
総 説

味覚系特殊イオンチャネルシナプス

樽 野 陽 幸*

京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学

Ion Channel Synapse of the Taste Bud

Akiyuki Taruno

Department of Molecular Cell Physiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

食えることは生きることである。ヒトを含む多くの哺乳類は、苦味・甘味・うま味・酸味・塩味の5つの基本味を受容することができ、我々の食行動は味覚情報により強く制御されている。口に含んだ食べ物に含有される化学物質が味蕾を構成する味細胞を刺激し、味細胞はその情報を求心性味神経を介して脳へと伝達し味覚を惹起する。このように、味蕾は口に含んだ食べ物の組成情報を提供する化学受容器として機能する。味細胞による呈味物質の認識および神経伝達に関して、科学技術の進歩とともに今日まで日進月歩の勢いで理解が進んできた。その中の一つとして、筆者を含む研究グループの研究によって甘味・苦味・うま味を受容するII型味細胞が他の神経系に見られない極めて特殊な神経伝達機構、すなわちシナプス様式をもつことが明らかとなってきた。我々はこれをイオンチャネルシナプスとよんでいる。本稿では、味覚系特殊シナプス機構についての最新の知見を紹介する。

キーワード：ATP，神経伝達，シナプス，味覚。

Abstract

Taste cells in the taste bud relay taste information to sensory neurons through cell-to-cell communications. However, the neurotransmission machinery of sweet-, bitter-, and umami-sensing type II taste cells was a long-standing enigma because they do not possess classical synaptic structures including synaptic vesicles, yet transmit information to neurons by releasing ATP as a neurotransmitter. In response to taste stimuli, type II cells fire action potentials leading to non-exocytotic release of ATP. Recently, we discovered a novel voltage-gated ATP-permeable ion channel composed of CALHM1 and 3, and identified it as the *bona fide* neurotransmitter-release channel in type II cells required for perception of sweet, bitter, and umami tastes. These discoveries provide the first demonstration of an ion channel-mediated mechanism of rapid chemical neu-

令和元年8月7日受付 令和元年8月23日受理

*連絡先 樽野陽幸 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

taruno@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.09.637

rotransmission, which we call “ion channel synapse” in contrast to the classical “vesicular synapse.” The discovery, structure and function of ion channel synapses in the taste bud will be reviewed.

Key Words: ATP, Neurotransmission, Synapse, Taste.

はじめに

食べ物を口に含むと、これに含有される化学物質が味蕾を構成する味細胞を刺激し、味細胞はその情報を求心性味神経を介して脳へと伝達し味覚を惹起する。ヒトを含む多くの哺乳類は、苦味・甘味・うま味・酸味・塩味の5つの基本味を受容することができ、我々の食行動は味覚情報により強く制御されている。一般に、砂糖やたんぱく質などの栄養素の存在を表す甘味・うま味は好ましい味として感じられ、毒素や腐敗物の存在を示唆する苦味や酸味は嫌われる。他方、塩味については少し複雑に成り立っており、低濃度は美味しく、高濃度になるとまずくなるという二相性の応答が特徴的である。さらに味嗜好性は高次の中樞神経系を介して体内環境や食経験にも大きく影響を受ける。いずれにせよ、味蕾は口に含んだ食べ物の組成情報を提供する化学受容器として機能する。

味細胞による呈味物質の認識および神経伝達に関して、科学技術の進歩とともに今日まで日進月歩の勢いで理解が進んできた。その中の一つとして、筆者を含む研究グループの研究によって甘味・苦味・うま味を受容するII型味細胞が他の神経系に見られない極めて特殊な神経伝達機構、すなわちシナプス様式をもつことが明らかとなってきた。我々はこれをイオンチャネルシナプスとよんでいる。本稿では、味覚系特殊シナプス機構についての最新の知見を紹介する。

