

# 消化管における食物成分の認知機構と生理機能の誘導

内山 文昭<sup>1,2</sup>・治京 玉記<sup>1</sup>

1. 中村学園大学 薬膳科学研究所 分子栄養学部門  
 2. 中村学園大学大学院 栄養科学研究科 健康増進科学部門  
 (2011年3月31日受理)

## キーワード

enteroendocrine cells、腸内分泌細胞、Cholecystokinin、glucagon-like peptide-1、  
 味覚レセプター、T1R、T2R、食物摂取セット、食欲抑制、神経系、中薬、薬膳

## 要 約

消化管はあらゆる食物成分に遭遇する感覚器官であり、食物成分の情報はホルモン系および迷走神経系を介して中枢に送られて記憶されている。食物の認知情報による生体応答は食物の摂取、消化、吸収、カロリー摂取、有害物質の除去、内分泌の活性化、代謝まで制御している。化学物質の認知はあらゆる生物が行っており、生態環境に適応するための基本的なシステムである。化学物質の認知というケミカルセンシングに関して味覚、嗅覚の受容体の同定、脳イメージング技術、ホルモン分泌、記憶と行動の相関が明らかになってきている<sup>1-5</sup>。ここでは消化管における化学物質のセンシングを行う腸内分泌細胞 (enteroendocrine cells) のセンシング受容体と分泌する消化管ホルモンの作用を通して食物摂取における作用機構から T1R レセプターと T2R レセプターの役割について考察する。

## 1. 緒 論

食生活において生活習慣病の増加に対処するため、健康・栄養に関する適正な情報提供、食習慣の形成などの食生活指針づくりが食事、教育、食品に係る分野で取り組まれている。食生活習慣の改善において1日当りの食事回数、食事1回あたりの食事量と食事時間、食事の食物内容、食物摂取の順番、家族・友人との団欒などたいへん多くの要因が挙げられている。行動変容では禁煙において動機づけによる汎理論的モデルの基盤となるステージ理論<sup>6</sup>やその他の多くの理論を実践しているが、成功事例を増やすことは簡単ではない。一方、食生活習慣形成の過程を生理学的あるいは生化学的に解明するこ

とは食生活指針を作るうえで大変重要な基盤であり、研究途上にある。近年、バイオテクノロジーとイメージングテクノロジーが食生活習慣の形成における生理学的解明に手がかりをあたえている。ヒトを含めて動物は食物摂取により食物のみならず食物に含まれている化学物質 (栄養素、非栄養素を含む) を記憶し、生体が必要とする化学物質と排除したい化学物質を識別し、必要とする化学物質の摂取行動を起こしていると考えられる。本総説では、食物の消化管で分解された低分子化学物質および食物に含まれる非栄養素の低分子化合物の認知機構を考察し、T1R レセプター刺激が食物摂取時の記憶単位を形成すること、および T2R レセプター刺激が食物摂取における末梢刺激が中枢神経系を介することにより全く新たな生理機能を発現する可能性について言及する。

## 2. 味覚受容体による低分子化学物質の認知

食物は口腔である程度断片化され、食道、胃、小腸、大腸を経由する。その間、物理的および化学的な分解により高分子化合物は低分子化合物に変化して小腸で吸収されている。口腔の部分消化において摂取食物の認知を味蕾の味細胞上のGタンパク質共役型受容体の味覚受容体が感知している<sup>7</sup>。甘味とうま味の味蕾認知では発現している味覚受容体 T1R, T1R2, T1R3 の遺伝子、苦味では T2R ファミリーの遺伝子産物が化学物質を認知しており<sup>8-13</sup>、さらにそれらの受容体は消化管に存在する内分泌細胞<sup>14</sup>、膵臓や肝臓<sup>15</sup>において発現している。塩味あるいは酸味は各々イオンチャンネル受容体や TRP チャンネル受容体が候補になっている<sup>5</sup>。味覚受容体からの情報は求心性神経を経由して大脳皮質への記憶経路が明らかにされてきた<sup>16-18</sup>。

