

ソルト・サイエンス・シンポジウム 2015

「海水・塩の研究最前線 Part 2」開催について

ソルト・サイエンス・シンポジウム 2015 を 10 月 14 日 (水) に品川区立総合区民会館「きゅりあん」1 階小ホールにて開催しました。

当財団では、従来から研究助成事業の一環として、助成研究発表会を毎年開催するとともに、ウェブサイトでの研究助成の成果の公開も行っております。また、「月刊ソルト・サイエンス情報」を発行するなど、塩に関する科学的な情報の社会への提供に努めております。2003 年(平成 15 年)からは、助成研究の成果に加え時宜にかなった塩に関する科学的な情報を提供する本シンポジウムを開催してまいりました。

第 13 回目となる今回は、「海水・塩の研究最前線 Part 2」をテーマとして、「味覚センサーの開発と応用」、「味覚情報伝達に及ぼす酵素の働きと塩味増強評価システムの開発」、「食塩、カリウムと高血圧」の 3 題の講演により、塩に関する最新の科学的な研究成果を分かりやすくご紹介しました。

当日は、墳崎ソルト・サイエンス研究財団理事長、木村シンポジウム企画委員長の開会挨拶から始まり、講師の先生方の趣向を凝らしたご講演と座長の先生方のご尽力により、活発な質疑応答を含め、盛会のうちに終わることができました。参加者数は 133 名で、食品・塩事業関係者、大学等研究機関関係者、一般の方々など幅広い層に最新の研究成果をお伝えできたのではないかと考えております。

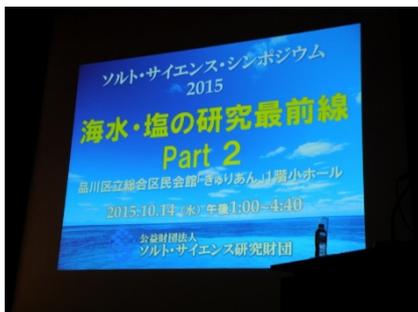
本稿は当日の写真や質疑応答を盛り込んだシンポジウム 2015 の記事となっています。講演要旨は、開催時に発行しておりますので、それを抄録として掲載し、質疑応答とつながるように編集しました。なお、本シンポジウムの講演要旨については当ウェブサイトのシンポジウムのページで公開しております。



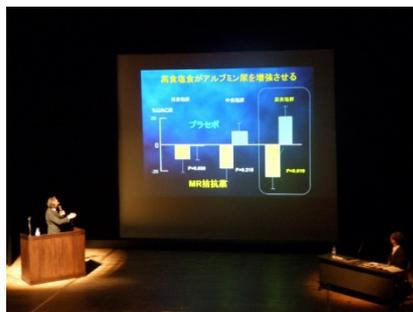
会場入口



墳崎理事長による開会挨拶

木村修一 シンポジウム企画委員長
(東北大学名誉教授)によるご挨拶

開会時スライド



講演風景



客席

講演－1

味覚センサーの開発と応用

都甲 潔 九州大学大学院システム情報科学研究所主幹教授
味覚・嗅覚センサ研究開発センターセンター長

座長：合田 康秀 日本塩工業会技術部会長



都甲 潔 九州大学 主幹教授

1. はじめに

おいしさの判定には、味覚、嗅覚、視覚、聴覚、触覚といった五感のみならず、そのときの体調や気分、そして生まれ育った土地柄や食環境すらもきいてくる。従って、食品の味や匂い(香り)、食感(テクスチャー)などに起因するおいしさの評価することは機械では不可能で、人間しかできない、ということになる。このように、私たちの感じる「味」はずいぶんと主観的である。各人の好み、感じ方があるのである。「味」や「匂い」は人がいて初めて意味をもつ。「化学物質」が味や匂いをもつわけではない。人が味わって、嗅いで初めて味と匂いが認識されるのである。このような味や匂いは計測できそうにもない。

しかしながら、これは人の舌の味細胞で感じる基本的かつ客観的な味すらも、これまで測ることができなかったことが少なくともその一因であろう。もしも味を数値化できる装置があれば、私たちの食に対する考え方、そして食文化は大きく変わることが期待される。

おいしさを構成する要素の中で人の舌で感じる「味」は7つの要因からなる。まずは舌で感じる5つの基本味(甘味、塩味、酸味、苦味、うま味)である。そして、痛覚を刺激する味である辛味と渋味がある。五基本味に加え、辛味と渋味も大事な味である。

本稿では、舌で感じる味に的を絞り、この味を測るセンサーである味覚センサーの原理と応用例を概観してみよう。

2. 味覚センサーの原理と基本味応答

味覚センサーは、脂質と可塑剤、高分子をブレンドした膜(脂質/高分子膜)を味物質の受容部分とし、この複数の受容膜からなる応答電位出力から味を数値化(デジタル化)する。後述のように、センサーの味物質に応答し始める濃度(閾値)がヒトの閾値と近く、応答強度もヒトと同じく対数(log)的に変化するため、単純な比例計算の変換で、基本味の数値化に成功している。味覚の世界に初めて「味の物差し」が提供されたのである。現在インテリジェントセンサーテクノロジー社から味認識装置 TS-5000Z と SA-402B, SA501C が開発・販売されており、これまでに 350 台以上の味認識装置が世界各国で活躍している。脂質/高分子膜は、脂質、可塑剤、ポリ塩化ビニルから作られている。脂質は石けんと似た化学構造をもつが、親水基(水になじむ部分)を水相側へ向け、疎水部(水をはじく部分)を膜内部に向けるという構造を自主的にとる。石けんでシャボン玉ができる原理と同じである。

味覚センサーの五基本味応答(濃度依存性)の特徴はその応答閾値がヒトと近いこと、また濃度の対数に線形で応答する領域があることであり、これは生体系でよく知られた Weber-Fechner の法則(感覚強度が刺激の対数に比例して変化)と合致する。各味への応答は、各味へ特化した脂質膜センサーの応答である。苦味と酸味の応答閾値が低いのは、これらが一般的に生体にとり毒であるからに他ならない。各味を計測するセンサー電極に名前が記されているが、例えば、BT0 は医薬品の苦

