PRP-38 は顎下腺で誘導されるものと一致する¹⁸。また、IPR 投与で 220 kDa 糖タンパク質も誘導されるが、このタンパク質は顎下腺では誘導されない⁴⁴。その逆に顎下腺では 158 kDa 糖タンパク質が誘導されるが、こちらは耳下腺ではみられない。さらに、耳下腺の場合 IPR 投与で誘導される PRP は通常高タンニン食でも誘導されるが、顎下腺では誘導されず、また耳下腺でも 220 kDa 糖タンパク質は高タンニン食では誘導されない⁴⁴。

c. Parotid secretory protein (PSP)⁴⁴

20 kDa 高ロイシン (22%ロイシン) タンパク質である PSP は最初耳下腺で見いだされたが、最近、顎下腺の蛋白-A (新生仔ラットの IPR 処理により誘導されるタンパク質、SMG-A) と分子量や等電点 (pH 4.5)、抗体染色性などから顎下腺の SMG-A と同一のものではないかと報告されている。

これらのタンパク質を支配する遺伝子群がマウスで明らかにされており、いずれも異なる染色体に座

位する：アミラーゼは第 3 染色体、PRP は第 6 染色体、PSP は第 2 染色体である⁴⁴。

2) 顎下腺

齧歯類顎下腺のタンパク質合成に関与する細胞群は 2 群に分かれ、一つは腺房細胞、他の一つは顆粒細胞導管である。前者はムチン、グルタミン/グルタミン酸リッチプロテイン、PRP、シスタチンなどを、後者は NGF、EGF、レニン、プロテアーゼ群 (カリクレイン、トニン) などを生合成する⁴⁴。

a. 腺房細胞由来タンパク質

a-1. ムチン

顎下腺腺房細胞にラットで 103 kDa、マウスで 140 kDa の糖タンパク質ムチンが存在し、これらは Blood group A のモノクローナル抗体に反応することから、blood group A ムチンとも呼ばれている⁴⁶。舌下腺ムチンはこの抗体とは反応せず、後述のように異なった性質を持つ⁴⁴。

a-2. グルタミン/グルタミン酸リッチプロテイン (Glutamin/glutamic acid-rich protein: GRP)

グルタミンあるいはグルタミン酸を 35%、アスパラギン/アスパラギン酸を 10%、プロリンを 14% 含み、約 40 kDa の分子量をもつ^{47, 48}。PRP とは相同性が認められない⁴⁴。PRP は耳下腺にも顎下腺にも認められるが、GRP は顎下腺腺房細胞に特異的に存在する⁴⁴。GRP は IPR 慢性投与により、増加するものと減少するものがあり、前者には GRP-Cb、後者には GRP-Ca がある⁴⁹。

a-3. シスタチン

グルタミン/グルタミン酸を 18%、アスパラギン/アスパラギン酸を 13% 含み、約 15 kDa の分子量を示す⁵⁰。パパイインやフィシンなどシステインプロテアーゼのインヒビターとして働くが、トリプシンやカリクレイン (セリンプロテアーゼ) に対する活性抑制効果はない⁵¹。シスタチンは顎下腺と舌下腺に含まれるが耳下腺にはわずかにしか存在しない⁴⁴。PRP と同様 IPR 投与によって誘導される^{26, 28, 44}。

b. 顆粒性導管細胞由来タンパク質

b-1. NGF^{44, 52}

最初、ヘビ毒から分離され、次いで雄マウスの顎下腺からも見つかった。 α 、 β 、 γ の 3 種のサブユニットからなり、NGF 活性は β サブユニットのみが持つ。 γ サブユニットは強いエステラーゼ活性を持ち、後述のカリクレインのようにセリンプロテアーゼの一つであると考えられている。 β NGF の前駆

