

戸田 安香 *Toda Yasuka*

明治大学 農学部 特任講師
2023年より創発研究者

甘味・塩味・酸味・苦味、そして「旨味」。近年の味覚研究において、旨味が第5の基本味の1つとして世界的に知られるようになった。明治大学農学部の戸田安香特任講師は、旨味や甘味など「嗜好味」に応答する味覚受容体の活性化メカニズムの解析を進めると共に、おいしさの基本原理の解明を目指している。

特集

OVERVIEW

「旨味受容体」の活性化メカニズムを解析 おいしさの基本原理の解明に向け

発光たんぱく質を使い数値化味覚受容体の新解析法を開発

日本人は、古くから昆布やカツオなどから取った「だし」を料理に使っている。だしによって料理がおいしくなることを経験的に知っていたからだ。そのおいしさの成分がわかったのは1907年、東京帝国大学（現・東京大学）の池田菊苗教授によるL-グルタミン酸ナトリウムの発見にさかのぼる。同教授はこの成分がもたらす味を「旨味」と名づけた。

しかし、旨味が甘味・苦味・酸味・塩味と同じ基本味の1つであると世界的に認められるようになるのは、約100年後の2002年に、舌の味蕾を

構成する味細胞にアミノ酸受容体が発見されてからである。「私が研究を始めた頃は、海外の研究者から『旨味は塩気などが混ざったものではないか』と言われたこともあります」と過去の経験を語るのは、明治大学農学部の戸田安香特任講師だ。

戸田さんが現在の道に進んだのは「動物」と「食」に興味があったからだという。東京大学では農学部で獣医学を専攻し、獣医師免許を取得。その後、母の実家が醤油会社を営んでいたことも決め手となり、調味料・加工食品会社のキッコーマンに就職した。入社後は研究開発本部に配属され、機能性食品の研究を担当した。ほぼ初めてとなる研究や実験に取り組

むうちに、その面白さにのめり込んでいく。

同社は味覚や嗅覚を人の五感で分析する「官能評価」と、実験的に測定する「味覚評価」の研究に力を入れていたこともあり、戸田さんは入社4年目に東京大学大学院農学生命科学研究科の三坂巧准教授の研究室へ外向することになった。そこで戸田さんが取り組んだテーマは「味覚受容体」の新たな機能解析法の開発だ。ヒトの場合、舌や軟口蓋、咽頭の上皮などに味蕾が存在する。味蕾は数十～百個からなる味細胞の集合体で、先端に味覚受容体があり、基本味ごとに異なる受容体が機能することがわかってきた(図1)。

三坂研究室では、蛍光を使い、甘味と苦味の受容体の応答の強さを細胞内カルシウム濃度の変化量として数値化する解析方法を研究していた。「しかし、旨味受容体の応答は非常に微弱なため、検出に成功していませんでした」。そこで戸田さんは蛍光に替わる解析マーカーを模索した。試行錯誤の末にたどり着いたのが、カルシウムに結合すると光る「発光たんぱく質」だ。

このたんぱく質をヒトの培養細胞へ導入することにより、味覚受容体が応答した強さを発光の変化量として数値化できるようになった(図2)。また、ヒト以外でも、味覚受容体の遺伝子配列を入手できれば、甘味や旨味の感じ方を調べることが可能になった。この成果は11年に論文発表され、その後の戸田さんの研究の基盤となっている。

長距離移動時の食料源に花蜜スズメ亜目繁栄の一因を示唆

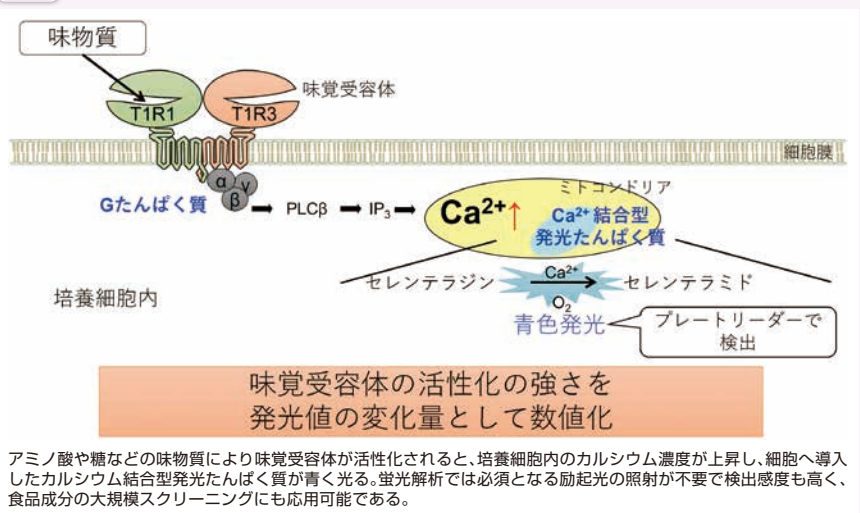
味覚受容体の機能解析法の開発は、国際共同研究の道も拓いた。12年にスウェーデンで開催された「嗅覚・味覚国際シンポジウム」でのポスター発表を機に、米ハーバード大学(現・独マックスプランク研究所)モッド・ボールドウィン博士と出会ったのである。「彼女はハチドリ味の研究をしており、鳥の旨味受容体の応答を測定できる研究者を探していました。そこで三坂先生の上司である阿部啓子先生が私を紹介してくださいました」。ボールドウィン博士とは同い年だったこともあり、2人はすぐに意気投合し、鳥類の味覚受容体の国際共同研究をスタートさせた。

