

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	味物質受容の相乗・相殺効果を利用した食品デザインの新展開
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
氏名	三坂 巧

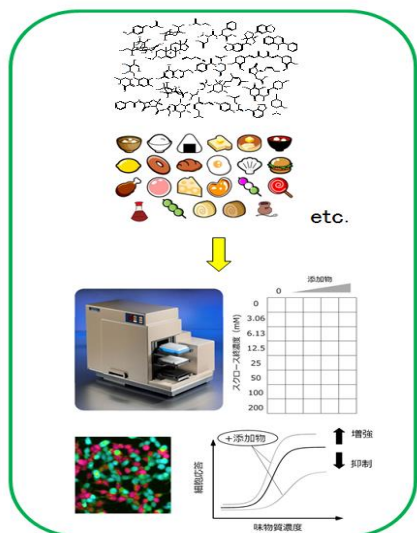
【研究目的】

食品の味はその価値を決定づける重要な因子であり、味物質受容・認識機構の解明は重要な課題である。近年、ヒトやマウスにおいて甘味・旨味・苦味物質を受容するいわゆる味覚受容体が同定された。酸味・塩味についても受容体候補分子の同定がすでになされており、いわゆる五基本味（甘・酸・塩・苦・旨）が受容体を介して受け取られているという旧来の仮説が、分子生物学の進歩によって証明されたといえる。

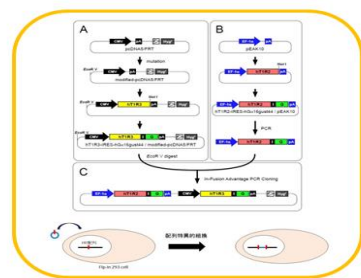
本研究においては味覚受容体発現細胞を用いて、味の相乗・相殺のメカニズムを、味覚受容体とリガンドとの相互作用という観点から解析しようとする研究である。具体的には味覚受容体発現細胞の味物質への応答測定の際に、種々の構造を持つ物質を共存させて活性を測定し、相乗・相殺効果を有する物質の同定を行っていく。また摂取する食品中には様々な物質が混在しており、培養細胞アッセイ系に食品成分を添加した際に蛍光指示薬を用いた応答測定が困難になる場合もあるため、細胞応答測定系の改良も実施していく。

旧来から知られている味の相乗効果や相殺効果といった現象を、味物質と味覚受容体の関係から、しかもその分子メカニズムを味覚受容体の構造的側面から理解することで、食品開発の場面に於いて常日頃行われている食品デザインについて、新たな展開を拓くことが可能になると考える。

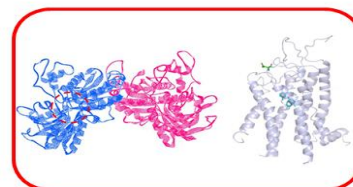
【本研究の概要】



相乗効果・相殺効果を有する物質の探索



味センサー測定系の作製・改良



構造的側面からなぜ効果が生ずるのかを解明

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本研究課題は、味覚受容体活性化に影響を与える物質をスクリーニングしその分子メカニズムを解明すること、食経験があり安全性が確保されている食品から活性画分・活性物質を同定することの、2点を目的とする。ヒトの甘味受容体の発現細胞を用いた検出系を使って、味覚応答の研究を行い、甘味の相乗・相殺効果を解析した。種々のリガンド、リガンドモジュレーターなどに対して、反応性を示す検出感度の良い実験系が樹立されたと考えられる。本研究代表者が試みた発光型イクオリンの系はチャレンジングであり、甘味受容体と結びつけ、用量依存性の反応を検出できている点は高く評価できる。特にミラクリンの作用機序を本系で明らかにした論文の内容は興味深い。このような解明に繋がったのは本研究者のグループが開発した細胞系によるところが大きい。甘味受容体サブユニットの多種類の変異体の反応も本系を用いて検出できている。この実験結果をもとに、多様なリガンドに対する1種類しかない甘味受容体の多面的な味覚の反応を表しているとする本研究者の仮説は面白い。タンパク性の甘味リガンド以外のリガンドの受容体との相互作用が明らかになれば素晴らしい展開に繋がるであろう。</p> <p>このように、全体的に優れた成果を挙げており、大きな問題は見あたらない。今後については、より食品に重点を置き、食品の分画物などを対象とした活性物質の探索も進展が望まれる。さらにそれらについての積極的な成果公開がなされることを強く望みたい。また、実用化に向けた動物モデルでの検討については、どのような動物モデルを活用するのか、明確にできるとよい。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・所期の目的が <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>	
<p>本研究課題の目的は、味覚受容体活性化に影響を与える物質をスクリーニングしその分子メカニズムを解明すること、食経験があり安全性が確保されている食品から活性画分・活性物質を同定することの、2点である。各年度報告書にあるとおり、具体的目標設定がなされ進捗状況は順調であり、当初目的を十分達成した。味覚受容体活性を調節する化学物質のスクリーニングに既に成功しており、また新たな味覚応答測定系の確立、甘味受容の詳細な分子メカニズムの解明など、優れた成果を多く挙げている。新たな測定系を活用することにより、今後は食品からの活性物質も見出すこと</p>	

