

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

生物物理 (1999.03) 39巻2号:86～91.

嗅覚と味覚の分子機構に関する最近の話題

柏柳 誠、栗原堅三

嗅覚と味覚の分子機構に関する最近の話題

柏柳 誠、栗原堅三
北海道大学大学院薬学研究科

〒060-0812 札幌市北区北12条西6丁目

Tel 011-706-3250

Fax 011-706-4991

はじめに

最近、嗅覚の分子機構に関する研究が急速に進展してきた。G蛋白質連結型受容体がクローニングされ、細胞内情報変換機構の詳細な経路も解明されつつある。ただし、「一個の嗅細胞には一種類の受容体しか存在しないのに、一個の嗅細胞は構造のまったく異なる多数の匂い物質に応答する」という匂い識別に関する根本的な矛盾に対する答えは得られていない。一方、最近、哺乳動物のフェロモンの作用と実体が続々と明らかにされ、その情報変換機構に関する研究も進んでいる。嗅細胞と違って、フェロモン受容細胞はきわめて特異性が高く、一個の受容細胞は一種類のフェロモンにしか応答しない。

嗅覚の研究と同様、味覚の分子機構の研究も進展してきた。甘味、苦味物質の受容に関する情報変換機構に関する多くの知見が蓄積されてきた。この研究のなかから、苦味のマスキング剤が発見され、実用化されるに至っている。また、うま味の分子生理学的な研究が進展し、うま味が第5番目の基本味であることが世界的に認知された。

本稿では、嗅覚器、フェロモン受容器、味覚器における刺激受容の分子機構に関する最近の成果を紹介する。

1, 嗅覚器

1.1, 嗅覚器の特性

嗅覚器は、おびただしい種類の匂いを感知する。空气中に最低どのくらいの数の分子が存在すると匂いを感じるかという値(閾値濃度)は、匂い物質間で大きく異なる。一般に、疎水性の高い物質ほど、低濃度で匂いがする。ヒトが匂いを感じる最小濃度(閾値濃度)と疎水性度をプロットすると、非常によい相関関係が見られる。たとえば、水に溶けやすいプロパノールは、高濃度でないと匂いを呈しないが、疎水性の高いヨノン⁵⁾はこれより60万分の1の低濃度で匂いを呈する。このような関係は、匂い物質が疎水結合により受容部位に結合することを示唆している。

各種の異性体の匂い強度には、どのような差があるのだろうか。カメ嗅覚器を用いて、カルボン、リモネン、シトロネロール、シトロネラル、メントール、ヒドロキシシトロネラルなどの光学異性体の匂い強度を濃度に対しプロットすると、いずれの場合も両異性体間にまったく差が認められなかった。また、幾何異性体であるシス-3ヘキサノールとトランス-3ヘキサノール⁵⁾、構造異性体である*n*-酢酸アミルとイソ酢酸アミル⁶⁾間の匂いの強さにも差がない。これらの異性体間で疎水性度に差がないことを考えると、異性体間で匂いの強さに差がないことが理解できる。ちなみに、フェロモンの場合は、異性体間でその活性に大きな差がある。たとえば、カイコのフェロモンであるボンビコール⁷⁾の場合は、シス体とトランス体のフェロモン活性には一億倍以上の差がある。

アミノ酸の味は、L形とD形で大きく異なる。たとえば、L-ロイシンは苦いが、D-ロイシンは甘い。匂い⁸⁾の場合は、光学異性体間で匂いの質に大きな差はない。たとえば、l-メントールとd-メントールはともに清涼感のあるよく似た匂いがする。ただし、カメの嗅覚器に交差順応法(後述)を適用すると、嗅覚器は多くの光学異性体を違う匂いとして識別している。

1.2, セカンドメッセンジャーを介する情報変換経路

1972年に栗原と小山は嗅上皮に強いアデニル酸シクラーゼ活性が認められること報告し、匂い応答の発現にセカンドメッセンジャーを介した経路が関与する可能性を初めて示唆した⁷⁾。その後、匂い物質はGTP依存的にcAMPの産生を引き起こすことが報告された⁸⁾。また、匂い物質の中には大きな匂い応答を引き起こすがcAMPをまったく増加させないものがあることが報告された⁹⁾。Breerらは、これらの匂い物質は、イノシトールトリスリン酸(IP₃)を産生せることを示した¹⁰⁾。中村とGoldは、嗅繊毛にcAMPで活性化されるイオンチャネルの存在するを見いだした¹⁴⁾。また、倉橋はイモリ嗅細胞では匂い応答とcAMPに対する応答がよく似ていることを報告した¹⁵⁾。これらの結果は、匂い応答はcAMPを介して引き起こされる可能性を示唆した。一方、ラット、ヒト、カエル、ナマズやロブスターなどの嗅細胞にIP₃を注入すると、応答が発現することが報告された。