味計測用、CA0 は酸味計測用のセンサー電極である。また、BT0 に付した CPA とは、サンプル測定後に膜を十分に洗浄しないで、基準液に直ぐ浸け、その電位応答変化から膜に吸着した化学物質を検出する操作のことで、CPA 値は人でいうところの「後味」に相当する。CPA は、Change in electric Potential due to Adsorption of chemical substances onto the membrane(化学物質の吸着による電位の変化)の略である。CPA 値は、吸着性の味物質や味質に特異的かつ選択的に応答することを特徴とする。

医薬品の苦味用の味覚センサーBT0 は甘味、酸味、塩味、うま味、渋味にはほとんど応答せず、苦味を呈するキニーネ、ヒドロキシジン、セチリジン、ブロムヘキシンの塩酸塩に大きく応答する。また、センサーは人による官能検査結果と一致する出力を示す。つまり、人が苦いと感じる化学物質には大きなセンサー出力、あまり苦くない物質には小さいセンサー出力が得られることから、苦味用センサーは人の苦味を定量化できる。

他の味質に関するセンサーも同様に、味質に高い選択性を有し、人の官能値とも高い相関を示す。各味質に選択的に応答する脂質膜は、脂質と可塑剤の割合を微妙に調整すること、つまり、電荷と疎水性の巧みなバランスをとることで、その開発に成功したものである。例えば、苦味用センサーでは、電荷を有する脂質の含量を少なくし疎水性を高めている。逆に、塩味用センサーでは荷電脂質の含量を多くし、親水性を高め、イオンとの静電相互作用を起りやすくしている。このように味覚センサーは、個々の化学物質へは高い選択性をもち、味を基本味に分解し数値化するという広域選択性(global selectivity)を有するのである。数値化できるという事実は、味覚センサーが味の絶対尺度を与えることを意味する。つまり、味覚センサーは、重さや時間といった他の量と同様に尺度を提供できる。

3. 味覚センサーの食品応用

味覚センサーは既にミネラルウォーター、塩類、ビール、日本酒、焼酎、ワイン、ウイスキー、コーヒー、緑茶、紅茶、お米、パン、牛乳、肉類、魚介類、だし、スープ、味噌、醤油、調味料、カボスやミカンなどの果物、野菜などへ適用され、味の定量化に成功している。なお、肉

や野菜、果物といった固形物も水と混ぜ、ミキサーで液状にすることで測定が行える。

ビール、発泡酒、新ジャンルのその他醸造酒(第3のビール)とリキュール、ノンアルコールビールの味を苦味(モルト感)と酸味(キレ・ドライ感)定量化すると、エビスビールのようなオールモルトタイプは、苦味が強いことがわかる。それが、アサヒスーパードライの登場により、苦味を抑制し、酸味のキレとドライ感(辛口)をもたせたビールが増えてきた。その後、登場した発泡酒や第3のビールはさらに苦味が抑えられた傾向にある。ビールに関しては、味がキレ、ドライの方へ移っていったということである。ノンアルコールビールは発泡酒の味のカテゴリーに位置している。なお、世界のビールを測定した結果、日本のビールの占める味の位置と大差ないことが判明した。保存もでき、かつ味も良い、となれば、およそそのような味に落ち着くのであろう。このように私たちは、「味を目で見る」ことができるのである。

4. 食塩の呈味

次に味覚センサーを食塩の味計測へ適用した結果を紹介する。なお、この研究は今から10年前になされたものであり、センサー受容膜が上記のような広域選択性を有していなかったことをお断りしておく。そのため主成分分析といった多変量解析の一種を用いている。にがりは海水を濃縮し、食塩を析出させたあとの残液であり、苦味をもつのでこの名があるが、一般に $MgCl_2$ 、 $MgSO_4$ 等のマグネシウム塩が多く、 $CaSO_4$ 、 KCl 等の塩もその中に含む。

成分調整塩の不純物として、 $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ 、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 、 $MgSO_4 \cdot 6H_2O$ 、 KCl を用いて、それぞれについて濃度を設定した Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^+ のうち二種類の組み合わせで測定を行った。なお Mg^{2+} については、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 、 $MgSO_4 \cdot 6H_2O$ において、海水塩例としてモル比 10:3 の割合で混合した。以下、不純物の組み合わせによる微量ミネラル分の呈味の定量化を試みた。その結果、2次元からなるテイストマップを得ることができる。各種市販塩としては8種類のものを採用した。

そこで、例として Mg^{2+} と Ca^{2+} の組み合わせについて、あらかじめ設定した各濃度比と各種市販塩の応答電位と CPA 値の第1主成分を、それぞれ横軸と縦軸にプロッ

トした。ここで、第1主成分とは、多変量解析の一種である主成分分析をデータに施したときの最も情報の大きい成分を意味する。今は味覚センサー出力の(使用した5枚の脂質膜の)5次元空間情報を1次元で表したわけである。つまり、味覚センサーの応答の代表値を表している。横軸は Ca^{2+} 濃度を、そして縦軸は Mg^{2+} 濃度を反映する。つまり、こうして作成した図は、塩の味を Ca^{2+} と Mg^{2+} で表現した図といえる。

「食塩」は原点に最も近く、120 mM NaCl に最も近い味と判断できる。種々の市販塩が2次元マップ上に散布していることが見て取れた。つまり、味がみな異なるのである。塩の味を一目で表すテイストマップ(味の地図)である。

5. 展望

以上、味覚センサーを用いた味の数値化の現状を概観した。五感に関係した科学技術とは、ある意味「自然界または私たちの感覚の近似」である。カメラは私たちの見た景色を記録に残してくれる。しかし、私たちの感じた感性、感動まではとても再現できない。とは言っても、その写真を眺めることで、私たちはそのときの感動を多少なりとも思い起こし、感慨にふけることが多々ある。音楽における「楽譜」も曲の近似でしかない。事実、指揮者によって、その曲は随分と違った趣となる。

