

味覚受容機構における分子生物学的急展開

中 島 清 人¹⁾ 勝 川 秀 夫²⁾ 裕 哲 崇²⁾
杉 村 忠 敬²⁾

Molecular Biological Progress in Receptors and Transduction Mechanisms in Taste

NAKASHIMA KIYOHITO¹⁾, KATSUKAWA HIDEO²⁾,
SAKO NORITAKA²⁾ and SUGIMURA TADATAKA²⁾

食物の味は塩味、酸味、甘味、苦味、うま味の単独あるいはそれらの組み合わせとして表現される。近年、ゲノム科学や分子生物学的技術の急速な進展によって塩味、酸味の受容に関与するイオンチャネル型受容体と甘味、苦味、うま味の受容に関与するGタンパク質共役受容体(GPCR)やその下流にある細胞内シグナリング分子群が次々と同定されてきている。これにより、味物質が味細胞によって受容され、味覚神経にインパルスが発生するまでのしくみがほぼわかってきた。本総説では、味覚受容機構の最近の進歩と今後の課題について概説する。

キーワード：基本味、Gタンパク質共役受容体、イオンチャネル型受容体、味覚受容機構

Taste stimuli that activate taste receptor cells have been categorized into five basic taste modalities: salty, sour, sweet, bitter, and umami. Recent progress in genome science and molecular biology has identified G-protein-coupled receptors and intracellular signaling molecules for the transduction of sweet, bitter and umami tastes, and ion channels for the transduction of salty and sour tastes. Here, we review our current knowledge about taste transduction mechanisms along with the newly emerging information regarding the receptor and signaling molecules.

Key words : Basic taste, G-Protein-coupled receptor, Ion channel, Transduction mechanisms

緒 言

ヒトは実にいろいろな食物を食べ、おいしさを味わい楽しむことができる。そして、おいしさの要素は味、匂い、テクスチャー、色、見た目の美しさや生理的要求、その場の雰囲気など実に多岐にわたる。しかし、その食物を食べるか食べないかという選択に関しては、味覚情報が極めて重要な役割を果たしており、味の識別はその食物が生体の栄養要求を満たすものかどうかを推定するのに不可欠であると考えられている。今の

ところ、基本的な味の要素(基本味)として塩味、酸味、甘味、苦味とうま味の五種類が考えられており、食物の味はそれらのいずれか、あるいはその組み合わせとして表現されている¹⁻³⁾。

食物を咀嚼すると、食物中の味物質が唾液に溶けだして味細胞にある受容体と結合する。その後味細胞のなかでカスケード的な情報伝達が行われ、その情報は味覚神経さらには中枢神経系へと伝達され、特定の味として知覚される。近年、ゲノム科学の急速な進展と味細胞の単離技術や電気生理学的技術、種々の生化学的解析技術の確立、さらには遺伝子工学的手法の導入などによって、それぞれの基本味に特有の受容機構が存在することが急速に明らかにされてきた。本総説では、味覚受容機構についての最近の進歩と今後の課題について概説する。

¹⁾朝日大学歯学部化学教室

²⁾朝日大学歯学部口腔機能修復学講座口腔生理学分野
501-0296 岐阜県瑞穂市穂積1851

³⁾Department of Chemistry and ²⁾Department of Oral Physiology, Division of Oral Functional Science and Rehabilitation
Asahi University School of Dentistry
Hozumi 1851, Mizuho, Gifu 501-0296, Japan

1. 味覚受容器と神経支配¹⁻³⁾

味の情報は、口腔内に散在する多数の味蕾によって受容される(図1)。個々の味蕾は100個ほどの細胞でできているが、そのうち約30%が味細胞で、味孔内に突き出ている受容膜に味覚受容体が存在する。味細胞のあいだにある密着結合は物質の侵入を防いでいるが、 H^+ 、 Na^+ 、 Cl^- などは密着結合を通り抜けることができる(図2)。

哺乳動物の味蕾はそれぞれ異なる味覚神経の支配を受けている。舌前部にある茸状乳頭と舌後部側面にある葉状乳頭の一部の味蕾は、顔面神経由来の鼓索神経の支配を受けている。また、舌後部にある有郭乳頭と葉状乳頭の多くの味蕾は舌咽神経の支配を、さらに口蓋(特に軟口蓋に多い)粘膜にある味蕾は大錐体神経の

