

哺乳動物における味覚の情報変換機序

浅沼直和, 安藤 宏

松本歯科大学 口腔生理学講座 (主任 浅沼直和教授)

Taste Transduction Mechanisms in Mammals

NAOKAZU ASANUMA and HIROSHI ANDO

Department of Oral Physiology, Matsumoto Dental University School of Dentistry

(Chief: Prof. N. Asanuma)

Summary

This review describes the recent progress in the understanding of mammalian taste transduction mechanisms. Electrophysiological and biochemical studies have shown that taste cells use a variety of mechanisms for transducing taste stimuli into neural signals.

i) A salty taste is transduced by an influx of Na^+ or some other alkali metal ions either through amiloride-sensitive Na^+ channels in the apical membranes of taste cells or through other Na^+ channels in the basolateral plasma membranes. ii) A sour taste is partly transduced by an influx of H^+ through the same amiloride-sensitive Na^+ channels as used for salty taste transduction and by other unknown mechanisms, which may involve unidentified H^+ -gated cation channels. iii) A bitter taste is transduced by the binding of bitter substances to specific receptors on the taste cell membranes, which are coupled to second messenger-producing systems. One of the second messengers involved is inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP_3); others may be cyclic AMP and/or cyclic GMP. iv) A sweet taste is transduced, like the bitter taste, by the binding of sweet substances to the receptors coupled to systems producing second messengers such as cyclic AMP (or cyclic GMP) and IP_3 . In some animals, sweet stimuli may cause an influx of external Na^+ by opening amiloride-sensitive Na^+ channels. A taste tissue-specific G protein α -subunit, α -gustducin, is believed to be involved in the transduction of both bitter and sweet tastes, the mechanism of which is yet to be elucidated. Bitter or sweet tasting amphiphilic molecules may penetrate taste cells and affect taste transduction systems directly from inside the cells. v) The transduction mechanism of 'umami' taste is not yet well understood, but a novel taste tissue-specific metabotropic glutamate receptor, mGluR4, is assumed to be working as a receptor for the taste of glutamate.

はじめに

われわれは、通常食物を口から摂取しているが、その際、口に入れるものの中から身体に必要なものと害になるものとを識別する能力は生存にとって不可欠である。魚の骨や小石など物理的な危険物を見つけ出す口腔内の体性感覚とともに、毒物やエネルギー源になりそうな化学物質を検知する味覚が、そのような能力を与えてくれる。味覚はまた唾液分泌を促進したり、ヒトにとっては食事を楽しむという生活の喜びも与えてくれる。

味覚は嗅覚と並んで化学感覚と呼ばれ、化学物質によって引き起こされる感覚である。光や音のような物理的刺激と異なり、化学物質による刺激は刺激そのものが複雑多岐にわたることから、化学感覚の研究は視覚や聴覚の研究に比べてずっと遅れていた。しかし、ここ十数年の間に、細胞生物学・分子生物学の進歩や生理学的実験技術の進歩に伴って、味覚嗅覚の研究も飛躍的に進み、これらの感覚における情報変換機序、すなわち味刺激や匂い刺激を感覚細胞が捉えてこれを神経インパルスという電気信号に変換するしくみも次第に明らかになってきた。

味覚の情報変換機序に関する総説は、既に6年前、当研究室の野村⁹⁸⁾が本誌に著わしているが、その後、味覚受容機構に関してさらに多くのことが解明されてきた。今回はその6年間に発見されたことを踏まえながら、現在分っている味細胞における情報変換機序 (transduction mechanisms) について、特に哺乳動物の場合を中心に紹介してみたい。

味覚の受容器

哺乳動物の味覚受容器は味蕾と呼ばれる組織で、舌では、茸状、有郭、葉状の各乳頭の上皮層に埋め込まれた形で存在する。舌以外でも、軟口蓋、咽喉頭部などに上皮細胞層中に埋もれた形で散在している。一般に、舌の前部は甘味に、後部は苦味に敏感であるといわれるが、口腔前部の味蕾は、基本的に食物摂取に関係し、口腔後部の味蕾は、危険な化学物質の忌避に、より重要な役割を演じていると思われる⁴⁰⁾。咽喉頭部などで感受される味覚は、喉越し感を与えるほかに、内臓反射に関係している可能性もある⁶⁹⁾。味蕾を支配す

る感覚神経は1種類ではなく、口腔内の部位によって異なる。舌前方3分の2に存在する茸状乳頭と葉状乳頭先端部の味蕾は顔面神経の分枝である鼓索神経により支配され、舌後方3分の1にある有郭乳頭と葉状乳頭後部の味蕾は舌咽神経の舌枝および一部迷走神経によって支配される。軟口蓋の味蕾は顔面神経の分枝である大浅錐体神経により、咽喉頭部の味蕾は迷走神経の分枝である上喉頭神経によって支配されている。

味蕾は長さ60~80 μm、直径40~50 μmの蕾形をした構造をしており、中には50~150個の細胞が見られる。これらの細胞は4種類 (I, II, III, IV型細胞または、暗調、明調、中間調および基底細胞) に区別され、IV型 (基底) 細胞を除く3種の細長い細胞がその先端部を味孔に覗かせていて、味物質と接触することができる。しかし、このうち、いずれが真の味細胞として機能しているのかについては、3種全部を味細胞とする説^{62, 63, 108)}と、味蕾細胞の5~15%を占めるIII型細胞のみを味細胞とする説^{59, 86)}とがあって、未だに結論が出ていない。それぞれの説を主張する重要な根拠の1つとして、いずれの細胞が味神経線維との間に化学的シナプスを形成しているかという問題があるが、この点については、動物種による違いも見られるようで、マウスの有郭乳頭^{92, 93)}と葉状乳頭¹⁰⁸⁾では3種の味蕾細胞が味神経線維とシナプスを作っているのに対し、ウサギの有郭乳頭³⁵⁾や葉状乳頭^{35, 86, 109)}、イヌの有郭乳頭⁹⁹⁾、サルの有郭および葉状乳頭³⁹⁾の味蕾では、化学的シナプスが見られるのはIII型細胞のみであるという。また、III型味細胞説をとりながら、他の味蕾細胞も味細胞として機能している可能性があるとする研究者もいる⁸⁷⁾。

基本味

われわれが感じる多様な味をいくつかの基本的な味に還元しようとする試みは古くから行われてきた。Aristotleは2つの基本味 (甘味, 苦味) を考え、他の味はこの2つの極の間に置かれるとした¹⁰⁰⁾。その後、基本味の候補は、16世紀から18世紀頃には、10種類ほどに増加したが、19世紀末になり、現在のように甘味, 塩味, 酸味, 苦味の4種を基本味と考えるようになった¹⁰⁶⁾。Henning⁴⁸⁾は、この4基本味を頂点とする味の四面体

を考え、それ以外の味は、この4基本味の組み合わせによってできるといっている。4基本味説には異論もあるが¹¹³⁾、McBurney⁷⁷⁾は交叉順応法(ある基本味に順応させた被験者が他の基本味にもそのまま引き続いて順応しているかどうかを調べる)などの実験を行い、ヒトには上記の4基本味が存在するという証拠が少なくとも11はあると述べている。SatoとBeidler¹¹²⁾は、ラットの味細胞に4基本味を別々に与えたときの電氣的応答を細胞に微小電極を刺入して記録し、各味質に対して応答の現れる確率を求めた。その上で、4基本味中の1対の組み合わせに対し、両方ともに応答する確率を求めると、それぞれの味質に対する応答確率の単純な積に一致したことから、各味質は独立した味であり、味細胞上の受容部位も相互に無関係に存在すると結論づけた。このように4つの味は独立した味質のようではある。しかし、そもそも基本味とは何か、また4つに限られるものなのかという点、未だに議論の有るところであって、近年では、グルタミン酸やイノシン酸で生じるうま味について、4基本味を組み合わせても作ることが出来ない独立した基本味として扱うべきであるとの考え方も見られる^{60,141,142)}。この総説では、多くの論文がそうであるように、便宜上4つの基本味を想定して、各味質ごとに情報変換機序

を見ることにし、最後にうま味の受容についても簡単に触れることにする。

味細胞における味の受容と情報変換

1. 概要

かつて味細胞はどの味も同じような機序で受容すると考えられていたようで、たとえばRenqvist(1919)は、味受容の最初の段階は、味細胞先端膜のリポタンパク質と味分子の相互作用であるといっている(Teeter and Brand, 1987より引用¹³⁹⁾)。しかし、味覚を生じさせる物質は Na^+ や H^+ のように単純なイオンから、タンパク質のような高分子にまでわたっており、それを受容する機序も多岐にわたることが分ってきた。

味細胞における味の受容には大別して2つの経路がある。1つは、味物質と味細胞膜に存在するイオンチャネルとの直接的相互作用、もう1つは、味細胞膜上の味受容体を介する機序である。いずれの経路で味を受容するにせよ、その後、一連の過程を経て、神経にインパルスという電気信号が生じるわけであるが、味細胞は第二次感覚細胞の一種であって、刺激を受け取る細胞は、これを中枢に伝える神経とは別の細胞である。したがって、情報はシナプスを通して神経に伝えなければならない。一般に、化学的シナプスにおいて

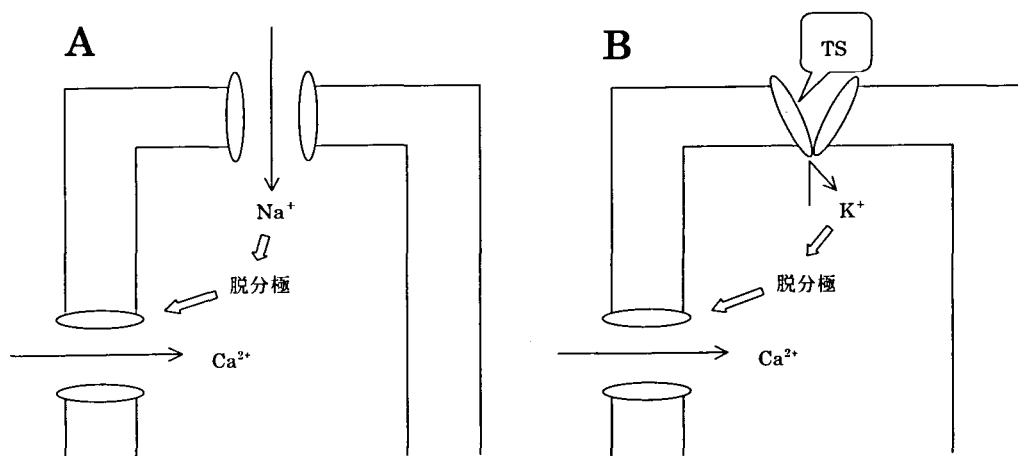


図1：味受容の基本的パターンその1（味物質と味細胞膜イオンチャネルとの直接的相互作用）。

- A) 正電荷を持つ味物質（図では Na^+ ）がイオンチャネルを通して味細胞内に流入すると、細胞は脱分極し、電位依存性の Ca^{2+} チャネルが開いて、細胞外から Ca^{2+} が流入する。細胞質 Ca^{2+} レベルの上昇はシナプスにおける神経伝達物質放出の引き金になる。
- B) 味物質(TS)が K^+ チャネルを不活性化(閉鎖)すると、細胞内 K^+ の流出が妨げられて、やはり細胞は脱分極し、A)と同様の機序で Ca^{2+} が流入する。

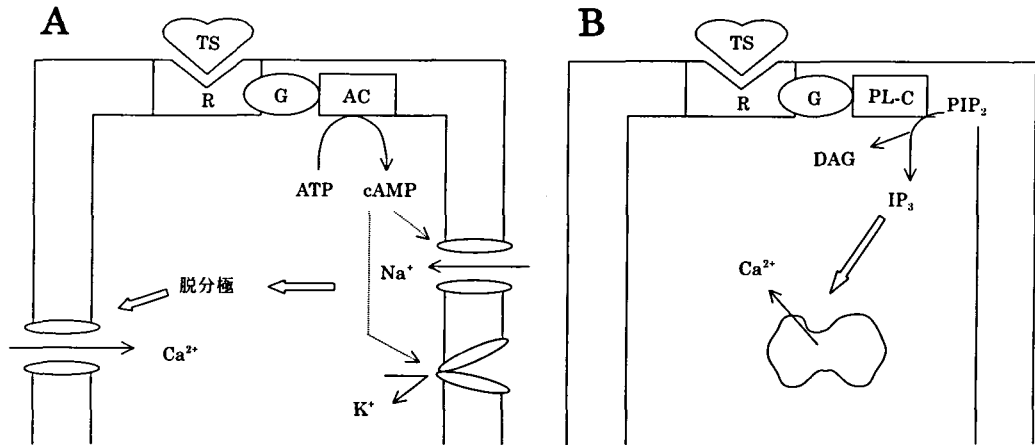


図2：味受容の基本的パターンその2（味物質が味細胞膜の味受容体に結合する場合）。

- A) 味物質 (TS) が味細胞膜の受容体 (R) に結合すると受容体の構造が変化し、これに共役している G タンパク質 (G) を介してアデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化する。アデニル酸シクラーゼは細胞内の ATP からサイクリックアデノシン 3', 5'-リン酸 (cAMP) を生成し、生成された cAMP は直接あるいはプロテインキナーゼ A を介して細胞膜のイオンチャンネルに作用する。(図では、側底膜の陽イオンチャンネルが開いて Na⁺ が流入しているところと、K⁺ チャンネルが閉じて細胞内 K⁺ の流出が妨げられているところを同時に示してある。) 細胞は脱分極し、電位依存性 Ca²⁺ チャンネルを通して Ca²⁺ が流入する。
- B) 味物質 (TS) が味細胞膜の受容体 (R) に結合して受容体の構造が変化すると、A) とは別の G タンパク質 (G) を介してホスホリパーゼ C (PL-C) が活性化される。この酵素は細胞膜のリン脂質であるホスファチジルイノシトール 4, 5-二リン酸 (PIP₂) を分解して、ジアシルグリセロール (DAG) とイノシトール 1, 4, 5-三リン酸 (IP₃) を生成する。IP₃ は細胞内 Ca²⁺ 貯蔵部位 (小胞体など) に作用して Ca²⁺ を放出させるので、細胞の脱分極なしに細胞質 Ca²⁺ 濃度が上昇する。

は、Ca²⁺ に依存した神経伝達物質の放出が行われることが知られている⁹⁾。細胞質内の遊離 (free) の Ca²⁺ は通常 0.1 μM と極めて低い濃度に保たれているが、この濃度が増加することが伝達物質放出の引き金となる。細胞質の遊離 Ca²⁺ を増加させるために、味細胞では 2 つの経路が独立して働いていることが分ってきた。1 つは細胞外からの Ca²⁺ 流入であり、もう 1 つは細胞内 Ca²⁺ 貯蔵部位からの Ca²⁺ 放出である。

味物質がイオンチャンネルに直接作用する場合は、それ自身正に荷電した味物質がイオンチャンネルを通して細胞内に流入するか (図 1 A)、あるいは味物質が味細胞膜の K⁺ チャンネルを不活性化して (閉鎖して)、細胞内に豊富にある K⁺ の流出を妨げるか (図 1 B) の 2 つの方法がある。いずれの場合も、細胞内は正電荷が増えて脱分極し、その結果、細胞膜にある電位依存性の Ca²⁺ チャンネルが開いて、細胞外から多量の Ca²⁺ が流

入する。

一方、味物質が味細胞膜の受容体に結合すると、受容体の構造が変化する。受容体の構造変化は、多くの場合、これと共役している G タンパク質 (後述) を介して細胞膜にある酵素を活性化し、セカンドメッセンジャーを生成させる。セカンドメッセンジャーとは、細胞外情報物質 (ここでは味物質) が細胞膜に存在する受容体と結合することによって、細胞内で新たに生成される別種の情報物質のことで、味細胞ではサイクリックアデノシン 3', 5'-リン酸 (cAMP) を始めとする環状ヌクレオチド類や、イノシトール 1, 4, 5-三リン酸 (IP₃) などが働いていることが分ってきた。細胞膜にある酵素、たとえばアデニル酸シクラーゼが活性化されるとこの酵素の働きにより、細胞内の ATP から cAMP が生成される (図 2 A)。生成された cAMP は直接あるいはプロテインキナーゼを介して味細胞の先端膜または

側底膜にあるイオンチャネルを開くか、もしくは閉じる(チャネルにより異なる)。その結果、細胞が脱分極し、上記のように細胞外から Ca^{2+} が流入する。アデニル酸シクラーゼの代わりにホスホリパーゼ C が活性化されると、細胞膜にあるリン脂質より IP_3 が生成される(図 2 B)。このセカンドメッセンジャーは細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位に作用して、細胞質内に Ca^{2+} を放出させる。この経路では細胞の脱分極は不要である。

上記 2 つの味覚受容経路とは別に、両親媒性の味物質、例えばキニーネやサッカリンは細胞膜を透過出来るため、受容体を介さずに細胞内から G タンパク質を直接活性化したり、あるいは、情報変換経路で働く酵素を活性化する可能性も考えられる。実際、これらの物質は、味覚に関係すると考えられている G タンパク質を直接活性化することが *in vitro* の実験で示されている⁹¹⁾。

2. 味細胞の G タンパク質

生化学辞典を見ると、G タンパク質とは、GTP または GDP と特異的に結合し、結合した GTP を GDP に加水分解する酵素活性を持つタンパク質であって、その中でも特に細胞外情報物質が結合する細胞膜上の受容体と共役して、細胞内への信号伝達・増幅因子として働くファミリーと定義されている。G タンパク質には多くの種類(サブファミリー)が存在するが、味細胞でもいくつか異なる G タンパク質(厳密には、G タンパク質の α サブユニット)が見つかっている。アデニル酸シクラーゼ活性の促進と抑制に関与する G_s および G_i 、ホスホリパーゼ C の活性化に関与する G_q 、網膜に見られるトランスデューシン (G_t)、そして味細胞特有のガストデューシンなどである。

G タンパク質は α 、 β 、 γ と呼ばれる 3 種の異なるサブユニットから成る 3 量体であるが、 α サブユニットがそれぞれの G タンパク質に特有であるのに対し、 β と γ サブユニットは特異性が低く、複合体を形成して異なる α サブユニットと結合できる。そこで、既知の α サブユニットの保存配列をもとにオリゴヌクレオチドのプライマーが作成され、これらのプライマーを鋳型として、味覚受容組織(味蕾を含む舌組織)に存在する G タンパク質のクローニングが行われた^{78,79)}。その結果、8 つの α サブユニットが見つ

かった。このうち 5 つは他の組織にも見られるものであったが、2 つはこれまで網膜特有のものと考えられていた桿体および錐体細胞の α -トランスデューシンであった。残る 1 つはそれまで知られていなかったサブユニットで、すべての味覚乳頭(有郭、葉状および茸状乳頭)の味蕾に存在し、しかも、他の組織では見られないものだった。そのため、このサブユニットは味覚受容組織特有の G タンパク質として、 α -ガストデューシン (α -gustducin, ラテン語の *gustus* は味覚の意)と名付けられた。

α -ガストデューシンはそのアミノ酸配列が α -トランスデューシンに極めて類似(80%一致)^{78,79)}しているだけでなく、機能的にもトランスデューシンと同じ作用を示す⁸⁰⁾。このことから、トランスデューシンによる視覚情報変換に類似した味覚情報変換機序があるものと想定されている。視覚では、光量子が光受容体を活性化し、活性化された光受容体は共役しているトランスデューシンを介して環状ヌクレオチド依存性ホスホジエステラーゼを活性化する。ホスホジエステラーゼは視細胞のサイクリックグアノシン 3', 5'-リン酸 (cGMP) を減少させるので、cGMP 作動性イオンチャネルが閉鎖して、この場合は細胞が過分極状態になる。ガストデューシンが味細胞でこれと全く同じ作用をすると考えられているわけではないが、哺乳動物の味覚乳頭には cAMP 依存性ホスホジエステラーゼ (cAMP を減少させる) が存在することは以前から知られており^{3,15,72,97)}、ラット味細胞からは 2 種類の cAMP 依存性ホスホジエステラーゼがクローニングされている⁷⁹⁾。ウシの有郭乳頭ではトランスデューシンによって活性化されるホスホジエステラーゼが見つかっている¹¹⁰⁾。また、環状ヌクレオチド作動性イオンチャネルに関しては、ラットの舌上皮より、cAMP および cGMP によって開口されるイオンチャネルがクローニングされ、このチャネルが味蕾の味孔付近に局在しているのが免疫組織化学的に確かめられた⁸³⁾。味細胞における同様のイオンチャネルの存在はパッチクランプ法(細胞膜にガラス管微小電極を密着させてイオンチャネルを流れる電流を記録する)を用いた電気生理学実験からも示唆されている^{50,130)}。これらのイオンチャネルやホスホジエステラーゼの存在

は、ガストデューシン（およびトランスデューシン）の存在と併せて、視覚と同様な情報変換機序が味細胞でも働いていることを示唆するものである。後述するように、ガストデューシンは苦味や甘味の情報変換に関与しているらしい。カエルの味細胞では cAMP や cGMP で抑制されるタイプのイオンチャネルが見つまっているが⁸⁷⁾、哺乳動物ではこのチャネルの存在はまだ明らかではない。

α -ガストデューシンの味細胞内での局在性は、免疫組織化学的方法を用いて調べられた。Boughter ら¹⁶⁾はラットおよびハムスター味細胞の細胞質全体に認められたと報告し、Tabata ら¹³¹⁾は、電顕上ではラット味細胞の、細胞先端部ではなく、細胞質フィラメントに認められたと述べている。ヒトの味細胞では、細胞先端部の形質膜に見られる場合と、細胞質全体に見られる場合の二通りがあったと報告されている¹³²⁾。これらの局在性が何を意味するのかは、今後の課題である。

α -ガストデューシンは、当初、味細胞特有の G タンパク質と思われたが、最近、胃腸上皮の表面に散在する brush cell と呼ばれる細胞にも存在することが分った⁵³⁾。おもしろいことに、この細胞は味細胞に似た形態をしている。胃腸に化学感覚が存在することはこれまで信じていたが、詳しいことは明らかにされていない。口腔も胃腸も同じ消化管であり、共通の化学感覚情報変換機序があっても不思議ではなく、 α -ガストデューシンの発見は、胃腸における化学感覚について、細胞・分子レベルでの解明の糸口となるかも知れない。

3. 塩味の情報変換

塩味はアルカリ塩によって起こる味であるが、純粋な塩味を示すのは食塩 (NaCl) だけで、他の塩類は多少とも異なる味を伴う。塩味の受容は、塩味物質とイオンチャネルとの直接的相互作用によると考えられており、受容体の存在は確認されていない。

塩味は、利尿薬として知られるアミロライド (3, 5-diamino-N-(aminoiminomethyl)-6-chloropyrazine carboxamide) で抑制されるが、この物質は受動性 Na⁺チャネルを介する上皮の Na⁺輸送を抑制することが知られている^{11, 37)}。こ

のことから、塩味受容過程の1つとして、アミロライド感受性 Na⁺チャネルを通して Na⁺ (あるいは他の陽イオン) が味細胞に流入する経路が考えられる。

カエルの皮膚や腎臓のアミロライド感受性 Na⁺チャネルは Na⁺ と Li⁺ に選択性を持ち、K⁺ など他のアルカリ金属イオンは通さない³⁷⁾。Schiffmann ら¹¹⁵⁾は、ヒトの NaCl や LiCl による塩味はアミロライドで減少するのに KCl の味は抑制されないことから、Na⁺ および Li⁺ がアミロライド感受性 Na⁺チャネルを通して味細胞内に入ることにより、これらの塩味が引き起こされると考えた。アミロライドによる塩味応答の抑制は、このほか、ラット^{9, 19, 28, 31, 33, 43, 45, 46, 93, 115, 116, 146)}、マウス⁹⁵⁾、ハムスター^{39, 41, 49)}、アレチネズミ¹¹⁴⁾、イヌ^{29, 80, 92)}、サル⁴⁷⁾などの哺乳動物、さらにはカエル^{7, 8, 146)}でも報告されている。実験方法も多岐にわたり、単離した味細胞や味細胞膜の薄片を用いたパッチクランプ法による実験^{7, 8, 31, 41)}から、味蕾^{9, 39)}、舌上皮^{29, 45)}、味神経^{19, 28, 29, 33, 46, 47, 49, 80, 92, 93, 95, 114, 146)}、味覚中枢^{43, 115, 116)}など、異なるレベルでの電気生理学的実験、さらにはヒトを被験者とした精神物理学的実験¹¹⁵⁾などにより確かめられている。なかでも、パッチクランプ法による実験は、味細胞膜にアミロライド感受性 Na⁺チャネルが存在することを直接示したものである。また、アミロライド感受性 Na⁺チャネルは味蕾組織からクローニングされてもいる^{73, 74)}。

味細胞膜のアミロライド感受性 Na⁺チャネルは、ラットなどげっ歯類では、Na⁺ に対する選択性が高く、K⁺ はあまり通さないが^{31, 41)}、イヌでは K⁺ による味覚もアミロライドで抑制されることから^{80, 92)}、K⁺ も通すと思われる。哺乳動物ではないが、カエルでも同様に、NaCl と KCl による味覚がアミロライドで抑制される¹⁴⁶⁾。Stewart ら¹²⁵⁾は、このことについて、肉食動物 (カエルも) は日常的に Na⁺ が不足することはなく、食物中に Na⁺ も K⁺ も多量に含まれているための順応ではないかとしているが、肉食哺乳動物についてはイヌを除いて実験が行われておらず、まだ推測の段階である。

以上のように、塩味受容の1つの機序として、味細胞先端膜に存在すると思われるアミロライド感受性 Na⁺チャネルを通して、細胞外から陽イ

オンが流入し、味細胞が脱分極する経路が考えられている。興味深いことに、アミロライド感受性 Na^+ チャンネルを透過する Na^+ 流は、アルドステロンやバソプレッシンのようなホルモンで増加することが知られており³⁷⁾、味細胞のチャンネルでも同様の効果が確かめられている⁴¹⁾。食塩欠乏食を与えたラットは NaCl に対する味覚閾値が低下するが²³⁾、この原因は唾液中の Na^+ レベルが低下したため²³⁾ だけではなく、体内の Na^+ 欠乏によるホルモンの変化と、それに伴うアミロライド感受性 Na^+ チャンネルの変化（チャンネル数や開口確率の変化）も関係しているかも知れない。

NaCl による味覚は全てアミロライドで抑制されるわけではないので、ほかの塩味情報変換経路も存在すると考えられる。Doolin と Gilbertson³¹⁾ は、ラットの味覚乳頭においてアミロライド感受性 Na^+ チャンネルの見られる割合を調べ、茸状乳頭では 3 分の 2 の味細胞に認められたが、葉状乳頭では 3 分の 1 であり、有郭乳頭では 1 つも認められなかったといっている。これは、ラットの舌に NaCl を与えたとき、鼓索神経から記録した応答はかなりの部分がアミロライドで抑制されるのに³³⁾、舌咽神経から記録した応答は抑制されない³⁴⁾ という報告とよく一致しており、 NaCl の味を舌の前部では主としてアミロライド感受性 Na^+ チャンネルを介して、舌後部ではそれ以外の機序によって感じていることがうかがわれる。また、鼓索神経を切ると、ラットは NaCl と KCl を区別できなくなるという実験²¹⁾ も、ラットのアミロライド感受性 Na^+ チャンネルが Na^+ 選択的であること^{31, 41)} を考えれば、舌の部位による塩味受容機序の違いをうかがわせるものである。

アミロライド感受性 Na^+ チャンネルを介さない塩味の情報変換機序として、味細胞側底膜の Na^+ チャンネルからの Na^+ 流入が考えられている。ラットの鼓索神経から記録される種々の Na 塩に対する味覚応答を調べると、応答のアミロライド非感受性成分の大きさは陰イオンの大きさに関係するという^{32, 33, 14)}。すなわち、陰イオンの水和半径が小さいほどアミロライド添加後に残った応答成分は大きい。また NaCl に対する鼓索神経応答には比較的大きなアミロライド非感受性成分が認められるのに対し、有機酸の Na 塩に対する応答はアミロライドで完全に除くことができる。このこと

は、次のように説明された。味蕾内の細胞は味孔付近で互いに *tight junction* によって固く結合しているが、 Na^+ や Cl^- のような小さなイオンはこの *tight junction* を透過して味細胞の側底部に到達できる。味細胞側底膜にはおそらく先端膜のアミロライド感受性 Na^+ チャンネルとは別の塩味感受部位（別の Na^+ チャンネル）があって、*tight junction* を透過した Na^+ はこのチャンネルから細胞内に流入する。これに対し、大きな陰イオンは *tight junction* を通過できないため、それに伴う Na^+ の側底部への移動も困難になり（陽イオンは通常陰イオンと一緒に移動する）、 Na^+ はもっぱら細胞先端部のアミロライド感受性チャンネルから細胞内に流入する。Bradley¹⁸⁾ は、 NaCl その他の Na 塩をラットに血管環流したところ、鼓索神経から味覚応答を記録することができ、さらに舌にも塩を与えるると応答が増大したと述べているが、これも、味細胞先端部と側底部に別の塩味受容経路があることを示すものである。

味細胞側底部の Na^+ チャンネルの性質についてはまだよく分っていないが、味細胞先端部と同様、アミロライド感受性チャンネルである可能性がある。ウシ腎臓のアミロライド感受性 Na^+ チャンネルに対する抗体を用いて味細胞の免疫反応を調べると、ラットの茸状乳頭²⁶⁾、イヌの有郭乳頭¹⁷⁾ とともに、先端部と側底部が陽性だったという。舌前部の上皮を用いた *in vitro* での電気生理学的実験からも、側底膜にアミロライド感受性 Na^+ チャンネルが存在することが示唆されている⁸¹⁾。ただし、有郭乳頭の味細胞については、パッチクランプ法による実験でアミロライド感受性 Na^+ 電流が見られないので³⁹⁾、チャンネルは活動状態にないのかも知れない。しかし、たとえ側底膜に活動状態にあるアミロライド感受性 Na^+ チャンネルがあったとしても、アミロライドは *tight junction* に遮られて側底部には到達できないであろうから⁸¹⁾、このチャンネルには作用できず、したがって、ここから流入した Na^+ による味細胞の脱分極とそれに続く味神経の興奮はアミロライド非感受性の Na^+ 応答として記録されることになる。

NaCl に対する味覚応答について、アミロライド感受性成分と非感受性成分が関与する割合は動物種によっても異なっている。アレチネズミの場合、鼓索神経から記録された NaCl 応答は大部分

アミロライドで抑制されるが¹¹⁴⁾、マウスではアミロライド感受性成分と非感受性成分との依存度が系統種によっても異なり、ある系統のマウスは鼓索神経応答に両成分の関与が認められるのに、別の系統では非感受性成分しか見られない⁹⁵⁾。ラットでは茸状乳頭、葉状乳頭、口蓋における Na^+ 輸送はある程度アミロライドで抑制されるが、有郭乳頭では抑制が見られない¹²⁾。すなわち、ラットの有郭乳頭にはアミロライド感受性 Na^+ チャンネルが存在しないか、あったとしても活動状態にない。これに対し、ハムスターでは、有郭乳頭を含めてすべての味覚受容領域でアミロライドによる Na^+ 輸送の抑制が見られたという⁴²⁾。イヌでは、先に述べたように、げっ歯類とは異なる性質のアミロライド感受性チャンネルが見られる^{80, 92)}。ヒトの場合、精神物理学の実験によれば、 Na 塩の味覚受容にはアミロライド非感受性成分の果たす役割がかなり大きいと思われる^{101, 120)}。さらに、同じ鼓索神経の中でも、神経線維によってアミロライド感受性型と非感受性型が見られるという^{51, 93)}。つまり、神経線維によって、さらにはその神経線維に情報を送る味細胞によって異なる塩味受容機序を使い分けていることも考えられる。

これまで Na 塩（および Li 塩）による塩味について述べてきたが、 KCl なども苦味とともに塩味を持っている。 K 塩が引き起こす味覚については、興味深い実験がある。ラットの舌に KCl 溶液を与えると、鼓索神経から味覚応答が記録されるが、この応答は安息香酸カリウムと一緒に与えると減少したという⁸²⁾。すなわち、この実験は、 Na 塩による味覚のアミロライド非感受性成分と同じく、 K 塩の味覚応答が陰イオンの大きさに左右されることを示しており、 K 塩の味覚受容部位が味細胞の側底部にあることを示唆している。Yeら¹⁴⁵⁾も、 KCl と K-gluconate に対するラット鼓索神経応答の比較などから同様の結論を導いている。イヌでは、 K^+ に対する鼓索神経からの味覚応答が、 Na^+ と同様、アミロライドで抑制されるので^{80, 92)}、味細胞先端部のアミロライド感受性 Na^+ チャンネルを介する情報変換もあると思われる。mudpuppy（サンショウウオの一種）⁶⁴⁾やカエル³⁶⁾では、味細胞先端膜に K^+ チャンネルが集中しているが、哺乳動物では確認されていない。KimとMistretta⁶¹⁾は、 K^+ チャンネルの阻害剤

として知られる4-アミノピリジンがラット鼓索神経から記録される K 塩の応答を減少させたといっている。このことから、 K 塩の受容に関する K^+ チャンネルが味細胞先端部の膜に存在している可能性はあるが、Yeら¹⁴⁵⁾は同様の実験で4-アミノピリジンを含む K^+ チャンネル阻害剤が効かなかったといっている。この考えを否定している。

4. 酸味の情報変換

酸味は基本的には H^+ によって引き起こされる味である。味物質が単純なイオンである割には、その受容機序、とくに哺乳動物のそれについてはまだよく解明されていないが、塩味の場合と同様、味物質（ H^+ ）と味細胞膜のイオンチャンネルとの直接的相互作用によると思われる。

この味の受容機序の1つとして、 H^+ が、塩味物質のように、アミロライド感受性 Na^+ チャンネルを通して味細胞内に流入する経路が想定されている。パッチクランプ法によりハムスター茸状乳頭の単一味細胞を流れる電流を記録すると、 NaCl にも酸にも感受性を示す細胞では、 Na^+ による内向き電流も H^+ による内向き電流もともにアミロライドで抑制される^{39, 41)}。すなわち、 Na^+ も H^+ もアミロライド感受性 Na^+ チャンネルを通して味細胞内に入る。また、ハムスターは pH 2.4のクエン酸の味を嫌うが、この嫌悪行動はアミロライドで抑制される³⁸⁾。これらの実験は、ハムスターの酸味情報変換が、少なくとも一部は塩味と同じ機序によることを示唆している。しかし、この経路だけでは、酸味と塩味との区別ができなくなってしまうので、当然、他の酸味受容機序もあるはずである。たとえば、アミロライドはクエン酸刺激によってハムスター味細胞に生じる活動電流を抑制するが^{39, 41)}、 HCl に対する鼓索神経応答はほんの少ししか抑制しない^{49, 51)}。また、ハムスターの舌前部に味刺激を与え、味覚受容の一次中枢として知られる延髄孤束核からその影響を記録すると、 NaCl に最もよく応答するニューロンの塩味および酸味応答は、味刺激にアミロライドを添加すると抑制されるのに、酸（ HCl ）に最もよく応答するニューロンでは抑えられなかった¹⁷⁾。これらのことは、酸の種類によって、あるいは味細胞によって情報変換機序が別であることをうかがわせる。ヒトでは、 NaCl や LiCl の塩味に伴う酸味はアミロライドで抑制されるが、クエン酸

の酸味は抑制されないとの報告があり¹⁰²⁾、やはり複数の酸味情報変換経路があることが予想される。もう1つの情報変換経路として、DeSimoneら²⁷⁾はラットのHClに対する味覚がアミロライドで抑制されないのは、H⁺がtight junctionを透過して味細胞側底部の受容部位に到達するためと考えている。ラットではハムスターと異なり、クエン酸による嫌悪行動もアミロライドで抑制されず⁴⁰⁾、アミロライド感受性Na⁺チャンネルは酸味受容経路としてはほとんど働いていないと思われる。

酸味の情報変換機序はmudpuppyでよく研究されており、この場合、おもな受容機序は、味細胞先端膜に局在している電位依存性K⁺チャンネルのH⁺による閉鎖であると考えられている^{64,65)}。このチャンネルは通常開いているが、閉鎖されると、細胞内からのK⁺流出が妨げられて、細胞は脱分極する。塩味の項で触れたように、哺乳動物ではK⁺チャンネルの味細胞先端膜における局在性は証明されておらず、同様の機序が存在するかどうかも不明である。カエルの味細胞先端膜には、H⁺によって開口される陽イオンチャンネルが存在し、酸味受容に関わっているという^{85,100)}。これについても哺乳動物では確認されていないが、最近、ラットの脳からH⁺によって開く陽イオンチャンネルがクローニングされており¹³⁹⁾、酸味受容との関係においても注目される。クローニングされたこのチャンネルはアミロライド感受性Na⁺チャンネルと同じファミリーに属するという。

5. 苦味の情報変換

苦味物質は、キニーネ、カフェインなどの植物性アルカロイドを始めとして、薬理的活性の強いものが多く、生体にとってしばしば有害である。そのため、ほとんどの動物が苦味を基本味の中で最も低濃度で感知し、これを避けようとする。ヒトは成人では、低濃度の苦味を嗜好の対象として味わうことがあるが、新生児はこの味を嫌う¹²⁴⁾。

苦味を呈する物質はK⁺のような親水性の小イオンから、キニーネのように疎水性の比較的大きな分子まで、その構造が多岐にわたっており、それを反映して、苦味の情報変換過程も複数の経路が報告されている。

キニーネは代表的な苦味物質として昔から味覚

の実験に用いられてきた。この物質は味細胞を脱分極させるが、その際、細胞膜のコンダクタンス(抵抗の逆数で、電流の通しやすさを表わす)は減少する¹⁰³⁾。すなわち、細胞膜にあるK⁺チャンネルが閉鎖されて、細胞内からのK⁺流出が抑制され脱分極が起こると考えられる。キニーネは比較的大きな分子であるため、イオンチャンネルに直接作用するのではなく、味細胞膜にある受容体に結合することによって情報変換が行われると考えられている。したがって、たとえば苦味受容体と共役するGタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、これによって生成されたcAMPがプロテインキナーゼAを介してK⁺チャンネルを細胞内から閉鎖させるという経路などが考えられる¹¹¹⁾。キニーネはまた、マウス茸状乳頭のIP₃を増加させるとの報告もあり⁸⁴⁾、次に紹介するデナトニウムと同様、IP₃系の情報変換機序を利用している可能性もある。さらにまた、前述したように細胞膜を透過して、味細胞内から直接あるいは間接的に(Gタンパク質の活性化などを介して⁸¹⁾)K⁺チャンネルに作用している可能性もある。甘味物質であるサッカリンもキニーネと同様、親水基と疎水基を持つ両親媒性分子であり、細胞膜を透過することができる。両親媒性分子が細胞膜を透過するにはある程度時間がかかるから、サッカリンをなめたときに、少し苦い後味が感じられるのは、このような機序による味覚かも知れない。

キニーネと並んで、最近味覚の実験によく用いられている苦味物質にデナトニウムがある。この物質はキニーネと異なり、細胞膜を透過せず、K⁺チャンネルに影響を与えない¹⁾。Akabasら¹⁾は、ラット味細胞にCa²⁺感受性の蛍光色素fura-2を与えて、細胞内Ca²⁺量の変化が分かるようにしておき、デナトニウムで刺激した。すると、刺激直後にいくつかの細胞で細胞質内Ca²⁺が増加するのが認められた。その際、細胞外液のCa²⁺を除いても同様の結果が得られたので、このCa²⁺増加は、細胞外Ca²⁺の流入によるものではなく、細胞内Ca²⁺貯蔵部位からの放出によるものであることが分った。その後、デナトニウムはラット^{12,55)}やマウス^{122,123)}の味覚乳頭試料のIP₃生成を高めることや、IP₃受容体がラット味蕾先端部に存在すること⁵⁹⁾、ラット味蕾先端部にある

小胞体が Ca^{2+} を取り込み、この Ca^{2+} は IP_3 によって放出されること⁵⁵⁾などが示され、苦味情報変換の1つの経路が分ってきた。すなわち、味細胞先端の受容体に苦味物質が結合すると、Gタンパク質を介してホスホリパーゼCを活性化し、細胞膜のホスファチジルイノシトール4, 5-二リン酸を分解してセカンドメッセンジャーである IP_3 を生成する。 IP_3 は細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位（味細胞先端部の小胞体）から Ca^{2+} を放出させ、細胞質の Ca^{2+} レベルを上昇させる。その結果、細胞末端から伝達物質が放出されて、味神経にインパルスが発生するというものである。この過程では細胞の脱分極は必要ない。この情報変換経路は、ストリキニン、スクロースオクタセテート、カフェインなどの苦味刺激の場合も働いているらしい^{122, 123)}。ただし、遺伝的にデナトニウムの味には応答するがスクロースアセテートには応答しない系統種のマウスが存在し、このマウスの有郭および葉状乳頭試料の IP_3 レベルはデナトニウムを与えると上昇するが、スクロースアセテートでは変化しない¹²³⁾。したがって、それぞれの苦味物質が結合する受容体自身は異なっていると思われる。

（両苦味物質に感受性を示すマウスの味覚乳頭試料では、両物質とも IP_3 レベルを上昇させる。）

アデニル酸シクラーゼやホスホリパーゼCと共役しているものとは別タイプのGタンパク質も、苦味（および甘味）受容に関与しているらしい。Wongら¹⁴⁰⁾は、味細胞特有のGタンパク質である α -ガストデューシン⁷⁸⁾の遺伝子を欠いたノックアウトマウスを作り、このマウスの味覚刺激に対する応答を行動学的および電気生理学的に調べた。その結果、ノックアウトマウスの塩味と酸味に対する応答性は普通のマウスと変わらなかったが、苦味（デナトニウム、キニーネ）と甘味（蔗糖および人工甘味料 SC 45647）に対する感受性が失われていることが分った。この実験に関連して、Boughterら¹⁶⁾が味蕾における α -ガストデューシン陽性細胞の割合を調べたところ、興味深い結果が得られた。ハムスターの茸状乳頭はラットのそれと比べて甘味感受性が高いが、茸状乳頭味蕾中のガストデューシン陽性細胞の割合も、ハムスターの方がラットの2倍以上高かった。さらに、ラットだけについてみても、苦味感受性が高い有郭および葉状乳頭味蕾中のガスト

デューシン陽性細胞の割合は茸状乳頭味蕾の3倍も高かった。これらの実験は、哺乳動物における苦味および甘味の情報変換過程に α -ガストデューシンが何らかの関わりを持っていることを示している。

α -ガストデューシンはアミノ酸配列^{78, 79)}や作用⁵⁴⁾が視覚情報変換に関係する α -トランスデューシンによく似ており、また、 α -トランスデューシン自身も味細胞に存在する^{78, 79, 110)}。このことから、視覚の場合に似た苦味あるいは甘味情報変換経路が想定されている。すなわち、 α -ガストデューシン（または α -トランスデューシン）は、味細胞に存在する cAMP 依存性ホスホジエステラーゼ^{3, 15, 72, 79, 97)}を活性化して、細胞内の cAMP レベルを低下させると考えられる。ただし、このことが味覚情報変換にどうつながっているのかはまだよく分っていない。cAMP レベルの低下は、これら環状ヌクレオチドによって開かれるタイプのイオンチャネル^{50, 83, 130)}を閉じさせるかも知れないし、カエルの味細胞に見られるような環状ヌクレオチドで抑制されるタイプのイオンチャネル⁶⁷⁾（ただし哺乳動物では未確認）を開くかも知れない。これらのイオンチャネルとの関わりを含め、ガストデューシンの味覚情報変換における役割の詳細な解明はこれからである。ある種の細胞では、cAMP 系とイノシトールリン酸系の2つの情報変換系が相互に抑制し合っていると思われる⁷⁶⁾。すなわち、cAMP によって活性化されたプロテインキナーゼAはホスホリパーゼCを抑制して IP_3 生成を減少させ、また、イノシトールリン酸系の方は、ホスホリパーゼCの活性化に関係するGタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMP 生成を減少させる。Lindemann⁷⁵⁾は、もしこのような相互抑制が味細胞でも行われているならば、ガストデューシン欠如マウスではホスホジエステラーゼ活性が低いため細胞内の通常の cAMP レベルが高く、 IP_3 生成が抑えられて苦味刺激に応答できないのではないかといっている。ガストデューシン欠如マウスでも高濃度の苦味は忌避し、高濃度の甘味には嗜好を示すので¹⁴⁰⁾、他のGタンパク質もこれらの味覚情報変換に関与していると考えられる。

苦味情報変換過程には、cGMP を介する経路

もあるかも知れない。Rosenzweigら¹⁰⁷⁾は、カフェインやテオフィリンが味覚受容組織のcGMPレベルを増加させるのを見て、これら苦味物質がホスホジエステラーゼを直接抑制してcGMPを増加させ、環状ヌクレオチド依存性の陽イオンチャネルを開くような情報変換系を想定した。味蕾細胞先端部にはcGMP産生酵素であるグアニル酸シクラーゼ活性が見られ⁹⁾、また、上記2つの物質を含む苦味物質が味覚乳頭のホスホジエステラーゼを抑制することも報告されている⁶⁹⁾。これらのことを考えると可能性のある経路である。

キニーネやデナトニウムに比べて低分子のKCl, MgCl₂, CaCl₂などの塩類も、なめると多少の苦味が感じられる。mudpuppyの味細胞では細胞先端部にK⁺チャネルが集中しており⁶⁴⁾、Ca²⁺などの2価陽イオンはこのチャネルを抑制することにより、またK⁺はこのチャネルから細胞内に流入することによって、脱分極を起こすと思われるが¹⁴⁾、哺乳動物の味細胞ではそのようなK⁺チャネルの局在は確認されていない。哺乳動物のKCl味覚受容では、塩味の情報変換の項でも述べたように、味細胞先端部のチャネルよりは側底部に存在する受容部位の方が重要な役割を担っているかも知れない。

6. 甘味の情報変換

ヒトは生まれながらに甘い味を好む。新生児は苦味に対しては不快の表情を、甘味に対しては快い表情を示し¹²⁴⁾、水よりも糖溶液を好む³⁰⁾。糖はわれわれにとって大切なエネルギー源であり、甘味がしばしばこの物質の所在を教えてくれる。このため、天然の甘味物質である蔗糖に対して多くの動物が感受性を示す⁵⁷⁾。おもしろいことに、純粹の肉食動物であるネコは蔗糖感受性が低い¹⁰⁵⁾。

甘味は多くの糖を始め、サッカリン、アミノ酸のような糖以外の物質によっても生じる。これらは比較的大きな分子であるが、甘味物質の中にはさらに大きなペプチドやタンパク質まで含まれ^{2,70)}、いずれの分子も味細胞膜を透過できないと考えられることから、甘味については早くから特別な受容体の存在が想定されていた。Hiji⁵²⁾はラットやヒトの舌にタンパク質分解酵素を作用させると、4基本味のうち、甘味だけが抑制されるのを見て、甘味に対しては特別な受容タンパク質

が存在すると考えた。DastoliとPrice²⁵⁾やCagan²⁰⁾はウシの味蕾から蔗糖などの甘味物質に結合するタンパク質を抽出しようと試みたが、甘味物質のタンパク質に対する親和性が低く、受容タンパク質の単離にまでは至らなかった。甘味タンパク質(タウマチンやモネリン)に結合性を示すタンパク質の抽出も行われているが¹⁰⁴⁾、これらのタンパク質が受容体のものかどうかは分らない。

受容体自身の同定はまだであるが、受容体に続く甘味情報変換過程については、いくつかの経路が明らかになってきた。そのうち、最初に解明されたのは、セカンドメッセンジャーとしてcAMPなどの環状ヌクレオチドを利用する経路である。

TonosakiとFunakoshi¹³⁹⁾はマウスの味細胞にcAMPまたはcGMPを注入すると、味細胞に蔗糖溶液を与えたときと同じような脱分極が生じることを見出し、蔗糖刺激が味細胞の環状ヌクレオチド濃度を上昇させて甘味応答を引き起こすと考えた。さらに彼らは、この脱分極と同時に細胞膜の抵抗が上昇しており、同様の現象がK⁺チャネルのプロッカーとして知られるテトラエチルアンモニウム¹⁴⁰⁾の注入によっても見られたことから、環状ヌクレオチドが味細胞のK⁺チャネルを閉鎖させると考えた。甘味物質および環状ヌクレオチド(cAMPまたはcGMP)によるK⁺チャネルの閉鎖とそれに続く細胞の脱分極は、ラット¹⁰⁾やハムスター²⁴⁾の茸状乳頭味細胞でも確認されており、この場合は甘味物質としてサッカリンが使用されている。(ただし、ハムスターではサッカリン感受性味細胞のすべてに環状ヌクレオチドの効果が認められたが²⁴⁾、ラットの場合は40%の細胞に見られただけなので、他の情報変換系も存在している可能性がある¹⁰⁾。)甘味物質と環状ヌクレオチドの効果は交叉順応(一方に順応させておくと他方にも応答しなくなる)が見られたから²⁴⁾、両者は同一の経路に作用すると考えられる。環状ヌクレオチドが直接K⁺チャネルを閉鎖するのか、あるいはプロテインキナーゼを活性化してK⁺チャネルをリン酸化させ不活性状態にするのかは分らないが、カエルの味細胞では後者であることが示されている^{6,36)}。甘味の情報変換に環状ヌクレオチドが関与していることは、電気生理学実験と前後して行われた生化学実験によっても示された。

Striemら^{71,128,129)}は、ラット舌上皮から得られた

膜試料に蔗糖を与えると、GTPの存在下でアデニル酸シクラーゼ活性が上昇することを見出した。同様の現象はブタやウシの有郭乳頭試料でも見られた⁹⁰。また、ラット有郭乳頭味細胞のいくつかは、蔗糖刺激に対して細胞質のCa²⁺濃度を増加させたが、これには細胞外Ca²⁺の存在が必要だった¹²。以上の電気生理学および生化学実験の結果を統合すると、次のような情報変換経路が浮かんでくる。すなわち、甘味物質が味細胞の受容体に結合すると、GsタイプのGタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを活性化させcAMPが生成される。cAMPは、おそらくプロテインキナーゼAを活性化させて味細胞の側底膜にあるK⁺チャネルをリン酸化し、閉鎖状態にする。K⁺は細胞外に出て行くことができなくなるので細胞は脱分極状態になり、その結果、電位依存性Ca²⁺チャネルが開いて細胞外からCa²⁺が流入し、シナプス部より伝達物質が放出される、という過程である。ブタやウシの茸状乳頭試料では蔗糖によるアデニル酸シクラーゼ活性の上昇が見られなかったが、Naimら⁹⁰は、これらの乳頭に含まれる味蕾の数が少ないためではないかと説明している。またMiwaら⁸⁴は、マウス味細胞を蔗糖で刺激するとcAMPよりcGMPの方が増加したので、甘味情報変換に関係する環状ヌクレオチドはcAMPよりはむしろcGMPではないかといっている。

サッカリンによる甘味刺激に対して、ラットの茸状乳頭が存在する舌先端部上皮のアデニル酸シクラーゼ活性は上昇したが¹²⁹、有郭乳頭試料では活性上昇が見られなかった^{12,127}。Striemら¹²⁷は、ラット有郭乳頭味細胞のサッカリンに対する応答（電気生理学的に味覚応答が得られる^{89,90}）は、cAMPを介さない情報変換系によるものかも知れないといっている。これに関連してBernhardtら¹²は、ラット有郭乳頭味蕾をサッカリンやSC 45647（グアニジン化合物の甘味剤）とともにインキュベーションすると、味細胞内のIP₃量および細胞質のCa²⁺量が急激に増加するのを見ている。Ca²⁺の増加は、EGTAで細胞外のCa²⁺を除去しておいても起こった。すなわち、この場合は苦味の情報変換でも触れたように、サッカリンやSC 45647が甘味受容体に結合することにより、この受容体に共役するGqタイプのGタンパク

質を介してホスホリパーゼCが活性化され、生成されたIP₃が細胞内Ca²⁺貯蔵部位からCa²⁺を放出させたと考えられる。さらに、同じ味細胞において、蔗糖もまた細胞質Ca²⁺を増加させたが、IP₃生成はほんの僅かだけだった¹²。この場合は細胞外のCa²⁺が必要であり、Ca²⁺は外から流入したものと考えられる。また、アデニル酸シクラーゼの賦活剤であるフォルスコリンを与えても細胞質Ca²⁺の増加が認められ、やはり細胞外Ca²⁺に依存していた。したがって、同一の味細胞が最終的にすべての甘味物質に細胞質Ca²⁺の増加という形で応答するものの、蔗糖に対してはcAMPを介して細胞外からCa²⁺を流入させ、サッカリンとSC 45647に対してはIP₃を介して細胞内貯蔵部位からCa²⁺を放出させるという、2つの異なる機序を利用していることになる。興味深いことに、これら甘味刺激によって細胞質Ca²⁺が増加した味細胞に、苦味物質のデナトニウムを作用させてもCa²⁺増加は起こらず、逆に、デナトニウムによって細胞質Ca²⁺が増加する味細胞に対しては甘味物質は効果を示さなかった。すなわち、味細胞はサッカリン、SC 45647、デナトニウムのいずれに対してもIP₃を介する情報変換経路により細胞質Ca²⁺を増加させるが（デナトニウムの作用については、苦味の情報変換の項を参照）、甘味と苦味は別の味細胞が受容しており、受容体が異なると思われる。

環状ヌクレオチドやIP₃を介するほかにも、さらに別の甘味情報変換系の存在が推測されている。それは、塩味受容経路の1つでもあるアミロライド感受性陽イオンチャネルを利用する経路である。単離したイヌの舌粘膜にグルコース、フルクトース、蔗糖などを与えると、糖溶液の濃度に依存して粘膜を横切る内向き電流が流れ、この電流はアミロライドで一部または完全に抑制される^{29,80,118,119}。この電流はNa⁺の流入によるものであるが、小腸で見られるような、グルコースとの共輸送系に関係するものではない^{80,118}。さらに、アミロライドはこれらの糖に対する味覚応答（鼓索神経から記録）も一部抑制する⁸⁰。これらの実験は、イヌの甘味受容機序の1つとして、糖が直接あるいは間接的に味細胞のNa⁺チャネルを開いて細胞外のNa⁺を流入させ、細胞を脱分極させる経路があり、チャネルの1つはアミロライド

感受性 Na^+ チャンネルであることを示唆している。イヌの蔗糖に対する鼓索神経応答が NaCl によって影響される (50-100 mM で増強, 200 mM では抑制) という実験⁶⁸⁾も、この経路の存在を支持するものである。イヌほどではないが、ウサギでもこの情報変換系が働いている可能性がある¹¹⁹⁾。また、ヒトでもアミロライドは糖を始め、さまざまな甘味物質に対する味覚強度を減少させることから¹¹⁵⁾、同様な甘味情報変換系が存在するかも知れない。汁粉に食塩を少し加えると甘味が増すなど、日常生活の中でもこのことに関係のありそうな現象は多く見られる。ラット¹⁹⁾、マウス¹³⁶⁾、ハムスター⁴⁹⁾、アレチネズミ⁵⁶⁾では甘味応答がアミロライドで抑制されないことから、これらのげっ歯類には、アミロライド感受性 Na^+ チャンネル経路の甘味情報変換系はないらしい。逆に、イヌの舌上皮では糖刺激が cAMP や cGMP の影響を受けなかったから¹¹⁸⁾、イヌの甘味情報変換には、ラットなどで見られるような環状ヌクレオチドを介する経路は働いていないのかも知れない。苦味の情報変換の項で述べたように、 α -ガストデューシンも甘味情報変換に何らかの関与をしていると思われる (詳しくは苦味の項参照)。この G タンパク質を持たないノックアウトマウスでは苦味とともに甘味に対する感受性が低下しており¹⁴⁰⁾、甘味感受性の低いラット茸状乳頭味蕾ではこのタンパク質を持っている細胞が少ない¹⁶⁾。ただし、苦味の項でも触れたが、この G タンパク質と甘味受容との関係は間接的なものであるかも知れない。すなわち、 α -ガストデューシン欠如マウスでは味細胞のホスホジエステラーゼ活性が低く、通常の cAMP レベルが高いため、この環状ヌクレオチドの上昇に依存する甘味応答は現れない可能性がある。さらに、Lindemann⁷⁵⁾も指摘しているように、cAMP 系とイノシトールリン酸系の相互抑制⁷⁶⁾を仮定すれば、高レベルの cAMP は IP_3 生成を抑えるので、結局 IP_3 上昇に依存する甘味情報変換系も働かなくなるであろう。最後に、これも苦味の項で述べたことであるが、サッカリンなどの両親媒性分子は受容体に結合せずに味細胞膜を透過して、細胞内の G タンパク質など情報変換に関わる部分に直接作用する可能性もある。

7. うま味の情報変換

うま味は、アミノ酸であるグルタミン酸 (昆布のうま味) やヌクレオチドである 5'-イノシン酸 (かつお節のうま味)、5'-グアニル酸 (椎茸のうま味) などによって生じる味覚で、これらの物質はナトリウム塩の形で化学調味料としても用いられている。この味は、ヒト¹⁴²⁾やマウス⁹⁴⁾ではこれまで述べてきた 4 基本味と区別される独特な味として感じられるようであるが、ハムスター¹⁴³⁾は NaCl と区別できないようである。また、うま味に感受性の高い部位もヒト¹⁴²⁾やマウス⁹⁴⁾は舌後部であるのに対し、ハムスター¹⁴³⁾は舌前部というように違いが見られる。

アミノ酸による味覚はこれに敏感な魚類でよく研究されている。たとえば、ナマズはある種のアミノ酸を 0.01 μM 以下の濃度で感じるといわれ²¹⁾、これらのアミノ酸に対する高親和性と特異性を利用して受容体の性質が調べられてきた。L-アルギニンと L-アラニンでは結合する受容体も味覚情報変換機序も異なり、前者は受容体と結合することによって非選択性の陽イオンチャンネルを直接活性化するのに対し¹³⁴⁾、後者は cAMP または IP_3 などのセカンドメッセンジャーを介して情報変換が行われるらしい⁵⁸⁾。哺乳動物におけるアミノ酸あるいはうま味の情報変換機序の詳細な解明はこれからであるが、最近、味蕾特有の代謝型グルタミン酸受容体 (G タンパク質と共役して情報を伝達するグルタミン酸受容体で中枢神経系に多く見られる) がラットで見つかった²²⁾。mRNA レベルで比べると、この受容体 (mGluR4) は成熟ラットより離乳期以前のラットの方が多い²²⁾。これは、マウスのグルタミン酸に対する味覚感受性が成獣より離乳期以前の方が高いという報告⁹⁶⁾に合致するもので、mGluR4が、グルタミン酸によるうま味の受容体として働いていることを示唆している。さらに、ラットの有郭および葉状乳頭味細胞を用いた電気生理学実験 (パッチクランプ法) から、グルタミン酸は受容体 (おそらく mGluR4) に結合することにより味細胞の非選択性陽イオンチャンネルを閉鎖することも分った¹³⁾。ただし、この場合は陽イオンの流入が妨げられるため、4 基本味の場合とは異なり、細胞は過分極になる (網膜の光受容細胞に似ている)。同じ味蕾で、上記とは逆にグルタミン酸で陽イオ

ンチャンネルが開かれて脱分極する味細胞も僅かながら見つかっており¹³⁾、これら陽イオンチャンネルの開閉がうま味の情報変換にどう関わっているかの解明はこれからである。

ヌクレオチドによるうま味の解明もこれからであるが、味細胞が直接これらの物質を受容する以外に、グルタミン酸によって生じる味覚を増強することにより、間接的に食物のおいしさに関わっている可能性もある。5'-グアニル酸はグルタミン酸に対するマウスの味覚応答を増強し²⁴⁾、ウシ有乳乳頭上皮試料へのグルタミン酸の結合を数倍も増加するという¹³⁷⁾。Yamaguchi¹⁴¹⁾は、5'-イノシン酸のうま味はそれ自体の味ではなく、唾液中のグルタミン酸の味を増強することによるものではないかといっている。

8. 味細胞の神経伝達物質

概要の項でも述べたように、味細胞で起こるさまざまな情報変換系により、最終的にはシナプスから味神経に伝達物質が放出されるが、この伝達物質自体はまだ同定されていない。カテコールアミン、アセチルコリン、ペプチド (VIP, コレシストキニン)、セロトニンなどが候補物質としてあげられているが、いずれも伝達物質としての決定的な証拠が得られていない⁸⁸⁾。両棲類の mudpuppy の味蕾には、皮膚の機械的受容器であるメルケル細胞によく似た構造をもつ基底細胞が存在し、味細胞および味神経の両者とシナプスを形成して、味覚の情報変換に何らかの関わり (味細胞に対する統合系またはフィードバック系として、あるいは味細胞と味神経の間の中間伝達系としてなど) を持つと考えられている²⁶⁾。Nagai⁸⁸⁾は、このメルケル様基底細胞がセロトニンを高親和性に取り込み、細胞を脱分極させると放出することを示して、セロトニンが味覚受容における神経伝達物質あるいは神経調節物質 (neuromodulator) として働いているのではないかといっている。このメルケル様基底細胞は哺乳動物の味蕾には見られないが、マウス¹³⁸⁾、ウサギ³⁵⁾、サル³⁵⁾の味蕾のⅢ型細胞にセロトニンが存在することが免疫組織化学により確認されており、哺乳動物でもセロトニンが味覚伝達に何らかの役割を果たしている可能性が高い。ただし、細胞内での局在については、Fujimoto³⁵⁾が前シナプスの近くに認められたと報告しているのに対

し、内田¹³⁸⁾は、免疫活性は細胞質全体に認められ、前シナプス部でとくに強いということはないと述べている。

おわりに

自然科学の世界では、多くのことが解明されれば、さまざまな現象も、少数のすっきりした系に集約されてくるといわれる。しかし、物理学の世界はともかく、近年の生物学上の発見を見ていると、分れば分るほど複雑になっていくような感がある。良くいえば生命現象の巧緻さに感嘆させられるのであるが、反面、その研究に携わるものとしては途方に暮れてしまう。味覚の情報変換機序も、多くの現象が1つに集約されるどころか、1つの現象でも多くの系が複雑に関わっていることが分ってきた。最近よく言われることであるが、味覚の情報変換には他の感覚器で見られるほとんどの機序が網羅されているといってもよい。同じ化学感覚である嗅覚はもとより、 α -ガストデューシンの発見は物理感覚である視覚との共通機序までも導いてしまった。しかし、これは逆に言えば、味覚という1つの現象がさまざまな機序を用いているというより、生物の感覚というさまざまな現象が、いくつか限られた共通の機序をそれぞれに適した形にして用いているともいえる。味覚の場合は、刺激となる物質がH⁺のように単純なイオンからタンパク質のような巨大分子まで複雑多岐にわたるため、それを処理する機序も複数にわたる必要があるであろう。味覚というのは末梢レベルにおいては本来1つの感覚ではなく、口腔内のさまざまな部位におけるさまざまな化学感覚が、中枢へ上るにしたがって味覚という感覚に統合されたものなのかも知れない。

味細胞は、その1つ1つが異なる複数の味質に応答することが以前から知られている¹¹¹⁾。そのため、末梢から中枢に至るまでの過程で味質の識別が行われるのかが、長い間、多くの研究者の関心事であった。この点に関して、今日なお明確な結論が得られているとはいえないが、最近の研究は、個々の味細胞がかなり个性的であることを示している。たとえば、Cummings²⁴⁾が調べた237個のハムスター茸状乳頭味細胞のうち、サッカリンや環状ヌクレオチドに反応してK⁺チャンネルを閉じたのは12.5%だけであり、Bernhardt¹²⁾は、

ラット有郭乳頭味細胞について、同じIP₃系による情報変換機序を利用していてもサッカリンとデナトニウムでは別の細胞が受容するといっている。また、Zvimanら¹⁴⁷⁾は、ナマズの味細胞にL-アルギニンを与えたところ、119個の細胞中15個で細胞質の遊離Ca²⁺濃度が増加したが、6個では却って減少したと報告している。細胞質Ca²⁺レベルの低下は、その味細胞が興奮しにくくなるということで、一見奇妙な現象であるが、これは味細胞にしばしば見られる自発性興奮を抑えて、興奮している細胞の信号雑音比 (signal-noise ratio) を高め、低濃度の味刺激に対して味覚受容系全体としての感度を上げるといった点からは都合がよい。このように、個々の味細胞が味刺激に対してその個性に応じた応答を發揮し、それが中枢を上るにつれて意味のある情報に集約されていくのではないかと考えられる。味細胞と味神経線維、中枢との間の連絡も当然ランダムなものではなく、BoughterとSmith¹⁷⁾が味覚の第一次中枢である延髄孤束核ニューロンで調べているように、情報処理上、意味のある単位で上位に収束していくはずである。

文 献

- 1) Akabas MH, Dodd J and Al-Awqati Q (1988) A bitter substance induces a rise in intracellular calcium in a subpopulation of rat taste cells. *Science* **242** : 1047—50.
- 2) 有吉安男 (1981) 甘味物質。味覚の科学 (佐藤昌康編), 171—84, 朝倉書店, 東京。
- 3) Asanuma N and Nomura H (1982) Histochemical localization of adenylate cyclase and phosphodiesterase activities in the foliate papillae of the rabbit. II. Electron microscopic observations. *Chem Senses* **7** : 1—9.
- 4) Asanuma N and Nomura H (1995) Cytochemical localization of guanylyl cyclase activity in rabbit taste bud cells. *Chem Senses* **20** : 231—7.
- 5) Auerbach AA (1972) Transmitter release at chemical synapses. In: *Structure and Function of Synapses* (ed. Pappas GD and Purpura DP), pp. 137—59, Raven Press, New York.
- 6) Avenet P, Hofmann F and Lindemann B (1988) Transduction in taste receptor cells requires cAMP-dependent protein kinase. *Nature* **331** : 351—4.
- 7) Avenet P and Lindemann B (1988) Amiloride-blockable sodium currents in isolated taste receptor cells. *J Membr Biol* **105** : 245—55.
- 8) Avenet P and Lindemann B (1990) Fluctuation analysis of amiloride-blockable currents in membrane patches excised from salt-taste receptor cells. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* **1** : 383—91.
- 9) Avenet P and Lindemann B (1991) Noninvasive recording of receptor cell action potentials and sustained currents from single taste buds maintained in the tongue: the response to mucosal NaCl and amiloride. *J Membr Biol* **124** : 33—41.
- 10) Béhé P, DeSimone JA, Avenet P and Lindemann B (1990) Membrane currents in taste cells of the rat fungiform papilla. Evidence for two types of Ca currents and inhibition of K currents by saccharin. *J Gen Physiol* **96** : 1061—84.
- 11) Benos DJ (1982) Amiloride: a molecular probe of sodium transport in tissues and cells. *Am J Physiol* **242** : C 131—C 145.
- 12) Bernhardt SJ, Naim M, Zehavi U and Lindemann B (1996) Changes in IP₃ and cytosolic Ca²⁺ in response to sugars and non-sugar sweeteners in transduction of sweet taste in the rat. *J Physiol* **490** : 325—36.
- 13) Bigiani A, Delay RJ, Chaudhari N, Kinnamon SC and Roper SD (1997) Responses to glutamate in rat taste cells. *J Neurophysiol* **77** : 3048—59.
- 14) Bigiani AR and Roper SD (1991) Mediation of responses to calcium in taste cells by modulation of a potassium conductance. *Science* **252** : 126—8.
- 15) Borisy FF, Hwang PN, Ronnett GV and Snyder SH (1993) High-affinity cAMP phosphodiesterase and adenosine localized in sensory organs. *Brain Res* **610** : 199—207.
- 16) Boughter JD Jr, Pumplin DW, Yu C, Christy RC and Smith DV (1997) Differential expression of α -gustducin in taste bud populations of the rat and hamster. *J Neurosci* **17** : 2852—8.
- 17) Boughter JD Jr and Smith DV (1998) Amiloride blocks acid responses in NaCl-best gustatory neurons of the hamster solitary nucleus. *J Neurophysiol* **80** : 1362—72.
- 18) Bradley RM (1973) Electrophysiological investigations of intravascular taste using perfused rat tongue. *Am J Physiol* **224** : 300—4.
- 19) Brand JG, Teeter JH and Silver WL (1985) In-

- hibition by amiloride of chorda tympani responses evoked by monovalent salts. *Brain Res* **334** : 207—14.
- 20) Cagan RH (1971) Biochemical studies of taste sensation. I. Binding of ¹⁴C-labeled sugars to bovine taste papillae. *Biochim Biophys Acta* **252** : 199—206.
 - 21) Caprio J, Brand JG, Teeter JH, Valentincic T, Kalinoski DL, Kohbara J, Kumazawa T and Wegert S (1993) The taste system of the channel catfish : from biophysics to behavior. *Trends Neurosci* **16** : 192—7.
 - 22) Chaudhari N, Yang H, Lamp C, Delay E, Cartford C, Than T and Roper S (1996) The taste of monosodium glutamate : membrane receptors in taste buds. *J Neurosci* **16** : 3817—26.
 - 23) Contreras RJ (1989) Gustatory mechanisms of a specific appetite. In : *Neural Mechanisms in Taste* (ed. Cagan RH), pp. 119—45, CRC Press, Boca Raton, FL.
 - 24) Cummings TA, Daniels C and Kinnamon SC (1996) Sweet taste transduction in hamster : sweeteners and cyclic nucleotides depolarize taste cells by reducing a K⁺ current. *J Neurophysiol* **75** : 1256—63.
 - 25) Dastoli FR and Price S (1966) Sweet-sensitive protein from bovine taste buds : isolation and assay. *Science* **154** : 905—7.
 - 26) Delay RJ and Roper SD (1988) Ultrastructure of taste cells and synapses in the mudpuppy *Necturus maculosus*. *J Comp Neurol* **277** : 268—80.
 - 27) DeSimone JA, Callahan EM and Heck GL (1995) Chorda tympani taste response of rat to hydrochloric acid subject to voltage-clamped lingual receptive field. *Am J Physiol* **268** : C 1295—C 1300.
 - 28) DeSimone JA and Ferrell F (1985) Analysis of amiloride inhibition of chorda tympani taste response of rat to NaCl. *Am J Physiol* **249** : R 52—R 61.
 - 29) DeSimone JA, Heck GL, Mierson S and DeSimone SK (1984) The active ion transport properties of canine lingual epithelia in vitro. Implications for gustatory transduction. *J Gen Physiol* **83** : 633—56.
 - 30) Desor JA, Maller O and Turner RE (1973) Taste in acceptance of sugars by human infants. *J Comp Physiol Psychol* **84** : 496—501.
 - 31) Doolin RE and Gilbertson TA (1996) Distribution and characterization of functional amiloride-sensitive sodium channels in rat tongue. *J Gen Physiol* **107** : 545—54.
 - 32) Elliott EJ and Simon SA (1990) The anion in salt taste : a possible role for paracellular pathways. *Brain Res* **535** : 9—17.
 - 33) Formaker BK and Hill DL (1988) An analysis of residual NaCl taste response after amiloride. *Am J Physiol* **255** : R 1002—R 1007.
 - 34) Formaker BK and Hill DL (1991) Lack of amiloride sensitivity in SHR and WKY glossopharyngeal taste responses to NaCl. *Physiol Behav* **50** : 765—9.
 - 35) Fujimoto S, Ueda H and Kagawa H (1987) Immunocytochemistry on the localization of 5-hydroxytryptamine in monkey and rabbit taste buds. *Acta Anat* **128** : 80—3.
 - 36) Fujiyama R, Miyamoto T and Sato T (1994) Differential distribution of two Ca²⁺-dependent and -independent K⁺ channels throughout receptive and basolateral membranes of bullfrog taste cells. *Pflügers Arch* **429** : 285—90.
 - 37) Garty H and Benos DJ (1988) Characteristics and regulatory mechanisms of the amiloride-blockable Na⁺ channel. *Physiol Rev* **68** : 309—73.
 - 38) Gilbertson DM and Gilbertson TA (1994) Amiloride reduces the aversiveness of acids in preference tests. *Physiol Behav* **56** : 649—54.
 - 39) Gilbertson TA, Avenet P, Kinnamon SC and Roper SD (1992) Proton currents through amiloride-sensitive Na channels in hamster taste cells. Role in acid transduction. *J Gen Physiol* **100** : 803—24.
 - 40) Gilbertson TA and Kinnamon SC (1996) Making sense of chemicals. *Chem Biol* **3** : 233—7.
 - 41) Gilbertson TA, Roper SD and Kinnamon SC (1993) Proton currents through amiloride-sensitive Na⁺ channels in isolated hamster taste cells : enhancement by vasopressin and cAMP. *Neuron* **10** : 931—42.
 - 42) Gilbertson TA and Zhang H (1998) Characterization of sodium transport in gustatory epithelia from the hamster and rat. *Chem Senses* **23** : 283—93.
 - 43) Giza BK and Scott TR (1991) The effect of amiloride on taste-evoked activity in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* **550** : 247—56.
 - 44) Harris DE, Gilbertson DM, Monroe WT, Kinnamon SC and Gilbertson TA (1994) Contribution of amiloride-sensitive pathways to acid transduction in rats. *Chem Senses* **19** : 481—2.
 - 45) Heck GL, Mierson S and DeSimone JA (1984)

- Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science* **223** : 403—5.
- 46) Heck GL, Persaud KC and DeSimone JA (1989) Direct measurement of translingual epithelial NaCl and KCl currents during the chorda tympani taste response. *Biophys J* **55** : 843—57.
- 47) Hellekant G, DuBois GE, Roberts TW and van der Well H (1988) On the gustatory effect of amiloride in the monkey (*Macaca mulatta*). *Chem Senses* **13** : 89—93.
- 48) Henning H (1916) Die Qualitätenreihe des Geschmacks. *Z Psychol* **74** : 203—19.
- 49) Herness MS (1987) Effect of amiloride on bulk flow and iontophoretic taste stimuli in the hamster. *J Comp Physiol* **160 A** : 281—8.
- 50) Herness MS (1993) Cyclic-AMP increases a membrane conductance in rat taste cells. *Soc Neurosci Abstr* **19** : 1428.
- 51) Hettinger TP and Frank ME (1990) Specificity of amiloride inhibition of hamster taste responses. *Brain Res* **513** : 24—34.
- 52) Hiji Y (1975) Selective elimination of taste responses to sugars by proteolytic enzymes. *Nature* **256** : 427—9.
- 53) Höfer D, Püschel B and Drenckhahn D (1996) Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of α -gustducin. *Proc Natl Acad Sci USA* **93** : 6631—4.
- 54) Hoon MA, Northup JK, Margolskee RF and Ryba NJP (1995) Functional expression of the taste specific G-protein, α -gustducin. *Biochem J* **309** : 629—36.
- 55) Hwang PM, Verma A, Bredt DS and Snyder SH (1990) Localization of phosphatidylinositol signaling components in rat taste cells: role in bitter taste transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* **87** : 7395—9.
- 56) Jakinovich W Jr (1985) Stimulation of the gerbil's gustatory receptors by methyl glycopyranosides. *Chem Senses* **10** : 591—604.
- 57) Jakinovich W and Sugarman D (1989) Peripheral mechanisms of mammalian sweet taste. In: *Neural Mechanisms in Taste* (ed. Cagan RH), pp. 37—83, CRC Press, Boca Raton, FL.
- 58) Kalinoski DL, Huque T, LaMorte VJ and Brand JG (1989) Second-messenger events in taste. In: *Chemical Senses, Vol. 1. Receptor Events and Transduction in Taste and Olfaction* (ed. Brand JG, Teeter JH, Cagan RH and Kare MR), pp. 85—101, Marcel Dekker, New York.
- 59) Kanazawa H (1993) Fine structure of the canine taste bud with special reference to gustatory cell functions. *Arch Histol Cytol* **56** : 533—48.
- 60) Kawamura Y and Kare MR (editors) (1987) *Umami: A Basic Taste*, Marcel Dekker, New York.
- 61) Kim M and Mistretta CM (1993) 4-Aminopyridine reduces chorda tympani nerve taste responses to potassium and alkali salts in rat. *Brain Res* **612** : 96—103.
- 62) Kinnamon JC, Sherman TA and Roper SD (1988) Ultrastructure of mouse vallate taste buds: III. Patterns of synaptic connectivity. *J Comp Neurol* **270** : 1—10.
- 63) Kinnamon JC, Taylor BJ, Delay RJ and Roper SD (1985) Ultrastructure of mouse vallate taste buds. I. Taste cells and their associated synapses. *J Comp Neurol* **235** : 48—60.
- 64) Kinnamon SC, Dionne VE and Beam KG (1988) Apical localization of K⁺ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* **85** : 7023—7.
- 65) Kinnamon SC and Roper SD (1988) Evidence for a role of voltage-sensitive apical K⁺ channels in sour and salt taste transduction. *Chem Senses* **13** : 115—21.
- 66) 小橋基, 足立明 (1998) 喉頭の味溶液刺激による胃運動の抑制. *歯基礎誌* **40** (補冊) : 434.
- 67) Kolesnikov SS and Margolskee RF (1995) A cyclic-nucleotide-suppressible conductance activated by transducin in taste cells. *Nature* **376** : 85—8.
- 68) Kumazawa T and Kurihara K (1990) Large enhancement of canine taste responses to sugars by salts. *J Gen Physiol* **95** : 1007—18.
- 69) Kurihara K (1972) Inhibition of cyclic 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase in bovine taste papillae by bitter taste stimuli. *FEBS Lett* **27** : 279—81.
- 70) 栗原良枝, 蕪澤悟 (1997) 甘味タンパク質, 甘味誘導物質, 甘味抑制物質. *味覚の科学* (佐藤昌康, 小川尚編), 1—13, 朝倉書店, 東京.
- 71) Lancet D, Striemb BJ, Pace U, Zehavi U and Naim M (1987) Adenylate cyclase and GTP binding protein in rat sweet taste transduction. *Soc Neurosci Abstr* **13** : 361.
- 72) Law JS and Henkin RI (1982) Taste bud adenosine-3' 5'-monophosphate phosphodiesterase: activity, subcellular distribution and kinetic parameters. *Res Commun Chem Pathol Pharma-*

