

# 神経伝達物質が関与する塩味の作用をだまして健康に

植野 洋志\*

## 緒論

酵素は触媒作用をもつタンパク質である。その機能はもちろん化学反応を担い、生体内で役割を担う物質の生産をつかさどる。そこで、酵素の触媒機能を制御することで、産生される物質の量をコントロールできる。アロステリック効果やフィードバック制御などはその例であろう。しかし、酵素機能を制御する方法はほかにも存在するが、まだ完全には理解されるに至っていない。食品由来の物質が生体に影響を与えていることより、特定の酵素活性にも関与することがある。今回紹介する内容は、まさにそのような例である。特定の酵素活性をコントロールすることで、その酵素が局在化する場所での生理作用に影響がある。その効果が、減塩という生活習慣病予防につながる、という話題提供をしたい。

## GABA 合成酵素について

高等動物には神経細胞が存在する<sup>1</sup>。神経細胞はその他の細胞とは異なり、細長い形状をとり、隣の神経細胞とはシナプスという部分で連結する特徴がある。片側の神経細胞の末端から神経伝達物質が放出され、もう一方の神経細胞表面に発現している受容体タンパク質に神経伝達物質が結合する。この特異的な相互作用が生じることで神経信号が伝達される。GABA は抑制性神経伝達物質の代表とされ、アミノ酸であるグルタミン酸を脱炭酸することで作られるアミノ酸である(図1)。この反応に関与する酵素はグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) と呼ぶ。GABA 受容体はイオンチャンネル型受容体である GABA<sub>A</sub> と GABA<sub>C</sub>、G-タンパク質共役型受容体である GABA<sub>B</sub> が知られている。

