

アルギニン中和による塩味付加のメカニズムと嗜好性変化

鈴木 惠雅¹, 佐古 隆之², 宮本 武典¹

¹ 日本女子大学理学部, ² 日本女子大学家政学部

概要 塩基性アミノ酸としてのアルギニン(Arg)は、苦味と甘味の複雑な混合味を呈するが、中和アルギニン(nArg)では、更に塩味加わる(塩味付加)。nArg における塩味付加のメカニズムおよび塩味付加による嗜好性の変化を解明することを本研究の目的とした。

哺乳類の味蕾はⅠ～Ⅲ型の3種類の味覚受容に關与する細胞タイプから構成されており、このうち甘味、苦味、うま味はⅡ型細胞によって受容されていると考えられている。味応答時には細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇するので、マウス有郭乳頭味蕾スライス標本にカルシウムイメージング法を適用することによって、Arg および nArg に対する味蕾細胞の応答性を検証した。その結果、Argにだけ応答する細胞(Arg型)、nArgにだけ応答する細胞(nArg型)、両方に応答する細胞(両応答型)の3タイプに分かれることが明らかになった。また、Ⅲ型細胞にだけ存在する電位依存性 Ca^{2+} チャンネル(VCaC)の阻害剤であるベラパミルによって、両応答型の nArg の応答が抑制された。この結果は、nArg の塩味がⅠ型あるいはⅡ型細胞によって受容されていることを示唆する。

一方、官能評価において Arg の中和後(nArg)で生じる塩味に対する感受性には、高濃度で性差が見られることが明らかになった。すなわち、女子では、テストされたすべての濃度範囲で、nArg によって生じる塩味感受性は、濃度依存的に上昇したが、男子では高濃度領域において減少した。同等の塩味強度の NaCl および Arg + NaCl では性差が見られなかったことから、nArg の塩味受容応答メカニズムは、NaCl とは異なることが示唆される。近赤外分光法(NIRS)による脳血流変化量の測定によって、nArg の塩味によって活性化される前頭部の領域に性差がみられることが明らかになった。すなわち、女子では nArg の塩味強度と快度のどちらでも活性化される脳部位が一致したが、男子では異なった。

以上の結果は、末梢での nArg の塩味受容メカニズムは NaCl の塩味受容とは異なる可能性があること、また、中枢での nArg の塩味情報処理メカニズムには性差が見られることを示唆する。

1. 研究目的

塩基性アミノ酸である L-アルギニン(Arg)は準必須アミノ酸として健康維持に不可欠であるばかりでなく、エビやカニなどの海産物独特の風味生成に深く關与している。また、Arg は、通常、苦味や甘味を呈するが、中和によって生じた中和 Arg (nArg)では、苦味や甘味に加えて塩味が生じる(塩味付加)ことが、鼓索神経応答実験¹⁾などによってすでに報告されており、アルギニンの塩味発現機構を解明することは、新たな減塩食品開発の糸口となる。

味の受容器である味蕾は、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型細胞の4種類の細胞で構成され、このうち味覚はⅠ、Ⅱ、Ⅲ型の3種

類の味受容細胞(味細胞)で受容される。哺乳類における五基本味の受容体は各味質により異なっており²⁾、甘味、苦味、うま味は、Ⅱ型細胞に存在する代謝型受容体を介して受容され、小胞体からの Ca^{2+} 放出により $[Ca^{2+}]_i$ が上昇する。一方、塩味と酸味はⅠ型あるいはⅡ型細胞に存在するイオンチャンネル型受容体を介して受容され、Ⅱ型細胞のみに発現する電位依存性 Ca^{2+} チャンネル(VCaC)からの Ca^{2+} 流入により $[Ca^{2+}]_i$ が上昇すると考えられている³⁾。しかし、代謝型受容メカニズムと比較して、酸味受容メカニズムと同様に、塩味受容メカニズムについては未だ明らかではない部分が多い。