1.3 セカンドメッセンジャーを介さない匂い応答

カメやカエルの嗅細胞に高濃度のcAMPを注入すると、いったん大きな応答が発生するが、cAMPを与え続けているにもかかわらず応答が順応する。このような条件下で匂い物質を投与すると、新たに大きな匂い応答が生じた。この結果は、cAMPを介さない経路が匂い応答の発現に大きな寄与を果たしていることを示唆した。cAMP非依存性経路を介する応答の寄与は、匂い物質ごとに異なるが、50%から80%以上であった²⁰⁾。なお、ここで述べているcAMP非依存性経路を介する応答は、IP₃を介する応答だけではなく、両セカンドメッセンジャーを介さずに発現する応答である。

1.3 G蛋白質連結型受容体

1991年、BuckとAxelは、ラット嗅上皮よりG蛋白質連結型(G-protein coupled receptor)の受容体(嗅覚GCR)をクローニングした²⁵⁾。揮発性の匂い物質を受容するラットやマウスなどの動物に存在する嗅覚GCRの種類は、1,000種類におよぶと推定されている。In situ hybridization法により、一つの嗅細胞には一種類の嗅覚GCRが発現していると推定した。

嗅覚GCRが匂い受容体として機能しているかどうかは、本来嗅覚GCRを発現していない細胞に嗅覚GCRをコードする遺伝子を強制発現させて、匂い物質を与えたときにセカンドメッセンジャーを産生させるかどうかを調べればよい。Ramingらは、嗅覚GCRの遺伝子を昆虫由来のSf9細胞に強制発現させた²⁷⁾。数多くの遺伝子のなかの一種類の遺伝子を発現させた細胞が、匂いを与えたときにIP₃を産生した。他の遺伝子ではIP₃の産生もcAMPの産生も見られなかった。本来、cAMPを増加させる匂い物質の方が多いにもかかわらず、匂いを与えたときにcAMPが産生される系は再構成されていない。

嗅細胞から伸びている神経軸策は、嗅球に存在する糸球体と呼ばれる構造を介して僧帽細胞に入力している。一つの僧帽細胞には、2000本ほどの嗅神経が入力している。最近の結果では、同じGCRを持っている嗅細胞は、嗅球内の同じ糸球体に入力していることを明らかにされている。特定の嗅覚GCRを欠損させてしまうと、そのGCRをもっている嗅細胞は同じ糸球体に集約しなくなってしまう。嗅覚GCRは嗅細胞の嗅球側の末端にも存在するが、本来匂いに受容体として考えられてきた嗅覚GCRは糸球体を認識する機能をもっている。

1.4 単一嗅細胞の匂い応答

上記のような結果から、分子生物学者のなかには、「嗅覚GCRは特定の匂いのみを感知し、この情報が嗅球で集約されるので各種の匂いが識別される」というきわめて単純な機構を信奉しているものがある。そこで筆者らは、ウシガエル嗅細胞の一本の嗅繊毛を毛細管型電極に吸入し、単一の嗅細胞がどのような匂いに応答するかを調べた。その結果、上記の予想とは異なり、単一嗅細胞は構造の異なる多数の匂い物質に応答することがわかった。

つぎに、単一嗅細胞に交差順応法を適用した結果、単一嗅細胞に多数の匂い受容体が存在することを直接的に示した。たとえば、ウシガエルの遊離嗅細胞にヘディオンを与え続け、ヘディオンに対する応答が順応した後に続けてライラールを与えると新たな応答が生じた。このような実験をいくつかの匂いの組み合わせで行った結果、多くの嗅細胞は複数の受容体をもっていることが明らかになった。

1.5 匂い受容に対する脂質層の関与

匂い物質は、三叉神経、神経芽細胞腫など嗅細胞以外の細胞に応答を引き起こす。たとえば、カメの三叉神経は、カメの嗅覚器と同程度の高感度で、各種の匂いに応答する⁴⁰⁾。三叉神経には、嗅覚GCRは存在しないので、受容体を介さずに匂い応答を引き起こす機構が存在する。脂質のみで作製したリポソームも、各種の匂いに敏感に応答するので、非嗅細胞での匂い応答は細胞膜の脂質層を介して発現するものと推測される。

