

「味」と「香り」を認識する分子機構

倉橋 隆

(大阪大学・大学院基礎工学研究科)

1. 研究のねらい

私たちは五感によって自分のおかれた状況を知ります。本研究では、匂い順応の機構と苦味受容、体内ホルモンと嗅覚コントラストとの相関に関する新知見を得るために、感覚センサーとしての味覚と嗅覚におけるエネルギー変換機構を感覚細胞内の受容体タンパク質、酵素と物質連鎖の観点から定量的な解析を行った。

2. 研究結果及び自己評価

研究結果

(1) 嗅覚情報処理機構

本研究では、まず、電気生理学的手法(パッチクランプ法)を適用し、酵素拡散法を用いて生体から単離した単一の細胞が匂い物質による刺激に対して生じる膜チャネルの同定を行うことを世界に先駆けて着手した。そして、各国の同分野、他分野の研究者、特に分子生物学や生化学などの研究手法を用いる研究者との情報交換を通して、嗅覚情報変換にG蛋白介在性の酵素カスケードが中心的役割を担うことを情報源に、cAMPが二次伝達物質として機能していることを明らかにした。さらに、このイオンチャネルの単一チャネル特性や、細胞内密度解析などの特性を解析研究し、嗅覚の特性(繊毛における情報変換部位の局在、高S/N特性など)を解析した。

また、嗅覚では特異的な性質として、細胞興奮を司るイオンチャネルには陽イオンチャネルと陰イオンチャネルが共役して働くという、興奮性細胞に極めて特徴的な性質を証明した。この性質は、他の感覚細胞や興奮性細胞でみられる情報変換システムとは性質を異にするが、嗅細胞のおかれた特殊な環境と関係するものであると考えている。すなわち、嗅覚組織は外界環境と直接接するために、情報変換の場である繊毛を取り巻く嗅粘液のイオン環境が著しく変化する。たとえばNaイオンのみが細胞興奮のトリガーであるなら、細胞外イオン強度が減少した際には、細胞興奮を司る電荷の移動がなくなってしまう。しかし、陰イオンチャネルが共役していれば、細胞外イオン強度の減少は陰イオンの流出の増大(すなわちプラス電荷の流入増大)をおこし、結果的には細胞興奮性を恒常的に維持することが出来ると提唱した。

さらに、嗅覚ではマスキングと呼ばれる現象があり、ある匂いが提示されている条件で、他のある種の匂いが加わると、元の匂いを感じなくなることがある。嗅細胞のレベルでは、ある種の匂い分子は他の匂いによって生ずる応答を瞬時に抑制してしまうものがある。また、嗅細胞は脳へ直接軸索を投射する感覚細胞であり、軸索伝導性の活動電位を発生する。我々は、この活動電位の発生のイオン機構を解明した。すなわち、活動電位は電位依存性のNaチャネルと一過性特性を持つCaチャネル(T型Caチャネル)が開くことによって発生することを明らかにした。

最近では、光で生理活性物質を自由にコントロールする「ケージド化合物」を利用して、生体細胞内のcAMP濃度を光(実際には紫外域光)で制御し、システムを定量的に解析する手法を開発中である。すでに現段階のシステムにおいて、嗅細胞膜のチャネル活動を電氣的に記録しながら匂い物質による刺激を与え、同時に記録中の細胞に光刺激を当てて細胞内のcAMP濃度を制御する実験系を確立している。電気応答記録、電気刺激、匂い刺激(pufferピペットに対する圧力制御)、UV調光等のすべての実験系は単一コンピュータで制御し、制御プログラムはPascal(一部にアセンブラ)を用いて作成し、単一タスク上で動くシステムである。この最新装置を利用し、従来からの問題点の一つであった嗅細胞における嗅覚順応の分子機構を解明するに至った。すなわち、嗅細胞レベルにおける嗅覚順応は、情報変換チャネルを通して細胞内に流入するCaイオンがCa-CAM複合体を形成し、細胞内からcAMP感受性イオンチャネルのリガンドアフィニティを減少させることによって制御されていることを明らかにしている。

(2) 味覚、味情報処理機構

味覚の研究は嗅覚研究よりもさらに混沌とした状況にある。味覚には5基本味というものが存在し(塩、甘、苦、酸、うま味)、それぞれが異なる機構によって情報変換されているとされている。その中でも我々が特に最近興味を持つのは、脊椎動物味細胞苦味受容にGタンパクが関与しているのではないかとする報告であり、Gタンパクのノックアウトマウスが苦味を感じなくなることなどが報告されている。

本研究では、生体から単離した単離味細胞にキニーネ刺激を行い、陽イオンチャネルが開くことを見出した。今後、このチャネル開口とGタンパク系とがいかなる細胞内情報伝達システムを示すのかを知ることは、非常に興味深い問題である。

自己評価

さきがけ研究21に参加した3年間に、電気生理学的・心理物理学的方法も導入した新たな試みをスタートし、その成果を論文として残すことが完了した。十分な評価を与えてよいものであると自負している。

3. 領域総括の見解

匂い物質をいかに検知するかの分子メカニズムについて、世界に先駆けて、嗅覚情報変換にGタンパク質を頂点とするカスケードが働き、また二次伝達物質としてcAMPが働く系を解明したことは、本研究者の能力がいかに優れているかを示している。さらに、本支援期間では、複数の匂い物質を嗅ぐときのマスクング効果の解析、またケージド化合物を使用しての解析、さらに味覚情報処理機構の解明に進んでおり、その成果を高く評価する。

4. 主な論文

1. Takeuchi, H., Tsunenari, T., Kurahashi, T., and Kaneko, A. (2001). Physiology of morphologically identified cells of the bull frog fungiform papilla. *NeuroReport* 12, 2957-2962.