苦味・甘味・うま味を受容するII型味細胞は古典的シナプス構造を持たない

舌上皮に埋め込まれた味蕾は50～100個の紡錘型をした味細胞が集まってできた直径約35 μ m、長さ約60 μ mのタマネギ様の細胞塊である。

味細胞は形態学および機能的に4型（I～IV型）に分類される¹⁾。II型味細胞は受容する味質によってさらに苦味細胞・甘味細胞・うま味細胞の3種類に分けられるが、II型味細胞は求心性味神経終末と典型的シナプス構造を持たないことが特徴である。したがって後述するとおり、この細胞は極めて特殊な化学シナプス構造を用いて神経伝達を行なっている。III型味細胞は酸味を受容を担い、求心性味神経終末との間に典型的なシナプス構造を有している。また、味細胞の中でもっとも数の多いI型味細胞については不明な点が多いが、形態学的にも機能的にもグリア細胞によく似ている。I型味細胞は突起を伸ばしてII型・III型味細胞を包みこんでおり、これらの細胞を電氣的・化学的に隔離するとともに細胞外環境を整えることで神経伝達効率を助けるなどの役割がある。IV型味細胞はI～III型味細胞を供給する未分化な前駆細胞とされ、味蕾基底部に存在して他の細胞と異なり紡錘形ではなく不定形である。成熟した味細胞は味孔と呼ばれる舌上皮にあいた直径3～5 μ mの穴を通じて口腔に向かって微絨毛を伸ばし、微絨毛の形質膜に発現する受容体分子が味覚受容膜として機能する。他方、上皮に埋まっている部分で味覚情報の処理や求心性味覚神経との神経伝達が行われる。

苦味・甘味・うま味の味覚受容体

苦味物質を検出する苦味受容体はGタンパク質共役受容体（GPCR）遺伝子ファミリーTaste 2 receptors（TAS2Rs）であり、2000年に初めてクローニングされた²⁾。ヒトは約25のTAS2Rsをもつ。一部のII型味細胞にTAS2Rsが発現しており、これらの細胞が苦味細胞集団を形成している。一般に、1つのTAS2Rは複数の苦味物質を認識し、1つの苦味物質は複数種のTAS2Rを

活性化する。この基質特異性の多様性がわずかに25の受容体で膨大な種類の物質に対する苦味応答を実現させている。

甘味受容体の正体はTAS2Rsとは異なるクラスC GPCRファミリー TAS1Rs (TAS1R1, TAS1R2, TAS1R3がある) に属するTAS1R3とTAS1R2によるヘテロ2量体TAS1R2+3であることがわかっている²⁾。糖質、人工甘味料、D-アミノ酸、いくつかのタンパク質など、甘味を呈する物質をリガンドとする。TAS1R2+3はII型細胞の中でもT2R陽性の苦味細胞集団とは異なる細胞集団に発現していることから、末梢で甘味と苦味は異なる細胞集団により受容されている。

重要な栄養素の一つであるアミノ酸検出のために、うま味という固有の味質が存在する。うま味受容体はTAS1R1とTAS1R3のヘテロ2量体TAS1R1+3により構成され、ほとんどのL-アミノ酸に応答を示す²⁾。II型細胞集団の中でTAS1R1とTAS1R2は別々の細胞に発現し、どちらもTAS1R3と共発現している。つまり、甘味細胞と

うま味細胞も異なる細胞集団として存在している。

苦味・甘味・うま味の 味細胞内シグナル伝達

呈味物質の結合で味覚受容体が活性化するとII型味細胞内では共通の分子連鎖反応が起こる³⁾(図1)。活性化した味覚受容体はPLC β 2活性化によるIP₃産生により小胞体からのCa²⁺放出を誘導する。次に、細胞内Ca²⁺濃度上昇が細胞膜のTRPM5チャンネルを活性化し受容器電位と呼ばれる脱分極を惹起し、電位依存性Na⁺チャンネルを介した活動電位が発生する。このことを「興奮」とよび、化学刺激から電子信号への変換機構である。