最近の研究では、低濃度の塩味はイオンチャンネル型受容体、高濃度あるいは NaCl 以外の塩味は代謝型受容体を介すると報告されている⁴⁾。Arg は L-アミノ酸受容体である T1R1/R3 を介して、II 型細胞に存在する代謝型受容体によって受容される⁵⁾が、Arg を中和して塩味付加を生じた nArg は、どのタイプの細胞によって受容されるのかは明らかでない。nArg が I ~ III 型のどの細胞によって受容されているのかを知ることによって、中和によって付加された塩味の受容機構を推定することができる。

一方、味蕾で受容された味覚刺激情報は、鼓索神経(茸状乳頭)、舌咽神経(葉状乳頭、有郭乳頭)、上咽頭神経(咽頭部、喉頭蓋)、大錐体神経(軟口蓋)により延髄弧束核へと伝えられる。また、舌前方の一般体性感覚は三叉神経により三叉神経核へと伝えられる。これらの情報は視床の味覚野を介して、大脳皮質味覚野へと投射される。ここでは味の質や強度の識別が行われる。大脳皮質味覚野からは、上位中枢である前頭連合野(眼窩前頭皮質)へと情報が投射される⁶⁾。ここでは、咀嚼や視覚、聴覚などの情報と統合され、単に味刺激に対する好き嫌いだけでなく、より総合的に食物の認知が行われる。近年、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)の研究において、味覚刺激による前頭前野(眼窩前頭皮質)の活性化が報告されている^{7, 8)}。NIRS を用いることで、末梢で受容された Arg と nArg の味情報の違いあるいは NaCl と nArg の塩味が、眼窩前頭皮質を含む上位中枢を介してどのように嗜好性に影響するかを調べることを通して、nArg の塩味情報処理機構を、より簡便に推定することができる。

このように、末梢と中枢の両面からのアプローチを通して、中和アルギニンにおける塩味付加メカニズムを解明することが、本研究の目的である。

2. 研究方法

2.1 カルシウムイメージング法

本研究では、ヒトと似た塩味、うま味感受性を持つと言われている近交系マウス(*Mus musculus*, C57BL/6; 三協ラボサービス)の雄、8 週齢以上を用いた。マウス購入後は温度 23°C、湿度 70%、明期 7:00~19:00、暗期 19:00~7:00 の恒温室(環境生理物性複合解析室、動物環境制御用チャンバー)で飼育した。なお、マウスは大型ケージ(縦 38.5 cm×横 23.5 cm×高さ 14.5 cm)で飼育した。ケ

ージには床敷き(パルソフト 10 kg/箱; オリエンタル酵母)を入れた。固形飼料(MF 20 kg/袋; オリエンタル酵母)および飲料水(蒸留水)は自由摂取とした。本研究では上記の飼育環境に 24 時間以上慣らしたマウスを実験に用いた。なお、実験動物の管理および実験の実施にあたっては日本女子大学動物実験規定に従って行った。

上述のように味細胞が味応答する際、 $[Ca^{2+}]_i$ が上昇(Ca^{2+} 応答)する。蛍光強度変化を指標に $[Ca^{2+}]_i$ を測定する方法であるカルシウムイメージング法を、マウス味蕾スライス標本に適用することで、Arg と nArg の味応答を測定し、マウス味蕾細胞における Arg と nArg の応答様式を細胞レベルで検証した。10%ネンプタール(大日本住友製薬)1 ml による麻酔下で、マウスから舌を摘出し、Normal Tyrode 液中で振とうしながら、30 分インキュベートした。舌から有郭乳頭部分をトリミングし、リニアスライサー(堂阪イーエム)にて、有郭乳頭の味溝(Trench)がはっきりと分かる 100 μ m 厚の味蕾スライスを作成した。1 M 塩酸(和光純薬)処理によって洗浄したカバーガラスを、Cell-Tak (Becton Dickinson 社)でコーティングし、味蕾スライスを接着した。