嗅細胞においても、匂い受容に脂質層が関与するとすると、嗅細胞の脂質膜の流動性を変えたときに、匂い受容に影響が現れるものと思われる。カメの嗅上皮をいろいろな温度のリンガー液で環流することにより、嗅細胞脂質膜の流動性を変化させ、匂い応答に対する影響を調べた。嗅上皮の温度が低い(5°C)ときは、光学異性体をよく識別するが、40°Cになると識別しなくなる。このような変化は可逆的であり、温度を下げると再び識別するようになる。同様な現象は、シス体とトランス体、n体とiso体の組み合わせでも見られた⁶⁾。カメの嗅覚器から脂質を抽出して作成したリポソームでは、温度の上昇とともに膜流動性が増加した。この膜流動性変化と異性体の識別能の低下との間には良い相関があった。異性体の識別能低下は、膜流動性の増加に寄因するものと思われる。このことは、嗅細胞受容膜の脂質層が匂いの識別に関与していることを示唆している。

先に述べたように、セカンドメッセンジャーを介さずに匂い応答が発現する経路が存在する。また、単一の嗅細胞が多種類の匂いに応答したことや、異性体の識別能が40°Cで消失したことを考えると、実際の嗅細胞でも、匂い物質はGCRだけではなく脂質層に結合して応答を発現する機構が働いている可能性がある。

2, 哺乳動物のフェロモン受容器

2.1 フェロモンの作用

以前は昆虫のフェロモンの研究が盛んであったが、最近では脊椎動物とくに哺乳動物のフェロモンが脚光を浴びている。ラットの尿の中には、さまざまなフェロモンが含まれている。メスに発情ホルモンの一種であるエストラジオールを注射すると、排卵周期がなくなるが、オスラットの尿の匂いを嗅がせると、排卵周期が復活する。すなわち、オスラットの尿の中には、排卵周期の復活を引き起こすフェロモンが存

在する⁴⁹⁾。また、メスラットを高密度で飼育すると、発情が停止してしまうが、これはメスラット尿中には発情を停止させるフェロモンが存在しているためである⁵⁵⁾。

2.2 受容体と情報変換機構

哺乳動物のフェロモンは、主として鼻腔内には存在す鋤鼻器と呼ばれる器官で受容される。哺乳動物の場合、フェロモンの受容にIP₃がセカンドメッセンジャーとして関与している可能性が高い。メスウィスター系ラット鋤鼻器感覚上皮の膜標品にオスウィスター系ラットの尿を与えると、濃度依存的なIP₃の産生が見られる。フェロモンを含む尿をメス鋤鼻器感覚細胞に与えると、神経にインパルスが発生するが、この応答はホスホリパーゼCの阻害剤で抑制された⁶¹⁾。また、鋤鼻器感覚細胞にcAMPを注入しても応答は現れないが、IP₃を注入すると興奮性の電氣的な応答が発生する⁶²⁾。IP₃に由来する電流応答を阻害するルテニウムレッドを投与すると、尿中フェロモンに対する応答は抑制された。これらの結果は、ラットにおいては、フェロモンがIP₃の産生を引き起こし、IP₃依存性チャネルを開口させることにより脱分極を生じさせることを示唆した。

2.3 フェロモンの識別機構

DulacとAxelは、ラットの鋤鼻器から鋤鼻器に特異的に発現している受容体(鋤鼻器GCR)をクローニングした⁶³⁾。この受容体ファミリーは、100個近い遺伝子から構成されていると考えられている。一個の感覚細胞には一種類の鋤鼻器GCRが発現していると推定されている。

メスラットの鋤鼻器感覚細胞に、オスとメスのウィスター系ラットとオスドンリユー系ラットの尿を与えて個々の細胞の応答選択性を調べた。一個の細胞は、3種類の尿の中の一種類の尿にのみ応答した。このように、嗅細胞と違って、鋤鼻器感覚細胞は非常に高い応答特異性を示す。フェロモンの受容は、生命の維持に直結しているので、その情報は厳密に識別されることが必要と思われる。

感覚上皮内のどの位置にある細胞が、各種尿フェロモンに対して電氣的な応答を示すかが調べられた。オスのウィスター系ラットの尿は、メスの感覚上皮の上部に存在している感覚細胞に応答を引き起こした。また、ドンリユー系オスラットおよびウィスター系メスラットの尿は、上皮の下部に存在する感覚細胞に応答を引き起こした。このように、個々の感覚細胞は、尿フェロモンに高い特異性を示すだけでなく、感覚上皮内での分布も局在化している。