苦味・甘味・うま味の神経伝達： 味細胞特殊イオンチャンネルシナプス

最後に、興奮したII型味細胞はATPを神経伝達物質として放出し味覚情報を味神経終末へと

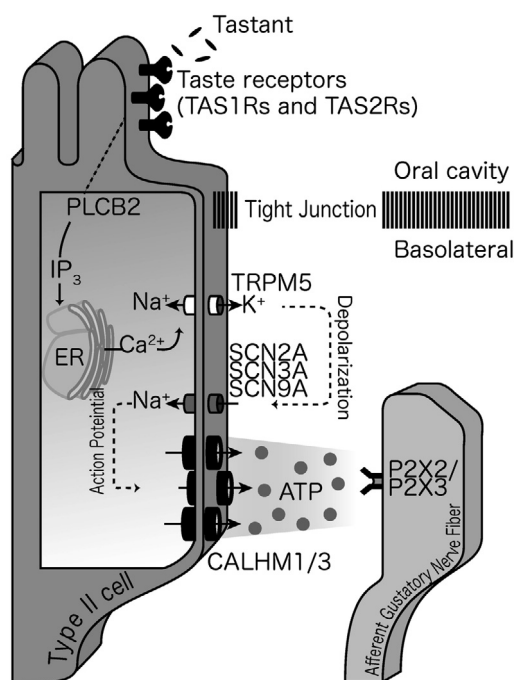


図1 II型味細胞による甘味・苦味・うま味の受容・処理・神経伝達の分子機構

神経伝達を行う⁴⁾が、このメカニズムを解説する前にCALHMチャンネルについて述べる。

1. CALHM1/CALHM3 イオンチャンネル

Marambaudらは2008年、遅発型アルツハイマー病発症に関わる遺伝子座としてCalcium homeostasis modulator 1 (CALHM1)を発見した⁵⁾。この遺伝子は346個のアミノ酸残基からなるイオンチャンネルをコードし、遺伝子多型P86Lがアルツハイマー病の発症を早めることが報告された。もともとは機能不明の遺伝子としてFAM26Cと命名されていたが、形質膜にCa²⁺透過性を与える事からアルツハイマー病の病因に関する「カルシウム調節不全仮説」と関連づける意味も込めてこの時にCALHM1と改名された経緯がある。脊椎動物でCALHM1は5つのホモログと共に計6遺伝子からなるCALHMファミリー(CALHM1-6)を形成している(図1)。ヒトゲノム上では、CALHM1はCALHM2およびCALHM3と10番染色体上でクラスターを形成し、CALHM4、CALHM5およびCALHM6は6番染色体上でクラスターを形成する。

CALHM1はホモ6量体を形成し、形質膜に局在するイオンチャンネルとして機能する^{6,9)}。イオン選択性は極めて低く、2価陽イオンを最も良く透過するが、1価陽・陰イオンへの透過性も高く、その序列はCa²⁺ >> Na⁺ ~ K⁺ > Cl⁻ (P_{Ca}:P_{Na}:P_K:P_{Cl} = 11:1:1.17:0.56)であった。ゲート機構は電位依存性を示し、脱分極によってゆっくり活性化し(+80mVで時定数500 ms以上)、過分極で脱活性化される(-80mVで時定数0.2s)。また、細胞外の2価陽イオン、特にCa²⁺がゲート機構に抑制的に作用する(IC_{50,Ca}は220 μM)。種々の実験結果から現象論的にCALHM1チャンネルは内因性の電位センサーを有し、電位センサードメインと細胞外Ca²⁺によるゲート機構調節部位はアロステリックな関係にあることが示唆されているが、その構造基盤は不明である。

さらに、CALHM1チャンネルの大きな特徴の一つが大きなポアをもつことである⁷⁾。ポアの機能的直径は約14 Åと推定され、一般的なイオン選択性チャンネルのポア直径(3.6 Å)に比して極めて大きい。この大きなポアがイオン非選択性の

構造的基盤となっているとともに、一般的なイオンチャンネルは通過できないATP(直径およそ12 Å)を透過させることで、CALHM1は細胞のATP放出チャンネルとして機能する^{10,11)}。