舌切片を接着したカバーガラスに Normal Tyrode 液を添加した。5 mM Fluo-4 AM および 5 mM Fura-Red AM (Invitrogen; Life Technologies Co.)を混合後、ピペッティングし、0.05%ウシ血清アルブミン(BSA)入り Normal Tyrode 液を勢いよく注ぎ、ボルテックスで攪拌し、色素液を調製した。カバーガラスから Normal Tyrode 液を取り除き、色素液を分注した。アルミホイルで遮光し、4°C で 1 時間インキュベートし、色素を導入した。

50 ml のシリンジに呈示液を入れ、切片を接着したカバーガラスを貼り付けたレコーディングチャンバー(Warner Instruments)を蛍光倒立顕微鏡(倒立型電動リサーチ顕微鏡 IX81, オリパス)にセッティングした。呈示液を 1 ml/秒で灌流し、各味液(Arg, nArg)を 30 秒間呈示した。Fluo-4 AM は蛍光ミラーユニット U-MNIBA3、Fura-Red AM は蛍光ミラーユニット U-MWIG で検出した。ディスクスリット・ユニット(DSU)法による擬似共焦点画像法、画像解析ソフトウェア(MetaMorph; モレキュラーデバイスジャパン)を用いて、 Ca^{2+} 蛍光指示薬の蛍光強度を測定し、画像化した。また、蛍光強度比(Δ Ratio=Fluo-4 AM の蛍光強度/Fura-Red AM の蛍光強度)を算出し、応答の継時

的变化をグラフ化した。

2.2 近赤外分光法(NIRS)

健常な大学生 12 人(男子 6 人 22.7±0.2 歳, 女子 6 人 21.8 歳±0.2 歳, 非喫煙者)を対象とした。被験者には事前に、前頭前野にあたる部位に近赤外光分光装置のプローブを装着し生体に近赤外光を通すこと、味液の呈示および官能評価を行うことを説明し、書面にて参加の同意を得た。実験条件として、脳血流量への影響を考慮し、前日の過度の飲酒を禁止し、味覚異常(味蕾細胞の破壊や味覚神経の損傷)を誘起する可能性を避けるために、当日の強い刺激物(トウガラシ等)の摂取を禁止した。また、測定直前の食事は実験開始 1 時間前までに済ませるように指示をした。

神経活動時の局所脳血流の変化は、oxyHb の変化と強い相関を示すことが報告されている。本実験においても oxyHb の変化を指標とし、実験開始後 30 秒間の安静状態から味液呈示時間終了までの期間を解析データとして用いた。また、oxyHb 変化量は、安静時を 0 とした時の最大値を用いた。各被験者から得られた全 3 回の測定データを平均し、4 種類の味液についての被験者の生データの平均値およびウォーターテスト平均値を算出した。各味液の生データからウォーターテストのデータを差し引き、味液データとした。

2.3 官能評価

NIRS を用いた実験の終了後、五基本味の強度、快・不快度、新奇性について VAS(Visual Analogue Scale)法に

よる官能評価を実施した。五基本味の強度は、最大値を +6、最小値 0 として評価した。快・不快度および新奇性は、最大値を +3、最小値を -3 として評価した。味液 5 ml を盲検法で呈示し、それぞれ濃度の低い順に評価を行った。この際、味液呈示の方法は脳血流測定時と同様に、飲み込まずに吐き出すこととした。

2.4 統計処理

味蕾スライス標本での味応答の大きさは平均±標準誤差で示し、*t* 検定を行った。脳血流変化量は NIRS による測定により得られた oxyHb 変化量の最大値を算出した。

官能評価の値は、性別、味および性別と味の交互作用について二元配置分散分析(ANOVA)を行い、交互作用が認められた場合には Bonferroni 法による事後検定を行った。なお、すべての検定において有意水準を 5%未満($p < 0.05$)とした。