味覚センサーにも同様の事情が成立する。全てを記録することはできない。私たちにできることは私たちの感覚に近い近似である。味覚センサーを用い、食譜(食の譜面)でお袋の味、伝統の味、秘伝の味を時間と空間を超えて伝えることができるのである。私たちは味覚センサーを使い、いつでも、健康で、かつ美味しい食品を味わうことができる。同じ味であれば、値段の安い料理や低カロリーの食品の方が健康志向の消費者にはもちろん有り難いわけで、今後、味覚センサーを活用することで、このような例が増えることが期待される。

近い将来、調理器に希望の料理を告げると、食品センサーから必要なデータベースがインターネットで届き、望む味の料理をしてくれる日が来るであろう。情報家電の普及である。人類が宇宙に飛び出そうという現代、月基地や火星基地、宇宙に浮かぶスペースコロニーと食譜(食品の譜面)を共有することで、地球上と同じ食を楽しむこともできる。味覚センサーはこれまで全く未踏の地であった、人の味覚という感性を再現することに成功した。生物の機能を取り入れ、誰にでもわかる感性情報のグローバル化を目指したものである。我が国の直面している超高齢化社会では、医・食・住のあらゆる面で人にやさしい技術がますます要求されることであろう。ここで紹介した味覚センサーはこのような社会に大きな福音をもたらすものである。

質疑応答



合田 康秀 日本塩工業会技術部会長

【合田】都甲先生、どうもありがとうございました。味覚から理科教育まで非常に幅広く、ご講演いただきました。会場の方から質問がございましたら、お願いします。

【会場】初めて先生の講演を拝聴しましたが、非常に興味深く聞かせていただき、ありがとうございました。塩味について、たとえば「にがり」が入った方が美味しいという話があるのですが、その辺の因果関係について知見をお持ちでしたら教えてください。

【都甲】官能検査では、たとえば軟水系と硬水系であれば、硬水系は味を感じて「甘い」という結果でした。たぶん程度問題で、あまり「にがり」が多いと苦くなって不快な味になりますが、ほんの僅か入っているとまるやかな味に感じるのだと思います。ピュアな NaCl は舌を刺すような味ではないかと思っています。「にがり」は目的に応じて使うべきだと思います。通常の食材には二価イオンなどが含まれるため、「にがり」を入れても意味がありません。その場合は普通の NaCl を使えば問題ありません。ただ、NaCl を蒸留水などのピュアな水で飲む場合には問題があるのだと思います。これは、私の感想ではなく、当時の官能検査の結果です。

【会場】NaCl を口の中に入れると当然溶けますが、そのときナトリウムとクロールの味になります。また、硫酸ナトリ

ウムを舐めるとナトリウムと硫酸イオンの味になると思いますが、塩化ナトリウムと硫酸ナトリウムでは味が全然違い、硫酸ナトリウムはもの凄く苦いのに、塩化ナトリウムはどちらかというと美味しく感じます。その辺の呈味性の評価についてはどうすれば良いのでしょうか？要するにレセプターがあるのか、ないのかが良く分からない感じがするのですが、如何でしょうか？

【都甲】陰イオンが塩味に影響を与えることは学説として認められていることですので、塩化ナトリウムと硫酸ナトリウムの味が異なることはあると思います。次に苦みですが、これは微妙な問題が絡み合います。酸味と塩味はイオンチャンネルが受容すると言われており、NaCl は Na がイオンチャンネルを通っていると思っています。一方、たとえば、なぜカルシウムが苦いかについては、まだ分かっておりませんが、苦いものは生体膜にくっつく特徴を持っています。つまり、苦い物質が生理活性を持つのは、細胞の中に入っていき性質もあるからです。カルシウムも似たようなもので、生体膜にしっかりとくっつき表面に変性を与えて、苦いと感じるのではないかと思います。あくまでも仮説の域を出ていませんが、そんなに間違っていないと思います。ご質問の硫酸イオンについてもカルシウムと同じような作用があるのではないかと思います。

【会場】分かりました。またいろいろな研究成果を教えてください。いただければと思います。ありがとうございました。

【合田】他に質問はございませんか。それでは私から質問させていただきます。塩辛い塩味は合成することができるのですか？

【都甲】1年くらい前、腎臓病の患者さん向けに、NaCl が含まれないのに、同じくらいの塩味を味覚センサーで作製したという話を記憶しているので、それはできると思います。とても感謝されたそうです。人間が味わって評価するとなかなか大変なことです。このような形で味覚センサーを使って目的の味を作ることが実用化されているようです。

【合田】分かりました。それでは、時間がまいりましたので、先生に感謝の意を込めて拍手をお願いいたします。どうもありがとうございました。

講演－2

味覚情報伝達に及ぼす酵素の働きと
塩味増強評価システムの開発

植野 洋志 龍谷大学 教授, 奈良女子大学名誉教授

座長：香西 みどり お茶の水女子大学大学院教授



植野 洋志 龍谷大学教授

講演者は酵素の働きについて分子レベルで研究を進めてきた。しかし、最近では、講演者が考えていた酵素と基質との相互作用の研究より、酵素そのものが生体内でどのような作用をしているのか、という少しマクロな領域での酵素学に注目している。その過程において、小さな発見があり、今回の講演につながったので、その経緯を含めて概略を述べたい。

1. 酵素について

今回の中心は、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の合成に関与するグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) という酵素である。GAD はグルタミン酸というアミノ酸を基質として GABA を合成するが、同時に二酸化炭素もつくる。グルタミン酸はうま味成分として知られているが、中枢神経系では興奮性神経伝達物質である。GABA は反対に抑制性神経伝達物質である。神経伝達物質とは、神経細胞同士がシナプスというところで繋がっている訳であるが、信号を伝える側から放出される化学物質のことで、信号を受け取る側の細胞表面には受容体が備わっている。化学物質が特定の受容体と結合することで、神経の信号が伝わり、受け取った側の細胞内でその信号を処理する生理的な応答が起こることになる。神経伝達物質にかかわる酵素は限られており、その中でも基質と産物が正反対の性質を示すものは大変珍しい。