羽毛恐竜を含む獣脚類を祖先とする鳥類は、甘味受容体の遺伝子を失っており、甘味を感じないと考えられていた。鳥類の中には花蜜を食べるものも確認されていたが、それらがどのように花蜜の味を感知してい

図1 味覚受容体



図2 カルシウム結合型発光たんぱく質を用いた味覚受容体の機能解析技術



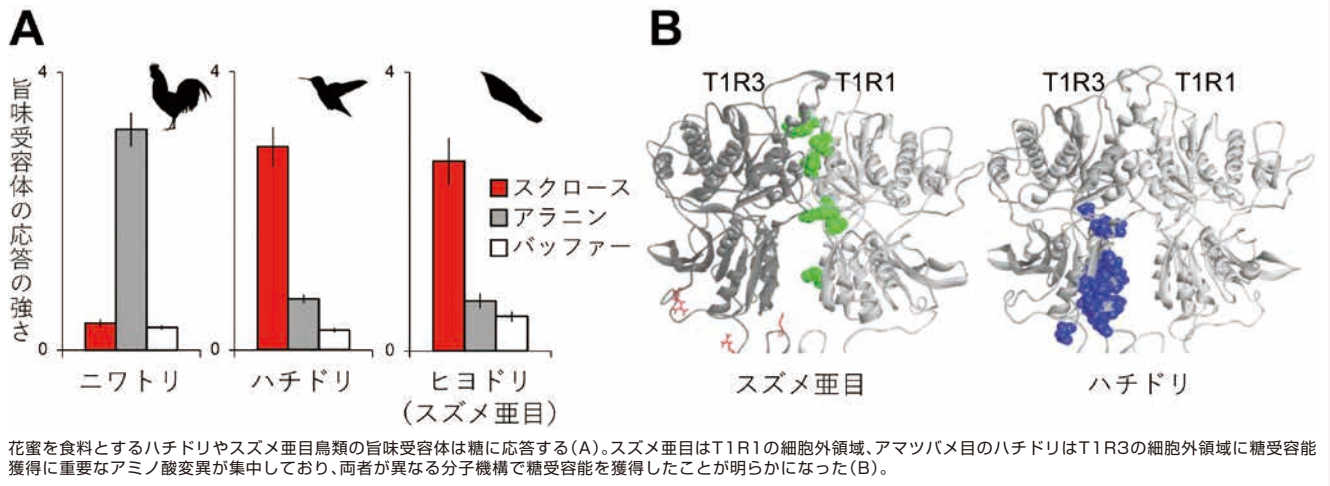
るか不明だった。戸田さんらはまず、花蜜を主食とするハチドリ味の旨味受容体を解析し、それが糖の受容体として機能していることを明らかにした(図3)。しかし、ハチドリ以外の鳥類については謎のままだった。

そこで、鳥類で最も種数の多いスズメ目を対象に研究を行った。その結果、花蜜以外を主食とするスズメ亜目の鳥類も、食料源として花蜜を多く利用していることがわかった。また、雑食のメジロや果実食のヒヨドリ、穀物食のカナリアなど多様な食性を持つ鳥類の旨味受容体が糖に応答した。さらに、祖先型の旨味受容体を復元して調べた結果、スズメ亜目鳥類の祖先がハチドリとは異なる

分子機構で糖受容体を獲得したことが明らかになった。

これらの結果から、祖先に起きた旨味受容体の遺伝子変異によって、スズメ亜目が長距離移動時や主食が不足する季節に重要な食料源として花蜜を利用するようになり、鳥類最大のグループへと繁栄する一因となったことが示唆された。研究期間中、2人は双方の研究所を訪れ、ボールドウィン博士の研究室の学生に戸田さんが解析技術の指導なども行ったという。「お互いに異動や出産などのライフイベントを経験した時期でもありました。研究のパートナーとしても友人としても、かけがえのない存在です」と戸田さんは笑顔で話す。