T1R と T2R の受容体はGタンパク質共役型受容体で

あるが、N末端の細胞外ドメインの鎖長のサイズが大きく異なる構造を有している<sup>12</sup>。T1R受容体はT1R1, T1R2, T1R3に分類され、N末端細胞外ドメインが約475アミノ酸残基のリガンド結合部位を有し、ホモロジー解析でN末端から14番目～39番目および320番目から363番目の部位に多様性を有する領域が存在している。各々のhomodimer, heterodimerの3次元構造がモデル化されている<sup>19</sup>。一方、T2R受容体は33種類存在しており<sup>20</sup>、全長が約300アミノ酸残基からなり、細胞外ドメインが小さく典型的なロドプシン型のレセプターである。体内に必要な栄養素の認知はT1R受容体が働き、非栄養素あるいは有害物質の認知にはT2R受容体が働いている。

### 3. T1R受容体による食物由来の栄養素の認知とその意義

胎児から老人に至るライフステージにおけるヒトの恒常性バランスを保つためには適量の食物から必要な低分子化学物質を得なければならない。食物は基本的には細胞の集団であり、細胞内に存在する低分子化合物、例えばビタミン、無機質などは多くの場合そのまま利用できる。3大栄養素では、必要な低分子を含む炭水化物、蛋白質、脂質の高分子を特異的な分解反応を行う消化酵素でその生成物の低分子化合物を胃や十二指腸で特異的に生産できる。胃と十二指腸に存在する腸内分泌細胞(enteroendocrine cells)は消化管粘膜上に分散して存在し、味覚受容体であるT1R, T2R<sup>12,21</sup>を発現している<sup>14</sup>。その受容体が食物の高分子ではなく、最終分解された成分の低分子化合物に結合して、細胞内シグナル伝達<sup>19</sup>されたのち神経伝達物質、内分泌ホルモンを分泌している。神経伝達物質は、摂取食物の栄養素の情報は求心性神経系を経由して大脳皮質に記憶されている<sup>17,18</sup>。

腸内分泌ホルモンと神経系の相互作用の解釈として、摂取した栄養素の情報の記憶は合理的な摂食行動をとる限り食物摂取時の五感経路の記憶情報と結びつく必要があり、そのため食物摂取は連続的摂取ではなく、単位摂取の必要性が出てくる。言い換えれば、食物摂取はセット毎の区切りが必要になり、そのセット区切りによるすべての食物情報を大脳皮質で統合されるということになる。そこで食物摂取にセット毎の区切りに関する生体機構を考察してみる。

胃における食物への作用は、完全消化する前の食物の断片化でかさを小さくして十二指腸へ食物を送り込むことである。咀嚼行動が大脳皮質より迷走神経を介して平滑筋の運動と消化酵素ガストリン(gastrin)を分泌して食物の体積が減少するまで胃の運動と分泌を続ける<sup>22</sup>。ガストリンは、大脳皮質、脳幹、迷走神経を経由して幽

門前庭部に存在するG細胞の刺激により分泌されるホルモンであり、その作用は胃主細胞からのペプシノゲン分泌促進作用、胃壁細胞からの胃酸分泌促進作用、胃壁細胞増殖作用、インスリン分泌促進作用などが認められている。部分消化された食物が十二指腸に達すると十二指腸粘膜のS細胞からセクレチンが分泌され、セクレチンはガストリンの分泌を抑制して胃の消化作用を抑制し、メカノ受容体が食物の体積減少を認知して、そのシグナルが迷走神経と脊髄神経の知覚神経から脳に送られて胃の運動が終了する。部分消化された食物が十二指腸にくと肝臓が産生する胆汁、膵臓からの酵素により食物はほとんど完全消化され、小腸で低分子化合物の栄養素として吸収されていく。このとき、食物摂取行動の抑制が起こり、食物摂取行動の1セットが終了する<sup>22</sup>。これはヒトに限らず多くの動物で観察されている。食物摂取行動の抑制には腸内分泌細胞から分泌されるホルモンが関与している。