高等動物の GAD の作用は神経伝達物質としてだけではなく、糖代謝で中心的役割をなすクエン酸回路に

併設されている GABA シヤントは、酸素分子の存在の有無に関わらず機能しているとされるが、GABA シヤントの中心に位置するのが GAD であり、代謝系で重要な役割を担っているとされる。

高等動物において GAD がさらに重要とされるのは、二つの独立した遺伝子が存在し、それぞれが同一の酵素活性を示すアイソフォームタンパク質 (GAD65 と GAD67) を産生することである。神経細胞のように同一の細胞で両方のアイソフォームが発現したり、皮膚や消化器系ではどちらかのアイソフォームを優先して発現したりしている。ノックアウトマウスの研究より、GAD65 は神経系で、GAD67 は代謝系で主たる役割をなしているとされるが、遺伝子の発現様式、アイソフォームタンパク質の細胞内輸送、基質特異性の違い、酵素活性制御機構など詳細は不明である。

アイソフォームタンパク質は高等動物間ではアミノ酸配列の相同性が保存されている。同じ動物のアイソフォーム間での相同性よりも異なる動物のもつそれぞれのアイソフォームの間での相同性の方が高いことが判明している。アミノ酸配列のどこにアイソフォームの違いが埋め込まれているのかについては、N 末端から 100 残基の領域 (第 1~3 エクソンに相当する) で極端に相同性が低く、残りの領域の相同性が高い。触媒部位を構成するアミノ酸残基はすべてこの残りの部分に存在する。これより、N 末端領域にアイソフォームの機能や細胞内での局在性の違いが埋め込まれているとされるが、まだまだ検討中

である。

GAD の詳細を紹介したが、本講演では、味覚に GAD67 の関与を発見したので、味覚についてのバックグラウンドを提供する。

2. 味覚と味蕾の仕組みについて

味を感じる仕組みについてタンパク質化学の観点から述べておきたい(他の講師が詳細を紹介されるであろう)。基本的にヒトが感じる味覚は五味(苦味・甘味・うま味・酸味・塩味)とされる。五味には、それぞれの味質を提供する味覚物質なるものがある。いわゆる食品成分である。単独であるいは複数で五味の一部あるいはいくつかの味質をまたがった味を提供するであろう。研究者は、複数の味質を提供するものは複雑であるので、単独の成分で味質を提供するものを用いて研究してきた。五味の代表として、苦味にはキニーネ、甘味にはショ糖、うま味には MSG(グルタミン酸ソーダ)、酸味にはクエン酸、そして、塩味には食塩である。味物質を受けとり、その信号を脳に伝える仕組みが我々の舌に組み込まれている。乳頭と呼ばれるぼつぼつである。乳頭の中には、味を感じる細胞である味蕾細胞が詰まっている。解剖学的には、味蕾は玉ねぎのように 100 以上の細長い細胞が寄り集まって一つの乳頭を形成している。ヒトでは、有郭乳頭、葉状乳頭、茸状乳頭、そして、糸状乳頭の四種類がある。そのうち、糸状乳頭以外の乳頭が実際に味を感じる仕組みを持っているとされる。味蕾細胞に味物質が結合することで、味覚神経を經由して脳に信号が伝わり、脳の中で形成されている味の記憶様式と照らしあわされて、味質が感知されることになる。脳の中での味の記憶は幼児期には確立するとされる。幼児期の食育の重要性が叫ばれる理由であろう。

分子生物学の進歩により、味物質を受け取る部位が味蕾の表面に発現しているタンパク質であることが判明した。受容体タンパク質と呼ばれ、二種類の受容体タンパク質として区別される。苦味・甘味・うま味の受容体は G タンパク質共役型(GPCR 型)受容体で、膜貫通型であり、細胞外にでている部分が味物質との結合部位をもち、細胞内の部分がリン酸化を介して細胞内に信号を伝達する役割を担っているとされる。通常、単量体あるいは、二量体で機能する。これに対して、イオンチャンネル

型受容体が酸味と塩味を担当する。酸物質は通常酸味を呈するが、酸そのものはプロトン、つまり、酸性度を表す物質と深く関係している。プロトン濃度は、pH という定数で定義されており、常にイオン化しているのが特徴である。塩味を呈する物質である食塩に関しても同様で、食塩は NaCl と表記されるが、実際には常にイオン化し、ナトリウムイオンとクロライドイオンに分かれている。プロトンを通させたり、塩味を呈する主成分のナトリウムイオンを通させるトンネルの役割をなすのがイオンチャンネルであり、通常、タンパク質分子がいくつか組み合わせられて細胞膜に埋め込まれてトンネルを形成する。味物質が細胞表面の受容体部分に結合すると、トンネルの穴の大きさが変化し、イオンが外部から内部へ、あるいはその逆方向に流れる仕組みである。細胞内のイオン濃度の変化が何らかのセンサーの仕組みで感知され、それが信号となり脳に送られることになる。興味深いことに、酸味と塩味を発現する細胞には神経とのシナプス結合がみられるが、GPCR 型の受容体を発現する細胞とは神経の直接の結合が見られないとされる。現在、ゲノム解析などが発展し、分子レベルにて受容体タンパク質が研究されている。個々の味質に対応する受容体遺伝子が同定され、その遺伝子をなんらかの組織培養できる細胞を宿主として組換え体タンパク質として発現する系が構築されている。それらの発現細胞では、味物質との結合をカルシウムイオンの細胞内への取り込みや細胞自体に電極を取り付けて応答を電気信号で解析(電気生理学)するなどができる。実際の味蕾細胞をモデル化するものであるが、細胞そのものが異なるので、味細胞で生じる現象をすべて再現するまでには至っていないし、解釈には注意が必要である。

味蕾細胞はそれぞれの特徴より四種類(I~IV 型)に区別されている。I 型は支持細胞、II 型は苦味・甘味・うま味受容体を発現する細胞、III 型は酸味・塩味受容体を発現する細胞、IV 型は幹細胞である。近年、I 型にも味覚受容能力があるという報告がある。味蕾の組織培養はまだできていない。さらに、味蕾細胞のターンオーバー(寿命)は 10 日ほどと非常に短い。しかし、味蕾細胞の成長(幹細胞が I~III 型へ成長する様子)に関しては、まだ不明な点が多く今後の課題とされる。