図3 鳥類の旨味受容体における糖受容能の獲得



花蜜を食料とするハチドリやスズメ亜目鳥類の旨味受容体は糖に応答する(A)。スズメ亜目はT1R1の細胞外領域、アマツバメ目のハチドリはT1R3の細胞外領域に糖受容能獲得に重要なアミノ酸変異が集中しており、両者が異なる分子機構で糖受容能を獲得したことが明らかになった(B)。

霊長類の味覚の変化を探る 祖先の旨味受容体の機能特定

17年に戸田さんはキッコーマンを退職し、明治大学農学部の研究員に着任した。13年から着手した霊長類の味覚について研究を深めたいとの思いがあったからだ。02年に旨味受容体が発見された際、ヒトの旨味受容体はグルタミン酸に強く応答するが、マウスの旨味受容体はグルタミン酸にほとんど応答しないことが示されていた。この違いに着目した

戸田さんは、進化の過程で旨味受容体が変化しているのではないかと考えた。

現在、地球上には約500種類の霊長類が生息している。その内チンパンジーやニホンザルなど大型の霊長類は植物の「葉」を重要なたんぱく質供給源とし、マーモセットやリスザルなど小型の霊長類は「昆虫」を主なたんぱく質供給源としている(図4)。霊長類の大型化にあたって味覚と主食の変化が起こった可能性があると考え、戸田さんは北海道大学、東京大

学、京都大学霊長類研究所(現・京都大学ヒト行動進化研究センター)の研究者らと共同で、ヒトを含む17種の霊長類の旨味受容体の遺伝子配列と機能を解析した。

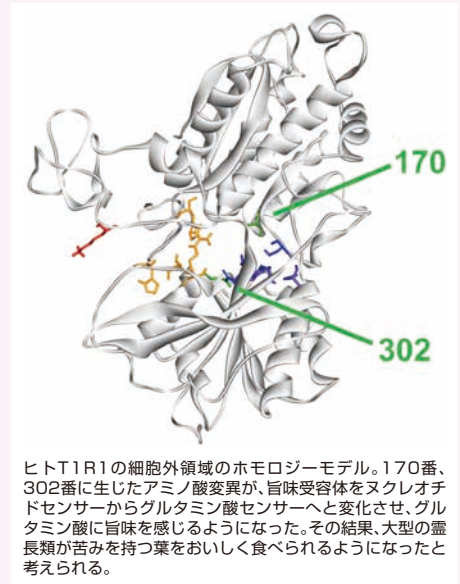
その結果、大型の霊長類の旨味受容体は、葉に豊富に含まれるグルタミン酸に強く応答することが明らかになった。さらに、単独では旨味受容体を活性化できないと考えられていたヌクレオチドが、霊長類の旨味受容体を単独で強く活性化することもわかった。つまり、霊長類の共通祖先

図4 葉または昆虫を食べる霊長類



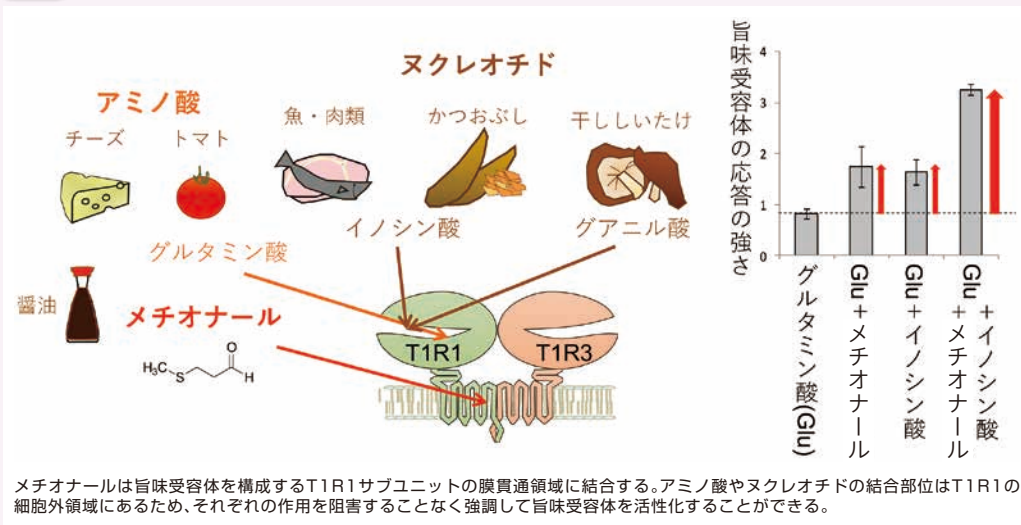
体の大きな①チンパンジー②ニホンザル③マントホエザル④ワオキツネザルは、葉を重要なたんぱく質供給源として利用するのに対し、⑤コモンスズメザル⑥コモニスザルなど小型の霊長類は、昆虫を主なたんぱく質供給源として利用している。