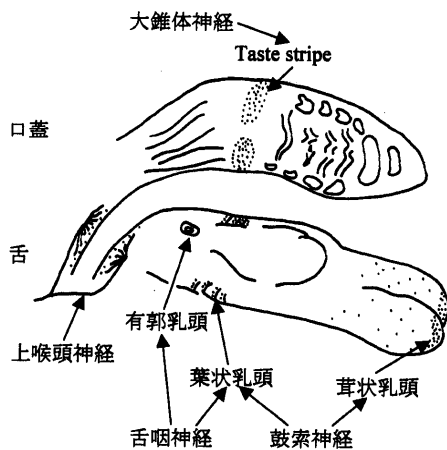


図1 ラット・マウスの舌、口蓋、咽喉頭における味蕾の分布と神経支配。有郭乳頭はラットやマウスでは1個であるが、ヒトでは十数個ある。

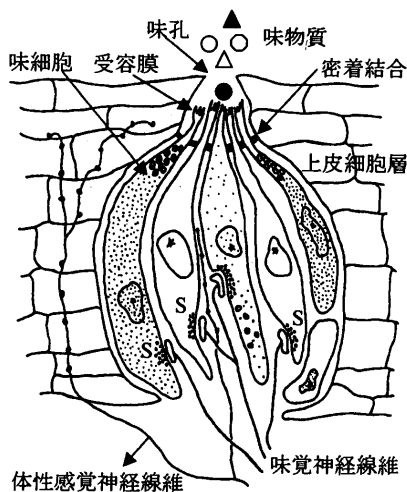


図2 ほ乳動物の味蕾の構造。S：シナプス。

支配を、そして咽頭、喉頭、喉頭蓋粘膜にある味蕾は迷走神経(上喉頭神経)の支配をうけている(図1)。

味細胞は上皮細胞から分化し、約10日ごとに新しく置き換わる(ターンオーバー)。また、味覚神経を切断すると味蕾が変性してついには消失するが、味覚神経が再生するとともに味蕾も再生する。味蕾には味細胞とシナプスを形成している味覚神経線維のほかにも、上皮内に入って自由神経終末を形成し、触覚、圧覚、温覚、冷覚、痛覚などの一般体性感覚を伝達する線維も多数分布している。食物に含まれる物質の味覚情報は味覚神経を介して、また物理的な性状や構造に由来する食感(テクスチャー)、のどごしなどは体性感覚神経を介して大脳に伝えられる(図2)。

2. 味細胞における情報変換機構¹⁻³⁾

味物質が受容体に結合すると、通常細胞内のセカンドメッセンジャー [サイクリックアデノシン-3',5'-リン酸(cAMP), サイクリックグアノシン-3',5'-リン酸(cGMP), イノシトール-1,4,5-トリスリン酸(IP₃), ジアシルグリセロール(DAG)]などを介する情報伝達過程を経て、細胞に脱分極(静止時には細胞内は負に保たれているが、それが正方向に変化することが起こる。その電位変化はCa²⁺チャンネルを開口させて細胞内にCa²⁺イオンが流入し、神経伝達物質(未知)がシナプスに放出されて神経線維に活動電位が発生する(図3)。これが一般的な味細胞の情報伝達過程であるが、その詳細は各基本味でかなり異なっている。