味の信号については、味蕾細胞から発する電気信号

の変化を観察することで理解しようとしている。いわゆる電気生理学の研究である。タンパク質レベルでの味の伝達機構についてはほぼ未解決である。一般にリン酸化カスケードが形成されていると想像されているが、まったくタンパク質が捉えられていない。味の情報が味神経にどのように伝達されるのかについては、これまでセロトニンが候補に挙がっているが、セロトニン合成酵素の存在などに関しても未解決である。近年、II型細胞からATPが放出され、ATPが情報伝達物質であるということも明らかになってきた。しかし、ATPだけではすべてが説明できていない。

味覚受容体タンパク質の立体構造については、まだ解明されていない。ただ、膜貫通型であり、外部にかなり大きなループ状、もしくは、きちんと立体構造を保つように形作られていると想像できる。タンパク質は揺らぎが付きものであるが、揺らいでばかりでは特定の物質に対するポケットが形成できない。ポケットが形成できるから、味覚物質を識別できるのである。甘味受容体を例にとると、アスパラテームはアミノ酸様甘味物質であり、モネリンはタンパク質様甘味物質である。当然、リガンド結合部位は共有されるとは限らない。それぞれが独立した結合部位をもっているのが妥当と思える。ひょっとすると、免疫抗体IgGのように甘味物質にカスタマイズされた甘味受容体が存在するかもしれない。温度によりタンパク質は性質を異にする。また、pHも同様にタンパク質の構造に寄与する因子である。両方ともに食べ物が備えているので、より問題を複雑とする。我々の味の認識はそのような不確定な要因(ファジーさ)を鑑みて決定されているので、すばらしい。

味覚の不思議さについて触れておく。味の相乗効果がある。うま味ならば、グルタミン酸ソーダ、イノシン酸、グアニル酸がある。それぞれ単独で味わうよりも、混合するとうま味が増強される。この効果のことである。分子レベルではどのように考えてよいのだろうか？同じうま味受容体で、異なる結合部位に結合することで、うま味の信号が増幅されるのであろうか？それとも、異なるうま味受容体にそれぞれが結合することで、信号が集約されてうま味の増幅がなされるのだろうか？味の対比効果というものがある。少量の食塩によりうま味や甘味が増強されることである。この場合は、うま味や甘味の受容はII型細

胞でなされ、塩味はIII型細胞でなされるので、明らかに異なる受容体と異なる細胞間での情報伝達の結果である。味質を「だます」ことは現代社会では重要なことで、例えば、糖質ではない物質が甘味を供すれば、低カロリーの甘味料になり、食塩など塩分を呈しないが塩味を感じれば、減塩につながる。これら味を「だます」原理が味の情報伝達機構の理解から実際に我々の食生活に応用できるのではなかろうか。

3. GAD67の味蕾での局在性とその意味

我々は、生理学研究所の小幡邦彦教授・柳川右千夫助教授(当時)らが開発したGAD67/GFPノックインマウス(GAD67遺伝子をオワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質GFP遺伝子に置き換えた遺伝子改変マウス)を用いてIII型味蕾細胞に活性をもつGAD67の発現を見出した。さらにGABA受容体(クロライドイオンチャンネル)の存在も明らかにした。この結果は、GABAが味覚の情報伝達に関与する可能性があること。さらに、クロライドイオンが塩味に関与する可能性を示唆している。そこでヒトによる官能試験を行い、GABAには味質があり、GABAを五味にそれぞれ添加してみると、塩味が強まることが判明した。この研究結果をもとに、GAD活性を変化させることでGABA量が変わり、塩味に影響(改変)する可能性を追求するきっかけとなった。

4. GAD活性を制御する天然物由来の成分と塩味との関係

上述のように、GAD67という酵素とGABAが塩味の信号伝達に関与する可能性が示せたことで、細胞内でのGABA産生に揺らぎを与えることができれば、塩味にも効果があるのではないかと考えた。そこで、試験管レベルではあるが、GAD67活性に影響を与える物質を天然物より求めた。香辛料はすでに食材として用いられ、安全性が明らかになっていることより、香辛料を中心に成分を抽出して、GAD67活性への影響を酵素学的に検討した。その結果、活性化するものから、強く阻害するものまで幅広い香辛料抽出物のライブラリーが得られた。そこで、実際にこれら活性化から阻害を示した抽出物を官能試験した結果、GAD67活性を上昇させるものは塩味を強め、反対にGAD67活性を阻害するのは塩

味を弱める傾向にある関係が統計的に示すことができた。この結果より、GAD67 酵素活性を指標とすれば、食素材から塩味増強剤となる物質を探索できる評価システムが構築できることになる。

4. おわりに

現代社会にあっては、ヒトの生命原理が飛躍的に解明され、これまでは単に成長を目的にされてきた食が「食べて健康で長生き」できるためのものであることが認

識されている。その中で、まだまだ問題視されている生活習慣病の予防として減塩がある。残念ながら、減塩を追及すると、食事のうま味が損なわれる。つまりは、対比効果を殺してしまうのである。GABA がクロライドイオンを介する塩味の情報伝達に関与していることで、この対比効果が引き出せているのかもしれない。GAD を用いる評価システムが新たなる減塩への取り組みの窓口になれば幸いである。

質疑応答



香西 みどり お茶の水女子大学大学院教授

【香西】植野先生、ご講演どうもありがとうございました。味覚情報伝達のメカニズムに関する非常に分かり易いご説明をいただきました。グルタミン酸脱炭酸酵素 GAD とその産物である GABA の重要性と役割、それから隠し味・対比効果について、最終的に減塩を目指した研究ということで、実際の食品成分を使用した実験や減塩したものの試作品に至るまで非常に広範にわたり、有用な情報を与えていただき、どうもありがとうございました。会場の皆様からご質問・ご意見などありましたら、どうぞお願いいたします。

最初に、私から質問させていただきます。GAD の活性が高い食品は幾つかありましたが、これらの食品を複数合せて摂取した場合では、加算効果があるのでしょうか？或いは、GAD 活性を阻害する食品も合せて摂取した場合、効果が相殺されてしまう場合もあるのでしょうか？