3. 研究結果

3.1 有郭乳頭味蕾スライス標本における Arg および nArg に対する応答

本実験で用いた有郭乳頭味蕾標本では、Arg にだけ応答する細胞(Arg 型細胞)、nArg にだけ応答する細胞(nArg 型細胞)、両方に応答する細胞(両応答型細胞)の 3 応答タイプの細胞が存在した。Arg 型の細胞が最も多く、全体の 80%以上であった。それに対し、nArg 型と両応答型の細胞はそれぞれ 10%以下であった(Fig. 1)。

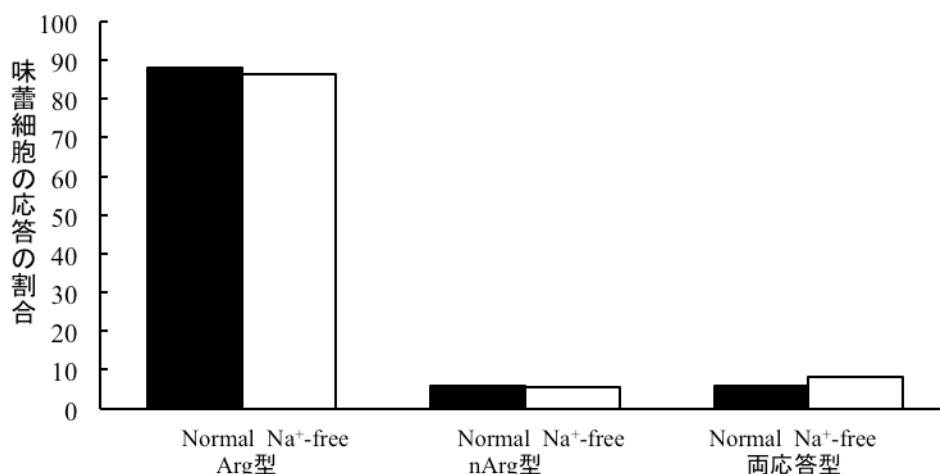


Fig. 1. Ratio of three response types

Ratio (%) = number of each response type cell / Number of all the responded cell. Arg type responses remarkably dominated in adaptation under both Normal Tyrode solution (n=118) and Na⁺-free Tyrode solution (n=37).

Arg 型のみにおいて、Normal Tyrode 液順応下と Na⁺-free Tyrode 液順応下との間に、Arg および nArg に対する応答の大きさに有意差が見られた。

ベラパミル添加による Arg 型の Arg の応答、両応答型の nArg の応答は抑制された。Arg 型において、Arg および Arg とベラパミル同時呈示との間に、応答の大きさに対する有意差が見られた。しかし、両応答型の Arg の応答、nArg 型の nArg の応答については未確認である。

3. 2 Arg と nArg に対する味覚感受性の官能評価

全被験者の官能評価(五基本味強度、快・不快度、新奇性)の平均値を男女間で比較した。塩味強度では、nArg において反復測定の実験配置 ANOVA を行ったところ、性別と nArg 塩味強度の交互作用が認められた ($F(1,3) = 4.712, p = 0.0039$)。さらに、事後検定を行ったところ、100 mM において女子が男子と比較して有意に高値であることが示された ($p < 0.05$) (Fig. 2A)。

NaCl、Arg + NaCl においても反復測定の実験配置 ANOVA を行った。NaCl においては、性別と塩味強度の交互作用は認められなかった ($F(1,3) = 0.117, p = 0.9498$)。Arg + NaCl においても、性別と塩味強度の交互作用は認められなかった ($F(1,3) = 0.832, p = 0.4791$) (Fig. 2B)。