物質はこの γ サブユニットやトリプシンによって活性型に変わる。顎下腺 β NGFの前駆物質は他の組織のものに比べ、サイズが大きく特異的である。アンドロジェンやチロキシン投与により、生合成が著しく増加する。

b-2. EGF^{44,52)}

最初、雄マウスの顎下腺から分離され、次いでラットでも発見された。ラットでは雌雄差は少ない。分子量は6,045であるが、通常、結合タンパク質と複合体(74 kDa)を形成している。NGF同様、アンドロジェンやチロキシン投与により、生合成が著しく増加する。

b-3. レニン^{44,52)}

レニンは通常、腎臓から分泌され、アンギオテンシノーゲンをアンギオテンシンIへ転換する水酸化代謝酵素として知られているが、機能的にも構造的にも類似のものがラットやマウスの顎下腺で発見された。活性型は38 kDaの一本鎖レニンである。

b-4. カリクレインなどのプロテアーゼ類^{44,52)}

ラット顎下腺のプロテアーゼ活性は舌下腺や耳下腺に比べ200-2000倍高く、幼若期ではほとんど見られないが成長と共に高まる。顎下腺自体はトリプシン様もしくはキモトリプシン様プロテアーゼ活性が高いと報告されているが、物質としてはまだ分離されているものは少ない。分離されたものの中にカリクレインがあり、セリンプロテアーゼ・ファミリーに属し、キニノーゲンをキニンに転換することができる。同じセリンプロテアーゼであるトニンも分離されており、この酵素はアンギオテンシノーゲンをアンギオテンシンIIにまで転換する。これらの物質は α -アドレナージック刺激によって分泌されることが報告されている。

3) 舌下腺

舌下腺から分泌される唾液タンパク質の数は少なく、代表的なものとしてムチンがあり、その他にはIPR投与により分泌されるシスタチンなどがある。

a. ムチン⁴⁴⁾

舌下腺で分泌されるムチンは顎下腺ムチンのようにblood group Aの抗体と反応しない。顎下腺ムチンより分子量が220 kDaと大きく、脂質と疎水性結合のみならず共有結合する特徴をもっている。舌下腺ムチンの分泌はコリナージック刺激によりもたらされることが報告されている。

4) von Ebner 氏腺

3大唾液腺以外にもいくつかの小唾液腺があるが、その分泌タンパク質に特徴があるのが、このvon Ebner 氏腺である。その代表的なものにリパーゼがある。アミラーゼも分泌される⁴⁴⁾。

a. リパーゼ

lingual リパーゼはトリグリセリドをジグリセリドと脂肪酸に分解する水酸化酵素である。このリパーゼは哺乳期動物にとっては特に重要で、ミルクに含まれる長鎖トリグリセリドの消化の主要な酵素であることが報告されている⁴⁴⁾。分子量は51 kDa、至適pHは4.0-6.5と幅広い⁵³⁾。コリナージック刺激により分泌される⁵⁴⁾。

4.3 腺特異性と刺激特異性

上記のように、唾液タンパク質の生合成と分泌は唾液腺により顕著に異なり、各種受容体に対する刺激によっても大きく異なっている。その特性を考慮すると、大雑把に次のような分類ができる。

1) コリナージック刺激応答系

この刺激により、脂質の代謝酵素である von Ebner 氏腺のリパーゼと、脂質結合性が高い舌下腺のムチンが分泌される。したがって、脂質の消化を促す刺激となる^{44,54)}。

2) α -アドレナージック刺激応答系⁵²⁾

主に α_2 受容体の刺激により、顎下腺の顆粒細胞導管で生合成されるタンパク質カリクレインを始めとするプロテアーゼ類の分泌が促進され、タンパク質の消化を促す刺激となる。

