

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	味覚受容体による味認識機構の構造生物学的解明
研究機関・部局・職名	国立大学法人岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名	山下 敦子

【研究目的】

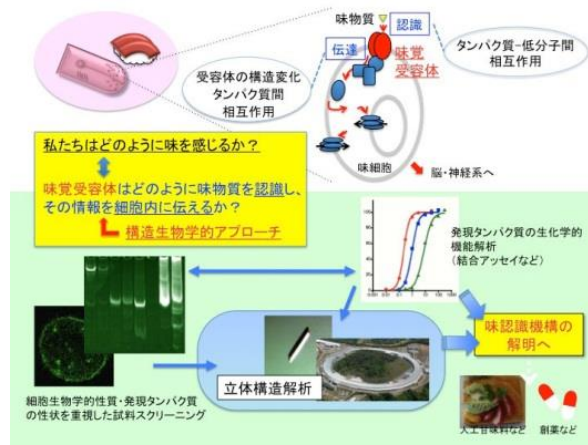
本研究では、食物に含まれる味物質を感知するセンサータンパク質である味覚受容体の立体構造を解明し、機能解析の結果とあわせ、味覚受容の第一段階である味認識のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

味覚は、食物として摂取するものに含まれる化学物質を感知し、その食物が生命活動に必要な栄養素を含むか、あるいは害となるかを判断する、生存

のために重要な化学感覚である。口腔内の味細胞の細胞膜上には、それぞれの味を引き起こす味物質を感知する膜タンパク質である味覚受容体が存在する。「私たちはどのように味を感じるか」を理解するためには、「味覚受容体がどのように味物質を認識し、その情報をどのように生体内（細胞内）に伝えるか」を理解することが重要な第一歩となる。しかし、味覚受容体については、詳細な分子機能解明に必要な生化学的解析は進んでおらず、立体構造情報に関する知見にいたってはほとんど得られていない。その理由は、味覚受容体が受容体全長だけでなく味物質認識を担う部分領域についても、試料の発現・精製が困難なためである。このため、これまで味覚受容に関する解析は、動物実験や、電気生理学実験ならびに培養細胞を用いた応答実験などの生理学的解析に留まっていた。

味覚受容体による味認識の過程を分子レベルで考えると、味覚受容体と味物質との分子間相互作用、受容体の構造変化、および受容体と細胞内情報伝達タンパク質との分子間相互作用から成り立っている。これらの相互作用や構造変化の様相を生化学的に詳細に解析し、さらに立体構造として観察することで、味認識メカニズムの理解を大きく推し進めることができると考えられる。

そこで、味覚受容体の中でも特に、甘味受容体およびうま味受容体が属する T1R ファミリー、ならびに酸味受容体、辛味受容体および甘味・うま味・苦味の細胞内情報伝達に関わる分子が属する TRP チャネルを研究対象とし、立体構造解析および生化学的機能解析の両面から、これらの味覚受容体がどのように味物質を認識しその情報を生体内に伝えるかを明らかにすることを目指す。



【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、(1) 味覚受容体の甘味・旨味受容体を構成し、クラスC型G蛋白質共役型受容体(GPCR)に属するT1rファミリー蛋白質の一つである(T1r)と(2)酸味受容体、辛味受容体であり、また、他の味覚受容体の情報伝達共役蛋白質でもあるTRPチャネルファミリー蛋白質の一つである(TRPGz)を研究対象にし、構造生物学的、生化学的にその作用・機能の分子機構を明らかにすることを目的としている。当初の研究計画書によれば、主要な研究目的は味覚受容体の立体構造解析である。研究は遅れながらも進行し、抗体複合体の結晶構造を得て解明した。またX線溶液散乱、電子顕微鏡解析をスタートさせ低分解能の構造解析、味物質結合による構造変化の解析などを進めるなど、全般的には一定の成果を得たと思われる。プロジェクトの終盤になって研究が進んだという印象はあるが、一流雑誌での原著論文の数が少なく、今後も立体構造解析に向けて一層の努力が望まれる。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・所期の目的が <input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>	
<p>構造解析については遅れているものの、当初予定していた二つの研究課題の内、(1) 味覚受容体による情報変換・情報伝達の解明、については大きな三つの成果 i) T1r細胞外領域の味物質による構造変化誘導の発見、ii) TRPチャネルの細胞内領域の構造と機能に関する多数の新たな知見の取得、iii) T1rとCa²⁺結合蛋白質との相互作用の発見と構造解析に適した研究材料の調製が、得られている。さらに、もう一つの研究課題、(2) 味覚受容体による味物質認識機構の解明においても、これまで極めて困難であった、T1rファミリータンパクの結晶化にも、抗体断片との複合体を利用して成功している。構造解析についても、プロジェクト終盤になって研究が進んだことが伺われ、いくつか論文が発表され、またいくつかの研究目標について論文準備中とある。ただし、これまでの論文は一流雑誌での発表が極めて限られているのが残念である。今後は成果を速やかに取りまとめて一流雑誌に成果を発表することを期待したい。</p>	

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)

味覚受容体の研究は、これまで生理学的な解析に留まっていたが、本研究課題により初めて当該研究分野において分子レベルでの生化学的、物理学的研究が展開された。また本研究成果は、TRP チャネルファミリー蛋白質において、構造情報に基付けて機能制御の理解に近づいた数少ない研究の一つである。TRPGz の細胞内浸透圧制御領域に4本ヘリックスバンドル構造が存在し、このヘリックスバンドル構造を介した多量体形成が浸透圧上昇に対するチャネルの応答であることを明らかにしている。またそのヘリックス近傍にチャネルの活性を負に制御するリン脂質結合領域とヘリックス間の相互作用を制御すると思われる Ca^{2+} 結合領域が存在すること等、TRP の細胞内領域によるチャネル活性制御の様相および構造的特徴があらたに明らかにされている。この研究課題の成果は、味覚受容と味細胞情報伝達の機構を明らかにするうえで極めて重要な成果と考えられる。

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)

本研究課題の甘味・うま味受容体 T1r はクラス C 型 GPCR ファミリーに属する。本研究課題の成果はクラス C 型 GPCR として初めてヘテロ二量体の状態で機能発現状態を確認した上でリガンド結合による構造変化を明らかにした研究であり、これまで、情報の少なかった、クラス C 型 GPCR のアゴニスト結合による活性化機構を、分子レベルで理解するうえで重要な知見となる成果である。さらに、他の受容体の機能メカニズムの理解にも大きく貢献する成果が見込まれる。当初計画された味覚受容体の単独、及び味物質複合体の高分解能の構造解析に成功すれば、それを利用した新規の味物質の創製などへ発展することが見込まれ、今後の社会的課題（例えば肥満や糖尿病などの生活習慣病）の解決への貢献が期待される。

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)

研究代表者は本研究プロジェクトを契機に教授として1つの研究室を主宰することになった。研究実施体制は、中間報告などでの意見を参考に適切にマネジメントが行われたと考えられる。今後は論文発表に向けて一層の奮起が期待される。