が期待できる。

今後の課題としては、既に得られているアッセイ系や、受容体の構造と機能に関する知見を利用し、より多くの食品からの活性物質の同定や、さらにそれを病院食や高齢者食などを含む食品のデザインにいかに関与させていくかが最大の課題であるが、食品企業との連携を効率よく進めるということで、そのあたりも十分対応が可能と考えられる。また、甘味以外の修飾因子を食品中から探索することについても、これまでの準備状況から一定の成果が期待できる。

本研究課題のような受容体機構に関するものでは当然既知の GPCR 系が想起されるが、味覚受容調節の実態が不明である現時点では、より明確な受容体の機能解析とレセプター活性調節機構の解明が待たれており、新規解析手法の開拓とともに本課題への更なる挑戦が望まれる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

研究代表者の味覚受容体の構造・活性相関に関するこれまでの先端的成果を背景に、ミラクリンの味覚修飾メカニズムを明らかにしたことは、非常に高く評価でき、本研究の先進性・優位性を示している。発光を基礎とした新しい評価系は、概念としては先進性には乏しいかもしれないが、今後の活用により本研究の優位性を担保するものであろう。味覚受容における分子メカニズムの多様性を明らかにしたことも、卓越した先端性を有する成果といえる。

甘味の検出において本系 (hT1R2 と hT3 とをヘテロに co-express する transient 系) を用いて、ミラクリンのようなタンパク性物質の作用機序を明らかにできたこと、受容体の変異導入により、2つの GPCR 型受容体が多様な甘味分子を受容する機構に関し、仮説を提示できていることは特筆に値する。

当初計画以上の成果としては、甘味剤だけでなく、甘味修飾剤(増強剤)も検出できていることがあげられる。これは本系の感度が良いからであるが、味覚応答機構の解明のためにとくに食品由来バックグラウンドシグナルの排除を目的に、従来の蛍光法に変わる発光法を工夫して、味覚物質による特異シグナルの検出に成功していて、解析手法としての応用成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

新しい解析ツールを提供したことに加えて、味覚受容体の構造について重要な知見を多く提供しており、この成果を元に関連研究分野が発展することが大いに期待できる。

2つの hT1R2 と hT1R3 ヘテロ 2 量体のみ関与しているのは不思議なことであるが、新しい甘味学が出現するのではないか。これを元に、ローカロリーの甘味分子が様々に出てくる。甘味は確かに分子毎に味が異なる。処方に合わせて甘味分子を創作することは我々の生活を豊かにする。

本研究成果は食品甘味料について新しい視点を提供するので、食品産業界、また特に高齢社会への貢献が見込まれる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

ほぼ計画どおりに適切に進められており、助成金の使用やマネジメント等、特に問題は無いと判断される。GPCR 検出系のことなど、指摘事項への対応は特に丁寧になされているので、残された研究期間での優れた成果が期待できる。

査読付論文発表 29 件や会議発表 68 件、その他の媒体での公表も、概ね適切になされており、問題は無い。

サイエンスカフェ、高校生への研究の紹介、研究科ホームページでの成果の公開などを行っており、相応の努力が払われている。新聞やテレビなどマスメディアでも紹介されている。より積極的に国民一般に紹介する手段を考慮するとさらによいと思われる。