



食欲促進物質エンドカンナビノイドは甘味を増強する
～味覚器をターゲットにした肥満予防への新たな戦略はあるか?～

概要

九州大学歯学研究院の二ノ宮裕三主幹教授らは、食欲促進物質エンドカンナビノイドが味細胞に働き甘味感受性を増大させることを発見しました。食欲調節物質の受容体は主に視床下部にあり、食欲は脳の働きで調節されています。二ノ宮教授らの研究室では、先に、食欲抑制物質レプチンが甘味を抑制することを発見しています。今回、レプチンと血中濃度で負の相関を示し、食欲にも拮抗的に働くカンナビノイドが味覚でも逆の働きを示すことを証明しました。今回の成果は、2009年12月21日15:00(世界標準時)の全米科学アカデミー紀要に掲載される予定です。

背景

味覚器は甘・塩・酸・苦・旨の味物質を受容し、その情報を脳に伝え、味の認知に働きます。それと同時に、味覚は、エネルギーやミネラルなど栄養素や、アルカロイドなど毒物の情報をもたらし、生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしています。たとえば甘味の情報は外界のカロリー源の存在を示し、体に不足するカロリーの摂取に駆り立てる情報となります。同時に甘味は脳では快情動をもたらす刺激となるため、強い嗜好性を生み、その調節系の乱れが、肥満につながる危険性を生じさせます。二ノ宮研究室では、体の貯蔵エネルギー(脂肪)が増えると血中レプチン濃度が上昇し、脳の摂食中枢を抑制すると共に、味覚器でも甘味を抑制し、摂取エネルギーの調節に働くことを報告しました(PNAS, 2000)。さらに、甘味受容体 T1r3 の発見(Science, 2003)、甘味感受性の温度変化(Nature, 2005)、腸管での甘味受容体の発現とグルコース吸収(PNAS, 2007)、膵臓ベータ細胞の甘味受容体の発現とインスリン分泌(PLoS One, 2009)など、味覚受容と食の調節系との連関の研究を行ってきました。その過程で、レプチン受容体が壊れた肥満糖尿病マウスはレプチンによる甘味抑制がなく、逆に甘味応答が増大していること、さらに、脳内のエンドカンナビノイド濃度が上昇していることが分かってきました。

内容

本研究では、エンドカンナビノイド(アナンダミド、2-AG^{*1})が甘味応答に影響するかどうかを検索するため、マウスにそれらを投与し、味覚神経応答、行動応答を調べてみました。その結果、エンドカンナビノイドにより甘味物質に対する応答が増大し、他の味の応答は全く変化しないことが分かりました。また、カンナビノイド受容体(CB1)の遺伝子ノックアウトマウスでは(共同研究者:長崎国際大学山本恒夫教授より供与)、その効果が全く見られないことから、CB1受容体を介するものであることが分かりました。甘味受容体コンポーネント T1r3^{*2}を発現する味細胞(T1r3-GFPマウス^{*3};共同研究者モネル化学感覚研究所 Dr.Margolskee より供与)においても同様な効果が見られ、その効果はCB2受容体の阻害剤では変化せず、CB1受容体の阻害剤で消失すること、同じ細胞にCB1受容体と甘味受容体 T1r3 が共存することが確認されました。これらのことから、レプチンと血中濃度で負の相関を示し、食欲にも拮抗的に働くカンナビノイドが味覚でも逆の働きを持つことが分かりました。

効果

甘味受容体、レプチン受容体、カンナビノイド受容体は舌の味蕾に存在し、甘味の感度を調節し、その情報を脳に伝え、脳と協調し、食物摂取・嗜好行動を調節しています。また、これら三種の受容体は共に腸管、膵臓にも存在していることから、消化管のグルコース吸収や膵臓のインスリン分泌に味細胞と類似のメカニズムで働いている可能性があります。これらは現在検索中ですが、この点が明らかになれば、この三種の受容体をターゲットとする新たな肥満予防やインスリン分泌など糖尿病治療に役立つ創薬や機能性食品の開発、生活習慣病に関係する遺伝的素因の発見につながる可能性があると思います。

■今後の展開

味細胞におけるレプチンとエンドカンナビノイドによる調節効果が同一の細胞で起こるのか、それらは異なる細胞で、異なる伝達経路で脳に伝えられるのか、また、甘味感受性変化をもたらす細胞内メカニズムはどうか、レプチンと同様、カンナビノイドの血中濃度と甘味感受性がヒトで連関するのか、腸管・膵臓で同様な調節作用があるのかどうか、など多くの疑問をひとつずつ解明していく予定です。また、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。

【お問い合わせ】

歯学研究院教授 二ノ宮 裕三

電話：092-642-6311

FAX：092-642-6311

Mail：yuninom@dent.kyushu-u.ac.jp

用語解説：

*1. 2-AG: 2-アラキドノイルグリセロール カンナビノイド受容体に結合する物質（アナンダミドより強く、選択性も高いと考えられている）。この物質は、アナンダミドと共に種々の細胞で、刺激応答による細胞内伝達の過程で生じる物質から生合成されると考えられている。

*2. T1r3: 味覚受容体 I 型メンバー 3 T1r2 とヘテロ 2 量体を形成し (T1r2/T1r3)、甘味受容体として働くと考えられている。

*3. T1r3-GFP マウス: T1r3 を発現すると緑色の蛍光タンパク質が同時に発現するよう遺伝子操作されたマウス。GFP 蛍光を放つ味細胞を選択し、その細胞の応答を記録することができる。