



体内のナトリウム濃度を調節するホルモン・アンジオテンシン II は 味の受容能を変化させ、ナトリウム塩と糖に対する嗜好性を増加させる —塩味と甘味の受容と嗜好性の連関は高血圧と肥満の連鎖につながるか？—

概要

アンジオテンシン II は、視床下部、副腎や血管などの受容体を介して、血圧調節や体内 Na⁺濃度バランスの恒常性維持の鍵ホルモンとして知られています。九州大学大学院歯学研究院の二ノ宮裕三主幹教授と重村憲徳准教授らは、このアンジオテンシン II が末梢の味覚器にも働き、塩味感受性を変化させナトリウムイオン (Na⁺) の摂取量を調節することや、さらに甘味感受性にも影響し糖分摂取にも関わることを明らかにしました。

アンジオテンシン II は、まずすばやく味細胞の AT1 受容体に働き塩味感度を抑制します。それにより、通常は嫌う高濃度の Na⁺への嗜好性を高め摂取量を増加させます。その後、副腎でアルドステロンの合成を促進させることにより Na⁺吸収と塩味の受容に働く上皮性 Na⁺チャネル (ENaC) (※1) を活性化し、体内に Na⁺を速やかに取り込むとともに塩味感度を上げ、忌避性を高めることで摂取量を抑えます。

このレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (※2) の 2 つホルモンによる実に巧妙な時間差をもつ塩味の抑制・促進効果により、Na⁺摂取を調節するメカニズムが存在する可能性が示唆されました。また、肥満者の高血圧の発症率は非肥満者の 2~3 倍高いことが知られていますが、この背景にこの味覚器におけるアンジオテンシン II を介した Na⁺代謝と糖代謝とのクロストークが関与する可能性も考えられます。

今回の研究成果は、2013 年 4 月 9 日 (火) 午後 5 時 (米国東部時間) に『The Journal of Neuroscience』オンライン版に掲載される予定です。

背景

塩味感覚は Na⁺ の恒常性に関わります。体内の Na⁺ 濃度は体液浸透圧の保持、神経の興奮など生命維持に不可欠な働きを担うため、常に一定に保たれる必要があります。例えば、体液中の Na⁺が減少すると、糸球体傍細胞からレニンが放出され、アンジオテンシン II (AngII) が生成、アルドステロン (Aldo) の放出を促して腎集合管において ENaC を介して Na⁺の再吸収を促進します。さらに減少すると、生物は“塩味”を手がかりとして外部から Na⁺を摂取して体内 Na⁺バランスを維持します。この食塩飢餓状態のときには、通常嫌う高濃度の食塩水、Na⁺を特異的に好んで飲むようになります。この背景に塩味 (Na⁺) 感受性の特異的な低下が起こることが報告されていますが、この原因については明らかではありません。

塩味受容機構は少なくとも 2 つの成分、つまり利尿剤アミロライドにより抑制される Amiloride sensitive (AS) 成分と抑制されない Amiloride insensitive (AI) 成分に分けられます。AS 成分は Na⁺に特異的に応答する成分であり、AI 成分は Na⁺以外にも K⁺や NH₄⁺といった電解質に広く応答する成分であることが知られています。これらの塩味受容体については長年、不明でしたが、AS 成分に関しては、近年アミロライド感受性上皮型 Na⁺チャネル (ENaC) αサブユニットがその実体であることが明らかにされました。

AngII は、type1 受容体 (AT1) を介して、副腎のみならず血管、脳下垂体、交感神経系などの様々な臓器に直接作用し、また脳室内や血中に投与すると、塩分とくに Na⁺嗜好性を高めることや、その効果は投与後 1 時間以内にみられることが報告されていました。しかし、塩味感受性に影響するかどうかについては不明でした。

