

食塩嗜好と味細胞応答：アンギオテンシン II による修飾

助成研究者：二ノ宮 裕三 (九州大学大学院・歯学研究院)
共同研究者：重 村 憲 徳 (九州大学大学院・歯学研究院)
吉 田 竜 介 (九州大学大学院・歯学研究院)
安 松 啓 子 (九州大学大学院・歯学研究院)
大 栗 弾 宏 (九州大学大学院・歯学研究院)

ヒトをはじめ多くの動物はエネルギーや栄養物ミネラル源の甘味や旨味、等張の塩などを嗜好し、毒物や腐敗物を推定させる苦味や強い酸味を嫌う。体内でおこる生理的要求は各種ホルモンや生理活性物質により脳内の関連中枢に伝えられ、飲水摂食行動を惹起する。アンギオテンシン II はレニン-アンギオテンシン-アルドステロン経路の中間に位置するホルモんで、視床下部に働き飲水や高張 Na 溶液の摂取量の増加を引き起こすことが知られている。一方、末梢の味覚器の感受性も影響を受け、アルドステロンにより塩味応答の増大が報告されている。しかし、この塩味応答の増大は、むしろ忌避の促進につながることから、嗜好行動の発現とは矛盾することになる。したがって、嗜好行動には、別の調節系の存在が推定される。アルドステロンによる Na 吸収効果は投与後 30 分でスタートし、数時間で最大になり、ゆるやかな速度でおこることが知られている。また、アンギオテンシン II の効果はアルドステロンの分泌促進を経る間接的なものだけではなく、直接その受容体を介して関連の臓器に働く経路もあることから、動物の摂取行動中にその効果を発揮している可能性がある。

そこで、本研究はその塩味摂取を促進するアンギオテンシン II が味細胞をターゲットとしているかどうかについて、受容体 AT1 及び AT2 の味細胞における発現、ならびにアンギオテンシン II の味応答への影響についてマウス鼓索神経応答を解析し、検討した。その結果、アンギオテンシン II 受容体 AT1 及び AT2 がその量的には少ないものの味蕾に発現している可能性が高いこと、アンギオテンシン II の投与により、マウス鼓索神経の塩味応答が減少し、甘味応答が増大することが明らかになった。したがって、血中アンギオテンシン II 濃度が上昇すると味細胞では Na 応答が減少し、末梢からの塩味情報を低下させることにより、中枢を介して起こる高張食塩水の摂取量の増大に一部寄与していることが類推された。甘味感受性の増大については飲水摂食行動の促進につながるものと推定されるが、その生理的役割は不明である。その味細胞における修飾機序について今後さらに検討する必要がある。

食塩嗜好と味細胞応答: アンギオテンシン II による修飾

助成研究者: 二ノ宮 裕三(九州大学大学院・歯学研究院)

共同研究者: 重村 憲徳 (九州大学大学院・歯学研究院)

吉田 竜介 (九州大学大学院・歯学研究院)

安松 啓子 (九州大学大学院・歯学研究院)

大栗 弾宏 (九州大学大学院・歯学研究院)

1. 研究目的

ヒトをはじめ多くの動物はエネルギーや栄養物ミネラル源の甘味や旨味、等張の塩などを嗜好し、毒物や腐敗物を推定させる苦味や強い酸味を嫌う。体内でおこる生理的要求は各種ホルモンや生理活性物質により脳内の関連中枢に伝えられ、飲水摂食行動を惹起する。塩味の嗜好行動にはアンギオテンシン II が重要な役割を果たしており、視床下部脳弓化器官の興奮によりもたらされることが知られている。ラットでは(マウスでも一部の報告で)血中アンギオテンシン II の増加により通常は忌避する高張 Na 溶液 (0.3M) の摂取量が飲水の増加にひきつづき起こる¹⁻³⁾。

