

食品機能論と味覚分子論を彩る酵素の群像

東京大学 名誉教授

東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授 阿部 啓子



はじめに一温故知新

わが国には古くから“医食同源”の中国思想が伝えられていた。ギリシャ人で医学の祖といわれるヒポクラテスは“食を汝の薬とせん、薬を汝の食とせん”と述べている。洋の東西を問わず、昔から医（薬）と食の間に密接な関係があるとする共通の認識があったことは大変興味深い。が、これは経験則であり、科学的記述として遺されていない。

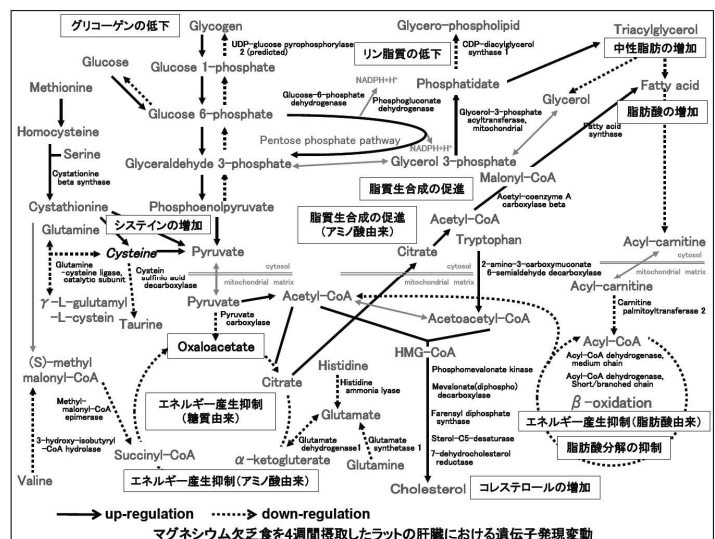
科学としての食の研究が本格化したのは欧米でも日本でも 20 世紀に入ってからであった。しかもその対象は栄養であった。その後、高度経済成長期に入った 1960 年代、おいしい食品を対象とする嗜好の研究が始まった。食品産業も活性化された。ところが、20 世紀も終わりに近づいた頃、美食・過食・偏食、そして運動不足が原因の生活習慣病の増加が問題視されるようになった。これに対応すべく、生体を調節して病気を予防する効果のある機能性食品、(functional foods) の研究が日本で始まり、世界に広まった。これが現代版“医食同源”国際化の先駆である(Nature, 1993)。

1. 食品機能論とニュートリゲノミクス

機能性食品の効果を身体の器官・組織・細胞・成分（代謝物、タンパク質、遺伝子など）の応答として網羅的に検出するニュートリゲノミクス（栄養遺伝子科学）という新しい科学が 2002 年にオランダで誕生し、世界に広まった。

私はこの言葉が生まれる前からその原理を導入した“食と遺伝子発現変動”の研究を開始していた。こうした背景から 2004 年に、ILSI Japan に参画する食品企業約 30 社が共同出資して東京大学大学院農学生命科学研究科に寄付講座「機能性食品ゲノミクス」を開設し、産学連携研究を展開することができたと思っている。

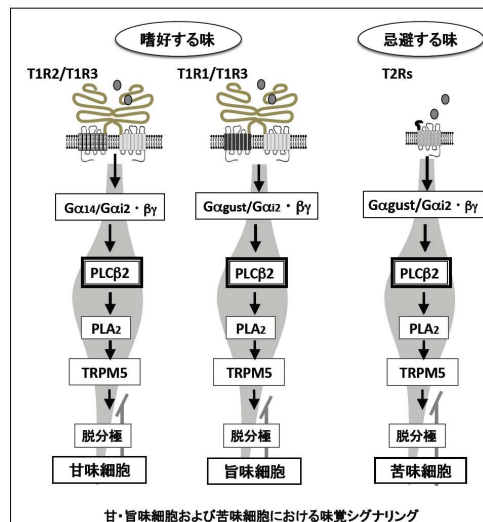
発現変動した遺伝子群を統計的に抽出し、それらの機能を解析するニュートリゲノミクスは、科学的エビデンスに基づく機能性食品の効能・効果を検証する新しいサイエンスである。抽出される遺伝子群の多くは酵素である。生体内でダイナミックに作用するすべての酵素群の挙動を総合的に解析し、代謝系パスウェイの流れを掴む。たとえば、糖代謝系、脂質代謝系、アミノ酸代謝系に働く一連の酵素群の変動から、これらの代謝系がどのように制御されているかを判断し、機能性食品の効能効果を評価するのである。この場合、対象とするのは律速酵素のみならず他のあらゆる関連酵素にまで及ぶ（上図）。これが網羅的解析の特徴だからである。



