

## 甘味を感じる分子の構造変化の予測に成功

－甘味や血糖値をコントロールする物質の開発に期待－

### ポイント

- ① 口の中や全身の様々な臓器で機能する甘味受容体の活性化・不活性化の過程は不明でした。
- ② 甘味受容体の活性化・不活性化に伴う構造変化の予測に成功しました。
- ③ 甘味受容体を標的とした甘味や血糖値をコントロールする物質の開発が期待されます。

### 概要

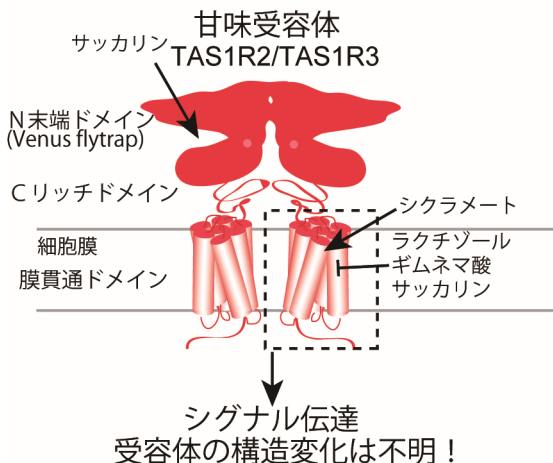
甘味受容体は、口の中だけでなく、腸管では糖吸収に関与するなど全身の様々な臓器で糖を検出し、生体のエネルギーセンサーとして重要な役割を担っています。しかしながら、甘味受容体がどのような構造変化を経て活性化・不活性化するか、その動的なメカニズムはこれまで不明でした。

九州大学大学院歯学研究院の實松敬介講師、重村憲徳教授らの研究グループは、甘味受容体サブユニット TAS1R3 の膜貫通ドメインの活性化・不活性化過程の構造予測に成功しました。

本研究グループは、分子動力学シミュレーション(※1)と人工味細胞による受容体機能解析(※2)を用いて、TAS1R3 の膜貫通ドメインと人工甘味料や甘味抑制物質との相互作用について調べました。細胞膜に存在する受容体が活性化する際に、細胞膜外側における人工甘味料と結合サイトでの相互作用が、受容体内の相互作用を引き起こします。それにより、結合サイトとは離れた細胞内側に存在する水素結合を切断することで、シグナル伝達が進む可能性が示唆されました。この予測は、人工味細胞を用いた機能解析により強く支持されました。また、人工甘味料サッカリンの結合部位のヒスチジン残基が pH 感受性のマイクロスイッチとして機能し、サッカリンに対する感受性が pH により調節されることを明らかにしました。

本研究から、口の中や全身で機能する甘味受容体を標的にした甘味や血糖値をコントロールする物質の開発が期待されます。また、甘味受容体が属する他の G タンパク質共役型受容体(※3)の動的活性化機構の予測において、重要な知見を提供します。

本研究成果は英国の雑誌「Communications Biology」に 2023 年 4 月 3 日(月)18 時(日本時間)に掲載されました。



### 甘味受容体

甘味受容体は、2 つのサブユニット TAS1R2 と TAS1R3 が二量体(複合体)を形成し受容体として機能します。甘味受容体 TAS1R2/TAS1R3 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 7 回膜貫通ドメインから構成されます。甘味物質や甘味抑制物質の結合サイトの同定は進んでいますが、どのように活性化・不活性化するのかは謎のままです。今回 TAS1R3 の膜貫通ドメイン(点線)の構造変化を予測しました。

## 【研究の背景と経緯】

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（※4）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 TAS1R2/TAS1R3 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。また近年、甘味受容体は、口腔だけでなく全身のあらゆる臓器に発現しており、腸管では糖吸収に関与するなどエネルギーセンサーとして生体恒常性の維持に寄与していると考えられています。

これまで甘味物質や甘味抑制物質の甘味受容体に対する結合サイトの同定は、人工味細胞による受容体の機能解析とドッキングシミュレーションを基に行われてきました。ドッキングシミュレーションは、受容体と作用物質の結合サイトの予測は可能ですが、その結合が実際にどのように受容体構造に影響して、シグナル伝達を引き起こすか、動的な活性化・不活性化メカニズムは謎のままでした。

## 【研究の内容と成果】

本研究では、まず分子動力学シミュレーションを用いて甘味受容体サブユニット TAS1R3 の膜貫通ドメインと人工甘味料（シクラメート）や甘味抑制物質（ギムネマ酸、ラクチゾール、サッカリン）との相互作用について調べました。人工甘味料や甘味抑制物質は、ヒトの受容体に効いてマウスの受容体には無効という感受性に種差があることが知られています。今回のシミュレーションでは、ヒトの受容体では結合し続けるギムネマ酸が、マウスの受容体では、結合部位から外れる過程が認められ、ヒトーマウス間の感受性の種差がシミュレーション上で再現されました。受容体構造の活性化モデルと不活性化モデルの比較から、ヒトの甘味受容体に対して甘味料として働くシクラメートが、マウス受容体では甘味抑制物質として作用することを見出しました。受容体の不活性化過程において、細胞膜外側に存在する TAS1R3 の膜貫通領域結合サイトにおける甘味抑制物質との相互作用は、分子内相互作用により、結合サイトとは離れた細胞内側の膜貫通ヘリックス III-VI 間に形成される水素結合を安定化させることが予測されました（図 1）。一方で、受容体の活性化過程において、人工甘味料シクラメートとの相互作用はこの水素結合を切断し、シグナル伝達が進むことが示唆されました（図 1）。人工味細胞を用いた機能解析では、水素結合を構成するアミノ酸残基に変異を与えると受容体機能が失われること、またその周囲のアミノ酸残基のヒトの一塩基多型（R757C）は甘味感受性を低下させることが分かりました。このことは、分子動力学シミュレーションの予測結果を強く支持しました。また、人工甘味料サッカリンは、酸性条件下で甘味の感受性が低下しますが、TAS1R3 膜貫通ドメインのサッカリン結合部位周囲のヒスチジン残基が pH 感受性のマイクロスイッチとして機能し、サッカリンに対する感受性が pH により調節されることを明らかにしました。

