



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



RIKEN
Since 1917



IMS
自然科学研究機構
分子科学研究所



NARO 農研機構



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

PRESS RELEASE

報道関係各位

平成28年5月10日
岡山大学
理化学研究所
分子科学研究所
農研機構
大阪大学

味覚受容の第1段階で起こる味覚受容体の構造変化を解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬)山下敦子教授、理化学研究所放射光科学総合研究センター南後恵理子研究員、芦川雄二研究員(研究当時)、眞木さおり研究員、分子科学研究所秋山修志教授、農研機構(国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構)食品研究部門日下部裕子ユニット長、大阪大学大学院工学研究科内山進准教授らの研究グループは、口の中で味物質のセンサーとして働く味覚受容体タンパク質の細胞外領域が、味物質を結合することで構造変化することを初めて明らかにしました。本研究成果は5月10日(英国時間午前10時)、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」に掲載されました。

味覚受容体のうち、甘味とうま味を感知する受容体は、味物質感知を行う味細胞の細胞膜上で、細胞外に受容体全体の約3分の2を突き出して存在しています。本研究グループは、この細胞外領域に味物質が結合すると、細胞外領域が広がった状態からコンパクトな状態に構造変化することを明らかにしました。この構造変化が、細胞外で起こった味物質の結合を味細胞内に伝える引き金になっていると考えられます。

本研究成果は、味覚がどのような仕組みで起こるのかを理解するための基盤情報になるとともに、味覚受容体の構造変化の検出を利用した新しい味物質評価システム開発にもつながると期待されます。

<背景>

味覚は、私たちが食物に含まれる化学物質を認識し、生存に必要な栄養素などを含むか、あるいは害となる毒などを含むかの判断に利用されている感覚です。味には甘味・うま味・塩味・酸味・苦味の基本の5つの味が存在し、それぞれの味に対して、該当する味物質を認識するセンサータンパク質である味覚受容体が存在します。このうち、砂糖などの甘味物質を認識する甘味受容体と、グルタミン酸などを認識するうま味受容体は、T1rファミリー¹⁾と呼ばれるタンパク質で構成されており、T1r2とT1r3のヘテロ二量体²⁾が甘味受容体、T1r1とT1r3のヘテロ二量体がうま味受容体として機能しています。これらのT1rファミリー受容体は、全体の約3分の2を味細胞の外に出して、すなわち口腔内に露出させて存在しており、この細胞外領域が主要な味物質の結合部位であると考えられています。つまり、味覚受容は、この味覚受容体細胞外領域に味物質が結合することから始まります。

分子生物学や生化学が大きく進展した現在、多くの生体タンパク質はさまざまな細胞を用いて実験室で生産することが可能となり、精製タンパク質を用いた精密な構造・機能解



PRESS RELEASE

析が行われています。一方、味覚受容体は、適切な構造と機能を保った状態で実験室で大量に生産することが不可能であったため、これまで精密解析の俎上（そじょう）にのせられておらず、このため、味物質結合の詳細や、味物質が結合すると受容体に何が起こるかについては、明らかになっていませんでした。

<業績>

本研究グループでは、さまざまな味覚受容体についてスクリーニングを実施。ヒトの受容体をはじめほとんどの味覚受容体の実験室では適切に生産できない一方、解析した中では唯一、メダカの T1r2・T1r3 ヘテロ二量体味覚受容体の細胞外領域が、昆虫培養細胞を用いて適切に生産できることを発見しました。この精製タンパク質を用いて解析を行った結果、T1r2・T1r3 ヘテロ二量体細胞外領域が、メダカが好む味物質であるアミノ酸を数 μM ~数百 μM の濃度域で結合すること、この結合に伴い、細胞外領域が広がった状態からコンパクトな状態に構造変化することを解明しました（図1）。また、類似した他の受容体では、二量体を構成するタンパク質分子が単独で構造変化するパターンと、二量体の相互作用様式が変化するパターンの2種類の構造変化のパターンが報告されていましたが、今回観察された味覚受容体細胞外領域の構造変化は、二量体の相互作用様式が変化するパターンであると考えられることがわかりました（図2）。受容体の残り3分の1を占める膜貫通領域や細胞内領域に構造変化が伝播して、細胞の外で起こった味物質結合の情報が細胞の中に伝えられると考えられます。