2. 味覚分子論と新しい食品科学

機能性食品といえども、日常的に長期間摂取する食品である以上、“おいしさ”が重要である。私は、食品の重要な属性は「嗜好性」だと考え、その主因となる味覚の研究に携わってきた。

食品に含まれる味物質は口腔内で感知され、それによって発信された味覚シグナルは脳で認知されて“おいしい”、“まずい”の判断がなされる。その結果、“食べる”、“食べない”の摂食行動が引き起こされる。その行動の起点こそ味の受容に他ならない。味蕾の味細胞に存在する味覚受容体にはT1RとT2Rの2系列がある。しかも甘味・旨味を受容するT1R系を発現する味細胞と苦味を受容するT2R系を発現する味細胞とがそれぞれ別々に存在し、互いに独立に機能する。これを“labeled line theory”といい、長年、仮説とされてきたが、私の研究室ではこれを分子レベルで実証した。味覚受容のこうした独自性にもかかわらず、両者に共通の下流分子（Gタンパク質、エフェクター、第2メッセンジャーとその受容体など）が存在し、機能する。その結果、細胞内Ca濃度が上昇し、味細胞膜を脱分極させ、接続する味神経に味覚シグナルを伝える。ヒトを含めた脊椎動物は“嗜好する味”（甘・旨味物質）と“忌避する味”（苦味物質）を末梢（口腔）の味細胞において、共通のシグナリングシステムで巧みに仕分けしている。



我々はホスホリパーゼ (PL) Cβ2 が甘・旨・苦味細胞に大量に発現することを見出した。PLCにはβ、γ、δ、ε、ζの5種が存在し、このうちPLCβはGタンパク質共役型受容体(GPCR)からのシグナル伝達により活性化される。味蕾において、甘味・旨味受容細胞の受容体T1RはそれぞれGα14/Gαi2、Gαgust/Gαi2を、苦味受容細胞の受容体T2RはGαgust/Gαi2をそれぞれ活性化し、いずれもPLCβ2へ情報を伝える。味覚受容体からPLCβ2へのシグナル伝達系が哺乳類と魚類で共通に保存されている。その結果、細胞内カルシウム濃度上昇、脱分極が生じたシグナルは味神経に伝達される。PLCβ2の下流にはホスホリパーゼ (PL) A2のアラキドン酸カスケードも存在し、脱分極機構に寄与している（上図）。

おわりに—将来展望

食品機能論と味覚分子論の2つの視点から食品関連の酵素研究への新しいアプローチを紹介したが、とりわけ前半では、医薬と違って多様な成分の複合系である食品が生体に及ぼすトータル効果を酵素学的に解明するためには特定酵素に限局せず、網羅的視点からの解析が必須であることを強調した。後半では味覚シグナルの流れを特定酵素たとえばホスホリパーゼを鍵酵素とする情報伝達系として捉えることの重要性を示唆した。これは、食品の味を客観的に評価する細胞センシング系の構築に応用し得る。以上、新しい食品研究を彩る酵素の群像の一端をヨコ（前半）とタテ（後半）の視点から眺め、食品科学の未来像に新たなディメンションを付与すべく、ご紹介させていただいた次第である。

文献

- Ito, K., et al., *J. Mol. Biol.* in press.
- Ohmoto, M., et al., *J. Comp. Neurol.* in press.
- Sakurai, T., et al., *J. Biol. Chem.*, 285, 28373-28378 (2010).
- Ishimaru, Y., et al., *FASEB J.* 24, 4058-4067 (2010).
- Kamei, A., et al., *Physiol. Genomics* 42, 149-156 (2010).
- Yao, R., et al., *J. Agric. Food Chem.* 58, 2168-2173 (2010).
- Suzuki, Y., et al., *J. Biol. Chem.* 284, 35597-35604 (2009).
- Nakajima, K., et al., *FASEB J.* 22, 2323-2330 (2008).
- Arai, S., et al., *Curr. Opin. Lipidol.* 19, 69-73 (2008).
- Oike, H., et al., *J. Neurosci.* 27, 5584-5592 (2007).