一方、末梢の味覚器の感受性もホルモンによる修飾を受けることが知られており、我々の研究室では飽食ホルモン・レプチンが甘味を特異的に抑制すること、レプチン合成系や受容体の変異系である肥満糖尿病 ob/ob マウスや db/db マウスではこの抑制効果の欠損により甘味応答増大がもたらされてことを明らかにしている⁴⁻⁶⁾。また、塩味感受性に関しては、アルドステロンによるアミロライド感受性 Na(ENaC)チャネルの合成促進による味神経における塩味応答の増加がラットで⁷⁾またバソプレッシンによる味細胞 Na チャネル活性の増加がハムスターで報告されている⁸⁾。さらに、マウスではデオキシコルチコステロンの慢性投与により高張塩溶液の摂取量の増大と塩味応答の増大がみられることが知られている⁹⁾。しかし、これら電解質コルチコイドが働き、通常忌避する濃度である 0.3 M 食塩水に対する応答が増大すれば、強い塩味情報が脳に伝えられ、動物は忌避行動を促進することが考えられるが、事実は逆になっている。アルドステロンによる Na 吸収、K 排泄効果は投与後 30 分でスタートし、数時間で最大になるゆるやかな速度でおこる。したがって、嗜好行動には直接関わることはなく、別の調節系の存在が推定される。アンギオテンシン II はレニン アンギオテンシン アルドステロン経路の中間に位置し、末梢では Na 再吸収、血圧調節に働くホルモンとして知られるが、その効果はアルドステロンの分泌促進を経る間接的なものだけではなく、直接その受容体を介して関連の臓器に働く経路も

あることが知られている。

そこで、本研究はその脳内濃度の上昇により塩味摂取を促進するアンギオテンシン II に着目し、この物質の末梢味細胞における修飾効果の発現について分子生物学的、電気生理学的、薬理学的実験により検索した。

2. 研究方法

2.1 動物

用いた全ての実験動物とそれらを用いた実験方法は、九州大学(福岡、日本)の実験動物取り扱い委員会九州大学大学院歯学研究院、大学院歯学府、歯学部及び歯学部附属病院動物委員会によって許可されている。実験動物には、C57BL/6(雄雌、週齢8-20週齢、体重23-34g、九動株式会社から購入)を用いた。

2.2 鼓索神経の舌味刺激に対する応答の記録

動物をネブタール麻酔下(50 mg/kg, ip)で頭部固定器で仰向位にて固定し、頸部皮膚を切開し、気管カニューレを装着し気道を確保した。内側翼突筋を部分切除後、通法にしたがい右側鼓索神経を露出させ、鼓室直前で切断した。神経は周囲の組織から分離した後、シースを剥いて銀記録電極にのせた。不関電極は手術によって切開された皮膚の一部に装着した。鼓索神経を記録電極にのせた後、周囲をミネラルオイルあるいはフロリナートで満たし乾燥を防いだ。神経の活動は微小電極用アンプ、増幅装置を介して積分計に導き、全線維束の積分応答として記録した。積分計の時定数は1.0秒とした。記録はマックラボにて保存解析した。

味覚刺激は：0.01-1.0M NaCl, 0.03-1.0M sucrose, 0.01M HCl, 0.1M MSG (monosodium glutamate:旨味)、0.02M quinine HCl, 0.01-1.0M KCl, 0.1M NH₄Cl を室温蒸留水に溶かし用いた。0.1M NH₄Cl を基準刺激とし、各種味刺激に対する応答は0.1M NH₄Cl に対する応答を1.0としたときの相対応答値で表した。また、この基準溶液による刺激を各種刺激に挟んで繰り返し行い、その応答が15%以内の変動に留まっている時間範囲に行われた各種刺激の神経応答を安定性が得られているものと推定し、以後の測定に用いた。

2.3 アンギオテンシン II、及び AT1, AT2 ブロッカーの投与

アンギオテンシン II は0.9%生理食塩水で溶かし、100, 500, 1,000 あるいは 5,000 ng/Kg を各マウスに腹腔内投与した。AT1 受容体ブロッカーの CV11974 と AT2 受容体ブロッカー PD123319 も生理食塩水に溶かし、それぞれ 30 µg/Kg および 10 mg/Kg を各マウスの腹腔内に投与した。また、コントロール群には生理食塩水を同量投与した。これら薬物投与の前後の各種味刺激に対する味覚神経応答を記録して、薬物の効果を調べた。各種味刺激に対する神経応答は生理食塩水の投与前後で有意差はなかった(Student's t-test, P > 0.05)。したがって、以後のデータについては各マウスの薬物投与の前後の各種味刺激に対する応答を比較した。統計処理はANOVA と t-test を用いた。