3, 味覚器

3.1 情報変換と受容体

1972年栗原と小山は、ウシの味覚乳頭の膜標品が非常に強いアデニル酸シクラーゼ活性をもっていることを見だし、味細胞でcAMPがセカンドメッセンジャーとして働いている可能性を最初に示唆した¹⁸⁾。その後、各種の糖がラットやブタの味覚組織のアデニル酸シクラーゼを活性化すること¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾、ある種の苦味物質はイノシトールトリスリン酸(IP₃)を産生することが報告された²²⁾。味細胞には、Gs、Gi、GqなどのG蛋白質が存在するが²²⁾²³⁾、この他に味細胞に特異的に存在するガストデューシンが発見された²⁴⁾。ガストデューシンは、視細胞で光受容に関与している抑制性の

G蛋白質トランスドューシンと高い相同性をもっているG蛋白質である。

以上のような結果は、味細胞にもG蛋白質連結型受容体が存在することを示唆する。阿部ら²⁷⁾と松岡ら²⁸⁾は、それぞれ独立に、ラットとウシの味覚組織からG蛋白質連結型受容体の遺伝子をクローニングした。これらの受容体は、嗅覚受容体と類似のアミノ酸配列を有しており、嗅覚受容体のファミリーに属する。どの味覚受容体がどの味物質の受容体であるかは、現在まだ不明である。

3.2 甘味物質の受容機構

マウスの味細胞に cAMP を注入すると、膜抵抗の減少を伴って脱分極が生じること³⁰⁾、カエルの味細胞に cAMP 依存性のプロテインキナーゼ A を注入すると K チャネルが閉じ脱分極が生じること³¹⁾が報告された。これらの結果から、甘味物質は細胞内の cAMP 濃度を上昇させてプロテインキナーゼ A を活性化させ、リン酸化を介して K チャネルが閉じて脱分極が起こさせるという機構が提唱された。一方、ラットでは、サッカリンなどの人工甘味料は、cAMP 濃度を変化させないかわりに IP₃濃度を増加させ、細胞内の Ca²⁺濃度の上昇を引き起こすことが報告されている³³⁾。このように、同じ甘味を呈する物質でも、cAMP をセカンドメッセンジャーとして用いるものと IP₃を用いるものが存在する。

先に述べたように、味細胞にはガストドューシンが存在している。ガストドューシンを欠損したノックアウトマウスでは、塩や酸に対する味覚応答は正常に生じたが、糖に対する応答がほとんど生じなかった。この結果から、糖応答発現にガストドューシンが関与しているという考えが提唱されている。ノックアウトマウスの結果は、ガストドューシンが糖応答の発現に関与していることを示唆しているが、これには批判的な意見もある。糖刺激によるガストドューシンの活性化は味細胞の cAMP レベルを低下させる筈であるが、先に述べたように多くの研究者は糖刺激により cAMP レベルが上昇することを報告している。ガストドューシン説では、cAMP の低下が脱分極を起こすと主張しているが、多くの研究者は cAMP を味細胞に注入すると脱分極が起こることを観測している。Kinnamon は、ノックアウトマウスの結果にはいろいろな解釈があり得ることを指摘している³⁶⁾。たとえば、ガストドューシンを欠損したマウスでは、ホスホジエステラーゼの活性が低いため、静止時の cAMP 濃度が常に高い状態に保たれている。このため、糖の情報伝達系は脱感作(順応)状態にあり、糖を与えても細胞はもはや応答しないという可能性を指摘している。

3.3 苦味の受容機構と阻害剤

苦味物質も、さまざまな経路を介して味細胞を脱分極させる。デナトニウムやスクロース-8-酢酸(SOA)は、マウスの味覚組織の IP₃濃度を増加させるので、これらの苦味物質の応答は IP₃を介する経路を介して発現する機構が示唆された²²⁾。ガストドューシンを欠損したマウスでは、デナトニウムの応答が部分的に抑制された³⁴⁾。この結果から、これらの苦味応答の発現にガストドューシンが関与している可能性も考えられるが、糖受容の項でも述べたように、ノックアウトマウスの結果にはいろいろな解釈があり得る。また、ガストドューシンを欠損したマウスでも、依然としてかなりの大きさの苦味応答が記録されたことから、これ以外の経路が苦味応答の発生に大きく寄与して