図5 ヒト旨味受容体たんぱく質の立体構造



ヒトT1R1の細胞外領域のホモロジーモデル。170番、302番に生じたアミノ酸変異が、旨味受容体をヌクレオチドセンサーからグルタミン酸センサーへと変化させ、グルタミン酸に旨味を感じるようになった。その結果、大型の霊長類が苦みを持つ葉をおいしく食べられるようになったと考えられる。

図6 メチオナールの旨味受容体への作用メカニズム



チーズやトマトにも含まれています。日本だけでなく、世界の食卓で旨味が重要な役割を果たしていることを示せたと考えています」。

22年に、戸田さんはJSTの創発「脊椎動物における旨味・甘味の起源の解明」に採択され、23年4月から研究が本格的に始まったばかりだ。創発では、これまでの成果を進展さ

の旨味受容体は、グルタミン酸に応答するのではなくヌクレオチドセンサーとして機能していたことを特定したのだ。また、グルタミン酸やヌクレオチドに対する感度が増える原因となったアミノ酸変異も同定した(図5)。

輝く女性研究者賞を受賞 研究対象を脊椎動物に拡大

大学所属の研究者となった後も、戸田さんは食品企業との共同研究を続けている。「企業での研究からは離れたましたが、食品由来の味成分について産学連携で掘り下げています」。古巣であるキッコーマンとの共同研究では、醤油に含まれる香気成分「メチオナール」が旨味受容体の活性調

節剤であることを発見し、18年に論文を発表した。

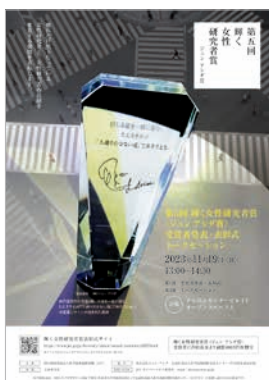
ヒトの旨味受容体を活性化させる物質には、イノシン酸やグアニル酸といった核酸類などがある。戸田さんはメチオナールが旨味受容体にもたらす効果を測るため、ヒトの旨味受容体を発現させた培養細胞にイノシン酸とメチオナールを同時添加する試験を行った。すると、メチオナールはイノシン酸とは異なる部位に結合するため、イノシン酸の効果を阻害することなく旨味受容体を活性化させることがわかった(図6)。

旨味受容体の天然活性調節剤の発見と活性化メカニズムを解明したこの成果は、世界的に旨味(UMAMI)の認知度をより高めることとなった。「メチオナールは醤油だけでなく、

せ、研究対象を脊椎動物全体に拡大することで、より俯瞰的に旨味や甘味などの嗜好味の起源に迫り、おいしさの基本原理の解明を目指す。

22年秋には「第4回 輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)」を受賞した。世界をけん引する一連の研究活動が評価された結果だ。「受賞の連絡をいただいた時はまさかメインの賞とは思わず、とても驚きました。受賞がきっかけでNature誌に霊長類の研究を紹介いただけただこともうれしかったです」と感想を述べる。さまざまな転機やライフイベントの中でも、研究をやり抜くことを大切にしてきたという戸田さん。さらなる味覚研究へ挑む今後の活躍から目が離せない。

(TEXT:横井まなみ、PHOTO:石原秀樹)



◆ 第5回 輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)受賞者発表・表彰式&トークセッション

2023年度で第5回を迎える輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)の受賞者発表・表彰式&トークセッションを、11月19日(日)13時~14時30分に「サイエンスアゴラ2023」出展企画の1つとして、テレコムセンタービル(東京・お台場)で開催します。本賞は、女性研究者の活躍推進の一環として、持続的な社会と未来に貢献する優れた研究などを行っている女性研究者に「輝く女性研究者賞」、女性研究者の活躍を推進している機関に「輝く女性研究者活躍推進賞」を授与する制度です。詳細は、ウェブページをご覧ください。

主催：JST
協力：(株)ジュン アシダ、科学技術国際交流センター(芦田基金運営団体)

<https://www.jst.go.jp/diversity/about/award/>

