



甘味抑制物質ギムネマ酸の分子メカニズムを解明 —新たな人工甘味料、甘味増強物質や甘味抑制物質の開発に期待—

概要

九州大学大学院歯学研究院／味覚嗅覚センサ研究開発センター 感覚生理学部門の二ノ宮裕三主幹教授、大学院歯学研究院の實松敬介助教らの研究グループは、甘味抑制物質のギムネマ酸が、主に甘味受容体サブユニット T1R3 (※1) の膜貫通ドメイン (※2) に作用し、甘味を抑制することを明らかにしました。この研究成果は、エネルギー摂取に関与する甘味受容体の分子機能の解明に深く関与し、新たな人工甘味料、甘味増強物質や甘味抑制物質の開発に応用できることが期待されます。

本研究成果は、米国の国際学術誌『*The Journal of Biological Chemistry*』のオンライン速報版で2014年7月23日(水)に掲載され、2014年9月12日(金)に確定版が掲載される予定です。

背景

ヒトは、エネルギー源である糖を甘味として認識し摂取します。甘味の受容は、舌の味蕾(※3)にある甘味細胞に発現する甘味受容体の活性化により始まります。甘味受容体 T1R2/T1R3 は G タンパク質共役型受容体に属し、2種類のサブユニットが協調することで構造の異なる様々な甘味物質に対し、その受容を担うことが知られています。

ギムネマ酸は植物「ギムネマ・シルベスタ」から抽出されるトリテルペン配糖体(※4)であり、甘味を強力に抑制します。その甘味抑制効果には種差があり、ヒトやチンパンジーに有効でマウスなどの齧歯類では無効です。ギムネマ酸は甘味受容体に作用し、甘味抑制効果を示す可能性が推定されますが、その抑制メカニズムはこれまで不明でした。

内容

研究グループは、今回、甘味受容体再構築系(※5)を用いてギムネマ酸による甘味受容体に対する作用を調べました。その結果、ギムネマ酸はヒト T1R2/T1R3 の甘味応答を抑制しましたが、マウス T1R2/T1R3 は抑制しませんでした。よってギムネマ酸がヒト T1R2/T1R3 に直接作用することが示唆されました。

次に、ギムネマ酸の効果が動物種により差があることを利用して、ギムネマ酸が甘味受容体のどの部分に作用しているかを調べました。その結果、ギムネマ酸感受性にはヒト T1R3 の膜貫通ドメインが重要な役割を果たすことが示唆されました。また、分子モデリング(※6)により、その部位にギムネマ酸が結合することが推定されました。ヒト T1R3 のある特定部位のアミノ酸を変異させると、ギムネマ酸に対する感受性が低下したことから、その部位にギムネマ酸が実際に結合している可能性が強く示唆されました。

さらに、ギムネマ酸の構造内のどの部位が甘味抑制に関与しているかを調べたところ、ギムネマ酸の持つグルクロノシル基が甘味抑制に重要であることがわかりました。

効果

研究グループは、これまでに甘味受容体 T1R2/T1R3 が、口腔だけでなく、全身の様々な臓器に発現し、腸管では糖吸収、膵臓ではインスリン分泌など、様々な機能に関係し、エネルギー受容センサーとして生体恒常性の維持に関与することを報告してきました。生体恒常性の破綻は、生活習慣病に繋がる可能性があり、今回の研究成果は、生活習慣病や肥満の予防、治療に役立つ味覚修飾物質の発見や、創薬につながることを期待されます。

■今後の展開

各種構造の異なる甘味物質や、酸による甘味誘導作用を持つミラクリンなど他の味覚修飾物質と受容体との相互作用を明らかにすることで、甘味受容体の活性・抑制メカニズムを引き続き解明していく予定です。また、これらの特性をもとに、同じセンサーを持つ各臓器の異なる機能に働きえる新規機能物質のスクリーニング、さらに同じ G タンパク質共役受容体である苦味やうま味受容体に関する分子機能や嗅覚受容システムに関しても得られた知見を応用していきたいと考えております。