2.4 味細胞における AT1 及び AT2 受容体の発現

マウスをペントバルビタールナトリウム(40-50 mg/kg, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) 腹腔内麻酔下において、頸部脱臼により屠殺後、速やかに舌を摘出した。舌は標準細胞外液 [normal extracellular solution (NES); 140mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 5mM glucose, 1mM sodium pyruvate, 10mM HEPES-NaOH (pH 7.4)] で洗浄し、その後、0.2 ml の NES (1.0 mg/ml elastase 含有) を舌の上皮と筋層の間に注入し、95% O₂ と 5% CO₂ を飽和させた 26°C の NES 中で 15-20 分間置き、茸状乳頭 [fungiform papilla (FP)] と有郭乳頭 [circumvallate papilla (CP)] を含む上皮を筋層からシート状に剥ぎわけた。剥離した上皮は、NES で洗浄し、シリコン皿上に広げてピンで固定し、Ca²⁺ 不含細胞外溶液 (2mM EDTA 含有の NES) で 20 分間、室温で処理し味蕾を分離しやすい状態にした。味蕾は、FP と CP から別々に口径 100 μm のガラスピペットで吸い取り、収集した。また味蕾を含まない舌上皮組織 [tongue epithelial tissue (ET)] を 1 x 1 mm² の大きさで採取した。それぞれの乳頭から採取された 100 個の味蕾又は味蕾を含まない上皮組織を 100 μl (1 vol.) の溶解バッファ [4M guanidine thiocyanate, 25mM tri-sodium citrate (pH 7.0), 0.5% sodium N-lauroyl-sarcosine, 0.1M 2-mercaptoethanol] が入っているエッペンドルフチューブに移し、ホモジネートした。Yeast transfer RNA (1.0 μg) をキャリアとして加えた。続けて、2M Na-acetate (pH 4.0) を 0.1 vol.、acidic phenol を 1 vol.、chloroform-isoamyl alcohol (49:1) を全て加えた後、混合液をボルテックスした。4°C で 15 分間静置した後、高速遠沈して水相を分離した後、全 RNA を 1 vol. の isopropanol で沈澱させた。遠沈後、再度 isopropanol、沈澱させた。75% ethanol で 2 回洗浄後、50 μl の蒸留水で溶解した。cDNA は、Superscript preamplification system (GIBCO/BRL, Gaithersburg, MD) と oligo(dT)₁₂₋₁₈ primer を用いて、逆転写反応によって合成した。PCR 反応は、1 反応当たり 25 個の味蕾に相当する cDNA 量を用いて行った。ゲノム DNA は以下の 2 つのプロトコールによりシグナルには関与しなかった。(1) RNA は逆転写酵素のある場合 (RT+) とない場合 (RT-) で扱い、PCR 反応に使用した。RT-では、予想されるサイズのバンドがなかった。(2) PCR プライマーはゲノム DNA 由来の増幅産物と区別する為に 1 またはそれ以上のイントロンを挟むように設計した。このようにして行った PCR では 2 つのバンドが見られる。一つはイントロンを挟むことによってサイズが大きくなったゲノム DNA 由来のバンドであり、もう一つが mRNA 由来のバンドである。以下に本実験で使用した PCR プライマーを示す。: AT1 primers : 5'-CTCAACCCAGAAAAGCAAAA-3' と 5'-GGAACAGGAAGCCCAGGATG-3' (GenBank accession number: S37484, 54-691 bp); AT2 primers : 5'-AAACACTGGCAACTAAAAAG-3' と 5'-CAAGGGGAAGTACATAAGAT-3' (MMU04828, 81-630 bp); α-gustducin : 5'-AGATGGGAAGTGGGAATTAGTTCAGA-3' と 5'-GCTCAGAAGAGCCCACAGTCTTTGA-3' (X65747, 1,069 bp); β-actin : 5'-GGTCCGATGCCCTGAGGCTC-3' と 5'-ACTTGCGGTGCACGATGGAGG-3' (X03765, 360 bp)。PCR は PE9700 (Applied Biosystem,

CA, USA)を用いて以下の条件で行った。95°C、2分間(1サイクル); 94°C、15秒間、58°C、30秒間、72°C、40-80秒間(25-45サイクル); 72°C、5分間(1サイクル)。PCR反応溶液は、10mM Tris/HCl、50mM KCl、1.5mM MgCl₂、0.5μMの各々のプライマー、200μM deoxyribonucleoside 5'-triphosphate(dNTP)と0.05 unit/μl Takara EX Taq (Takara, Japan)を含有したものを用いた。各々の遺伝子増幅産物の信頼性はシーケンスにより確認した。増幅産物は0.52 μg/ml ethidiumbromide 含有2%アガロースゲルで視覚化した。

3. 結果

3.1 アンジオテンシン II 投与による鼓索神経応答の変化

各種味刺激に対するマウス鼓索神経積分応答を記録し、そのアンジオテンシン II 投与後の変化について検索した。Fig. 1はその典型的な一例を示す。基準刺激の0.1M NH₄Clに対する応答がアンジオテンシン II 投与前後で等しい個体で、HCl, quinine HC, KClに対する応答は変化がなかった。しかし、NaClに対する応答はやや低下し、sucroseとMSGに対する応答は逆に増大していた。