Cholecystokinin (CCK)は十二指腸と空腸の粘膜に存在するL細胞および脳と消化管神経系で産生されている。CCKが作用する受容体は2種類存在しており、CCK1Rは腸、CCK2Rは脳で優先的に存在している。正常人で食前にCCKを末梢から投与すると食欲不振を起こし、濃度依存的に食物の体積減少を抑制することができる。この作用は菱脳に連絡している迷走神経の求心性神経に発現しているCCK1Rを介して行われている。CCK1Rの脳での発現は菱脳のみならず視床下部で発現しており、視床下部にCCKを投与すると食物摂取の抑制が起こる。それゆえCCKは食物摂取の1セットの区切り役として働いている。事実、CCK1Rのノックアウトラットにおいて肥満になり、CCKアゴニスト投与は抗肥満状態を導くことはできない。ヒトや多くの動物の食物摂取において、食物摂取時間は個人的な意思よりもむしろCCKの作用による生理学的支配にあると考えられる。言い換えればCCKのホルモンの分泌量と分泌時間を食物で調整することによりヒトに負荷のかからない食事時間を設定できる可能性がある。生活習慣改善において食事時間の指導の科学的根拠を導ける可能性がある。

回腸は多くのホルモンと神経系の発達が認められ、食物摂取の1セットの区切りにおいて様々な情報を中枢神経系に送り、食物摂取の抑制を行っている。脂質と炭水化物の分解物が小腸、大腸、膵臓、脳でglucagon-like peptide-1 (GLP-1)の産生を誘導している。この誘導は腸では分解物が直接的作用により、また十二指腸からの神経系を介しても起こる。GLP-1は食物摂取行動を抑制するとともに、吸収する栄養素の後処理としてグルコース依存的インスリン分泌を強め、グルカゴンの分泌を抑制し、膵臓のβ細胞の増殖を促進している。GLP-1あ

るいは GLP-1 アゴニストを投与すると食欲不振、体重減少を導くことができる。その作用は求心性の迷走神経切断により消失することから迷走神経細胞に発現している GLP1R 受容体を介しており、菱脳および自律神経系支配部位で行われている。これらのことから GLP-1 は食物摂取の 1 セットを区切るとともに食物の最終分解物の情報を中枢に伝達していることになる。消化管において GLP-1 の発現部位に現われるホルモンとして oxyntomodulin と peptide YY (PYY) がある。oxyntomodulin の末梢連続投与は食欲不振により体重減少を起こし、その作用は oxyntomodulin では GLP1R のアンタゴニストにより抑制される。また oxyntomodulin は中枢神経系では視床下部の GLP1R を活性化させている。このことから GLP1R を中心にした食欲抑制には GLP-1 と oxyntomodulin の 2 つのホルモンにより行われている。

PYY (peptide YY) ホルモンの分泌量は食事内容により変化し、タンパク質、炭水化物、脂質の順に増加する。PYY は脂質による食物摂取の抑制に関与している。PYY の受容体は Y1R, Y2R, Y3R, Y4R, Y5R, Y6R があり、それらの受容体は neuropeptide Y (NPY) とも反応する。NPY は視床下部で食欲促進作用があり、PYY と NPY の作用バランスが存在している。さらに dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) は PYY を活性化させ、GLP1 を不活性化するが、DPP4 阻害薬の臨床試験では体重の変化がないこと<sup>23</sup>から食物摂取の 1 セットの区切りに関しては関与が少ないと考えられる。このように食物摂取は 1 セットの区切りとして食物摂取の抑制が起こっており、食物の分解レベルに応じて腸内分泌細胞から前述したホルモンを分泌させて、血中における内分泌あるいは神経系を介して中枢神経系へ低分子分解物の情報を脳に送り、その後食物摂取の抑制を起こしている。このように食物の栄養成分を消化管内分泌細胞は食物摂取の 1 セットの区切りを食欲抑制という形で行うことで 1 つの記憶単位を形成でき、さらにそのホルモン作動性の求心性神経系を興奮させて中枢神経系に情報を送っている。