塩味感受性の変化については、これまでに Aldo 投与により塩味感受性が上昇することが報告されていました。これは Aldo の味細胞膜通過、核内受容体結合に続く、ENaC 合成および細胞質から膜への移行亢進によるものと考えられていますが、この効果の発現には投与後数時間が必要なため、AngII によるすばやい食塩嗜好性の上昇は説明できませんし、食塩飢餓の Na⁺感受性の低下も説明することができません。

そこで研究グループは、「AngII の受容体 AT1 が味細胞に発現しており、AngII は AT1 を介して味細胞に直接作用し、短時間で ENaC を介する塩味感受性を抑制することで Na⁺摂取量を増やし、引き続き誘導される Aldo は、Na⁺の体内への吸収を促進するとともに、塩味感受性を上昇することで摂取をストップさせる」という仮説を立てました。

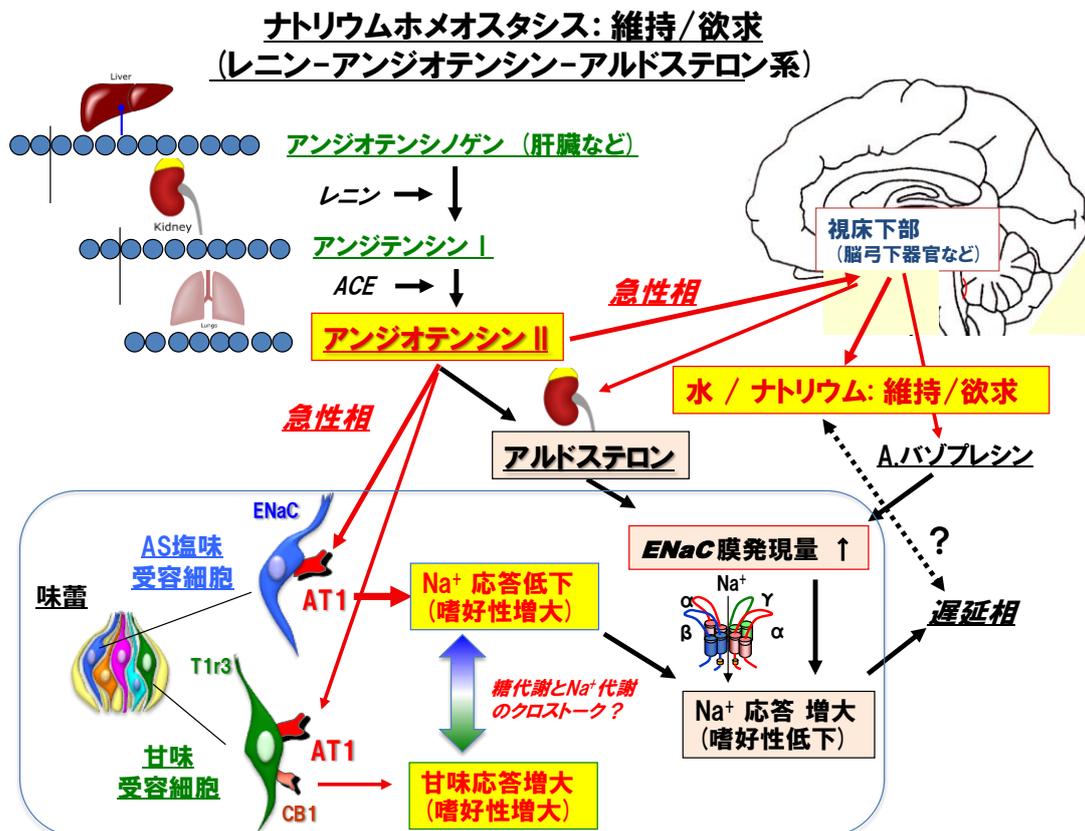
■内 容

本研究では、AngII が味覚応答に影響するかどうかを検索するため、マウスに AngII を投与し、味覚神経応答および行動応答への影響を調べ、また AngII 受容体の AT1 と味覚受容体との共発現性を解析しました。