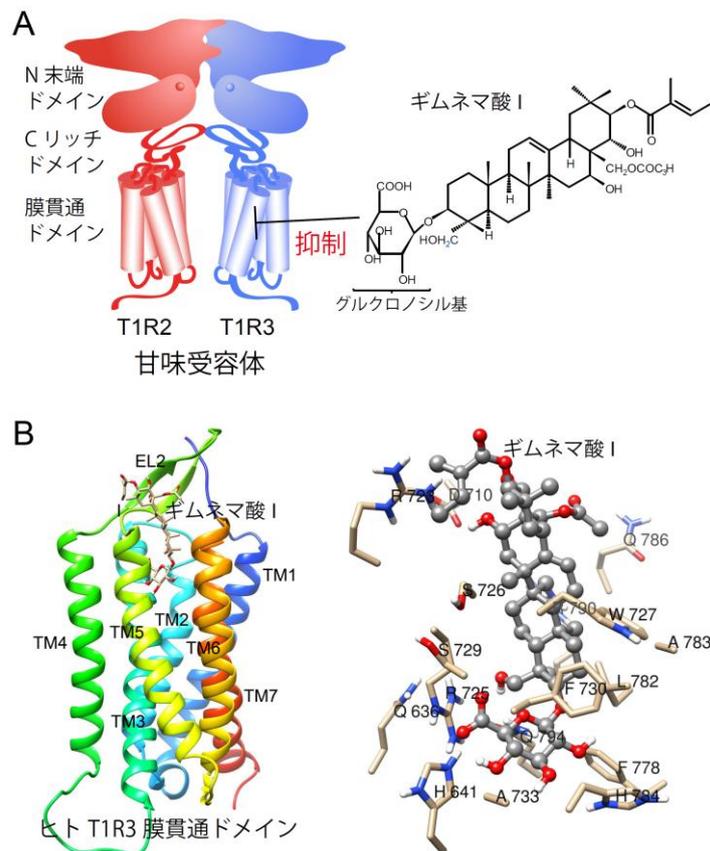


図 ギムネマ酸の抑制メカニズム

(A)ギムネマ酸 I はヒト T1R3 の膜貫通ドメインに作用。(B)ギムネマ酸 I のヒト T1R3 膜貫通ドメインにおける結合モデル。

【用語解説】

※1：サブユニット

複数のタンパク質がまとまって機能する際のタンパク質の構成単位をさします。甘味受容体は、2つのサブユニット T1R2 と T1R3 が二量体（複合体）を形成し受容体として機能します。

※2：膜貫通ドメイン

甘味受容体 T1R2/TR3 は、細胞膜に発現し、細胞外に長い N 末端ドメイン、システインを含む C リッチドメイン、そして膜貫通ドメインから構成されます。膜貫通ドメインは G タンパク質共役型受容体の特徴である 7 回膜貫通型構造を有しています。

※3：味蕾

口腔、咽頭、喉頭蓋領域の上皮層に分布する味覚器であり、一つの味蕾中に 100 個程度の味細胞が存在します。

※4：トリテルペン配糖体

トリテルペンは、イソプレンから構成される C30 化合物であり、これに糖（ギムネマ酸ではグルクロン酸）が結合した化合物をトリテルペン配糖体と呼びます。

※5：甘味受容体再構築系

甘味受容体遺伝子を培養細胞に導入することで、甘味受容体を発現させます。発現細胞の細胞内カルシウム濃度を測定することで、甘味応答が調べることが可能です。また導入する遺伝子をデザインすることで、受容体の機能を調べることができます。

※6：分子モデリング

計算機を用いて分子構造や分子間の相互作用をシミュレーションします。また視覚化することで、これらの理解が深まります。

【お問い合わせ】

大学院歯学研究院／味覚嗅覚センサ研究開発センター

主幹教授 二ノ宮 裕三（にのみや ゆうぞう）

電話：092-642-6311

FAX：092-642-6312

Mail：ninomiya.yuzo.285@m.kyushu-u.ac.jp

大学院歯学研究院

助教 實松 敬介（さねまつ けいすけ）

電話：092-642-6312

FAX：092-642-6312

Mail：sanematu@dent.kyushu-u.ac.jp