栄養素の腸管吸収にも味覚受容体に関与している。グルコースが腸管から吸収されるとき腸細胞の sodium-dependent glucose transporter isoform 1 (SGLT1) がグルコースを取り込んでいる<sup>24</sup>。SGLT1 の遺伝子発現は腸内分泌細胞の味覚受容体 T1R3 およびその受容体に共役している G 蛋白質の  $\alpha$ -gustducin<sup>25</sup> を介していることが T1R3 あるいは  $\alpha$ -gustducin のノックアウトマウスの解析で明らかになっている<sup>26</sup>。食物摂取を抑制するホルモン GLP-1 の分泌も T1R3 受容体を介している<sup>26</sup>。このように味覚受容体を介してグルコースの刺激が入ると、腸内分泌細胞では GLP-1 分泌により食物摂取の 1 セットを区切り、腸細胞では SGLT1 を発現してグルコース取り込みを

促進し、体内に入ったグルコースは GLP-1 によりインスリン分泌を促進してグルコースの細胞内取り込みへ進行していく。このように T1R 受容体は栄養素の摂取単位を食欲抑制で制御することにより摂取食物の記憶単位を形成していると考えられる。

#### 4. T2R 受容体による食物由来の非栄養素の認知

T2R 遺伝子ファミリーは G タンパク質共役受容体に属し、苦味受容体<sup>27</sup>として作用し、ヒトで 33 種類<sup>20</sup>、マウスとラットのゲノム上では 36 種類の受容体<sup>28</sup>が確認されている。T2R 遺伝子は胃や小腸<sup>14</sup>および大腸<sup>29</sup>で発現して苦味成分のみならず毒物や薬物などの化学物質を認知している。T1R 受容体と同様に T2R 受容体は化学物質の刺激により消化管内分泌細胞からホルモン分泌と神経伝達を行っている。また、T2R 受容体は気道と脾臓や肝臓<sup>15</sup>でも発現している。苦味成分として denatonium benzoate や phenylthiocarbamide を胃内投与すると T2R/ $\alpha$ -gustducin を介してグレリンの産生促進<sup>30</sup>や中枢神経系の菱脳の興奮が認められる<sup>31</sup>。グレリンの生理作用が食欲亢進以外にも多義の生理作用を有するので T2R 受容体の刺激がグレリンの分泌と中枢神経系への伝達と合わせてどのような作用を表現しているかは不明であるが、生体にとって苦味成分の排除は必要であろう。