【植野】実験に用いた抽出物は単一成分ではなくミクスチャーです。それぞれの抽出物が複数の成分を含むため、A という抽出物と B という抽出物を混ぜると複雑になりすぎてしまうので、まだそこまで手を伸ばしていません。実験室レベルでは、抽出物の構造やコンテツツが分かっているものについては、単品あるいは複数の物質を混ぜたりして試しています。ただ、混ぜ方によっては、いろいろと結果が違ってきます。また、食品の抽出物は、特

に酸化を受けやすいので、味質が全部変わってしまいます。したがって、非常に微妙な実験を繰り返すことになると思います。

【香西】どうもありがとうございました。他に質問はございませんか。

【会場】先生の神経伝達のお話を聞いて、なんとなく頭の中がすっきりしました。塩には(人間の場合)0.6~0.8%と言われている至適濃度が必ずあるのに対して、砂糖は炭水化物なので、濃度が数%から 100%あっても味に問題はありません。こうした制御は体内の神経伝達システムだからこそ可能になるのでしょうか？

【植野】私自身も勉強している最中であり、直接の回答は持っておりません。いつもこの業界の人と話すとき、「塩って何？」と問いかけると、皆さんは塩とは塩味を感じるものとらえている方が多いです。しかし、塩分を与える物質としては Na^+ と Cl^- だけでなく、他にもたくさんあると思います。私たちは NaCl の実験しか行っていませんが、電気生理学を研究している先生方は Na^+ を主体に研究されています。一方、酸味を研究している先生方は HCl を使っておられます。 HCl には H^+ ばかりでなく Cl^- もあり、 Cl^- を使った場合は何か複雑な塩味の効果も見ているはずですが、それを含めて酸味と言っています。そのへんの定義で言葉遊びをしており、実際に生命体が各種イオンを使っていることは塩味の世界で問題にすべきですが、化学物質としての議論がなかなかできていないのだと思います。私自身もそれが分からないので、 Na^+ と Cl^- を一応塩と定義し、塩味として話を進めていますが、他に関してはよく分かりません。今、いろいろな発見が続いているので、一つだけのシステムが存在するとは思っていません。私達もそのところはこれからも研究していきたいと思っています。

【会場】先生のお話では、レセプターと脳の間はまだブラック・ボックスが幾つかあるように思いましたので、そのへんを是非研究していただきたいと思います。どうもありがとうございました。

【香西】他に質問はございませんか。

【会場】非常に面白い成果をご講演いただき、ありがとうございます。私達も昔ねずみを使った実験で、グルタミン酸とカプサイシンが食塩の嗜好を高めるという現象を見つけまして、カプサイシンの場合はアドレナリンを分泌

させるとか、神経伝達を促すことが分かりました。GADの活性の詳細が更に明らかになることで、こうした実験結果を説明することができると思います、非常に面白い結果だと思いました。

【植野】これまでに私達は GAD67 を中心に細胞内にタンパク質複合体が形成されていると仮定し、そのなかの一つのタンパク質を見つけました。そのタンパク質が GABA_A 受容体タンパク質のサブユニットの一つと結合しているところまで分かっています。その反対側にもう一

つタンパク質がぶら下がっているところまで見えてきました。リン酸化による信号の活性化などが起きているとか、いろいろ重要な点があると思いますので、今、調べている最中です。

【会場】どうもありがとうございました。

【香西】時間になりましたので、これで講演を終わりたいと思います。植野先生、どうもありがとうございました。最後に盛大な拍手をお願いします。

講演－3

食塩、カリウムと高血圧

藤田 敏郎 東京大学名誉教授

座長：菱田 明 浜松医科大学名誉教授



藤田 敏郎 東京大学名誉教授

塩の摂り過ぎが高血圧の原因として重要なことは、古くから知られている。世界のさまざまな民族を対象とした疫学調査からも食塩摂取量と高血圧発症頻度の相関が示されている。

食塩の過剰摂取が高血圧の主因であることは確かであるが、食塩に対する血圧の反応性は個人差がある。

1. 食塩感受性高血圧

本態性高血圧を食塩に対する血圧上昇反応性から、食塩感受性と非感受性に分けることができる。食塩感受性の原因については遺伝因子が関与していることは、黒人が白人に比べて食塩感受性が高いことから示唆されるが、未だその原因遺伝子の同定はなされていない。一方、近年肥満者では食塩感受性高血圧を伴いやすいことが疫学研究において示されてきた。肥満やストレスなどの環境要因が食塩感受性を亢進させ、その機序として“エピジェネティクス”の関与が考えられている。“エピジェネティクス”とは、肥満やストレスなどの環境因子がゲノム(DNA)に書かれた遺伝情報を変えずに、遺伝子の発現を制御する現象であり、食塩やエネルギー過多などの生活習慣の歪が食塩感受性に関わる遺伝子の転写を変化させることによって食塩感受性を亢進させる。実際、第二次世界大戦下のオランダにおける飢餓が母胎に影響し、その後高血圧や肥満者が増加したことから、“エピジェネティクス”の関与が示唆される。

食塩による血圧上昇機序は腎臓におけるナトリウム

(Na)排泄機能障害に基づき、種々のNa排泄調節機構異常が想定されてきた。しかし、その分子メカニズムについては明らかでなかったが、最近新たな二つの経路の異常により食塩感受性高血圧が発症することが示された。

2. 食塩感受性高血圧の発症機序

Aldosterone とその受容体の Mineralocorticoid Receptor (MR) は腎尿細管における Na 再吸収を司り、体液量や血圧の維持調節過程において重要な働きをしている。原発性アルドステロン症は aldosterone 高値により食塩感受性高血圧を生じるが、血中 aldosterone が高くなくても、MR 拮抗薬が奏功する高血圧患者が見られることから、Aldosterone 非依存性の MR 活性化機構が想定されていた。