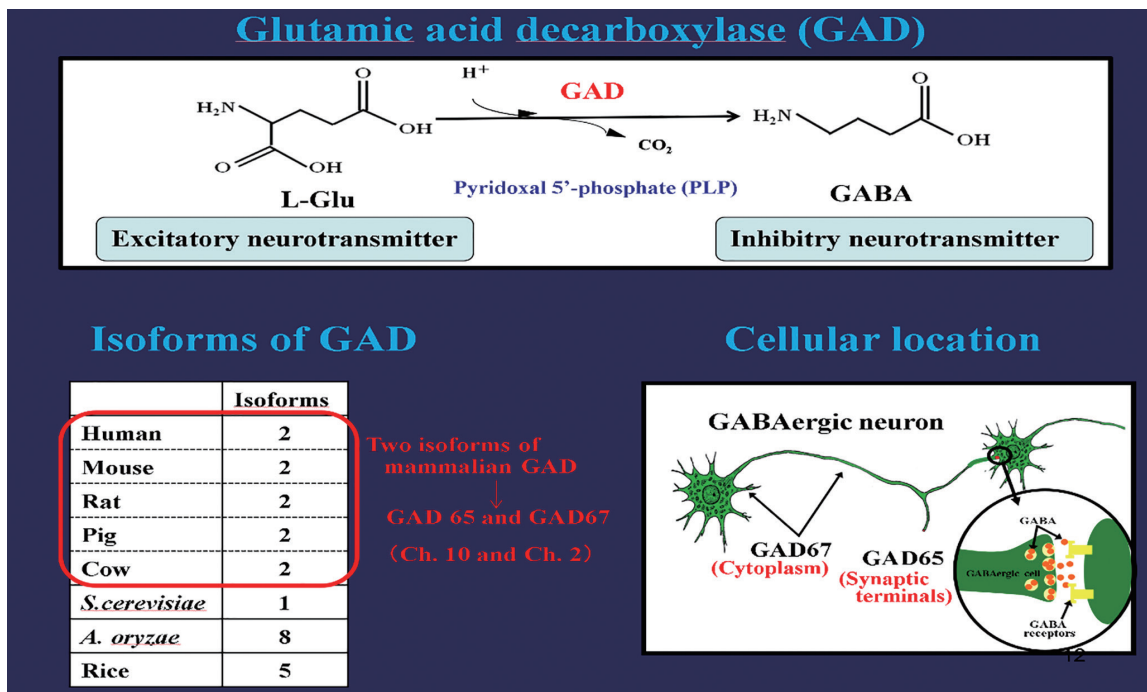


図 1. GAD の触媒活性、アイソフォーム、細胞内局在性のまとめ

\* 奈良女子大学名誉教授・龍谷大学教授

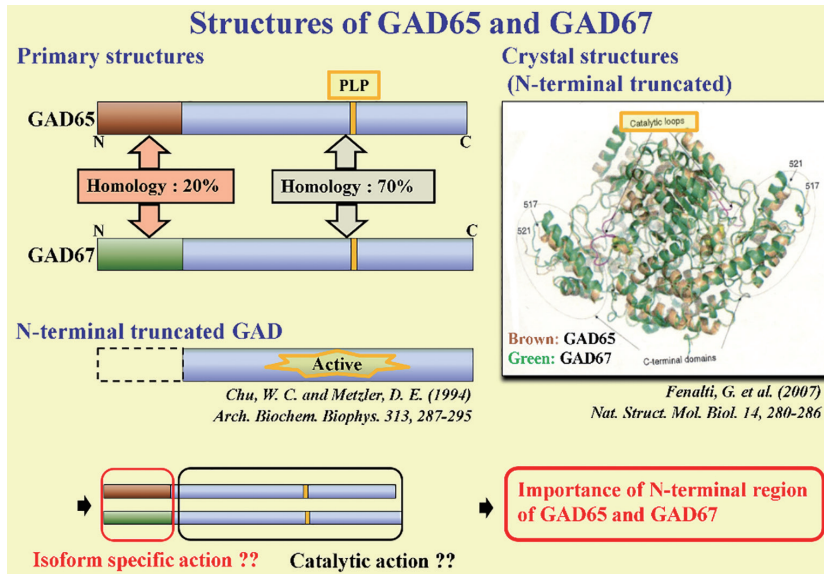


図 2. GAD アイソフォームの違い アミノ酸配列は N 末端領域の相同性の低さを表している (左上). N 末端 100 残基を欠損させた変異タンパク質 (左中) は活性を維持し, 構造 (右図) はほぼ同じである.

高等動物の GAD には複数の遺伝子の存在が明らかになり, それぞれ別のタンパク質産物を合成する. 遺伝子産物のサイズの違いより, GAD65 と GAD67 というアイソフォームに区別される. ノックアウトという遺伝子欠損させたマウスの研究より, GAD65 遺伝子を欠落させると痙攣を頻発し死亡し, GAD67 遺伝子を欠落させると上あ

ご形成に異常が生じ生後すぐに死亡することが判明している. これにより, GAD アイソフォームは同じ化学反応を触媒するが, 別々の役割を担っていることが分かる. また, 発現する部位も異なると考えられるが, それはノックインマウスの研究で明らかになった. GAD65 は神経末端の顆粒に局在化し, GAD67 は細胞質に存在する. どう

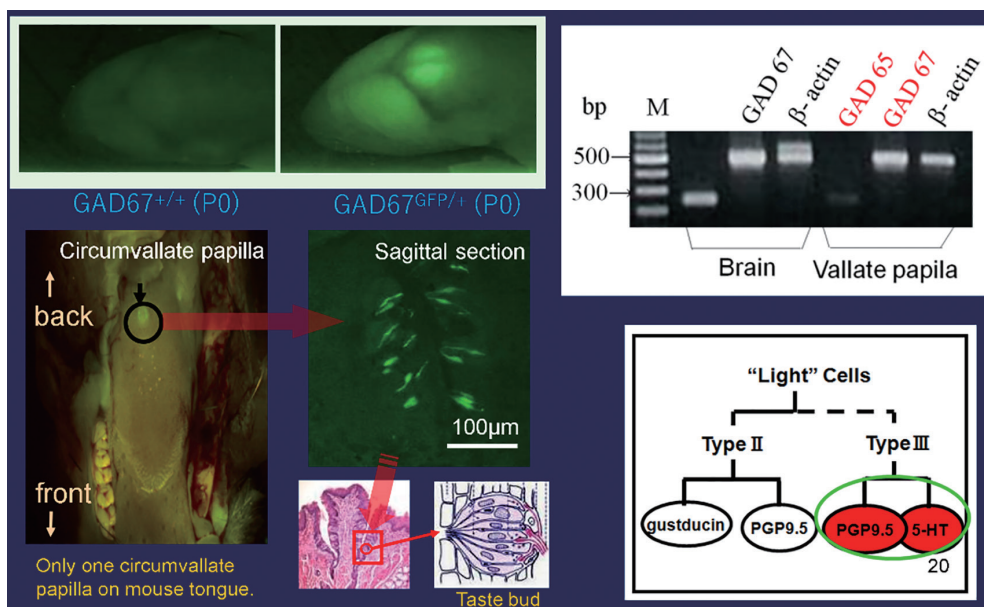


図 3. GAD の局在性 遺伝子改変マウスは GAD67 遺伝子を緑色蛍光タンパク質 (GFP) で置き換えたもの (左上: 脳が強く発色している). マウスの舌の有郭乳頭に特異的に発現 (左). 右上の図は RT-PCR 検出で, mRNA の発現様式を示す. 乳頭には味蕾細胞が集合しているが, そのなかで III 型に発現していることは細胞マーカータンパク質の発現様式で判明 (右下).