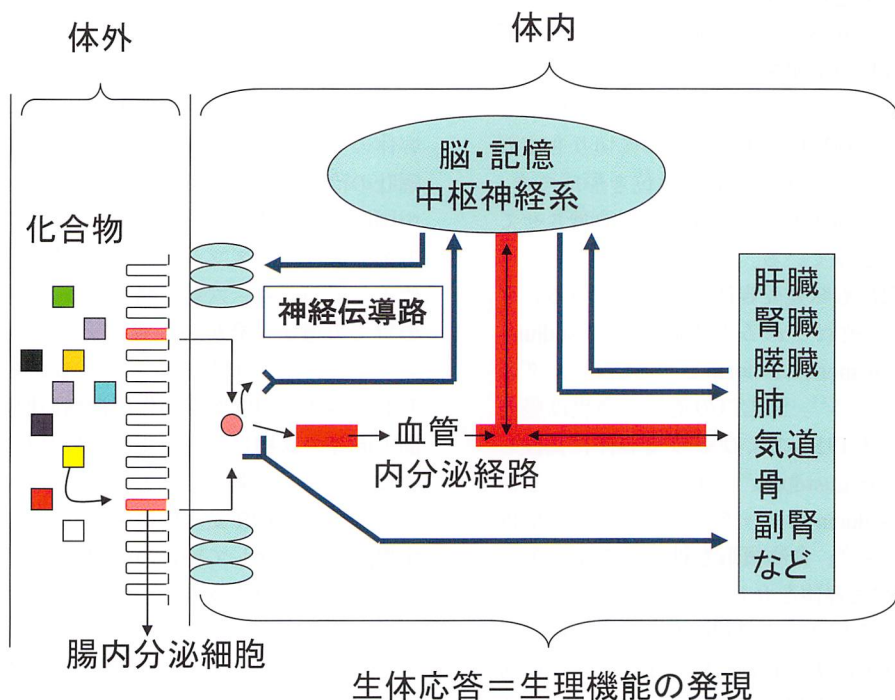
また、T2R 遺伝子発現はヒトの気道において認められており、Denatonium, thujone, salicin, quinine, nicotine の化学物質の暴露により気道の繊毛運動を促進している<sup>32</sup>。気道の繊毛運動が異物の排除と考えると T2R は化学物質の排除に係ることになる。抗がん剤シスプラチンの副作用として現れる食欲不振・嘔吐があり、セロトニン受容体の 5HT<sub>3</sub> が関与しており、そのアンタゴニストが嘔吐の治療薬として用いられている。一方、六君子湯は中国医学では脾胃の働きを強めて食欲不振に効果のある方剤であり、シスプラチンの副作用の食欲不振・嘔吐に改善効果がある。六君子湯の 1 つの作用機構はグレリンの胃での遺伝子発現の上昇によるものである<sup>33</sup>。このグレリンの分泌が T2R を介していることが証明されれば、T2R 受容体は中国医学の作用機構の標的のみならず医薬品と同等の食物による治療標的になり、方剤という混合物による科学が開けてくる可能性がある。また、T2R の作用機構は、T2R 受容体の末梢刺激により内分泌作用と中枢神経系を介して特定の生理作用を導くことができているので新しい治療方法を開拓できる可能性は高い。

## 5. 展 望

植物成分には多くの非栄養素である天然化合物が存在しており、ヒトが摂取している化合物数は10万種類に及んでいる。中薬、漢方薬、薬草などの有効性は実際の治療で証明されているものが多い。その検証において機能性食品という領域で、単一化合物の単離と生物活性の測定が行われてきたが、有効血中濃度や摂取量などを考えると中薬、漢方薬、薬草などの有効性を説明できるものは稀である。それ故、新たなメカニズムとしてT2R受容体を中心として中薬、漢方薬、薬草などの有効性を研究することは興味深い。腸内分泌細胞は消化管組織に散在的に分布する内分泌細胞であり、腸粘膜組織の中で1%以下の存在であるが、少なくとも30種の消化管ホルモンと神経伝達物質を産生しており<sup>34</sup>、中薬、漢方薬、薬草などはヒトが有する多様な生理機能を人為的に誘導している可能性がある。その概略を図に示した。中薬などに限らず食物は多様な化学物質を含んでいる。消化管では胃、腸の粘膜組織の腸内分泌細胞、体表での各粘膜組織などが化学物質を認識し、その信号は神経系を介して中枢神経で他の信号とともに処理・統合されて体全体、種々の臓器へ対応して1つの応答（行動）を起こす。このとき神経系を介するケース、内分泌を介するケース、あるいはその両者を用いるケースがある。生体の1つの応答は化学物質の作用点とは全くことなる場合がある。

現代科学において薬膳というのは中薬、漢方薬、薬草などと同様に、「化学物質の粘膜組織への結合→内分泌ホルモンおよび、あるいは神経伝達物質の分泌→脳で新たな神経・内分泌の作動→恒常性の維持」の経路で作用する食物の集合体の科学的側面を有すると定義できる。