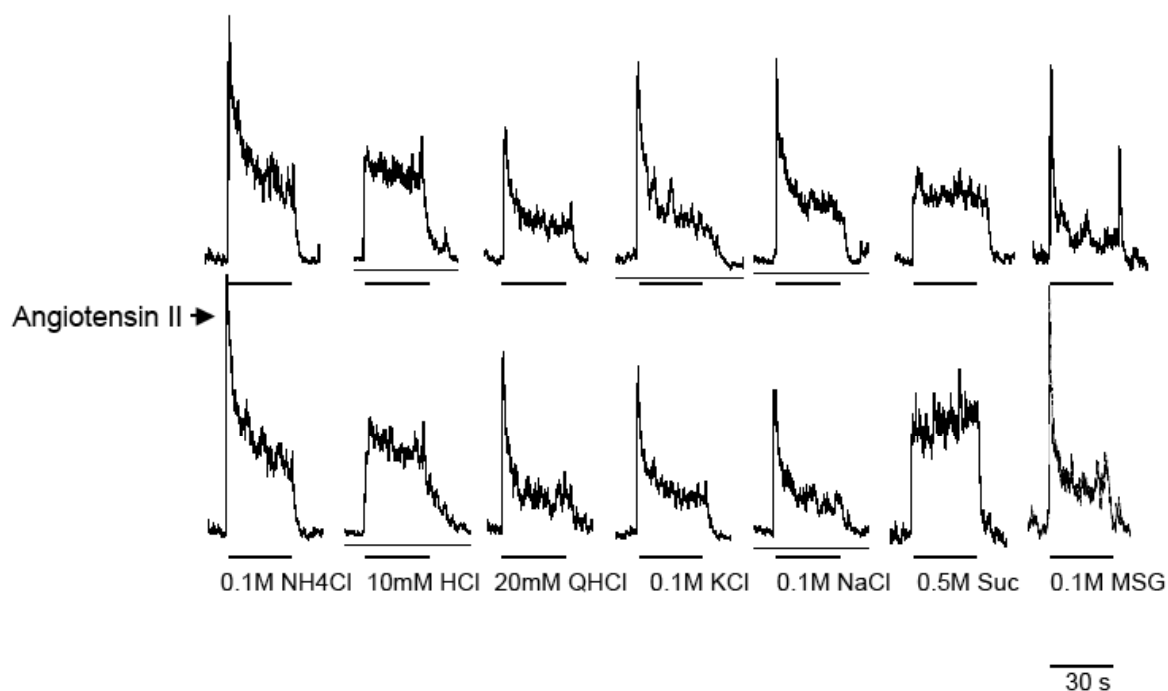


Fig.1 マウス鼓索神経の各種味刺激に対する積分応答のアンジオテンシン II (1,000 ng/Kg ip) 投与後(10 - 30分後)の変化。

鼓索神経の各種味刺激に対する応答のアンジオテンシン II 投与後の変化について、時間経過をみると、Fig. 2にあるように、NaClは0.1及び0.3Mの応答で、投与5-10分後には現れ、30分後にはそれぞれほぼ低下のピークに達しており、その効果は約1時間続き2時間後にはコントロールレベルに回復している。同様に0.5M sucrose 応答の増大も投与

10-30分後にピークに達し、その後ゆるやかに回復し、2時間後にはコントロールレベルに戻っている。したがって、アンジオテンシン II 投与による効果は10分以内に起こり、30分後までにピークに達し、2時間で回復するものであることが推定される。