餌を食べる
メダカ

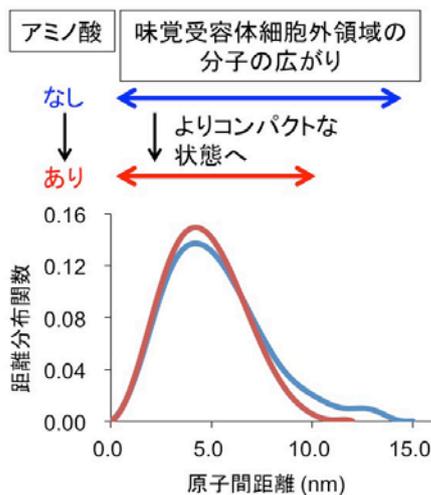


図1. X線小角散乱法による味覚受容体細胞外領域の解析結果

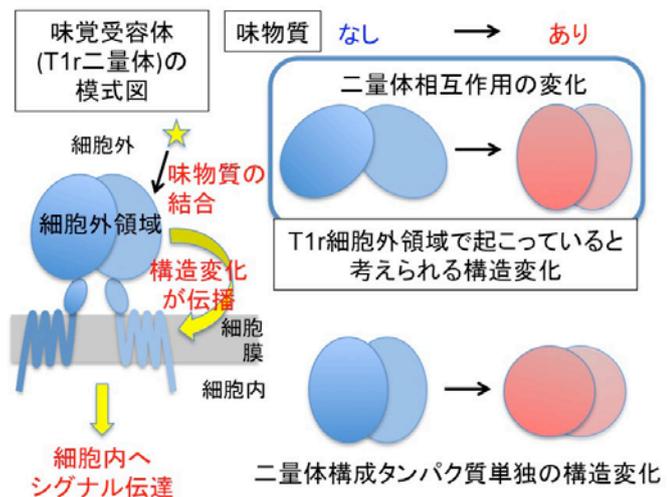


図2. 今回の結果から予想される味覚受容体細胞外領域の構造変化の模式図



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



RIKEN
Since 1917



自然科学研究機構
分子科学研究所



農研機構



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

PRESS RELEASE

<見込まれる成果>

味覚受容体は、脊椎動物で共通して同じ種類の受容体を持っていることから、今回メダカ受容体で明らかになった性質は、ヒト受容体においても共通して見られるものと推測されます。身近な現象ながら、これまでタンパク質レベルでの精密な解析が行われていなかった味覚について、今回の研究成果は、実験室で生産した精製タンパク質試料を用いた精密解析の第一歩となるものです。また、本研究グループでは、今回の研究結果をもとに、味覚受容体の構造変化を検出することで味物質の結合を評価できるシステムを構築しました（特願 2013-246300）。将来的にヒトの味覚受容体生産が可能になれば、ヒトにとっておいしさを感じる味物質の評価システム開発に展開することが可能です。

本研究は、日本学術振興会・最先端・次世代研究開発プログラム（課題番号 LS130）、文部科学省・ターゲットタンパク質研究プログラム（課題番号 FEB2）、日本学術振興会・科学研究費補助金（課題番号 19687006, 25121722, 26102530）の助成を受け実施しました。

<論文情報等>

タイトル： Taste substance binding elicits conformational change of taste receptor T1r heterodimer extracellular domains

著者： Eriko Nango, Shuji Akiyama, Saori Maki-Yonekura, Yuji Ashikawa, Yuko Kusakabe, Elena Krayukhina, Takahiro Maruno, Susumu Uchiyama, Nipawan Nuemket, Koji Yonekura, Madoka Shimizu, Nanako Atsumi, Norihisa Yasui, Takaaki Hikima, Masaki Yamamoto, Yuji Kobayashi, Atsuko Yamashita

掲載誌： *Scientific Reports*

DOI： 10.1038/srep25745

<用語説明>

- 1) T1r ファミリー：味覚受容体タイプ 1（Taste receptor type 1）と呼ばれるタンパク質で、ヒトでは T1r1, T1r2, T1r3 の 3 種類が存在し、それぞれ大きな細胞外領域、細胞膜に埋めこまれて存在する膜貫通領域、細胞の内側に露出した細胞内領域の各領域で構成されている。ヘテロ二量体を取ることで、甘味またはうま味の受容体として機能しており、生体において細胞外からの味物質の情報を細胞内に伝える役割を担っている。
- 2) ヘテロ二量体：異なる 2 種類のタンパク質が会合して（それぞれ 1 分子ずつが組になって）存在する状態。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）

構造生物薬学 教授 山下 敦子

（電話番号）086-251-7974

（FAX番号）086-251-7974