1. Shepherd, G.M. Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature* **444**, 316-321 (2006).
2. Brennan, P.A. & Zufall, F. Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* **444**, 308-315 (2006).
3. van der Goes van Naters, W. & Carlson, J.R. Insects as chemosensors of humans and crops. *Nature* **444**, 302-307 (2006).
4. Bargmann, C.I. Comparative chemosensation from receptors to ecology. *Nature* **444**, 295-301 (2006).
5. Chandrashekar, J., Hoon, M.A., Ryba, N.J. & Zuker, C.S. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* **444**, 288-294 (2006).
6. DiClemente, C.C. et al. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol* **59**, 295-304 (1991).
7. Zhang, Y. et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* **112**, 293-301 (2003).
8. Zhao, G.Q. et al. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* **115**, 255-266 (2003).
9. Amrein, H. & Bray, S. Bitter-sweet solution in taste transduction. *Cell* **112**, 283-284 (2003).
10. Li, X. et al. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc*



- Natl Acad Sci U S A* **99**, 4692-4696 (2002).
11. Nelson, G. et al. An amino-acid taste receptor. *Nature* **416**, 199-202 (2002).
  12. Lindemann, B. Receptors and transduction in taste. *Nature* **413**, 219-225 (2001).
  13. Matsunami, H., Montmayeur, J.P. & Buck, L.B. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature* **404**, 601-604 (2000).
  14. Wu, S.V. et al. Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 2392-2397 (2002).
  15. Taniguchi, K. Expression of the sweet receptor protein, T1R3, in the human liver and pancreas. *J Vet Med Sci* **66**, 1311-1314 (2004).
  16. Sugita, M. & Shiba, Y. Genetic tracing shows segregation of taste neuronal circuitries for bitter and sweet. *Science* **309**, 781-785 (2005).
  17. Yamamoto, T. Neural mechanisms of taste aversion learning. *Neurosci Res* **16**, 181-185 (1993).
  18. Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N., Yasoshima, Y. & Sakai, N. Neural substrates for conditioned taste aversion in the rat. *Behav Brain Res* **65**, 123-137 (1994).
  19. Margolskee, R.F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem* **277**, 1-4 (2002).
  20. Parry, C.M., Erkner, A. & le Coutre, J. Divergence of T2R chemosensory receptor families in humans, bonobos, and chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 14830-14834 (2004).
  21. Bachmanov, A.A. & Beauchamp, G.K. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr* **27**, 389-414 (2007).
  22. Powley, T.L. & Phillips, R.J. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol Behav* **82**, 69-74 (2004).
  23. Amori, R.E., Lau, J. & Pittas, A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama* **298**, 194-206 (2007).
  24. Shirazi-Beechey, S.P. et al. Ontogenic development of lamb intestinal sodium-glucose co-transporter is regulated by diet. *J Physiol* **437**, 699-708 (1991).
  25. Wong, G.T., Gannon, K.S. & Margolskee, R.F. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature* **381**, 796-800 (1996).
  26. Margolskee, R.F. et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 15075-15080 (2007).
  27. Chandrashekar, J. et al. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell* **100**, 703-711 (2000).
  28. Wu, S.V., Chen, M.C. & Rozengurt, E. Genomic organization, expression, and function of bitter taste receptors (T2R) in mouse and rat. *Physiol Genomics* **22**, 139-149 (2005).
  29. Kaji, I., Karaki, S., Fukami, Y., Terasaki, M. & Kuwahara, A. Secretory effects of a luminal bitter tastant and expressions of bitter taste receptors, T2Rs, in the human and rat large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **296**, G971-981 (2009).
  30. Janssen, S. et al. Bitter taste receptors and alpha-gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 2094-2099 (2011).
  31. Hao, S., Sternini, C. & Raybould, H.E. Role of CCK1 and Y2 receptors in activation of hindbrain neurons induced by intragastric administration of bitter taste receptor ligands. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**, R33-38 (2008).
  32. Shah, A.S., Ben-Shahar, Y., Moninger, T.O., Kline, J.N. & Welsh, M.J. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science* **325**, 1131-1134 (2009).
  33. Matsumura, T. et al. The traditional Japanese medicine Rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice. *J Gastroenterol* **45**, 300-307.
  34. Rehfeld, J.F. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* **78**, 1087-1108 (1998).