いる可能性がある。

代表的な苦味物質であるキニーネは、マッドパピー味受容膜に高密度で存在するKチャンネルを直接閉じて脱分極を引き起こす³⁹⁾。また、キニーネなどのさまざまな苦味物質は、培養神経細胞⁴⁰⁾やリポソーム⁴¹⁾に応答を引き起こす。各種の苦味物質に対する応答閾値は、味細胞のそれとほとんど同じであった。これらの系では、苦味物質は脂質層に吸着し、セカンドメッセンジャーを介さずに脱分極を引き起こす。味細胞においても、このような経路がセカンドメッセンジャーの介する経路と併用されているものと考えられる。

“良薬は口に苦し”という諺があるように、多くの薬は苦味をもっている。昔から、薬の苦味を阻害する物質の探索が行われてきた。数年前、筆者らは大豆由来のホスファチジン酸と牛乳由来のβ-ラクトグロブリンの複合体(リポ蛋白質)が、苦味を抑制する作用を有することを見いだした。このリポ蛋白質をカエルの舌に与えてから、各種の味物質を与えて味神経応答を測定したところ、苦味物質に対する応答のみが選択的に抑制された。

人工膜への結合を調べたところ、リポ蛋白質は疎水性膜によく結合することがわかった。後に述べるように、リポ蛋白質より作用は弱いですが、ホスファチジン酸だけでも苦味抑制効果を示した。ホスファチジン酸を蛍光色素でラベルしてカエルの舌に与えると、味細胞の微絨毛膜(味受容膜)に選択的に結合することがわかった。これらの結果から、苦味阻害剤はつぎのような機構で苦味を抑制すると推定した。苦味阻害剤は、味細胞受容膜の疎水性部位に結合して、苦味受容部位をマスクする。その結果、苦味物質は受容部位に結合できなくなり、苦味が阻害される。苦味以外の受容部位は親水的であると考えられるので、苦味阻害剤はこれらの受容部位をマスクしない。

このリポ蛋白質は、ヒトの苦味も選択的に抑制した。苦味阻害剤を実用化するためには、蛋白質を含んでいない方がいい。そこで、リン脂質のみの効果を調べたところ、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトールのような酸性リン脂質が阻害効果を有することがわかった。このうち、ホスファチジン酸の苦味阻害作用がもっとも強い。現在は、大豆レシチンから調製したホスファチジン酸を高含量含む分画が、苦味抑制剤として実用化されている。この苦味阻害剤は、薬物の苦味のみならず、食物の苦味も抑制するので、ある種の食物の苦味抑制剤としても実用化されている。

3.4 うま味と食物の味

グルタミン酸、イノシン酸、グアニル酸がうま味を呈することは、いずれも日本人が発見した。欧米にはうま味という概念がなく、うま味物質は他の基本味を増強することによりその作用を発現すると考えられてきた。うま味に関する電気生理学的な研究においては、うま味物質の応答と塩応答を区別することが大きな課題であった。すなわち、うま味物質はいずれも酸であるから、中性溶液を作成するためにはNaOHのようなアルカリで中和する必要がある。したがって、うま味物質の中性溶液はNa⁺イオンのような陽イオンを含んでいる。うま味の電気生理学的な研究は最初ラットを用いて行われたが、ラットはうま味に対する感受性が低く、グルタミン酸ナトリウム(MSG)に対す

る応答は、Na イオンに対する応答に隠れてしまう。またヒトの場合は、MSG とヌクレオチド(イノシン酸とグアニル酸)の間に大きな相乗作用がみられるが、ラットでは小さな相乗作用しかみられない。ラットは、うま味を研究するためには適切な実験動物ではなかった。

これに対して、イヌはうま味に高い感受性を有する。イヌの場合は MSG とヌクレオチドの間に大きな相乗作用が観測される⁵⁶⁾。この相乗作用により生じた大きな応答は、塩応答の阻害剤であるアミロライドでまったく阻害されないのが、明らかに塩応答に由来するものではない⁵⁷⁾。単一神経線維レベルでの応答特異性は、マウスの舌咽神経⁵⁸⁾やサルの大脳皮質の神経⁵⁹⁾で調べられた。これらの神経には、NaClには応答しないのにMSGに反応する線維が存在した。単一線維の応答特異性の解析から、MSGに対する応答は他の基本味とは独立した応答であることが明らかにされた。このような研究により、うま味は他の基本味から独立した味であり、うま味は5番目の基本味であるという考えが定着してきた。欧米にはうま味に相当する言葉がないので、umami が国際語として使用されるようになった。