他のCALHMホモログについては、CALHM2・CALHM3ともに単独ではイオンチャンネル機能を示さないが、CALHM3はCALHM1と共発現させるとCALHM1チャンネル電流を大きく変化させる¹²⁾。脱分極による活性化が格段に速くなり(+80mVで時定数10 ms)、活性化の電位依存性はより過分極側にシフトし、電流密度も大きくなる。一方、CALHM2を共発現させてもCALHM1電流に変化は見られない。さらに、CALHM3の存在はCALHM1チャンネルのイオン選択性は変化せず、またATP透過性も維持したままであった。このように、CALHM3はCALHM1チャンネルのポアの性質を変えることなく電位依存性ゲート機構を促進する。さらに、CALHM1とCALHM3はヘテロ6量体としてイオンチャンネル分子を形成することも明らかにしている。

このように現在のところ、CALHMファミリー遺伝子のうちCALHM1とCALHM3がイオンチャンネル機能を有することが証明されている。

2. CALHMチャンネルシナプス

前述の通り、II型味細胞はシナプス小胞による古典的シナプス構造を持たず、ATP放出の分子機構は長らく不明だったが、最近、筆者らは上で述べたCALHM1とCALHM3によるヘテロ6量体CALHM1/CALHM3チャンネルがII型細胞の活動電位依存性ATP放出チャンネルの分子実体であることを突き止めた^{3,10,12)}。マウスにおいて、CALHM1およびCALHM3はどちらも味蕾でII型細胞選択的に発現しており、いずれのサブユニットのノックアウトによっても味細胞からの活動電位依存性ATP放出、さらには甘味・苦味・うま味の認識が損なわれたのである。このように、II型味細胞のシナプスでは活性化した大きなポアを持つイオンチャンネルが直接神経伝達物質を放出する。われわれは、Ca²⁺依存性の開口放出による古典的な“小胞性シナプス”に対し、II型味細胞シナプスを“イオンチャンネル

シナプス”と呼び、味細胞に特殊な新しい化学シナプス様式として提唱している (図2).

イオンチャネルシナプスの構造はどうか. II型味細胞でCALHM1は味神経終末との接点に局

在し, さらにこのCALHMチャネルを発現する膜ドメインを裏打ちするようにミトコンドリアが配置されていることがわかってきた¹³⁾ (図3). この空間配置により, ミトコンドリアで産生さ