我々は Rac1-MR 系の新しい MR 活性化経路を見出した。一般に、血中 Aldosterone 濃度は摂取食塩量とシーソーの関係にあり、高食塩により血中 aldosterone 濃度は低下し、それに応じて MR 活性も抑制される。しかし、食塩感受性高血圧では血中 Aldosterone は低下するにもかかわらず、高食塩時に Rac1 が活性化する結果、MR は活性化する(奇異性反応)ため、腎尿細管の Na 再吸収亢進により、血圧が上昇する。

また、肥満者や食塩感受性高血圧患者では食塩摂取時に腎臓における交感神経系の不適切な緊張が生じ、そのため Na 排泄が低下することが想定されていたが、その分子メカニズムについては明らかでなかった。我々

は、 β 受容体刺激が、エピジェネティクス修飾によって WNK4 遺伝子の転写活性を抑制することを見出した。正常状態では、WNK4 は遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体(NCC)の活性を抑制し Na 排泄を促すが、食塩感受性高血圧では、腎交感神経系亢進が WNK4 による NCC の抑制を解除する結果、食塩負荷時に Na が貯留して血圧が上昇する。

3. 慢性腎臓病におけるアルドステロン拮抗薬の効果

慢性腎臓病(CKD)患者は放置すると将来腎不全となり人工透析を余儀なくされることから、CKD の対策と治療は喫緊の課題である。我々はアルドステロン拮抗薬が CKD 患者のアルブミン尿を抑制し、腎機能低下を抑制することを二重盲検比較試験 EVALUATE 試験によって証明した。すなわち、塩分摂取量の多い日本人の CKD 患者にアルドステロン拮抗薬を投与したところ、腎臓障害の指標となるアルブミン尿が抑制されることが臨床研究の結果わかった。糖尿病、高血圧や腎炎患者ではアルブミン尿を生じ、そのため腎障害が進行することが知られているが、塩分摂取量の多いCKD患者では従来の治療薬だけではアルブミン尿の抑制は不十分であり、アルドステロン拮抗薬を併用することによってアルドステロン受容体の活性を抑制することが効果的であることを明らかにした。難渋する CKD 治療の新たな展開を促した。

4. 食塩感受性高血圧の臨床病態と減塩

食塩感受性高血圧の診断は減塩に対する降圧反応や食塩負荷時の昇圧反応性に基づく。しかし、日常診療において利用可能な血液や尿検査による簡便で信頼性の高いマーカーは未だ見つかっていない。低レニン性高血圧は食塩感受性であることが多いが、血漿レニン活性は食事やストレスの影響を受けるため日常診療に用いることができない。そこで、食塩感受性高血圧を伴いやすい臨床病態から判断せざるを得ない。一般に、高齢者、女性、肥満者、CKD 患者などでは血圧の食塩感受性が亢進しているため、高血圧患者の臨床背景を参考にするのが良い。

5. 食塩感受性高血圧と夜間血圧

最近、血圧の日内変動パターンが心血管リスクに関係することが注目されている。大規模臨床試験の結果、診察室血圧より夜間血圧が心血管疾患発症率との相関が良いことから、夜間血圧の高い「non-dipper 型」の積極的治療の重要性が叫ばれている。食塩感受性高血圧患者は夜間降圧のない「non-dipper 型」を示し、心血管イベントを生じやすい。食塩感受性高血圧では腎ナトリウム排泄障害があるため、代償的に夜間血圧が上昇し、その結果心血管疾患を発症させると考えられている。実際、non-dipper 型高血圧患者に対して利尿薬投与により、夜間血圧の低下が認められる。更に、治療抵抗性高血圧患者において減塩の有効性が報告されていることから、これらの患者には積極的な減塩を行うべきである。

6. 食塩感受性高血圧とインスリン抵抗性

食塩感受性高血圧ではインスリン抵抗性を伴うことが知られている。臨床試験にて食塩負荷時の血圧上昇度とインスリン感受性低下との間に相関が認められること、また、インスリン抵抗性のあるメタボリックシンドローム(非糖尿病)患者では血圧の食塩感受性が亢進していることから、食塩感受性とインスリン抵抗性の密接な関係が示唆される。インスリン抵抗性の発症機序の詳細は明らかでないが、食塩感受性高血圧では交感神経活性が亢進していることから、血管収縮による筋肉血流低下の関与が考えられる。更に、高インスリン血症は腎尿細管でのナトリウム排泄を低下させることにより、血圧上昇にも寄与している。

7. 減塩の効果とその実際

減塩(一日6グラム未満)はすべての高血圧患者に必要である。一般に、高血圧患者は正常血圧者に比べて食塩感受性が高いので、非感受性高血圧患者においても減塩は必要である。また、減塩により、レニン-アンジオテンシン(RA)系抑制薬などの降圧薬の効果が増強されるので、降圧薬の服用数を減らすこともできる。しかし、RA 系抑制薬服用中の高齢患者では急激な減塩が過度の降圧を招く危険があり注意が必要である。

一般に、減塩を実行することは難しいといわれる。特に、外食を主としている青壮年者では食塩量の多い食

事を摂らざるを得ないので、食品の食塩量表記を義務づけることが必要と考える。すでに英国では政府と協力して減塩活動を行うことによって、国民全体の摂取食塩量を減少させるのに成功しているという。最近 NEJM に発表された論文において、減塩による医療費の削減効果は極めて大きいことが示されたことから、特に食塩摂取量の多い我が国では国家戦略としてこの問題を捉える必要がある。

高血圧診療において、栄養士を含めた医療人の積極的な減塩指導が重要であることは言うまでもない。減塩を成功させるには、患者さん自身に塩分過多の食事

を摂取していることを自覚してもらい、更に医師が実際に減塩による降圧効果を示すことによって患者さんを勇気づけることである。そのために今後、簡便な尿中ナトリウム排泄測定器の開発と 24 時間自動血圧計の改良が望まれる。またカリウムにはナトリウムと拮抗する作用があるので、野菜(カリウムの多い)を摂ることによって血圧のコントロールが良くなり、心筋梗塞や脳卒中の発症を防ぐことができる。最後に、減塩の実行と継続には家族全員が減塩食に馴染み、小児期から減塩食に親しむことが大切である。