代表的なうま味物質であるグルタミン酸は、中枢神経系では神経伝達物質として機能している。Roper のグループは、マウスの味覚組織よりメタボトロピック受容体の一種である mGluR4 をクローニングした⁶⁰⁾。mGluR4 は味細胞のみに発現しているのが、うま味受容体として機能していると推測した。ただし、mGluR4 は本来抑制性のG蛋白質と連結しているのが、これが活性化されると、アデニル酸シクラーゼ活性が抑制され cAMP 濃度が減少する筈である。したがって、mGluR4 を介した伝達経路では、味細胞に脱分極が起こらないことになる。むしろ、うま味受容体は、mGluR4 でない可能性が高い。

肉、海産物(ウニ、ホタテ、カニなど)、野菜など多くの食物の味は、その中に含まれている遊離アミノ酸の種類で決定されている。たとえば、カニにはいろいろな成分が含まれているが、その中でカニ味に不可欠なものはグリシン、アラニン、アルギニン、グルタミン酸、イノシン酸、NaCl、リン酸カリウムである⁶¹⁾。この系から塩を除くと、味は著しく弱くなり、カニ味にはほど遠い味になる。このことは、塩にアミノ酸の味を増強する作用があることを示唆した。

塩によるアミノ酸応答の増強作用は、イヌの味覚器で観測された。また、塩は、うま味物質⁶⁴⁾、糖⁶⁵⁾の応答も増強した。増強の程度は、塩の陽イオンと陰イオンの両者に依存した。たとえば、アラニンに対する応答は、NaClでもNa₂SO₄でも増強されるが、後者の増強作用ははるかに小さい。また、MgCl₂には増強作用はない。また、ショ糖の応答は、トリスやコリンのような分子量の大きな陽イオンの塩でもNaClと同じように増強された。したがって、増強効果は、陽イオンの膜透過では説明できない。塩を構成する陽イオンと陰イオンの両者が味受容膜に結合し、受容膜に構造変化が起こす。この結果、アミノ酸、うま味物質や糖が受容体に結合しやすくなるものと思われる。

おわりに

最近のこの分野の精力的な研究により、味細胞、フェロモン受容細胞、味細胞における細胞内情報伝達機構が明らかになりつつある。いずれの細胞にも、GCRが存在する。一個の嗅細胞には一種類の

GCRしか存在しないのに、一個の嗅細胞は多種類の匂いに応答する。この問題に対する明快な回答はまだ得られていない。フェロモン受容細胞の場合も、一個の細胞には一種類のGCRしか存在しない。この細胞の場合は、一個の細胞は特定のフェロモンにしか応答しない。ただし、哺乳動物のフェロモン受容細胞には、約100種のGCRが存在する。フェロモンの種類はそんなに多くないので、何故こんなにたくさんのGCRが存在するのであろうか。味細胞の場合も含めて、どのGCRがどのリガンドの受容体であるかまったく不明である。この分野には、未解決のそして興味深い課題がまだまだ山積している。

Recent topics in molecular mechanisms of olfaction and taste

Makoto Kashiwayanagi and Kenzo Kurihara

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo 060-0812, Japan

G-protein coupled receptors (GCR) have been cloned from olfactory, vomeronasal and taste organs. Roles of these receptors in these organs are discussed. Olfactory and gustatory responses are induced via cAMP-dependent pathway, IP₃-dependent pathway and second messenger-independent pathway. A single olfactory cell responds to various species of odorants, although a single olfactory cell has only one type of GCR. The responses of mammalian vomeronasal receptor cells to pheromones are induced via IP₃. A single rat vomeronasal receptor cell responds only to one species of urine which contains pheromones. The receptor mechanisms of sweet, bitter and umami substances are discussed.