そこで、香辛料の抽出物がGAD67 活性に影響を与えること、言い換えれば、GABA 生産量を増減することより、香辛料のもつGAD67 活性への効果と、塩味そして甘味への効果を数値化して図式化した(図5)。香辛料が塩味もしくは甘味を強調できれば+評価、弱くすれば-評価とした。その結果、甘味では相関関係はみれなかったが、塩味では正の相関関係が認められた。この結果より、GAD67 活性を活性化させる香辛料抽出物は、塩味増強にも関与することが示せた。この結果は、GABA が「対比効果」に関与する可能性を示すもので、これまで分子レベルで説明できなかった「対比効果」を分子のレベルで説明できる糸口になったのではないかと考えている。この成果は、2011年に特許第4845067号「塩味増強方法および塩味増強剤」として社会に提示することができた。

### 減塩食の開発

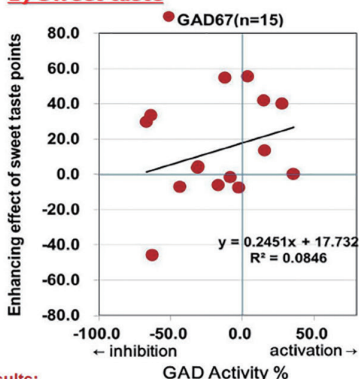
GAD67の味蕾での局在化、食べ物の成分としてとらえられる香辛料に塩味増強効果が認められることより、現代社会における健康問題にチャレンジすることを考えた。つまり、減塩効果である。塩味増強効果とは、食塩の代わりをする、という

ことではない。食塩の量を減らす、減らした食塩が果たすであろう塩味を補うことを香辛料にさせる、ということである。従来、食塩の量を減らすと、必ず味質が変わる。おいしさが損なわれるのである。減塩食はまずい、ということで、減塩食を必要とする方たちにとっては、食欲の減退を余儀なくされ、体力低下につながり、場合によっては余命の短縮にもなりかねない。減塩食のおいしさを保つことは食産業界だけでなく、広くヒトの健康において重要な課題であり、そこに貢献できることは大きな研究成果と考える。

そこで、減塩パンと減塩ソテーを試作した(図6)<sup>5</sup>。いずれも通常のレシピに使われる食塩量(Normal)とその半分の食塩+クミン(減塩パン)としてパンを作った。パン製造は市販のホームベーカリーを用いた。クミンの添加量はクミンの味(カレー味)をほとんど感じない低レベルとした。その結果、減塩パンではNormalと同等以上の評価を得た。また、ソテーでも同様の試作をし、官能試験で評価をした結果、パンと同様に減塩ソテーでも高い評価を得た。様々な香辛料で減塩パンを検討したところ、in vitroの系で得られたGAD67活性と塩味との正の相関と同等な相関関係は存在しなかった。その理由としては、パンや

### (3) Effect of the taste sensation by the food extracts which affected GAD67 activity

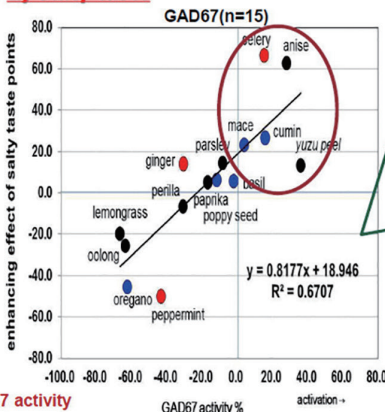
#### 1) Sweet taste



#### Results:

- 1) There is no correlation between the elevated GAD67 activity by food extracts and the enhancement of sweet taste.
- 2) There is a positive correlation between the elevated GAD67 activity by food extracts and the enhancement of the salty taste.

#### 2) Salty taste



- 3) Endogenous GABA in the extracted samples do not affect salty taste sensation.

#### 3) Effect of the endogenous GABA in the extracted samples

##### Characteristics of food extracts

| Samples    | pH  | Food extract        |               | Part of plant used |
|------------|-----|---------------------|---------------|--------------------|
|            |     | Dry weight<br>mg/ml | GABA<br>µg/ml |                    |
| anise      | 5.3 | 32                  | 0.29          | seed               |
| basil      | 6.1 | 33~48               | 0.14          | leaf               |
| celery     | 7.5 | 66                  | 1.70          | stem and leaf      |
| cumin      | 6.0 | 25~32               | 0.14          | seed               |
| ginger     | 6.0 | 25~33               | 0.96          | root and rhizome   |
| lemongrass | 5.6 | 27~28               | 0.21          | leaf               |
| mace       | 4.0 | 13                  | 0.10          | aril               |
| oolong     | 5.8 | 30                  | 0.30          | leaf               |
| oregano    | 6.5 | 30                  | 0.16          | leaf               |
| paprika    | 4.6 | 22~28               | 0.30          | fruit              |
| parsley    | 5.3 | 40                  | 0.24          | leaf               |
| peppermint | 6.0 | 50                  | 1.50          | leaf               |
| perilla    | 6.0 | 20~21               | 0.45          | leaf               |
| poppy seed | 7.0 | 13                  | 0.03          | seed               |
| yuzu peel  | 3.7 | 71~76               | 0.21          | peel               |

Extraction of food was carried out by incubating the crushed food materials in 5 times the weight of water and powdered foods in 10 times the weight of water at 4-6 ° C for overnight. The supernatant of the incubated samples was individually collected and they were used as food extracts.