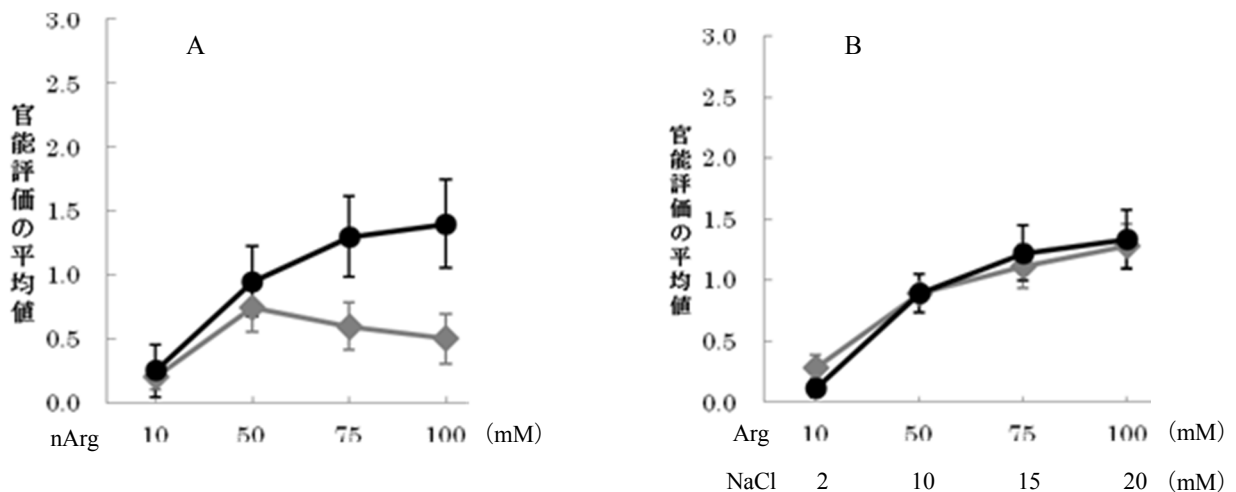


Fig. 2. Comparison of saltiness of nArg between male and female
 A. Saltiness of nArg. B. Saltiness of Arg+NaCl. A significant sex difference was observed only in saltiness of nArg ($p < 0.01$), but not in Arg+NaCl. Male: grey lines; Female: black lines.

3. 3 Arg と nArg に対する味覚感受性の NIRS による評価

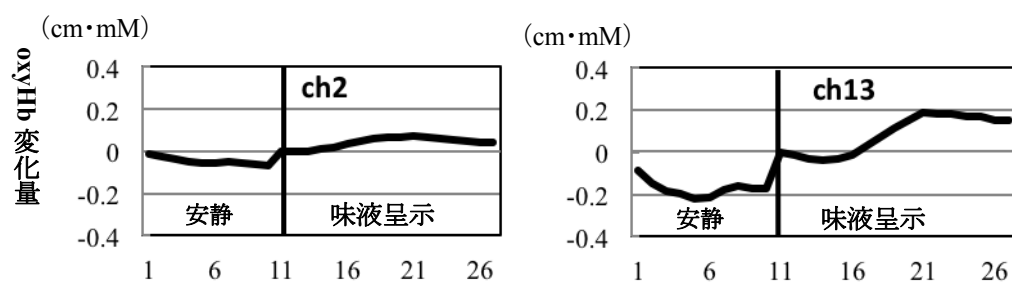
Fig. 3A に、100 mM nArg を呈示した際に、2つのチャンネル(ch2 と ch13)で観察された oxyHb 変化量に関するデータの例を示した。全チャンネルで、味液呈示後に oxyHb 量は増加したが、チャンネルによってその変化の大きさは異なった。nArg における官能評価と脳血流変化量の濃度推移を検討したところ、官能評価で性差が認められた塩味強度では、前述のように女子において nArg の塩味強度は濃度依存的に増加すると同時に、oxyHb 量も濃度依存的に増加の傾向が見られた。