要旨

嗅細胞と鋤鼻器感覚細胞(フェロモン受容細胞)の受容体と情報変換機構に関する最近の話題を紹介する。単一の嗅細胞は多種類の匂いに応答するのに対し、単一の鋤鼻器感覚細胞は、特定のフェロモンにしか応答しないという特性がある。味細胞については、受容体と情報変換機構を紹介するとともに、うま味や苦味マスキング剤に関する研究成果も合わせて紹介する。

文献

参考書および総説

- 1) 栗原堅三, 味覚・嗅覚, 化学同人(1990)
- 2) Lindemann, B., Taste reception, *Physiol. Rev.* 76, 719-766(1996)
- 3) 栗原堅三, うま味の受容機構, うま味(栗原堅三ら編), 共立出版(1993)
- 4) 山本 隆 脳と味覚, 共立出版(1996)
- 5) 佐藤昌康、小川尚編、味覚の科学、朝倉書店(1997)

原著

- 6) R. M. Bradley, and I.B. Stern, *J. Anat.*, 101, 743 (1967)
- 7) J.E. Steiner, In *Olfaction and Taste* (ed. By K. Kurihara, N. Suzuki, and H. Ogawa)
Vol. XI, Springer-Verlag, Berlin, 284 (1994)
- 8) L. M. Bartoshuk, B. Rifkin, L. E. Marks, and P. Bars, *J. Gerontol.*, 41, 51 (1986)
- 9) 富田 寛、味覚の科学(佐藤昌康、小川尚編)、朝倉書店、p.227 (1997)
- 10) S. Nagahama, Y. Kobatake, and K.Kurihara, *J. Gen. Physiol.*, **80**, 785 (1982).

- 11) H. Ogawa, M. Sato and S. Yamashita, *J. Physiol.*, 199, 223 (1968)
- 12) Y. Ninomiya, T. Mizukoshi, T. Higashi, H. Kasukawa, and M. Funakoshi, *Brain Res.*,
302, 305 (1984)
- 13) M. Sato, H. Ogawa, and S. Yamashita, *J. Gen. Physiol.*, **66**, 781 (1975)
- 14) G. Hellekant, and Y. Ninomiya, *Physiol. Behav.*, **49**, 927 (1991)
- 15) R. P. Erickson, In *Olfaction and Taste* (ed. By Y. Zotterman) Vol. 1, Pergamon Press,
Oxford, 205 (1963)
- 16) M. Frank, *J. Gen. Physiol.*, **61**, 588 (1973)
- 17) 堅田利明、細胞内シグナル伝達(宇井理生編)、東京化学同人、p.61 (1997)
- 18) K. Kurihara, and N. Koyama, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **48**, 30 (1972)
- 19) B.J. Striem, U. Pace, U.,Zehavi, M., Naim, and D Lancet, *Biochem. J.*, **260**, 121
(1989).
- 20) B. J. Streim., M. Naim, and B. Lindemann, *Cell Physiol. Biochem.*, **1**, 46 (1991)
- 21) M. Naim., T. Ronen, B. J. Streim., M. Levinson, and U. Zehavi, *Comp. Biochem.
Physiol.*, **100B**, 455 (1991)
- 22) A. I. Spielman, T. Huque, H. Nagai, G. Whitney, and J. G. Brand, *Physiol. Behav.*, **56**,
1149 (1994).
- 23) S. K. McLaughlin, P. J. Mckinnon, N. Spickofsky, W. Danho, and R. F. Margolskee,
Physiol. Behav. **56**, 1157 (1994)
- 24) S. K. McLaughlin, P.J. Mckinnon, and R. F. Margolskee, *Nature*, **357**, 567 (1992)

- 25) L. Ruiz-Avila, S. K. McLaughlin, D. Wildman, P. J. Mckinnon, A. Robichon, N. Spickofsky, and R. F. Margolskee, *Nature*, **376**, 80 (1995)
- 26) L. Buck, R. Axel, *Cell*, **65**, 175 (1991).
- 27) K. Abe, Y. Kusakabe, K. Tanemura, Y. Emori, and S. Arai, *J. Biol. Chem.*, **268**, 12033 (1993).
- 28) I. Matsuoka, T. Mori, J. Aoki, T. Sato, and K. Kurihara, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **194**, 504 (1993).
- 29) Y. Kusakabe, K. Abe, K. Tanemura, Y. Emori, and S. Arai, *Chem. Senses*, **21**, 335 (1996).
- 30) K. Tonosaki, M. Funakoshi, *Nature*, **331**, 354 (1988).
- 31) P. Avenet, F. Hofmann, and B. Lindemann, *Nature*, **331**, 351 (1988).
- 32) P. Béhé, F. Hofmann, and B. Lindemann, *J. Gen. Physiol.*, **96**, 1061 (1990)
- 33) S.J. Bernhardt, M. Naim, U. Zehavi, and B. Lindemann, *J. Physiol.(Lond.)*, **490**, 325 (1996).
- 34) G.T. Wong, K. S. Gannon, and R.F. Margolskee, *Nature*, **381**, 796 (1996).
- 35) S. S. Kolesnikov, and R. F. Margolskee, *Nature*, **376**, 85 (1995)
- 36) S. C. Kinnamon, *Nature*, **381**, 737 (1996)
- 37) M. H. Akabas, J. Dott, and Q. AL-Awquati, *Science*, **242**, 1047 (1988)
- 38) P. M. Hwany, A. Verma, D. S. Bert, and S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 7395 (1990)