3) β -アドレナージック刺激応答系

主に β_1 -受容体の刺激により、耳下腺のアミラーゼ^{9,10)}やPRPの分泌が促進される^{18,23-25)}。PRPはアミラーゼ活性を抑制するタンニンの除去に働き¹³⁾、一部はバクテリアの増殖による歯の齲食予防に働く⁴⁴⁾。したがって、炭水化物の消化を促進し、それによって生成される糖の二次的影響に対処する物質の分泌に有効な刺激となる。また、 β_1 -受容体の刺激により顎下腺からシスタチンも分泌される²⁶⁻²⁸⁾、シスタチンはプロテアーゼインヒビターであり、タンパク質の消化には抑制的に働く可能性がある。

4) ペプチダージック刺激応答系⁵⁵⁾

唾液腺には非コリン作動性かつ非アドレナリン作動性の刺激伝達系が存在することが知られている。サブスタンスPあるいはVIP(vasoactive intestinal peptide)を伝達物質とするペプチダージック系であ

食性と唾液・味覚：食物による唾液タンパク質の誘導

る。現在のところ、この刺激系を介して特定のタンパク質が合成されるという報告はないが、口腔内の機械的刺激（硬い食物）によりペプチダージック刺激系が促進され唾液分泌がおこることが知られている。

食物により特定の刺激系のみが選択的に働き、唾液腺で選択的にタンパク質の生合成を促進するという可能性は今のところ低い。しかし、特定の系をより強く刺激する食物があるとすれば、こうした食物の刺激は上記の特異性に基づく分泌タンパク質の相対的な構成比の相違を生むことになる。加えて、唾液タンパク質には腺特異性があることから、感覚入力と唾液腺への出力系に何らかの連関がある場合、たとえば、舌咽神経や迷走神経からの入力が入下腺の分泌と連関するようなことがあると、食物中の刺激物質を口腔内のどこで受容するかによって分泌されるタンパク質が異なる可能性もある。また、顎下腺の GRP や入下腺の糖タンパク質の分泌に見られるように、 β -アドレナージック刺激により促進されるものとタンニン食により誘導されるものとが必ずしも一致しない例もある⁴⁴⁾。これらの事実は、食物刺激の質的相違に対応するさらに特異性の高い唾液タンパク質生合成機構が存在する可能性を示唆している。

おわりに

唾液の最も基本的な役割は、口腔粘膜の保護や口腔衛生の保持であるとされているが、唾液中に含まれるタンパク質の中には動物の食性に対応して合成され、食物摂取による栄養効率を高める役割をはたしているものもあると考えられる。本稿では、特にラットやマウスを用いた実験で、特定の物質を摂取させることにより誘導される唾液タンパク質について言及し、その特異性を維持する神経機構について考察した。現在までに分っている唾液タンパク質の腺特異性や刺激特異性はかなり明確ではあるものの、感覚神経からの特異的な神経回路の存在を示唆するものではない。食物による唾液タンパク質誘導の研究はまだ緒についたばかりであり、今後、分子生物学的研究手法を用いた解析も加え、その特異的唾液タンパク質合成系に関与する神経機構が解明されることが期待される。