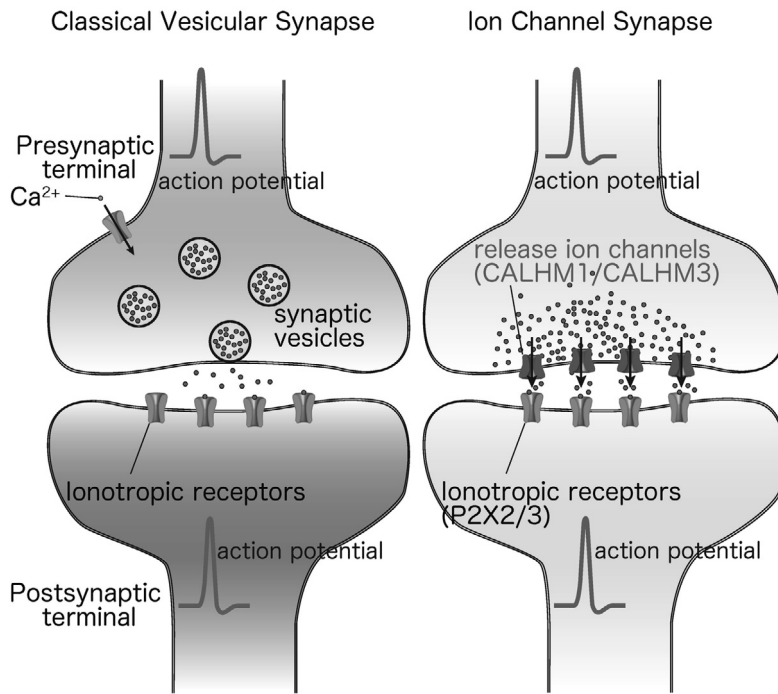


図2 古典的小胞性シナプス classical vesicular synapse と新しいイオンチャネルシナプス ion channel synapse

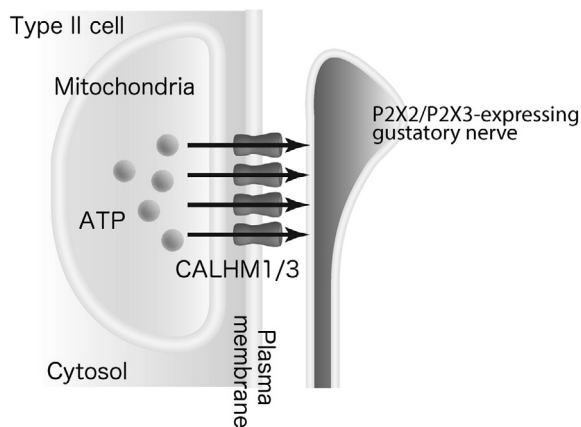


図3 イオンチャネルシナプスの構造

れたATPはCALHM1+3チャンネルを通して局所的に放出され、味神経へ効率よく作用すると考えられる。

ま と め

本稿では味覚の受容機構の中でも、味覚系固有の神経伝達様式についての最新知見を紹介した。イオンチャンネルシナプスには類例がなく、その詳細な形成・動作原理の理解は味覚受容の理解に必須だが、今後の研究が待たれる。さらに、CALHM1/CALHM3の全身における発現解析がすすめば、味覚系以外にイオンチャンネルシナプスが機能している臓器が発見されるかもしれない。一方で、もしもこのシナプス様式が真に味覚系に固有のものであるならば、味細胞がイオンチャンネルシナプスを進化させてきた理由

の中に味覚という感覚の特殊性が隠れているかもしれない。

謝 辞

筆者の本分野における研究遂行にあたっては、ペンシルバニア大学医学部 J Kevin Foskett 教授、モネル化学感覚研究所 松本一朗博士をはじめ多くの共同研究者からのご指導とご支援、および科学研究費補助金、京都府公立大学法人若手研究者育成支援費、ソルトサイエンス研究財団研究助成、ネスレ栄養科学会議研究助成、うま味研究会研究助成による財政支援が不可欠でありました。ここに深謝致します。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Chaudhari N, Roper SD: The cell biology of taste. *J Cell Biol*, 190: 285-296, 2010.
- 2) Liman ER, Zhang YV, Montell C: Peripheral coding of taste. *Neuron*, 81: 984-1000, 2014.
- 3) Taruno A, Matsumoto I, Ma Z, Marambaud P, Foskett JK: How do taste cells lacking synapses mediate neurotransmission? CALHM1, a voltage-gated ATP channel. *Bioessays*, 35: 1111-1118, 2013.
- 4) Finger TE, Danilova V, Barrows J, Bartel DL, Vigers AJ, Stone L, Hellekant G, Kinnamon SC: ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science*, 310: 1495-1499, 2005.
- 5) Dreses-Werringloer U, Lambert JC, Vingtdeux V, Zhao H, Vais H, Siebert A, Jain A, Koppel J, Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Pasquier F, Galimberti D, Scarpini E, Mann D, Lendon C, Campion D, Amouyel P, Davies P, Foskett JK, Campagne F, Marambaud P: A polymorphism in CALHM1 influences Ca²⁺ homeostasis, Aβ levels, and Alzheimer's disease risk. *Cell*, 133: 1149-1161, 2008.
- 6) Taruno A: ATP Release Channels. *Int J Mol Sci* 2018, 19.
- 7) Siebert AP, Ma Z, Grevet JD, Demuro A, Parker I, Foskett JK: Structural and Functional Similarities of Calcium Homeostasis Modulator 1 (CALHM1) Ion Channel with Connexins, Pannexins, and Innexins. *J Biol Chem*, 288: 6140-6153, 2013.
- 8) Ma Z, Tanis JE, Taruno A, Foskett JK: Calcium homeostasis modulator (CALHM) ion channels. *Pflugers Arch*, 468: 395-403, 2016.
- 9) Ma Z, Siebert AP, Cheung KH, Lee RJ, Johnson B, Cohen AS, Vingtdeux V, Marambaud P, Foskett JK: Calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1) is the pore-forming subunit of an ion channel that mediates extracellular Ca²⁺ regulation of neuronal excitability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: E1963-1971, 2012.
- 10) Taruno A, Vingtdeux V, Ohmoto M, Ma Z, Dvoryanchikov G, Li A, Adrien L, Zhao H, Leung S, Abernethy M, Koppel J, Davies P, Civan MM, Chaudhari N, Matsumoto I, Hellekant G, Tordoff MG, Marambaud P, Foskett JK: CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*, 495: 223-226, 2013.
- 11) Taruno A, Sun H, Nakajo K, Murakami T, Ohsaki Y, Kido MA, Ono F, Marunaka Y: Post-translational palmitoylation controls the voltage gating and lipid raft association of the CALHM1 channel. *J Physiol*, 595: 6121-6145, 2017.
- 12) Ma Z, Taruno A, Ohmoto M, Jyotaki M, Lim JC, Miyazaki H, Niisato N, Marunaka Y, Lee RJ, Hoff H, Payne R, Demuro A, Parker I, Mitchell CH, Henao-Mejia J, Tanis JE, Matsumoto I, Tordoff MG, Foskett JK:

CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron*, 98: 547-561 e10, 2018.

CALHM1/CALHM3 channel is intrinsically sorted to the basolateral membrane of epithelial cells including taste cells. *Sci Rep*, 9: 2681, 2019.

13) Kashio M, Wei-qi G, Ohsaki Y, Kido MA, Taruno A:

著者プロフィール



樽野 陽幸 Akiyuki Taruno

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学・教授

略歴：平成19年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

平成20年4月 日本学術振興会 特別研究員

平成22年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科 卒業
医学博士号 取得

4月 日本学術振興会 優秀若手研究者海外派遣事業により
米国ペンシルバニア大学医学部 客員研究員

平成23年4月 米国ペンシルバニア大学医学部 博士研究員

平成25年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 助教

平成26年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 講師

平成30年9月 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 教授

平成30年10月 JST さきがけ 研究員（兼任）

現在に至る

専門分野：感覚とイオンチャネルの生理学

- 主な業績：1. [Taruno A](#), [Vingtdeux V](#), [Ohmoto M](#), [Ma Z](#), [Dvoryanchikov G](#), [Li A](#), [Adrien L](#), [Zhao H](#), [Leung S](#), [Abernethy M](#), [Koppel J](#), [Davies P](#), [Civan MM](#), [Chaudhari N](#), [Matsumoto I](#), [Hellekant G](#), [Tordoff MG](#), [Marambaud P](#), [Foskett JK](#): CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*, **495**: 223-226, 2013.
2. [Taruno A](#), [Sun H](#), [Nakajo K](#), [Murakami T](#), [Ohsaki Y](#), [Kido MA](#), [Ono F](#), [Marunaka Y](#): Post-translational palmitoylation controls the voltage gating and lipid raft association of the CALHM1 channel. *J Physiol*, **595**: 6121-6145, 2017.
3. [Ma Z](#) (co-first author), [Taruno A](#) (co-first author), [Ohmoto M](#), [Jyotaki M](#), [Lim JC](#), [Miyazaki H](#), [Niisato N](#), [Marunaka Y](#), [Lee RJ](#), [Hoff H](#), [Payne R](#), [Demuro A](#), [Parker I](#), [Mitchell CH](#), [Henaou-Mejia J](#), [Tanis JE](#), [Matsumoto I](#), [Tordoff MG](#), [Foskett JK](#): CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron*, **98**: 547-561 e10, 2018.
4. [Kashio M](#), [Wei-qi G](#), [Ohsaki Y](#), [Kido MA](#), [Taruno A](#): CALHM1/CALHM3 channel is intrinsically sorted to the basolateral membrane of epithelial cells including taste cells. *Sci Rep*, **9**: 2681, 2019.