この結果、AngII 腹腔内投与により、C57BL マウスの鼓索神経 NaCl 応答 (AS 成分) が有意に減少することが明らかとなりました。この効果は、投与 5 分後にみられ、30 分後にピークを示し、その後コントロールレベルに戻っていきました。また、興味深いことに投与後 90-120 分では AS 成分の応答の増強がみられ、この効果は AngII により誘導された Aldo の効果である可能性が推定されました。さらに、甘味応答が上昇することも明らかとなりました。その他の味質である酸味、苦味やうま味応答には影響はみられませんでした。これらの効果は AT1 特異的阻害剤である CV11974 前処理により消失しました。

マウスの行動応答の解析では AT1 阻害剤投与により、食塩および甘味溶液の飲水量が有意に減少することも明らかとなり、AngII は神経応答のみならず摂取行動にも影響すること、その効果は AT1 を介していることが明らかとなりました。

味細胞における発現解析では、AT1 は ENaC α もしくは T1r3 (甘味受容体構成分子) (※3) と一部共発現することが確認されました。これまでの多くの研究から、塩味受容と甘味受容は別々の細胞群で起こっていることが明らかとなっていましたので、AngII による AS 塩味感受性の抑制効果と甘味感受性の増強効果はそれぞれ独立した経路で起こっている可能性が予想されました。これまでに甘味感受性は内因性カンナビノイド (※4) によりその受容体 CB1 を介して増強されることが明らかとなっており (PNAS 2010)、また CB1 は AT1 と複合体をつくることや、AT1 を介して活性化されることが報告されていたので、AngII による甘味増強効果に CB1 が関与している可能性が推定されました。そこで、CB1 欠損マウスを用いて解析した結果、AngII 投与により、AS 塩味感受性の抑制効果は野生型マウスと同様にみられましたが、甘味増強効果はみられなかったことから、AngII による甘味増強は CB1 を介していること、塩味抑制と甘味増強は独立した経路で生じていることが明らかとなりました。



以上の結果から Ang II は中枢や腎臓のみならず味細胞にも作用して、すばやく塩味感受性を抑制すること、その後にはアルドステロンが塩味感受性を上げるという経時的な Na⁺ 摂取調節メカニズムが存在する可能性が示唆され、さらに甘味感受性を上げることで糖摂取量を高める可能性が示唆されました。

■効 果

近年の高血圧発症や、そのリスクファクターとしての Na⁺ の過剰摂取は、その根本に塩味物質などへの過度の嗜好が関与するものと推定されています。したがって、食の健全化を通じて健康を維持するためには、食嗜好を決定する味の受容情報伝達システムの分子基盤を解明し、その理解に基づく新たな手段の確立が急務です。本研究結果から広がる“味覚を介した Na⁺/糖ホメオスタシス維持機構”の分子基盤の解明は、“Na⁺過剰摂取”や“糖過剰摂取”の原因解明に、そして新規塩味抑制・増強物質の探索は食を介した“生活習慣病に対する新たな予防・治療法の開発”に繋がることが期待されます。また味覚器における本研究結果は塩味受容体 ENaC が機能する腎、唾液腺など全身の Na⁺ 代謝組織に反映され、さらに甘味受容体 T1r が機能する膵臓、消化管、視床下部など糖代謝組織にも反映される可能性があります。

■今後の展開

研究グループは世界に先駆けて AngII による脳と協調して働く「塩味/甘味感受性を介した体内 Na⁺/糖ホメオスタシス維持機構」の存在をマウスで明らかにしました。今後は、AS 塩味感受性の抑制効果の分子メカニズムはどうか、AngII-Aldo 関連分子であるレニン、アンジオテンシノゲンや ACE の関与はどうか、そしてヒトでこの AngII による味覚感受性調節システムが存在しているのか、存在しているならレニン-AngII-Aldo 関連分子の遺伝子多型性 (SNP) と味覚感受性が相関しているのか、高血圧/肥満/糖尿病発症と塩味/甘味感受性が相関しているのか、など多くの疑問をひとつずつ解明していく予定です。その過程で前述のように健康維持につながる新たなターゲットが生まれるものと思います。

■論 文

Angiotensin II Modulates Salty and Sweet Taste Sensitivities.