3. 4 脳血流変化量と官能評価の相関関係

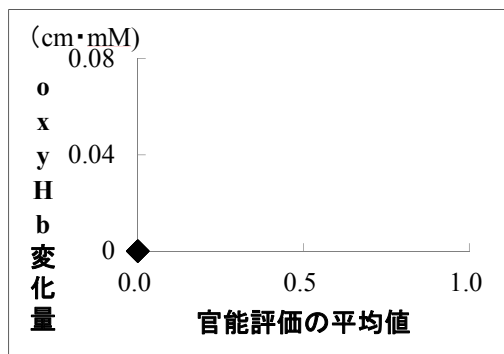
全 16 個のチャンネルでの脳血流変化量と、官能評価で得られた五基本味の強度、快・不快度、新奇性との相関関係を調べた。男女間で額の長さには有意な差が認められなかったことから、NIRS で測定した前頭前野領域は男女で一致することを前提とした。有意な相関関係が確認された代表例(ch2)を Fig. 3B に示す。

官能評価で顕著な性差が認められた nArg の塩味強度では、相関関係のあるチャンネルにも性差が認められた。さらに、先行研究で脳血流変化量との相関関係が認められた快度⁹⁾と、本研究で性差が認められた nArg の塩味強度について相関関係があったチャンネルを重ね合わせたところ、

A



B



C

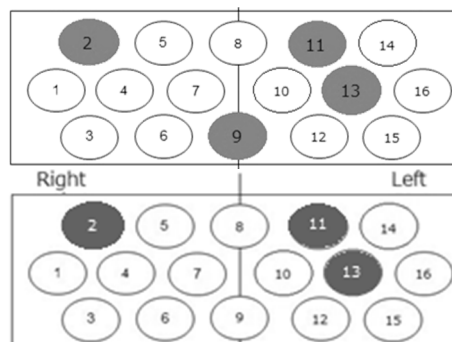


Fig. 3. Relationship between change of oxyHb amount and sensory rating

A. Change of oxyHb amount in response to 100 mM nArg. Left: Channel 2 (ch2); Right: Channel 13 (ch13). B. An example of a significant relationship between change of oxyHb amount and sensory rating (ch2). C. Channels observed significant relationship between change of oxyHb amount and sensory rating to saltiness of nArg (Upper panel) almost corresponded to those between change of oxyHb amount and pleasantness (lower panel) only in female but not in male.

女子ではほぼ一致した (**Fig. 3C**)。しかし、男子では一致するチャンネルはなく、明らかな性差が見られた。

一方、Arg + NaCl の塩味強度は、脳血流変化量との間に相関関係があったチャンネルは、男女間で違いが見られた。また、各味質の強度と脳血流変化量との間に相関関係があったチャンネルおよび快度と脳血流変化量との間に相関関係があったチャンネルを重ね合わせると、男女それぞれで一致した。ただし、NaCl の塩味強度は、官能評価においては性差が見られなかったにも関わらず、味質の強度と脳血流変化量との間に相関関係があったチャンネルと、快度と脳血流変化量との間に相関関係があったチャンネルの重ね合わせにおいては性差が見られた。

4. 考察

4.1 味蕾細胞の nArg 応答性

各味液に対する応答性から、Arg 型、nArg 型、両応答型の 3 タイプが存在することが分かった。一般的に、I 型

細胞は味蕾細胞の 50~70% でイオンチャンネル型受容体を持ち、II 型細胞は 15~30% で代謝型受容体を持ち、III 型細胞は 5~15% でイオンチャンネル型受容体を持つと考えられている¹⁰⁾。このことから、細胞数が最も多かった Arg 型が I 型細胞、最も少なかった nArg 型が III 型細胞、Arg および nArg のどちらにも応答する両応答型が II 型細胞ではないかと考えられる。つまり、それぞれの応答タイプが、味受容細胞である I、II、III 型の細胞のいずれかの細胞に対応していることを意味する。

III 型細胞のみに発現する VCaC^3 の阻害剤であるベラパミルによって、両応答型の nArg の応答が抑制されたことから、少なくとも両応答型は III 型細胞であることが示唆された。