- 39) S. C. Kinnamon, and S. Roper, *J. Gen. Physiol.*, **91**, 351 (1988)
- 40) T. Kumazawa, M. Kashiwayanagi, and K. Kurihara, *Brain Res.*, **333**, 27 (1985)
- 41) T. Kumazawa, T. Nomura, and K. Kurihara, *Biochemistry*, **27**, 1239 (1988).
- 42) M. Nakamura, and K. Kurihara, *Comp. Biochem. Physiol.*, **100A**, 661 (1991)
- 43) L. M. Beidler, *J. Gen. Physiol.*, **38**, 133 (1954)
- 44) J. A. DeSimone, G. L. Heck, S. Mierson, and S. K. DeSimone, *J. Gen. Physiol.*, **83**,
633 (1984)
- 45) M. McPheeters, and S. D. Roper, *Chem. Senses*, **13**, 115 (1985)
- 46) K. Yoshii, Y. Kiyomoto, and K. Kurihara, *Comp. Biochem. Physiol.*, **85A**, 501 (1986)
- 47) D. V. Smith, and M. E. Frank, *Mechanism of Taste Transduction* (ed. by S. A. Simon,
and S. D. Roper), CRC Press , p. 295 (1993)
- 48) B. K. Formaker, and D. L. Hill, *Physiol. Behav.* **57**, 773 (1991)
- 49) M. Nakamura, and K. Kurihara, *Brain Res.*, **524**, 42 (1990)
- 50) K. Kurihara, and L.M. Beidler, *Nature*, **222**, 1176 (1969)
- 51) S. C. Kinnamon, V. E. Dionne, and K. G. Beam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 7023
(1988)
- 52) T. A. Gilbertson, P. Avenet, S. C. Kinnamon, and S. D. Roper, *Neuron*, **10**, 167 (1993)
- 53) T. Miyamoto, Y. Okada, and T. Sato, *J. Physiol.*, **405**, 699 (1988)
- 54) L. M. Beidler, *Handbook of Sensory Physiology* (ed. by L. M. Beidler) Vol. IV-2,
Springer-Verlag, Berlin, p.200 (1971)

- 55) M. Sato, S. Yamashita, and H. Ogawa, *Olfaction and Taste* Vol. II (ed. by T. Hayashi), Pergamon Press, 399 (1967)
- 56) T. Kumazawa, and K. Kurihara, *Am. J. Physiol.*, **259**, R420 (1990)
- 57) M. Nakamura, and K. Kurihara, *Brain Res.*, **541**, 21 (1991).
- 58) Y. Ninomiya, and M. Funakoshi, *Comp. Biochem. Physiol.*, **92A**, 371 (1989).
- 59) L. L. Baylis, and E. T. Rolls, *Physiol. Behav.*, **49**, 973 (1991).
- 60) N. Chaudhari, H. Yang, C. Lamp, E. Delay, C. Cartford, T. Than, and S. Roper, *J. Neurosci.*, **16**, 3817 (1996).
- 61) S. Fuke, and S. Konosu, *Physiol. Behav.*, **49**, 863 (1991)
- 62) T. Ugawa, S. Konosu, and K. Kurihara, *Chem. Senses*, **17**, 811 (1992)
- 63) T. Ugawa, and K. Kurihara, *Am. J. Physiol.*, **264**, R1071 (1993).
- 64) T. Ugawa, and K. Kurihara, *Am. J. Physiol.*, **266**, R944 (1994)
- 65) T. Kumazawa, and K. Kurihara, *J. Gen. Physiol.*, **95**, 1007 (1990)
- 66) E. T. Rolls, and B. J. Rolls, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **83**, 248 (1973)
- 67) Ono
- 68) I. L. Bernstein, *Physiol. Behav.*, **36**, 913 (1986)
- 69) D. L. Hill, *J. Physiol.*, **393**, 413 (1987)
- 70) E. T. Rolls, *J. Exp. Biol.*, **146**, 141 (1989)
- 71) R. L. Hawkins, M. Inoue, M. Mori and K. Torii, *Physiol. Behav.* **56**, 106 (1994)