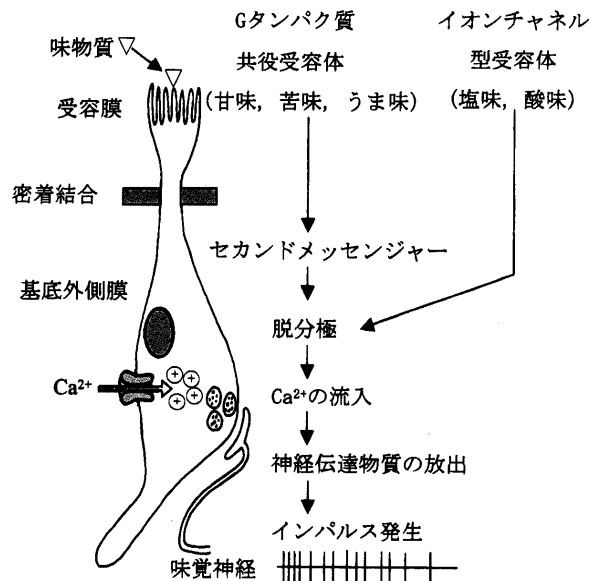


図3 味細胞の構造と味覚情報の電気信号への変換

3. 塩味の受容機構

塩味はNaClやその他のミネラルを摂取するための情報であるとされている。利尿剤であるアミロライドは、ラット⁴⁾、マウス⁵⁻⁶⁾、マカクザル⁷⁾、ヒト⁸⁾のNaClに対する神経、行動、味細胞の応答を部分的に抑制する。アミロライドに対する感受性成分はNa⁺イオンに特異性が高いが、非感受性成分はいろいろな陽イオンが含まれる。このことから少なくとも二種類の塩味受容機構があるとされてきたが⁹⁻¹¹⁾、これに該当するイオンチャンネルがほぼ特定された。味細胞は、これらのイオンチャンネルを通して陽イオンが味細胞内に流入することで脱分極すると考えられている(図4)。

アミロライド感受性のイオンチャンネルは、消化管からクローニングされた上皮性Na⁺チャンネルENaC⁹⁻¹²⁾と同じものであるとされている¹³⁻¹⁵⁾。ENaCは四量体ヘテロマー(α サブユニット2個、 β と γ サブユニット1個)として機能し、アミロライドに感受性を示すことが発現系で確認された^{16,17)}。ラットの有郭乳頭はアミロライドに非感受性であるが¹⁸⁾、その理由はENaCの β 、 γ サブユニットの発現量が少ないためであるとされている^{15,16)}。マウスのアミロライドに対する感受性には系統差があるが⁵⁾、味細胞レベルでも同様の系統差が見られ、しかも受容膜のENaCの発現性に依存している⁶⁾。

アミロライド非感受性の成分については、密着結合を透過したNa⁺、K⁺、Cl⁻などのイオンが基底外側膜にあるENaCから流入して味細胞を脱分極させるという説が提唱されてきた^{19,20)}。すなわち、アミロライド(分子量266.1)のような大きな分子は密着結合を透過することができないが、通り抜けた小さなイオンがアミロライド非感受性成分をもたらすとする説である。しかし、ごく最近、この成分の正体はNa⁺、K⁺、NH₄⁺、Ca²⁺などに応答する陽イオンチャンネルのVR-1 (vanilloid receptor-1)バリエーションによると報告された^{21,22)}。

4. 酸味の受容機構

ヒトは弱い酸味の食物を好んで摂取する。しかし強い酸味はヒトを含む多くの動物が嫌い、腐敗食物、未熟果、天然有害物質などを忌避するのに役立っている。酸味は酸から解離したH⁺の刺激によって生じる味であるが、味細胞が脱分極するおもな機構として次の三つが考えられている(図5)。

第1は、H⁺イオンがK⁺チャンネルを遮断してK⁺イオンが味細胞内にとどまることで脱分極する機構である²³⁻²⁶⁾。両生類*Necturus maculosus*ではK⁺、Ca²⁺(苦味)、H⁺、キニーネ(苦味)がK⁺チャンネルを遮断するが、これらの物質の味を区別せず、しかもすべて嫌うこと