## 【今後の展開】

本研究から、糖尿病患者や肥満者に対し生活の質（QOL）を上げる糖の甘味を増強するような甘味増強物質の開発につながる可能性が考えられます。また全身の様々な臓器で発現する甘味受容体のエネルギーセンサーとしての機能制御にも新たな手段を提示するものになり、血糖値をコントロールする物質の開発など、エネルギー代謝調節に関与する医薬品や機能性食品への応用・展開が期待されます。さらには、甘味受容体が属する他の G タンパク質共役型受容体の動的活性化機構において、重要な知見を提供します。

## 【参考図】

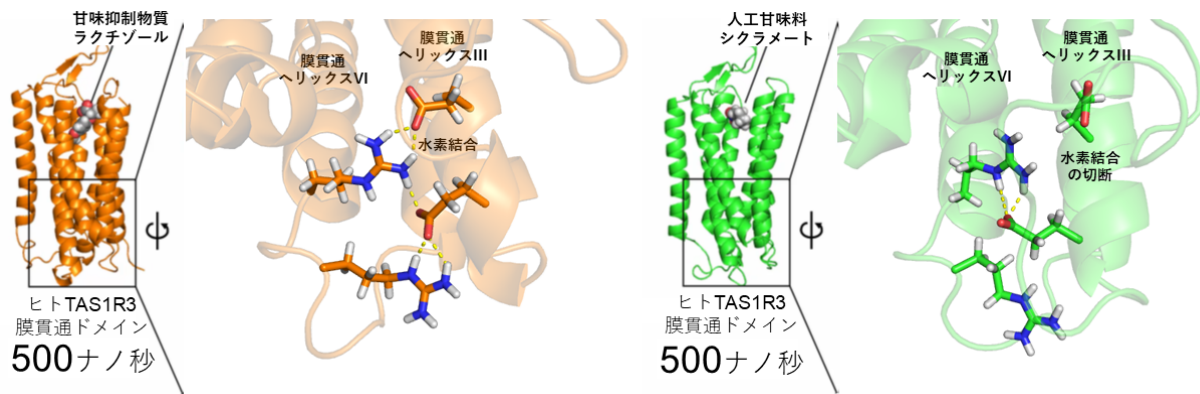


図1 ヒト TAS1R3 の膜貫通ドメインと甘味抑制物質ラクチゾール（左）  
および人工甘味料シクラメート（右）の分子動力学シミュレーション（500 ナノ秒後）

甘味抑制物質ラクチゾールとの相互作用は、ヒト TAS1R3 の膜貫通ヘリックス III-VI 間に形成する水素結合（黄色点線）を安定化しましたが、人工甘味料シクラメートとの相互作用はこの水素結合の切断を引き起こしました。

## 【用語解説】

### （※1）分子動力学シミュレーション

原子・分子の動きを計算機中で再現するシミュレーション方法。甘味受容体-作用物質複合体を脂質膜中に埋め込み膜の内外にイオンと水を配置したシミュレーションボックスを作成します。ボックス内の全ての原子にニュートンの運動方程式を立てます。微小時間であれば、運動方程式を解くことが可能になり、微小時間後の各原子の位置や速度が分かります。これを繰り返すことで、原子・分子が動いていく過程が再現できます。

### （※2）人工味細胞による受容体機能解析

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。

### （※3）G タンパク質共役型受容体

G タンパク質共役型受容体は主に細胞質膜に存在するシグナルを伝達する受容体の一種であり、7回膜貫通型構造を有します。神経伝達物質、ホルモン、嗅物質、フェロモン、光、味覚などの様々な細胞外シグナルを受容すると、構造変化を起こし、細胞質側に結合している G タンパク質にシグナル伝達を行います。

### （※4）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。

## 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP21H05006, JP19H03818, JP18K09523, JP21K09818）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Communications Biology

タイトル：Prediction of dynamic allostery for the transmembrane domain of the sweet taste receptor subunit, TAS1R3

著者名：Keisuke Sanematsu, Masato Yamamoto, Yuki Nagasato, Yuko Kawabata, Yu Watanabe, Shusuke Iwata, Shingo Takai, Kiyoshi Toko, Toshiro Matsui, Naohisa Wada, and Noriatsu Shigemura

D O I : 10.1038/s42003-023-04705-5

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院歯学研究院 口腔常態制御学講座 口腔機能解析学分野 講師

九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センター 講師（兼任）

九州大学 五感応用デバイス研究開発センター（協力教員）

實松 敬介（サネマツ ケイスケ）

TEL：092-642-6312 FAX：092-642-6312

Mail：sanematu@dent.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院歯学研究院 口腔常態制御学講座 口腔機能解析学分野 教授

九州大学 五感応用デバイス研究開発センター 教授（複担）

重村 憲徳（シゲムラ ノリアツ）

TEL：092-642-6312 FAX：092-642-6312

Mail：shigemura@dent.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp