



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



RIKEN
Since 1917

NARO 農研機構



自然科学研究機構
分子科学研究所



東北大学



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY



PRESS RELEASE

平成29年5月23日
岡山大学
理化学研究所
農研機構
分子科学研究所
東北大学
大阪大学

味を感知する受容体のセンサー領域の立体構造を初めて解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）のニパワン・ヌアムケット特任助教（研究当時）、安井典久助教、山下敦子教授らと、理化学研究所、農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）、自然科学研究機構分子科学研究所、東北大学、大阪大学の共同研究グループは、口の中で味物質の感知を担う味覚受容体タンパク質について、受容体の主要部分である細胞外のセンサー領域が、味物質を結合している状態の構造を解明することに成功しました。五感を担うセンサータンパク質のうち、味覚の受容体の立体構造が明らかになったのは、これが初めてです。本研究成果は5月23日英国時間午前10時（日本時間午後6時）、英国の科学雑誌「*Nature Communications*」に掲載されます。

味覚受容では、食物に含まれるさまざまな化学物質を、限られた種類の受容体で認識します。このことから、味覚受容体は、特定の化学物質を厳密に見分けるセンサーではなく、比較的幅広い化学物質を認識できるセンサーであるという特徴があります。研究グループは、大型放射光施設 SPring-8 を用いて解析を行い、味覚受容体を持つ味物質結合ポケットの特徴ある構造が、多様な味物質の認識を可能にしていることを明らかにしました。

本研究成果は、味覚受容の最初の反応である、受容体と味物質との相互作用を原子レベルで初めて捉えたものであり、味覚の仕組みを理解する重要な一歩になるとともに、新しい味物質の開発などにもつながると期待されます。

<背景>

味覚は、私たちが口の中に持つセンサータンパク質の味覚受容体が、砂糖やアミノ酸など、食物に含まれる味を呈する化学物質（味物質）を感知することで始まります。これらの味覚感知のシステムは、ヒトを含めた脊椎動物では、共通したシステムが備えられています。例えば、甘味やうま味の感知は、T1r¹と呼ばれる受容体タンパク質が担っており、ヒトでは、砂糖などの甘味物質の感知は T1r2 と T1r3 のヘテロ二量体²⁾が、グルタミン酸などのうま味物質の感知は T1r1 と T1r3 のヘテロ二量体が担当します。T1r タンパク質は、味覚受容細胞膜上に存在しますが、味物質の感知は、主にその細胞外、つまり口腔内に露出した領域に存在するリガンド結合領域³⁾で行います。



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



RIKEN
Since 1917



農研機構



自然科学研究機構
分子科学研究所



東北大学



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY



PRESS RELEASE

食物中にはさまざまな化学物質が含まれており、私たちは比較的幅広い物質を味物質として感知しています。例えば、ヒトの甘味受容体 T1r2-T1r3 は、シヨ糖をはじめとする糖類や、糖とは異なる構造を持つ人工甘味料を感知しますし、マウスのうま味受容体 T1r1-T1r3 は、幅広いアミノ酸を感知できることが知られています。T1r の幅広い味物質認識は、私たちの体の中ではたらく他の受容体、例えば特定のホルモンや神経伝達物質だけを特異的に認識する受容体と比較すると、特徴的です。しかし、味物質のセンサー領域である T1r リガンド結合領域が、どのように味物質を認識しているのかは、これまで全くわかっていませんでした。

<業績>

味覚受容体は、タンパク質レベルでの解析が遅れていました。しかし、本研究グループはこれまでに、メダカの T1r2-T1r3 を使うことで、受容体リガンド結合領域の試料生産と解析に初めて成功しています（2016年5月10日、*Scientific Reports*）。

今回、さらに解析を進めたところ、この受容体のリガンド結合領域は、大きさや性質などが異なる幅広いアミノ酸を結合するという、T1r 受容体によく見られる多様な味物質認識を示すことがわかりました。そこで、さまざまなアミノ酸が結合した状態での T1r2-T1r3 リガンド結合領域ヘテロ二量体について、大型放射光施設 SPring-8 を利用して X 線結晶構造解析を行い、それぞれの立体構造を解明しました。私たちの五感のうち、味覚や嗅覚といった化学物質を「感じる」役目を果たす化学感覚受容体の立体構造は、これまで世界的にも解析に成功した例がなく、今回初めて明らかになりました。

その結果、T1r2 は大きな味物質結合ポケットを有しており、味物質であるアミノ酸に共通する部位は直接認識しつつ、アミノ酸ごとに異なる部位については水分子に覆われた状態のまま認識していることがわかりました。また、ポケット表面は、酸性・塩基性・中性など、さまざまな性質を持つ領域がモザイク状に存在しており、多様な性質を持つアミノ酸を結合できることがわかりました。受容体に結合する化学物質と受容体との関係は、よく「鍵と鍵穴」に例えられ、他の受容体では、結合する物質とサイズや性質がぴったり適合するようなポケットを有する例が多くみられます。これらと異なり、T1r2 の結合ポケットは、いろいろな「鍵」を受け入れることができるサイズと性質を備えており、このことが、味覚受容体が幅広い味物質を認識できる大きな理由となっていると考えられます。

今回の解析から、T1r3 にも味物質が結合するポケットがあり、実際に味物質が結合していることが判明しました。しかし、T1r3 のポケットは T1r2 と異なり、アミノ酸ごとに異なる部位との特徴的な相互作用が見られなかったことから、T1r3 は、味物質を見分けることには重要な役割を果たしていないことが推測されました。



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



RIKEN
Since 1917



農研機構



自然科学研究機構
分子科学研究所



東北大学



PRESS RELEASE

<見込まれる成果>

本研究成果は、味覚受容の最初の反応である、受容体と味物質との相互作用を原子レベルで初めて捉えたものであり、今後味覚受容の仕組みを詳しく理解する上での重要な一歩になります。また、同じく T1r タンパク質に分類されるヒトの甘味受容体やうま味受容体も、今回明らかになったメダカの受容体と似た構造をしていると考えられます。今回の構造をもとに、ヒトの受容体の立体構造モデルをより正確に予測することが可能になり、ヒトの味覚の理解や、新しい味物質の開発などに活用することが可能になります。

本研究は、日本学術振興会・最先端・次世代研究開発プログラム（課題番号 LS130）、文部科学省・ターゲットタンパク研究プログラム（課題番号 FEB2）、公益財団法人浦上食品・食文化振興財団、日本学術振興会・科学研究費補助金（課題番号 25891017）による研究助成と、日本医療研究開発機構・創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業、文部科学省・ナノテクノロジープラットフォーム事業による研究支援を受け、実施しました。

<論文情報等>

タイトル： Structural basis for perception of diverse chemical substances by T1r taste receptors

著者： Nipawan Nuemket, Norihisa Yasui, Yuko Kusakabe, Yukiyo Nomura, Nanako Atsumi, Shuji Akiyama, Eriko Nango, Yukinari Kato, Mika K. Kaneko, Junichi Takagi, Maiko Hosotani, Atsuko Yamashita

掲載誌： *Nature Communications*

DOI： 10.1038/NCOMMS15530

<用語説明>

1) T1r

味覚受容体タイプ 1 (Taste receptor type 1) と呼ばれるタンパク質で、ヒトでは T1r1, T1r2, T1r3 の 3 種類が存在し、それぞれ大きな細胞外領域、細胞膜に埋めこまれて存在する膜貫通領域、細胞の内側に露出した細胞内領域の各領域で構成されている。ヘテロ二量体を取ることで、甘味またはうま味の受容体として機能しており、生体において細胞外からの味物質の情報を細胞内に伝える役割を担っている。

2) ヘテロ二量体

異なる 2 種類のタンパク質が会合して（それぞれ 1 分子ずつが組になって）存在する状態。

3) リガンド結合領域

リガンドとは、一般的に、ある特定のタンパク質に特異的に結合する物質のことを指し、そのタンパク質分子中でリガンドが結合する領域のことをリガンド結合領域という。



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



RIKEN
Since 1917



農研機構



自然科学研究機構
分子科学研究所



東北大学



PRESS RELEASE

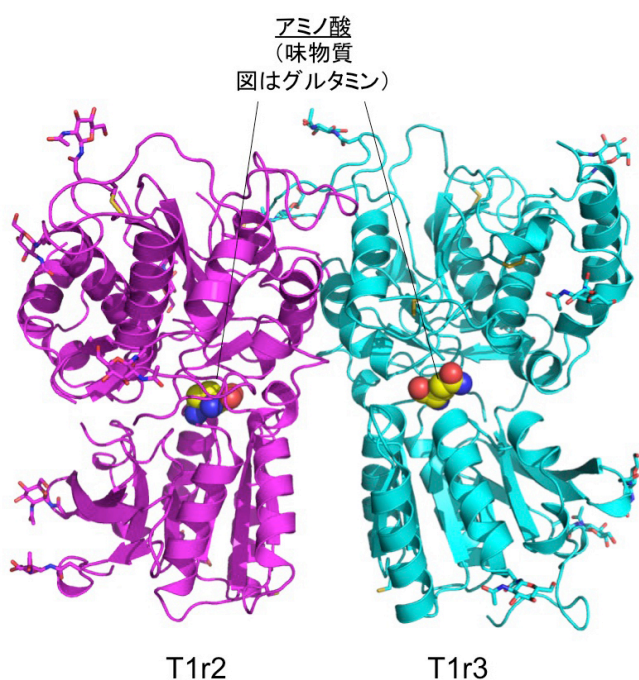


図1. 今回明らかになった味覚受容体T1r2-T1r3 リガンド結合領域ヘテロ二量体の立体構造.

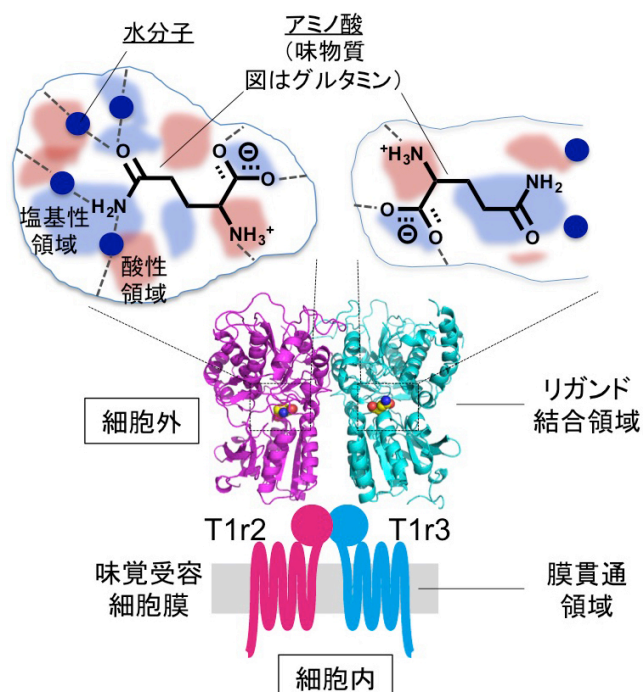


図2. 味覚受容体の全体構造および味物質結合ポケット(上部に図示)の模式図.

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (薬)
構造生物薬学 教授 山下 敦子
(電話番号) 086-251-7974
(FAX番号) 086-251-7974
(メール) a_yama@cc.okayama-u.ac.jp