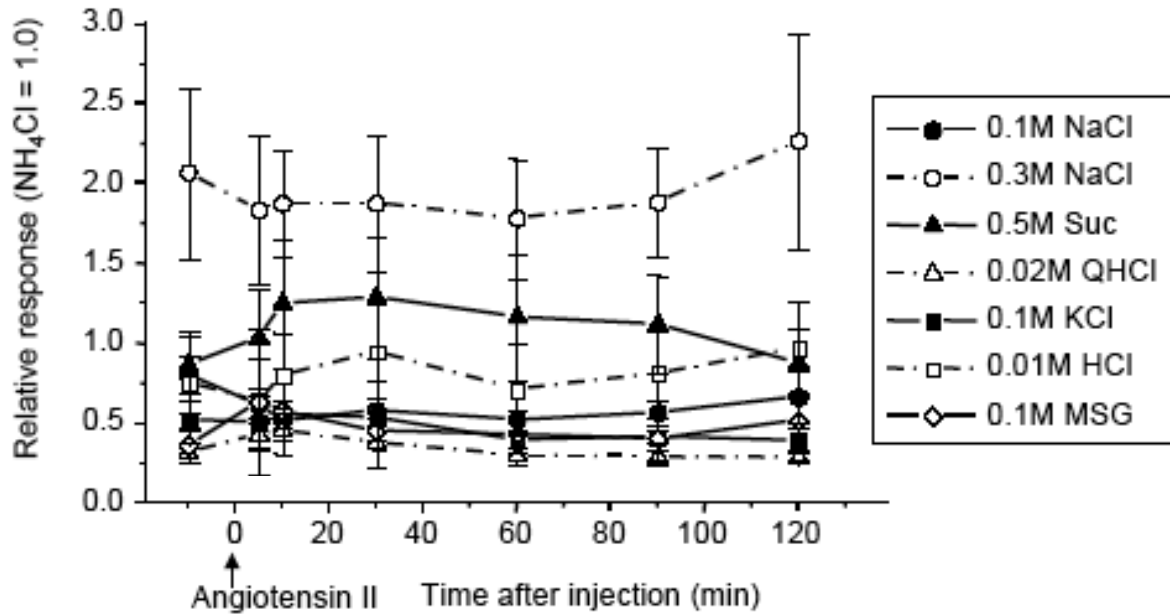


Fig. 2 各種味物質に対するマウス鼓索神経平均積分応答 (平均値と標準偏差: n = 4 - 10) のアンジオテンシン II (500 - 5,000 ng/Kg) 投与後の時間経過

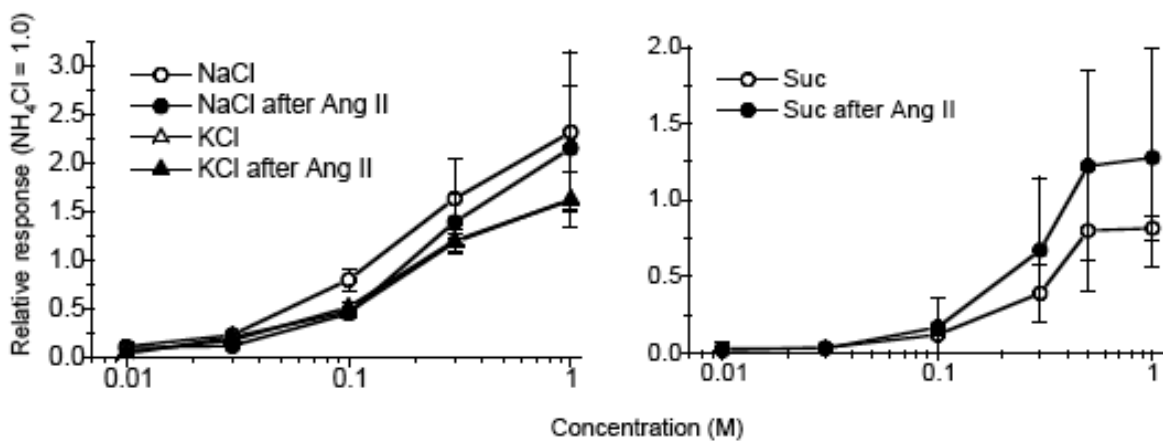


Fig. 3 アンジオテンシン II 投与 (500 - 5,000 ng/kg) 前後の NaCl, KCl, sucrose に対する濃度応答曲線の変化 (n = 3 - 10)

NaCl, KCl 及び sucrose に対する濃度応答曲線を Fig. 3 に示す。濃度応答を測定した例数の関係で、アンジオテンシン II 投与例 (500 - 5,000 ng/Kg) をまとめてある。アンジオテンシン II 投与前後で比較すると、KCl 応答は変化がなく (ANOVA, $P > 0.05$)、NaCl 応答は

0.1M の応答が有意に低下していた (t-test, $P < 0.05$)。sucrose 応答は投与後の応答にバラツキが大きく濃度応答全体としての有意差はえられなかったが、0.3 - 1.0M の範囲で応答の増大傾向が認められた。

次に、マウス鼓索神経応答 (投与後 5 - 60 分の平均値) のアンギオテンシン II の用量効果について調べた (Fig. 4)。1,000 と 5,000 ng/kg の投与例は例数の関係でまとめてある。その結果、コントロールと比べて有意に変化した刺激種とアンギオテンシン II 濃度は、0.1M NaCl 応答が 500 ng/kg 以上のドーズで有意に低下し (t-test, $P < 0.05$)、0.5M sucrose が 1,000 ng/kg 以上のドーズで有意に増大した ($P < 0.05$)。0.1M MSG の応答は 1,000 ng/kg 以上のドーズで増大する傾向が見られた。例数を増やすことによって、有意差をさらに検出できるものと思われる。0.1M NaCl の低下はコントロールの 65% 程度までであるのに対して、0.5M sucrose はコントロールの 200% 近い値を示した。