Noriatsu Shigemura, Shusuke Iwata, Keiko Yasumatsu, Tadahiro Ohkuri, Nao Horio, Keisuke Sanematsu, Ryusuke Yoshida, Robert F. Margolskee, and Yuzo Ninomiya

The Journal of Neuroscience, April 10, 2013 • 33 (15) :6267– 6277

【用語解説】

(※1) 上皮性 Na⁺チャネル (Epithelial Na⁺ Channel: ENaC)

上皮細胞膜に局在し、電解質や体液調節に関わるイオンチャネル (細胞内もしくは外からイオンを選択的に通過させるタンパク質)。腎臓尿細管や肺上皮で発現しており、Na⁺の再吸収に関わる。近年、感覚器である味細胞にも発現し、アミロライド感受性の塩味受容体であることが実証された。ENaC には、 α 、 β 、 γ 、 δ などのサブユニットが存在することが知られており、これらは 3-4 量体で機能すると考えられている。遺伝性高血圧症である Liddle 症候群は、ENaC の遺伝子変異による発現抑制不全により生じることが明らかとなっている。利尿剤であるアミロライド (Amiloride) は ENaC の阻害剤である。

(※2) レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

血圧低下や循環血液量の低下に伴って、活性化されるホルモン系。血圧低下を腎臓の糸球体傍細胞が感知し、タンパク質分解酵素の 1 つであるレニンが血中に分泌される。レニンにより、肝臓などから分泌されるアンジオテンシノゲンが一部分解されてアンジオテンシン I に変換される。アンジオテンシン I は、肺などに存在するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) によりアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン II は、副腎に作用してアルドステロンの分泌を促進する。アルドステロンは腎臓に作用して集合管における ENaC を介する Na⁺の再吸収を促進する。

(※3) T1r3 (Taste receptor type1 member3: 味覚受容体 I 型-3)

クラス C 型 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) に属し、7 回膜貫通型構造と長い細胞外領域を特徴

とする。同じファミリーに属する T1r2 と 2 量体 (T1r2+T1r3) を形成し、甘味受容体として働く。複数の結合 (受容) 部位をもち、糖、人工甘味料、甘味アミノ酸、甘味ペプチド、甘味タンパク質などさまざまな分子構造の物質を受容できる。近年、口腔の味細胞だけでなく、消化管の内分泌細胞、膵臓 β 細胞、視床下部の神経細胞など糖代謝に関与する様々な組織に発現し機能していることが明らかになっている。

(※4) 内因性カンナビノイド

カンナビノイドは大麻に含まれる化学物質の総称で、幻覚や快楽などの精神神経反応を引き起こす。内因性カンナビノイドは生体内で産生される大麻様の働きをする物質でアナンダミド (Anandamide) と 2-アラキドノイルグリセロール (2-Arachidonoylglycerol) が知られる。これらは視床下部に存在する CB1 カンナビノイド受容体に作用して食欲を刺激し、マリファナ様の作用を示す。これらの内因性カンナビノイドは肥満抑制ホルモンであるレプチンにより抑制されており、エネルギーバランスの調節に関与している。

【お問い合わせ】

九州大学 大学院歯学研究院 口腔機能解析学分野 主幹教授
二ノ宮 裕三 (にのみや ゆうぞう)

電話・FAX: 092-642-6311

E-mail: yuninom@dent.kyushu-u.ac.jp

九州大学 大学院歯学研究院 口腔機能解析学分野 准教授
重村 憲徳 (しげむら のりあつ)

電話・FAX: 092-642-6312

E-mail: shigemura@dent.kyushu-u.ac.jp