文 献

- 1) Phillips CJ, Tandler B and Nagato T: Evolutionary divergence of salivary gland acinar cells: A format for understanding molecular evolution. In: *Biology of the salivary glands*. (ed. by Dobrosielski-Vergona K) pp.39-80. CRC press, Boca Raton, FL (1993)
- 2) 勝川秀夫、二ノ宮裕三：食物と唾液成分—その味覚感受性との関連。日本味と匂学会誌 5, 5-14 (1998)
- 3) Beidler JL: Protein composition of the von Ebner gland secretions. *Chem. Senses* 15, 552 (1990)
- 4) 上羽隆夫：唾液・唾液腺。基礎歯科生理学（坂田三弥、中村嘉男 編）pp340-359. 医歯薬出版、東京 (1996)
- 5) 早川太郎：唾液の生化学。口腔生化学（早川太郎・須田立雄編）pp165-184. 医歯薬出版、東京 (1994)
- 6) Ohya I, Iwasa M, Komoriya H, Bunai Y and Sagisaka K: Identification of human saliva by antisera to alpha-amylase in human salivary glands. *Tohoku J Exp Med* 150, 309-15 (1986)
- 7) Scott NA and Beal AM: Effects of cholinergic stimulation and aldosterone administration on salivary parotid secretion in the brushtail possum, *Trichosurus vulpecula*. *Arch Oral Biol* 39, 351-60 (1994)
- 8) Beal AM: Amylase activity, protein and urea in saliva of the red kangaroo (*Macropus rufus*) *Arch. Oral Biol.* 32, 825-832 (1987)
- 9) Gjorstrup P: parotid secretion of fluid and amylase in rabbits during feeding. *J. Physiol.* 309, 101-116 (1980)
- 10) Gjorstrup P: Taste and chewing as stimuli for secretion of amylase from the parotid of the rabbit. *Acta Physiol.Scand.* 110, 295-301 (1980)
- 11) Mehansho H, Butler LG and Carlson DM: Dietary tannins and salivary proline-rich proteins: Interactions, induction, and defense mechanisms. *Ann. Rev. Nutr.* 7, 423-440 (1987)
- 12) Etzel K: Role of salivary glands in nutrition. In *Biology of the salivary glands*. (ed. by Dobrosielski-Vergona K) pp.129-152. CRC press, Boca Raton, FL (1993)

- 13) Zhang J and Kashket S: Inhibition of salivary amylase by black and green teas and their effects on the intraoral hydrolysis of starch. *Caries Res.* 32, 233-8 (1998)
- 14) Salunkhe DK, Chavan JK and Kadam SS: Nutritional consequences of dietary tannin. In: Dietary tannins. Consequences and remedies (Salunkhe DK, Chavan JK, Kadam SS, eds.) pp29-68 CRC press, Boca Raton, FL (1990)
- 15) Freedland WJ, Calcott PH and Geiss DP: Allelochemicals, minerals, and herbivore population size. *Biochem. Syst. Ecol.* 13, 195-206 (1985)
- 16) Austin PJ, Suchar LA, Robbins, CT and Hagerman AE: Tannin-binding proteins in saliva of deer and their absence in saliva of sheep and cattle. *J. Chem. Ecol.* 15, 1335-1347 (1989)
- 17) Hagerman AE and Robbins CT: Specificity of tannin-binding salivary proteins relative to diet selection by mammals. *Can. J. Zool.* 71, 628-633 (1993)
- 18) Mehansho H, Hagerman A and Clements S, Butler LG, Roger JC, Carlson DM: Modulation of proline-rich protein biosynthesis in rat parotid glands by sorghums with tannin levels. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 80, 3948-3952 (1983)