質疑応答



菱田 明 浜松医科大学名誉教授

【菱田】藤田先生、ありがとうございました。食塩がなぜ高血圧を起こすのか、食塩を摂っても高血圧にならない方と高血圧になる方の違いはどの程度分かっているのか、などの話をお伺いしました。大変興味深い話で、幾つかの質問があるかと思っておりますので、ご質問のある方は挙手をお願いします。

【会場】食塩感受性が簡単な方法で分かる日が、いつになったら来るのか期待していました。今のお話ですとまだ難しいとのことですが、是非、血液検査などの簡単な方法で分かる技術を開発していただきたいと思っております。さて、カリウムがクロライドとの関係でナトリウムを排出するのに役立つとのことでしたが、カリウムを野菜、果物などで摂るのは良いが、カリウム入りの塩は危険な商品だと思います。これは塩化ナトリウム 50%、塩化カリウム 50%のもので、塩専売制度が廃止されてからアメリカから輸入され、その後国内でも作られるようになりました。カリウムを摂りなさいというお話で、カリウム塩に走られると困ったことになるかと思いますが、安全性については如何でしょうか？

【藤田】非常に重要なご質問だと思います。カリウムの危険性は2つあります。野菜で摂っている分には大丈夫ですが、錠剤で KCl を摂ると腸粘膜を刺激しますので、便秘になったとき、その錠剤が腸に刺激を与え出血を起こす危険があります。もう一つ気をつけて頂きたいことは、

腎不全を伴う高血圧患者がカリウムの多い食品を摂取することです。高血圧の患者さんの中には腎臓の悪い方がおりますが、その場合、カリウムを尿中に排出できず、血中カリウム濃度が上がる可能性があります。必ず腎臓の機能をよく確認する必要があります。また、高血圧の患者さんでレニン-アンジオテンシン抑制薬を投与されている方では血中カリウム濃度が上昇し易くなります。しかし、カリウム摂取が少ないと高血圧になりやすいことも確かですので、摂取不足には気をつけることが大切です。

【会場】ありがとうございます。もう 1 点お願いします。減塩政策もあり、減塩だけしていれば良いように感じました。減塩すると別のマイナス要因があることが分かってきており、一律の減塩を強いるのは如何なものかということで、今の摂取量が適正だという論文も出ています。減塩推進派と一律の減塩は危険とする派が海外で論争を行っていますが、日本ではそういう話は一切出てきません。こういったことのご講演をされるときに、そういった話もご紹介していただけると、どのように判断したら良いかという点でありたいと思います。

【藤田】確かに疫学研究で減塩に伴い死亡率は減少したが、極端な減塩は、逆に死亡率が上昇したとの報告があります。ところが、この研究において塩の摂取量が少なかった方は既に心不全や弱っている方で塩を摂れない人であったために、死亡率が高かったという解釈が考えられています。すなわち、「因果の逆転」です。それにしても、現在日本人の食塩摂取量は多いので、減塩の啓発活動が大切だと考えています。先程講演された先生の味覚を変えて、塩分摂取量を減らすのは、その意味からも重要な研究だと思います。

【会場】ありがとうございました。

【菱田】他に如何でしょうか？

【会場】素晴らしいお話ありがとうございました。腎臓の交感神経を焼くことが臨床的に有効だというお話でしたが、血圧が下がった時は交感神経を上げて血圧を維持することが生理的に必要になります。実際にそういうオペをした後に普段の生理的な血圧の恒常性をきちんと保つことができるのでしょうか？

【藤田】確かに交感神経は重要ですが、完全に切っている訳ではありません。腎交感神経活性野亢進を鎮めると

考えて頂ければ良いと思います。もっとも、十分焼けな
いために血圧が下がらないケースもあり、むしろこの方が
問題です。

【会場】分かりました。本日は腎機能からの食塩感受性
高血圧の話だったのですが、私は血管平滑筋などの研
究を行っており、NCX、Na⁺/Ca²⁺exchanger (交換輸送
体)の高血圧への関与もあると思いますが、臨床的には
やはり腎臓の方が重要と考えて宜しいのでしょうか？

【藤田】確かに血管が収縮して血圧が上がるという考え
方もあります。しかし、血管が収縮するだけでは全身の
血圧は上がらないのです。必ず、腎臓のナトリウム排泄
障害が高血圧の発症には欠かせないのです。血管収
縮で長期的な血圧上昇が生じる場合、腎血管の収縮に
よりナトリウムの排泄低下を伴っています。

【会場】ありがとうございました。

【菱田】私からも質問させていただきます。先ほども要望
があったように食塩感受性というものがある程度簡便な
方法で検査できないかということです。先生は非常に難
しいとおっしゃったのですが、抄録の中にも書かれてい
るように、高齢者とか、腎機能が低下した人とか、肥満者
とか、こういう方が食塩感受性になり易いということが言
われております。そういう方は食塩に気を付けてもらうこ

とは非常に意味があることだと思います。一つのことから
食塩感受性を判定するのは難しいと思いますが、外見
や健康診断の腎機能、そして先生のお話にあった Rac1
など幾つかを組み合わせれば判定できる時代が来ると
思います。私はある程度希望を持っておりますが、先生
は如何でしょうか？

【藤田】ありがとうございます。私も希望を持って研究して
おりますが、今のところ良いマーカーがないので、現在
のところ腎機能が低下してナトリウムが溜まり易い腎疾患
患者(CKD)や肥満者などの患者さんの背景で判断する
しかありません。そういった方には減塩を強く指導する必
要があると思います。それから私たちの新しいマーカー
の研究ですが、尿の中に落ちてくる腎尿細管細胞を用
いて高血圧関連分子を分析する方法が開発中です。し
かし、これには大量の尿が必要になります。遠心分離し
て残った沈渣から Rac1 とか NCC を測ることは可能な
ので、有効なマーカーになる可能性があり、それがブレイ
ク・スルーになるのではないかと期待しています。

【菱田】ありがとうございました。そろそろ時間ですので、
講演を終わりたいと思います。最後に藤田先生に更に
研究を進めていただき、この分野が明らかになるよう期
待を込めまして拍手をお願いいたします。