以上の結果から、Arg 型および nArg 型は、I 型あるいは II 型細胞のいずれかであり、nArg の塩味受容は、nArg 型あるいは両応答型のいずれかの細胞によることが示唆された。

4. 2 nArg 塩味感受性の性差

官能評価の結果、nArg の塩味感受性に男女間で有意な差が認められた。一方、NaCl および Arg+NaCl の塩味感受性には男女間の有意な差は認められなかった。また、NIRS で測定した前頭前野血流変化量と官能評価との相関関係を検討したところ、女子においては nArg の塩味強度と快度で相関があった領域が一致し、男子では一致しなかった。以上の結果から、nArg に対する末梢での塩味受容および中枢での情報処理メカニズムにおいて性差が存在することが示唆された。

4. 3 nArg の塩味受容メカニズム

本研究の官能評価の結果より、nArg の塩味受容メカニズムに性差が存在するが NaCl の塩味には存在しないことから、NaCl と nArg の塩味受容メカニズムが異なる可能性が示唆された。NaCl はイオンチャネル型受容体である ENaC を介して受容されるとされている²⁾。nArg がどのような受容メカニズムで受容されるかは現段階では明らかとなっていないが、Arg の甘味、苦味、うま味は代謝型受容体を介して受容されると考えられる。最近、Arg のような塩基性アミノ酸特異的な受容体である GPRC6A の存在が知られるようになった¹¹⁾。この受容体は、アンドロゲンの一種であるテストステロンの受容体としても知られており¹²⁾、GPRC6A による Arg 受容が性差を生じる原因の一つであるとも考えることができる。

4. 4 nArg の塩味情報処理経路

NIRS で測定した前頭前野血流変化量と官能評価との相関関係を検討したところ、女子においては nArg の塩味強度と快度で相関関係があった領域が一致し、男子では一致しなかった。

脳における性差として、脳梁後部や前交連の膨大が男性と比較して女性の方が大きいことが知られている¹³⁾。今回の実験結果より、女子においては nArg の塩味強度と快度を前頭前野の同じ領域、男子においては異なる領域で処理していると考えられる。このような中枢における性差が生じた要因として、上記で述べた脳梁や前交連の膨大部と対応させて考えると、女子においては、脳全体でバランスよく塩味強度および快度の情報処理が行われ、一部の領域への集中度が低くなる。これに対して男子では大脳の一部に情報処理が集中するため、塩味強度および快

度の情報処理を行う領域が特異的に存在しているのではないかと考えられる。

5. 今後の課題

本研究において、塩味感受性における性差の有無から、NaCl と nArg の塩味受容メカニズムが異なることが示唆された。今後は、マウスの味蕾細胞を用いた実験により、メカニズムの詳細、特に塩基性アミノ酸特異的受容体である GPRC6A の関与の有無および性差との関連について検証することが必要である。また、GPRC6A 受容体は味蕾の I 型細胞に存在し、T1R3 受容体は II 型細胞に存在することが報告されている¹⁴⁾。そのため、同じ細胞で測定した今回の結果が、異なる細胞タイプでの T1R3 および GPRC6A の 2 つの受容体の発現頻度の差によるのかどうか検証する必要がある。

nArg の塩味感受性の他にも Arg の甘味などの他の味質の感受性でも性差が見られるかどうかを検証し、nArg で生じる塩味付加との関係を明らかにすることが必要である。

6. 引用文献

1. Harada S, Yamaguchi K and Kasahara Y Gustatory responses to amino acids in the chorda tympani nerve of C3H mice. *Chem. Senses* 23, 699-707(1998)
2. Chen X, Gabito M, Peng Y, Ryba N J P and Zuker C S A Gustotopic Map of Taste Qualities in the Mammalian Brain. *Science* 333. 1262-1266 (2011)
3. Rebello MR1, Maliphol AB and Medler KF Ryanodine Receptors Selectively Interact with L Type Calcium Channels in Mouse Taste Cells. *PLoS One*. 8(6), e68174(2013)
4. Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, Ryba NJ and Zuker CS High salt recruits aversive taste pathways. *Nature*. 494, 472-475 (2013)
5. Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Varadarajan, V, Zou S, Jiang P, Ninomiya Y and Margolskee RF Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science*. 301, 850-853 (2003)

