
低分子化合物による うま味増強・うま味抑制の作用メカニズムの解明

東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授 三坂 巧

■ 目 的

ヒト甘味受容体(hT1R2/hT1R3)とヒトうま味受容体(hT1R1/hT1R3)は、クラス C G タンパク質共役型受容体(GPCR)ファミリーに属する T1R のヘテロダイマーから構成されており、hT1R3 サブユニットは両者で共通である。受容体に作用する物質群のうち、各サブユニットの膜貫通領域に作用する物質には、受容体の活性調節を行うものが存在する。例えば、甘味阻害剤であるラクチゾールおよびその構造類縁体は、hT1R3 の膜貫通領域に作用することで甘味受容体を阻害することが知られている。

一方、これらの甘味阻害剤について、うま味受容体の阻害剤としても機能するという報告が散見されるものの、阻害活性の詳細については明らかでない。そこで本研究では、ラクチゾールおよびその構造類縁体を対象に、ヒトうま味受容体への阻害活性の有無を測定し、ヒト甘味受容体への阻害活性の強さとの比較を行った。

■ 方 法

同一の発現コンストラクトを用い、ヒト甘味受容体(hT1R2/hT1R3)あるいはヒトうま味受容体(hT1R1/hT1R3)を安定発現する細胞株を構築した。それぞれの受容体安定発現細胞株に、キメラ G タンパク質およびカルシウムイオン感受性発光タンパク質を一過的に遺伝子導入し、応答測定用の細胞を準備した。

リガンドとしては、甘味受容体には 1 mM アスパルテームを、うま味受容体には 50 mM グルタミン酸ナトリウムを用いた。リガンド単独、あるいはリガンドに様々な濃度のラクチゾール(あるいはその構造類縁体)を混合した溶液を応答測定用細胞に投与し、投与後の細胞応答(カルシウムイオン感受性発光タンパク質に由来する発光強度)を、プレートリーダーを用いて測定した。

■ 結果および考察

hT1R3 の膜貫通領域に作用することが知られている甘味阻害剤(ラクチゾール、2,4-DP、クロフィブリン酸)について、試行したものすべてがうま味阻害剤としても機能することが明らかになった。しかし、これらの化合物を低濃度で用いた場合、ヒト甘味受容体を十分に阻害する一方で、ヒトうま味受容体をわずかにしか阻害できなかった。

引き続き甘味受容体・うま味受容体に対する阻害活性を、様々な阻害剤の濃度において測定した。その結果、3つの阻害剤のすべてにおいて濃度依存的な阻害様式が確認された。しかし、ヒトうま味受容体に対しては相対的に高濃度添加しないと阻害が認められず、阻害活性が甘味・うま味受容体間で大きく異なることも明らかになった。

■ 結 語

ヒト甘味受容体とうま味受容体は、阻害剤が作用する同一のサブユニット(hT1R3 サブユニット)を有しているにも関わらず、それぞれの受容体に対する阻害剤の阻害活性に大きな差異が認められることが明らかになった。このような現象は他の GPCR では報告がなく、味覚受容体 T1R ファミリーに特有の性質であることが示唆された。