- 19) Austin PJ, Suchar LA, Robbins CT and Hagerman AE: Tannin-binding proteins in saliva of deer and their absence in saliva of sheep and cattle. *J. Chem. Ecol.* 15, 1335 (1989)
- 20) Watterson JJ and Butler LG: Occurrence of an usual leucoanthocyanidin and absence of proanthocyanidines in sorghum leaves. *J. Agri. Food Chem.* 31, 41-45 (1983)
- 21) Harborne JB: General procedures and measurement of total phenolics. In: Methods in plant biochemistry. Vol.1. plant phenolics. (Edited by Harborne, BJ) pp 1-28. Academic Press, New York. (1989)
- 22) Haslam E: Plant polyphenols: vegetable tannins revisited. Cambridge University Press, Cambridge. (1989)
- 23) Mehansho H, Clements S, Sheares BT, Smith S and Carlson DM: Induction of proline-rich protein synthesis in mouse salivary glands by isoproterenol and by tannins. *J. Biol. Chem.* 260, 4418-4423 (1985)
- 24) Mehansho H, Ann DK, Butler LG, Rogler JC and Carlson DM: Induction of proline-rich proteins in hamstar salivary glands by isoproterenol treatment and an unusual growth inhibition by tannins. *J. Biol. Chem.* 262, 12344-12350 (1987)
- 25) Glendinning JI: Effect of salivary proline-rich proteins on ingestive responses to tannic acid in mice. *Chem. Senses* 17, 1-12 (1992)
- 26) Ninomiya Y, Kajiura H, Naito Y, Mochizuki K, Katsukawa H, Torii K: Glossopharyngeal denervation alters responses to nutrients and toxic substance. *Physiol. Behav.* 56, 1179-1184 (1994)
- 27) 勝川秀夫, 二ノ宮裕三: カプサイシン含有飼料のラット顎下腺唾液への影響. 日本味と匂学会誌 2, 411-414 (1995)
- 28) Katsukawa H and Ninomiya Y: Capsaicin induces cystatin S like substances in submandibular saliva of the rat. *J. Dent. Res.* (in press)
- 29) Bobec LB and Levine MJ: Cystatins-inhibitors of cysteine proteases. *Crt. Rev. Oral Biol. Med.* 3, 307-332 (1992)
- 30) Henskens YMC, Veerman ECI, Mantel MS, van der Velden U, and Nieuw Amerongen AV: Cystatin S and C in human whole saliva and in glandular salivas in periodontal health and disease. *J. Dent. Res.* 73, 1606-1614 (1994)
- 31) Kurihara Y: Characteristics of antisweet substances, sweet proteins, and sweetness-inducing proteins. *Crt. Rev. Food Sci. Nutr.* 32, 231-252 (1992)
- 32) Miyasaka A and Imoto T: Electrophysiological characterization of the inhibitory effect of a novel peptide gurmardin on the sweet taste response in rats. *Brain Res.* 676, 63-68 (1995)
- 33) 勝川秀夫, 井元敏明, 二ノ宮裕三: ギムネマ含有飼料摂取によるグルマリン結合タンパク質の誘導. 日本味と匂学会誌 4, 495-498 (1997)
- 34) 勝川秀夫, 二ノ宮裕三, 井元敏明, 杉村忠敬: ギムネマ含有飼料摂取により誘導されるグルマリン結合唾液成分. 日本味と匂学会誌 5, 427-430 (1998)
- 35) Katsukawa H, Imoto T and Ninomiya Y: Induction of putative gurmardin-binding proteins in the submandibular saliva of rats fed gymnema diets. *Chem. Senses* (in press)