図5. 香辛料抽出物が及ぼすGAD67活性制御と甘味・塩味への効果の相関図。香辛料抽出物は甘味(左図)とは相関がないが、塩味(中央図)とは相関をもつ。これらの相関図は、香辛料抽出物がどれほどGAD67活性に影響するのかを活性測定で数値化し、味覚は官能試験の結果を数値化している。

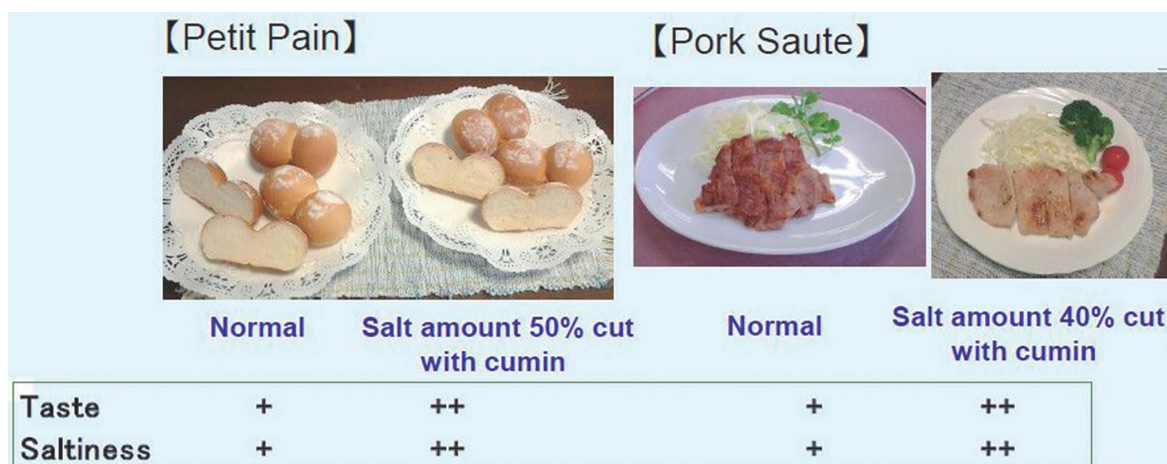


図6. 減塩食の試作と官能試験結果 パン（左）およびソテー（右）の通常レシピ（Normal）と食塩量をほぼ半分にし、それを補う形で微量のクミンを添加した減塩食を作成。ヒトによる官能試験の結果、好ましい味質のレベルを+にて表示。

ソテーといった調理では、純粋な評価系とは異なり、複雑多岐な成分が混在することで、さまざまな相互作用による効果が要因であろうと考えられる。しかし、香辛料の効果はこれまで考えられた以上に生体系に多様な効果（効能）を与えることは明らかとなった。今後、GAD67 活性とは別に香辛料の減塩効果を検討したいと考えている。

### 最後に

本研究を遂行するにあたり、多くの援助を頂戴した（浦上食品・食文化振興財団，中塾研究奨励会，うま味研究会，科研費，ソルト・サイエンス研究財団）。関係機関に深謝申し上げます。また，奈良女子大学の研究室所属学生の皆さんには多くの研究成果を挙げてくれて感謝いたします。

### 参考文献

1. Ueno, H. (2000) Enzymatic and structural aspects on glutamate decarboxylase, *J Mol*

*Catalys B: Enzym.* **10**, 67-79.

2. 中村友美, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 渡辺正仁 & 植野 洋志 (2006) GABA is produced in taste bud, *日本味と匂誌*. **13**, 547-550.
3. 植野 洋志 (2015) (新技術) 天然物を利用した塩味増強による減塩効果の発揮と食品産業への利用について, *明日の食品産業*. **6**月号, 15-20.
4. 中村友美 & 植野洋志 (2009) グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) を介した味覚シグナル伝達経路: うま味と塩味の相互作用, いわゆる“隠し味の原理”にせまる, *化学と生物*. **47**, 370-372.
5. 坂本千科絵, 深田茉莉絵, 久木久美子, 植野洋志, 上田由喜子 & 増田俊哉 (2018) 味覚情報伝達への影響が期待される香辛料を用いた料理への減塩効果および添加香辛料の探索方法, *日本食育学会誌*. **12**, 147-155.