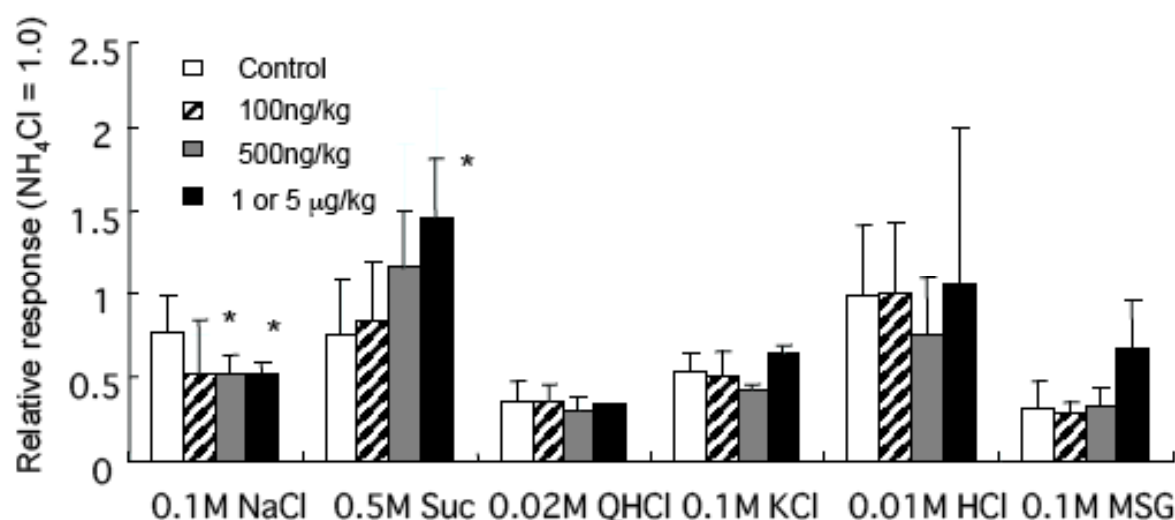


Fig. 4 6種の味刺激に対するマウス鼓索神経応答のアンギオテンシン II 投与後の変化 (用量応答変化) ($n = 3 - 10$)。応答値は投与後 10 - 60 分のデータの平均値より求めた。

例数の関係で明確な結果として説明はできないが、AT1 と AT2 受容体のブロッカー投与後の鼓索神経応答について調べると、いずれの場合も NaCl 応答は増大する傾向がみられ、特に 0.3 - 1.0M NaCl はより明確な変化がみとめられた。現在、ブロッカーとアンギオテンシン II の併用による効果を検討中である。

3.2 AT1 及び AT2 受容体、味覚関連分子 mRNA の発現検索

RT-PCR の結果、AT1 ならびに AT2 を表す、それぞれ 638, 550 bp のバンドが、味蕾をふくむ茸状乳頭 (fungiform papilla: FP) ならびに有郭乳頭 (Circumvallate papillae: CP) に認められた (Fig. 5)。また味蕾を含まない舌上皮組織 (Tongue epithelial tissue: ET) には発現がわずかにみられるだけであった。味細胞特異的に発現する G タンパク質である

α -gustducin (McLaughlin, et al. 1992)¹⁰⁾は、FP ならびに CP に特異的に発現していた。ハウスキーピング遺伝子である β -actin は FP、CP そして ET に発現していた。 β -actin や α -gustducin はそれぞれ 25、30 サイクルでそれぞれ明らかなバンドがみられた。一方、AT1 ならびに AT2 は、30 サイクルで増幅してもそれぞれバンドはみられなかったが、40 - 45 サイクルにおいてバンド認められた。