食性と唾液・味覚：食物による唾液タンパク質の誘導

- 36) 井元敏明、宮坂昭子、二ノ宮裕三：ラット唾液中に含まれるグルマリン結合性タンパク。味と匂いのシンポジウム論文集 26, 13-16 (1992)
- 37) Inoue K, Yamada H, Imoto T, Akasaka K: High pressure NMR study of a small protein, gurmarin. *J. Biomol. NMR* 12, 535-41 (1998)
- 38) Murray N, Williamson MP, Lilley TH and Haslam E: Study of the interaction between salivary proline-rich proteins and a polyphenol by ¹H-NMR spectroscopy. *Eur. J. Biochem.* 219, 923-935 (1994)
- 39) 佐藤昌康：味神経線維の応答性。最新味覚の科学 (佐藤昌康、小川 尚 編) pp148-160、朝倉書店、東京 (1997)
- 40) 羽山富雄：味覚中枢伝導路。最新味覚の科学 (佐藤昌康、小川 尚 編) pp161-168、朝倉書店、東京 (1997)
- 41) 小川 尚：味覚中枢における神経情報のコーディング。最新味覚の科学 (佐藤昌康、小川 尚 編) pp169-181、朝倉書店、東京 (1997)
- 42) Meisler MH and Ting CN: The remarkable evolutionary history of the human amylase genes. *Crit. Rev. Oral Biol.* 4, 503-9 (1993)
- 43) Sky-Peck HH and Thuvasethakul P: Human pancreatic alpha-amylase. I. Purification and characterization. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 7, 298-309 (1977)
- 44) Ball DW: Cell-restricted secretory proteins as markers of cellular phenotype in salivary glands. In: *Biology of the salivary glands.* (ed. by Dobrosielski-Vergona K) pp.355-395. CRC press, Boca Raton, FL (1993)
- 45) Muenzer J, Bildstein C, Gleason M and Carlson DM: Purification of proline-rich proteins from parotid glands of isoproterenol-treated rats. *J. Biol. Chem.* 254, 5623-5628 (1979)
- 46) Tabak LA, Mirels I, Monte LD, Ridall AL, Levine MJ, Loomis RE, Lindauer F, Reddy MS and Baum BJ: Isolation and characterization of a mucin-glycoprotein from rat submandibular gland. *Arch. Biochem. Biophys.* 242, 383-392 (1985)
- 47) Heinrich, G and Habener JF: Gene encoding proteins with homologous continuous repeat sequences are highly expressed in the serous cells of the rat submandibular gland. *J. Biol. Chem.* 262, 5262-5270 (1987)
- 48) Mirels L, Bedi GS, Dickinson DP, Gross KW and tabak LA: Molecular characterization of glutamic acid / glutamine-rich secretory proteins from rat submandibular glands. *J. Biol. Chem.* 262, 7289-7294 (1987)
- 49) Cooper LF, Elia DM and Tabak LA: Secretagogue-coupled changes in the expression of glutamine/glutamic acid-rich proteins (GRPs). *J. Biol. Chem.* 266, 3532-3539 (1991)
- 50) Bedi GS: amino acid sequence of an inducible cystatin proteinase inhibitor (cystatin) from submandibular glands of isoproterenol-treated rats. *Arch. Biochem. Biophys.* 273, 245-253 (1989)
- 51) Shaw P, Cox JL, Barka T and Naito Y: Cloning and sequence of cDNA encoding a rat cysteine protease inhibitor inducible by β -adrenergic agonists. *J. Biol. Chem.* 263, 18133-18137 (1988)
- 52) Gresik EW: The granular convoluted tubule (GCT) cell of rodent submandibular glands. *Microsc. Res. Tech.* 27, 1-24 (1994)
- 53) Field RB and Scow RO: Purification and characterization of rat lingual lipase. *J. Biol. Chem.* 258, 14563-14569 (1983)
- 54) Field RB and Hand AR: Secretion of lingual lipase and amylase from rat lingual serous glands. *Am. J. Physiol.* 253, G217-G225 (1987)
- 55) Ekstrom J: Autonomic control of salivary secretion. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 85, 323-31; discussion 361-3 (1989)
- 56) Bird JL, Baum BJ, Makinen KK, Bowen WH and Longton RW: Xylitol associated changes in amylase and protein content of monkey parotid saliva. *J. Nutr.* 107, 1763-1767 (1977)
- 57) Bennick A: Salivary proline-rich proteins. *Mol. Cell. Biochem.* 45, 83-99 (1982)

< 著者紹介 >

二ノ宮裕三氏略歴

1973年 名古屋大学農学部卒業

1973年 岐阜歯科大学口腔生理学講座、助手

1975-1976年 スウェーデン王立獣医大学生理学教室（及びウプサラ大学霊長類研究所）に留学研修

1982年 岐阜歯科大学口腔生理学講座、講師

1984年 岐阜歯科大学口腔生理学講座、助教授

1985年（校名変更により）朝日大学歯学部口腔生理学、助教授



勝川秀夫氏略歴

1971年 信州大学農学部卒業

1973年 岐阜大学大学院農学研究科修士課程終了

1973年 岐阜歯科大学口腔生化学講座、助手

1984年 岐阜歯科大学口腔生理学講座、助手

1985年（校名変更により）朝日大学歯学部口腔生理学講座、助手