6. Jezini A, Mazzucato, L, La Camera G and Fontanini A Processing of Hedonic and Chemosensory Features of Taste in Medial Prefrontal and Insular Networks. *J. Neurosci* 33, 18966-18978 (2013)
7. O'Doherty J, Deichmann R, Critchley H, and Dolan R Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33, 815-826 (2002)
8. Small MD, Voss J, Mak EY, Simmons BK, Parrish T and Gitelman D Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *J Neurophysiol* 92, 1892-1903 (2004)
9. 佐古隆之, 伊藤里菜, 近藤 香, 松村娟美, 村上麻里, 宮本武典 味覚刺激が前頭前野血流量に及ぼす影響の近赤外分光法による解析 味と匂誌 18, 338-342 (2011)
10. Vandenbeuch A, Clapp TR and Kinnamon SC Amiloride-sensitive channels in type I fungiform taste cells in mouse. *BMC Neurosci* 9, 1-13 (2008)
11. Wauson ME, Rodriguez LA and Cobb HM. Nutrient sensing by G protein-coupled receptor. *Mol Endocrinol* 27, 1188-1197 (2013)
12. Pi M, Wu Y, Lenshik IN, Gerling I and Quaeles DL. GPRC6A mediates the effects of L-arginine on insulin secretion in mouse pancreatic islets. *Endocrinol* 153, 4608-4615 (2012)
13. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Shankweiler DP, Katz L and Gore JC Sex differences in the functional organization of the brain for language *Nature* 373, 607 - 609 (1995)
14. Bystrova FM, Romanov AR, Rogachevskaja AO, Churbanov DG and Kolesnikov SS. Functional expression of the extrasellular-Ca²⁺- sensing receptor in mouse taste cells. *J Cell Sci* 123, 972-982 (2009)

The Mechanism Underlying Additive Salty Taste and Alteration of Preference Induced by Neutralizing a Basic Amino Acid, Arginine

Ema Suzuki¹, Takayuki Sako², Takenori Miyamoto¹

¹ Faculty of Science, Laboratory of Behavioral Neuroscience, Japan Women's University

²Department of Food and Nutrition, Faculty of Human Science and Design, Japan Women's University

Summary

A basic amino acid, arginine (Arg) shows complex taste qualities including sweet, bitter and umami. Furthermore, the additive salty taste is induced by neutralization of arginine (nArg). We examined responses of taste bud cells to Arg and nArg using Ca²⁺-imaging method applied to slice preparation of mouse circumvallate papillae. Taste bud cells examined were categorized into 3 types: Only Arg-responsive type (Arg type), Only nArg-responsive type (nArg type) and both Arg and nArg-responsive type (Dual type). Only nArg responses were suppressed by verapamil, a nonspecific voltage-dependent Ca²⁺ channel (VCaC) blocker existing in only Type III cells, suppressed only response to nArg of Dual type cells, indicating that Type I or Type II cell detects salty taste responses of nArg.

The sensory rating experiments revealed the sex difference in human sensitivity to salty taste of nArg : Female subjects showed gradual increasing sensitivity to salty taste quality induced by nArg in the dose-dependent manner, whereas male showed lower sensitivities to all concentration range tested and decrement of sensitivities to higher concentration of nArg. The measurement of change of oxy-hemoglobin (oxy-Hb) using a near-infrared spectroscopy also represented the sex difference in the prefrontal brain region activated by the salty taste quality induced by nArg. Taken together with the results obtained by Ca²⁺-imaging method with mouse taste buds, it is suggested that not only the peripheral processing mechanism of salty taste induced by nArg may be different from that by NaCl, but also there may be differential pathways between female and male in central processing mechanism of salty taste induced by nArg.