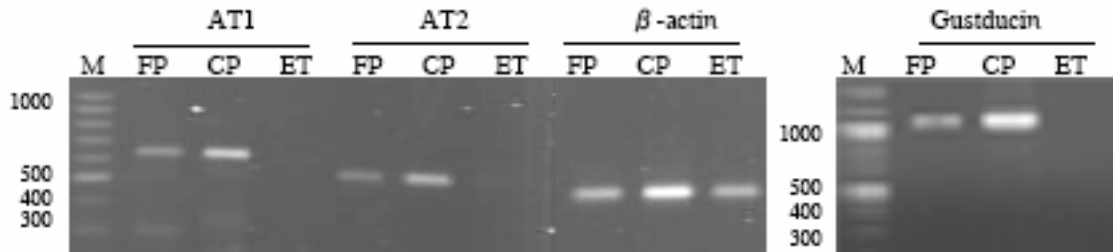


Fig. 5 AT1, AT2 受容体およびガストジューシンの FP (茸状乳頭味蕾)、VP (有郭乳頭味蕾)、ET (味蕾を含まない舌上皮組織) の発現の RT-PCR による検索 (マウス 5 匹の組織を用いている)

4. 考 察

本研究は、マウスの腹腔内にアンギオテンシン II を投与するとその血中濃度の増加に伴い味覚神経の塩味応答が減少、甘味応答が増大することが明らかになった。鼓索神経の応答を指標にした時間経過の解析から、このアンギオテンシン II による味細胞への効果は、迅速に現れ 30 分以内にピークに達し、すみやかにその効果が消失、約 2 時間で回復にいたることが推定された。この時間経過はマウスに飽食ホルモン・レプチンを腹腔内投与した際に甘味抑制が起こる例⁴⁾とほぼ同様であった。いずれも投与後数分でその効果がみられた。したがって、その修飾効果の発現過程が類似していることが推察される。レプチンの場合は、受容体 Ob-Rb への結合から STAT3 の発現、それによりフォスホリパーゼ C 活性への抑制性の修飾、もしくは STAT3 から K チャネルへの抑制性の影響などが考えられる。アンギオテンシン II の場合、AT1 受容体からの経路はフォスホリパーゼ C、IP3、DAG、プロテインキナーゼ C を活性化して Ca 応答を導く、すなわち細胞興奮に導くことが分かっている。AT2 受容体からの経路はまだ明らかではない。味細胞にその AT1 受容体があるとする、現在までの味細胞情報伝達の考え方では、甘味や旨味は AT1 とほぼ同様な過程を経て Ca 応答にいたることが予想されることから、応答の増強過程は考えやすい。すなわち、アンギオテンシン II により関連酵素の活性上昇により甘味感受性味細胞の興奮性は高まることが考えられる。しかし、塩味応答は ENaC などチャネルを介して直接イオンの流入が起こることによりもたらされると考えられていることから、甘味増大とは全く異なる機序によるものと推定される。甘味の細胞内伝達モデルでは TRPM5 チャネルの関与も示唆されており、味細胞でアンギオテンシン II が同様な経路を活性化すると基底外側膜から

の TRPM5 チャンネルを介する Na イオンの流入は、Na 刺激時に味細胞膜における ENaC チャンネルを介する Na イオンの流入の拡散濃度差を減少させ抑制的に働いているのかもしれない。本研究では例数は少ないが、AT1 および AT2 受容体のブロッカーの投与は塩味応答の増大をもたらす可能性が示唆されていることから、アンジオテンシン II は塩味感受性味細胞の興奮性を通常は抑制していることも考えられる。いずれにしても、これらの可能性については今後の研究により明らかにする必要がある。

本研究では、過去の研究で報告されているアルドステロンなどのホルモンによる味覚修飾効果がいずれも時間オーダーのゆるやかなものであったことに疑問を抱き、より速い効果をもたらす可能性があるアンジオテンシン II に着目して研究をおこなった。その結果、アンジオテンシン II 受容体である AT1 ならびに AT2 の mRNA が正常系マウスの味蕾に発現する事を明らかにした。その発現量については、検出に必要な PCR サイクル数から味細胞特異的 G タンパク質である α -gustducin に比べて少ない可能性が示唆された。現在、味蕾におけるその発現分布をより詳細に解析するために *in situ* hybridization 法を用いて、特に塩味を受容する ENaC との味細胞における共発現の解析を進めている。アンジオテンシン II による高張食塩水が摂取量の増加は、マウスにおいては報告により異なっている。しかし、最近のトランスジェニックマウスによる解析など切れ味のよい実験系で行われた解析では positive なものが増えている¹¹⁾。系統差などが関与しているにしても、塩味嗜好の基本的な機構はマウスにも備わっているものと考えられる。本研究では、アンジオテンシン II による塩味嗜好の増加が起こるとした時に必要な末梢味細胞の塩味情報の低下が極めて速い時間オーダーでもたらされることを明らかにした。飲水や摂食行動は中枢神経系のみ働きによるものだけではなく、末梢からの味情報の調節も密接に関与し、合理的におこなわれているものと思われる。