- col **38** : 439–52.
- 73) Li X-J, Blackshaw S and Snyder SH (1994) Expression and localization of amiloride-sensitive sodium channel indicate a role for non-taste cells in taste perception. *Proc Natl Acad Sci USA* **91** : 1814–8.
- 74) Li X-J, Xu R-H, Guggino WB and Snyder SH (1995) Alternatively spliced forms of the α subunit of the epithelial sodium channel : distinct sites for amiloride binding and channel pore. *Mol Pharmacol* **47** : 1133–40.
- 75) Lindemann B (1996) Chemoreception : tasting the sweet and the bitter. *Curr Biol* **6** : 1234–7.
- 76) Liu M and Simon MI (1996) Regulation by cAMP-dependent protein kinase of a G-protein-mediated phospholipase C. *Nature* **382** : 83–7.
- 77) McBurney DH (1974) Are there primary tastes for man? *Chem Senses Flav* **1** : 17–28.
- 78) McLaughlin SK, McKinnon PJ and Margolskee RF (1992) Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature* **357** : 563–9.
- 79) McLaughlin SK, McKinnon PJ, Spickofsky N, Danho W and Margolskee RF (1994) Molecular cloning of G proteins and phosphodiesterases from rat taste cells. *Physiol Behav* **56** : 1157–64.
- 80) Mierson S, DeSimone SK, Heck GL and DeSimon JA (1988) Sugar-activated ion transport in canine lingual epithelium. Implications for sugar taste transduction. *J Gen Physiol* **92** : 87–111.
- 81) Mierson S, Olson MM and Tietz AE (1996) Basolateral amiloride-sensitive Na^+ transport pathway in rat tongue epithelium. *J Neurophysiol* **76** : 1297–309.
- 82) Miller IJ Jr (1971) Peripheral interactions among single papilla inputs to gustatory nerve fibers. *J Gen Physiol* **57** : 1–25.
- 83) Misaka T, Kusakabe Y, Emori Y, Gono T, Arai S and Abe K (1997) Taste buds have a cyclic nucleotide-activated channel, CNGgust. *J Biol Chem* **272** : 22623–9.
- 84) Miwa K, Kanemura F and Tonosaki K (1997) Tastes activate different second messengers in taste cells. *J Vet Med Sci* **59** : 81–3.
- 85) Miyamoto T, Okada Y and Sato T (1988) Ionic basis of receptor potential of frog taste cells induced by acid stimuli. *J Physiol* **405** : 699–711.
- 86) Murray RG (1973) The ultrastructure of taste buds. In : *The Ultrastructure of Sensory Organs* (ed. Friedmann I), pp. 1–81, North-Holland Publishing, Amsterdam / London.
- 87) Murray RG (1986) The mammalian taste bud type III cell : a critical analysis. *J Ultrastruct Mol Struct Res* **95** : 175–88.
- 88) Nagai T, Kim D-J, Delay RJ and Roper SD (1996) Neuromodulation of transduction and signal processing in the end organs of taste. *Chem Senses* **21** : 353–65.
- 89) Naim M, Rogatka H, Yamamoto T and Zehavi U (1982) Taste responses to neohesperidin dihydrochalcone in rats and baboon monkeys. *Physiol Behav* **28** : 979–86.
- 90) Naim M, Ronen T, Striem BJ, Levinson M and Zehavi U (1991) Adenylate cyclase responses to sucrose stimulation in membranes of pig circumvallate taste papillae. *Comp Biochem Physiol* **100 B** : 455–8.
- 91) Naim M, Seifert R, Nürnberg B, Grünbaum L and Schultz G (1994) Some taste substances are direct activators of G-proteins. *Biochem J* **297** : 451–4.
- 92) Nakamura M and Kurihara K (1990) Non-specific inhibition by amiloride of canine chorda tympani nerve responses to various salts : do Na^+ -specific channels exist in canine taste receptor membranes? *Brain Res* **524** : 42–8.
- 93) Ninomiya Y and Funakoshi M (1988) Amiloride inhibition of responses of rat single chorda tympani fibers to chemical and electrical tongue stimulations. *Brain Res* **451** : 319–25.
- 94) Ninomiya Y and Funakoshi M (1989) Peripheral neural basis for behavioural discrimination between glutamate and the four basic taste substances in mice. *Comp Biochem Physiol* **92** : 371–6.
- 95) Ninomiya Y, Sako N and Funakoshi M (1989) Strain differences in amiloride inhibition of NaCl responses in mice, *Mus musculus*. *J Comp Physiol* **166 A** : 1–5.
- 96) Ninomiya Y, Tanimukai T, Yoshida S and Funakoshi M (1991) Gustatory neural responses in preweanling mice. *Physiol Behav* **49** : 913–8.
- 97) Nomura H (1978) Histochemical localization of adenylate cyclase and phosphodiesterase activities in the foliate papillae of the rabbit. I. Light microscopic observations. *Chem Senses Flav* **3** : 319–24.
- 98) 野村浩道 (1992) 味蕾における情報変換機序. *松本歯学* **18** : 237–43.

- 99) Ogawa H (1972) Taste response characteristics in the glossopharyngeal nerve of the rat. *Kumamoto Med J* **25** : 137—47.
- 100) Okada Y, Miyamoto T and Sato T (1994) Activation of a cation conductance by acetic acid in taste cells isolated from the bullfrog. *J Exp Biol* **187** : 19—32.
- 101) Ossebaard CA and Smith DV (1995) Effect of amiloride on the taste of NaCl, Na-gluconate and KCl in humans : implications for Na⁺ receptor mechanisms. *Chem Senses* **20** : 37—46.
- 102) Ossebaard CA and Smith DV (1996) Amiloride suppresses the sourness of NaCl and LiCl. *Physiol Behav* **60** : 1317—22.
- 103) Ozeki M (1971) Conductance change associated with receptor potentials of gustatory cells in rat. *J Gen Physiol* **58** : 688—99.
- 104) Persaud KC, Chiavacci L and Pelosi P (1988) Binding proteins for sweet compounds from gustatory papillae of the cow, pig and rat. *Biochim Biophys Acta* **967** : 65—75.
- 105) Pfaffmann C (1955) Gustatory nerve impulses in rat, cat and rabbit. *J Neurophysiol* **18** : 429—40.
- 106) Pfaffmann C, Bartoshuk LM and McBurney DH (1971) Taste psychophysics. In : *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 4, Pt. 2 (ed. Beidler LM), pp. 75—101, Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York.
- 107) Rosenzweig S, Dasso M, Yan W and Spielman AI (1998) A novel mechanism for bitter taste is mediated through cGMP. *Chem Senses* **23** : 549.
- 108) Royer SM and Kinnamon JC (1988) Ultrastructure of mouse foliate taste buds : synaptic and nonsynaptic interactions between taste cells and nerve fibers. *J Comp Neurol* **270** : 11—24.
- 109) Royer SM and Kinnamon JC (1991) HVEM serial-section analysis of rabbit foliate taste buds : I. Type III cells and their synapses. *J Comp Neurol* **306** : 49—72.
- 110) Ruiz-Avila L, McLaughlin SK, Wildman D, McKinnon PJ, Robichon A, Spickofsky N and Margolskee RF (1995) Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. *Nature* **376** : 80—5.
- 111) 佐藤俊英 (1997) 受容器における味刺激の交換。味覚の科学 (佐藤昌康, 小川尚編) 106—15, 朝倉書店, 東京。
- 112) Sato T and Beidler LM (1983) Dependence of gustatory neural response on depolarizing and hyperpolarizing receptor potentials of taste cells in the rat. *Comp Biochem Physiol* **75 A** : 131—7.
- 113) Schiffman SS and Erickson RP (1980) The issue of primary tastes versus a taste continuum. *Neurosci Biobehav Rev* **4** : 109—17.
- 114) Schiffman SS, Frey AE, Suggs MS, Cragoe EJ Jr and Erickson RP (1990) The effect of amiloride analogs on taste responses in gerbil. *Physiol Behav* **47** : 435—41.
- 115) Schiffman SS, Lockhead E and Maes FW (1983) Amiloride reduces the taste intensity of Na⁺ and Li⁺ salts and sweeteners. *Proc Natl Acad Sci USA* **80** : 6136—40.
- 116) Scott TR and Giza BK (1990) Coding channels in the taste system of the rat. *Science* **249** : 1585—7.
- 117) Simon SA, Holland VF, Benos DJ and Zampighi GA (1993) Transcellular and paracellular pathways in lingual epithelia and their influence in taste transduction. *Microsc Res Tech* **26** : 196—208.
- 118) Simon SA, Labarca P and Robb R (1989) Activation by saccharides of a cation-selective pathway on canine lingual epithelium. *Am J Physiol* **256** : R 394—R 402.
- 119) Simon SA, Robb R and Garvin JL (1986) Epithelial responses of rabbit tongues and their involvement in taste transduction. *Am J Physiol* **251** : R 598—R 608.
- 120) Smith DV and Ossebaard CA (1995) Amiloride suppression of the taste intensity of sodium chloride : evidence from direct magnitude scaling. *Physiol Behav* **57** : 773—7.
- 121) Spector AC and Grill HJ (1992) Salt taste discrimination after bilateral section of the chorda tympani or glossopharyngeal nerves. *Am J Physiol* **263** : R 169—R 176.
- 122) Spielman AI, Huque T, Nagai H, Whitney G and Brand JG (1994) Generation of inositol phosphates in bitter taste transduction. *Physiol Behav* **56** : 1149—55.
- 123) Spielman AI, Nagai H, Sunavala G, Dasso M, Breer H, Boekhoff I, Huque T, Whitney G and Brand JG (1996) Rapid kinetics of second messenger production in bitter taste. *Am J Physiol* **270** : C 926—C 931.
- 124) Steiner JE (1979) Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Adv Child Dev Behav* **13** : 257—95.

- 125) Stewart RE, DeSimone JA and Hill DL (1997) New perspectives in gustatory physiology: transduction, development, and plasticity. *Am J Physiol* **272**: C 1—C 26.
- 126) Stewart RE, Lasiter PS, Benos DJ and Hill DL (1995) Immunohistochemical correlates of peripheral gustatory sensitivity to sodium and amiloride. *Acta Anat* **153**: 310—9.
- 127) Striem BJ, Naim M and Lindemann B (1991) Generation of cyclic AMP in taste buds of the rat circumvallate papilla in response to sucrose. *Cell Physiol Biochem* **1**: 46—54.
- 128) Striem BJ, Pace U, Zehavi U, Naim M and Lancet D (1986) Is adenylate cyclase involved in sweet taste transduction? *Chem Senses* **11**: 669.
- 129) Striem BJ, Pace U, Zehavi U, Naim M and Lancet D (1989) Sweet tastants stimulate adenylate cyclase coupled to GTP-binding protein in rat tongue membranes. *Biochem J* **260**: 121—6.
- 130) 杉本久美子 (1996) マウス味蕾細胞に対する環状ヌクレオチドの作用. *味と匂誌* **3**: 384—6.
- 131) Tabata S, Crowley HH, Böttger B, Finger TE, Margolskee RF and Kinnamon JC (1995) Immunoelectron microscopical analysis of gustducin in taste cells. *Chem Senses* **20**: 788.
- 132) Takami S, Getchell TV, McLaughlin SK, Margolskee RF and Getchell ML (1994) Human taste cells express the G protein α -gustducin and neuron-specific enolase. *Mol Brain Res* **22**: 193—203.
- 133) Teeter JH and Brand JG (1987) Peripheral mechanisms of gustation: physiology and biochemistry. In: *Neurobiology of Taste and Smell* (ed. Finger TE and Silver WL), pp. 299—329, John Wiley & Sons, New York
- 134) Teeter JH, Brand JG and Kumazawa T (1990) A stimulus-activated conductance in isolated taste epithelial membranes. *Biophys J* **58**: 253—9.
- 135) Tonosaki K and Funakoshi M (1988) Cyclic nucleotides may mediate taste transduction. *Nature* **331**: 354—6.
- 136) Tonosaki K and Funakoshi M (1989) Amiloride does not block taste transduction in the mouse (Slc: ICR). *Comp Biochem Physiol* **94 A**: 659—61.
- 137) Torii K and Cagan RH (1980) Biochemical studies of taste sensation. IX. Enhancement of L-[³H] glutamate binding to bovine taste papillae by 5'-ribonucleotides. *Biochim Biophys Acta* **627**: 313—23.
- 138) 内田隆 (1985) マウス有郭乳頭味蕾のセロトニンの免疫組織化学. *歯基礎誌* **27**: 132—9.
- 139) Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C and Lazdunski M (1997) A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* **386**: 173—7.
- 140) Wong GT, Gannon KS and Margolskee RF (1996) Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature* **381**: 796—800.
- 141) Yamaguchi S (1991) Basic properties of umami and effects on humans. *Physiol Behav* **49**: 833—41.
- 142) 山口静子 (1997) うま味. *味覚の科学* (佐藤昌康, 小川尚編), 25—35, 朝倉書店, 東京.
- 143) Yamamoto T, Matsuo R, Kiyomitsu Y and Kitamura R (1988) Taste effects of 'umami' substances in hamsters as studied by electrophysiological and conditioned taste aversion techniques. *Brain Res* **451**: 147—62.
- 144) Ye Q, Heck GL and DeSimone JA (1991) The anion paradox in sodium taste reception: resolution by voltage-clamp studies. *Science* **254**: 724—6.
- 145) Ye Q, Heck GL and DeSimone JA (1994) Effects of voltage perturbation of the lingual receptive field on chorda tympani responses to Na⁺ and K⁺ salts in the rat: implications for gustatory transduction. *J Gen Physiol* **104**: 885—907.
- 146) Yoshii K, Kiyomoto Y and Kurihara K (1986) Taste receptor mechanism of salts in frog and rat. *Comp Biochem Physiol* **85 A**: 501—7.
- 147) Zviman MM, Restrepo D and Teeter JH (1996) Single taste stimuli elicit either increases or decreases in intracellular calcium in isolated catfish taste cells. *J Membr Biol* **149**: 81—8.