5. 今後の課題

以下に羅列するように、まだ多くの課題が残されている。1) アンジオテンシン II の投与方法を変えた場合の解析、2) 味細胞レベルの応答と発現分子の解析、3) 味覚修飾機構：細胞内情報伝達経路の解明、4) 行動実験におけるアンジオテンシン II の味覚修飾効果の確立、5) AT1 ノックアウトマウスを用いた検証解析、などである。

文 献

- 1) Fitzsimona JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol. Rev.*, 78:583-686, 1998
- 2) Johnson AK, and Thunhorst RI. The neuroendocrinology of thirst and sodium appetite: visceral sensory signals and central integration. *Front Neuroendocrinol.*, 18: 292-353, 1997
- 3) Crews EC and Rowland NE. Role of angiotensin in body fluid homeostasis of mice: effect of losartan on water and NaCl intakes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.*, 288:

R638-R644, 2005

- 4) Kawai K., Sugimoto K., Miura H., Nakashima K. and Ninomiya Y. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 11044-11049, 2000
- 5) Ninomiya Y., Shigemura N., Yasumatsu K., Ohta R., Sugimoto K., Nakashima K., and Lindeman B. Leptin and sweet taste. *Vitam. Horm.*, 64: 221-248, 2002
- 6) Ninomiya Y., Sako N., Imai, Y. Enhanced gustatory neural responses to sugars in diabetic db/db mice. *Am J Physiol.*, 269: R930-R937, 1995
- 7) Herness MS. Aldosterone increases the amiloride-sensitivity of the rat gustatory neural response to NaCl. *Comp. Physiol. Biochem.*, 103A:269-273, 1992
- 8) Gilbertson TA., Roper SD. and Kinnamon SC. Proton currents through amiloride-sensitive Na⁺ channels in isolated hamster taste cells: enhancement by vasopressin and camp. *Neuron*, 10: 931-942, 1993
- 9) Bachmanov AA, Inoue M., Tordoff MG., Ninomiya Y., Beauchamp GK. Modification of behavioral and neural taste responses to NaCl in C57BL/6 mice: effects of NaCl exposure and DOCA treatment. *Physiol Behav.*, 65:817-822, 1999
- 10) McLaughlin SK, Mckinnon PJ, and Margolskee RF. Gustducin is a taste-specific G-protein closely related to the transducins. *Nature*, 357: 563-569, 1992
- 11) Morimoto S., Cassell MD, and Sigmund CD. Glia- and neuron-specific expression of the rennin-angiotensin system in brain alters blood pressure, water intake and salt preference. *J. Biol. Chem.*, 277: 33235-33241, 2002

Salt preference and taste response: modification by angiotensin II

Ninomiya Y., Shigemura N., Yoshida R., Yasumatsu K., and Ookuri T.

(Graduate School of Dental Sciences, Kyushu University)

Angiotensin II is known as the main circulating hormone of the rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) that is able to act on the central nervous system (CNS) to increase sympathetic outflow, arginine vasopressin release, water intake, and salt appetite. In rodents, it is reported that systemic administration with aldosterone or other mineral corticoids increases intake of hyperosmotic sodium salts, which otherwise are strongly avoided. Interestingly, this hormone also induce greater taste nerve responses to salts which might lead to stronger avoidance. The effect of aldosterone is known to start slowly and need more than an hour to reach its maximum. Therefore, there is a possibility that two different mechanisms may be involved in the modulation by RAAS on salt preference and taste response; at the earlier stage angiotensin II may directly influence taste responses at periphery and induce salt preference at CNS and at the later stage aldosterone may greatly contribute to increase amiloride-sensitive ENaC channel activities which may cause greater salt taste responses and sodium adsorption.

To investigate this possibility, we, as the first step, examined if the taste receptor cell would be a target for angiotensin II and taste responses would be modulated by the hormone by comparing mouse taste nerve responses before and after administration with angiotensin II. Expression of AT1 and AT2 which are receptors for angiotensin II in the taste cell was examined by using a RT-PCR analysis. The results suggest that the taste cell is a target for angiotensin II which expresses AT1 and AT2. Administration with angiotensin II produced small but significant inhibition of taste nerve responses to NaCl but clear enhancement of those to sucrose. The inhibition of salt responses by this hormone at periphery may be involved in factors which may lead to behavioral intake of hyperosmotic sodium salts occurred through its action on the CNS. The enhancement of sweet sensitivity may also help to increase water intake and salt appetite. The underlining mechanisms for the action of angiotensin II in the taste cell remained for future studies.