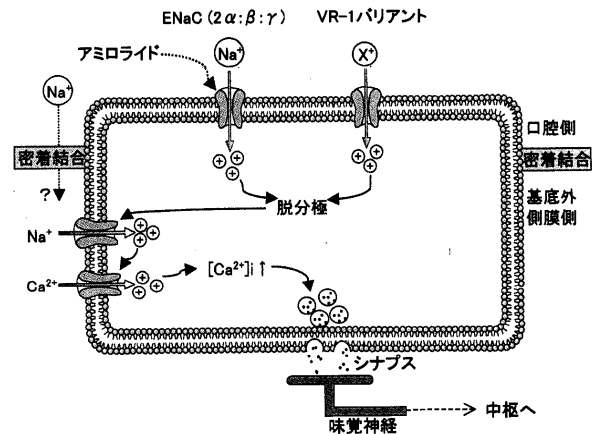


図4 塩味の受容機構

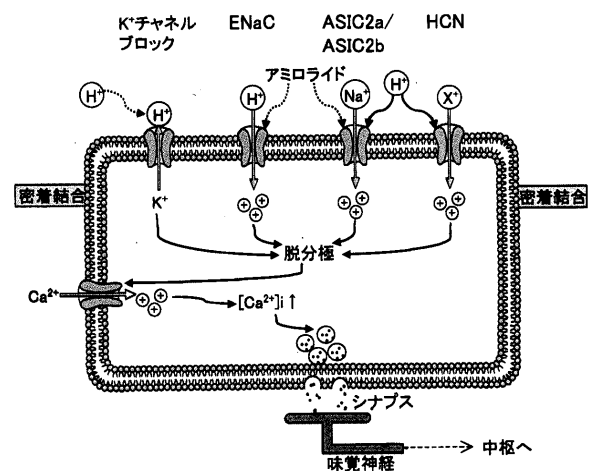


図5 酸味の受容機構

とうまく対応している。

第2はH⁺がイオンチャンネルを通して味細胞内へ流入して脱分極する機構である。ENaCは、Na⁺イオンと競合してH⁺イオンを透過させる性質があるため、唾液中のNa⁺イオン濃度が低いハムスターではENaCがおもな酸味受容体であるとされている²⁷⁻²⁹⁾。ラット味覚神経のH⁺イオンに対する応答はアミロライドで一部抑制されるが³⁰⁾、この動物では唾液中のNa⁺イオン濃度が高いため、ENaCが関与する割合は小さいとされている³¹⁾。

第3は、H⁺イオンがイオンチャンネルを修飾してほかの陽イオンが味細胞内へ流入する機構である。Ugawらは、H⁺イオンによって開くアミロライド感受性陽イオンチャンネルASICsファミリー(acid-sensing ion channels 1-4)のサブタイプ(ASIC 2a, ASIC 2b, ASIC 3)が味細胞に発現していることと、ASIC 2a/ASIC 2bヘテロ二量体またはASIC 2を発現させた卵が、同じpHのHClよりも酢酸により強く応答すること

を示した³²⁻³⁴。このことは、ヒトが塩酸よりも酢酸をより酸っぱいと感じる事実と合致しており、もしASICの関与が確実だとすると、味覚受容体発見の最初の例となる。しかし、マウス味雷ではASIC 2のmRNAが検出されていないことや、ASIC 2ノックアウトマウスが酸に反応することが報告されており³⁵、ASICが主要な酸味受容体かどうかについては異論がある。一方ラットやマウスでは、 H^+ イオンによって開くHCN (hyperpolarization-activated channel) という陽イオンチャネルが酸味の受容に関与しているとされている³⁶。ただし、ASICやHCNが受容膜だけでなく、基底外側膜にも存在するかどうかはよくわかっていない。

以上の機構に加え、 H^+ イオンが味細胞内へ進入して細胞内のpHが低下することで脱分極する³⁷⁻³⁹、 H^+ イオンがGタンパク質を直接活性化し、細胞内 Ca^{2+} イオン濃度の低下をもたらした後、神経伝達物質を放出する⁴⁰、 H^+ イオンが Cl^- チャネルを活性化することによって脱分極する⁴¹など、多様な受容機構が提唱されている。詳細については文献^{1-3, 42}を参照されたい。 H^+ は密着結合や受容膜を透過して味細胞内に進入し、あらゆるイオンチャネルや細胞内シグナリング分子に作用し得るので、今後、動物種の食性との関連から酸味受容機構を整理する必要があると思われる。

5. 甘味の受容機構

甘味はエネルギー源摂取のための情報と考えられているが、甘味物質の種類は多様で、糖質以外にもアミノ酸、配糖体、ペプチド、タンパク質も含まれる。1999年米国Zuckerのグループは、TR1 (現在はT1R1と呼ばれている)とTR2 (同T1R2)をクローニングし、甘味と苦味の受容体である可能性を指摘した⁴³。次いで2001年には6つの研究グループが、独立にサッカリン嗜好性遺伝子座Sacに座位するT1R3をクローニングした⁴⁴⁻⁴⁹。そして意外なことに、T1Rsファミリー(1-3)のうち、T1R2とT1R3からなるヘテロ二量体が甘味受容体として機能し、多様な甘味物質に反応することが報告された^{49, 50}。また、高濃度の糖ではT1R3ホモ二量体も受容体として機能するとされている⁵¹。しかし、T1R3ノックアウトマウスを用いた実験では、糖に対する反応が部分的に消失するだけであるというデータ⁵²と完全に消失するというデータ⁵¹が報告されており、果たしてT1Rs以外に甘味受容体があるかどうかの決着はついていない。なお、ヒトT1R2/T1R3の糖と甘味タンパク質に対する結合部位は異なるとされている⁵³。

いろいろな甘味物質の分子構造の共通性をもとに、AH-B, AH-B-X, MPAなどの甘味受容体モデルが提唱

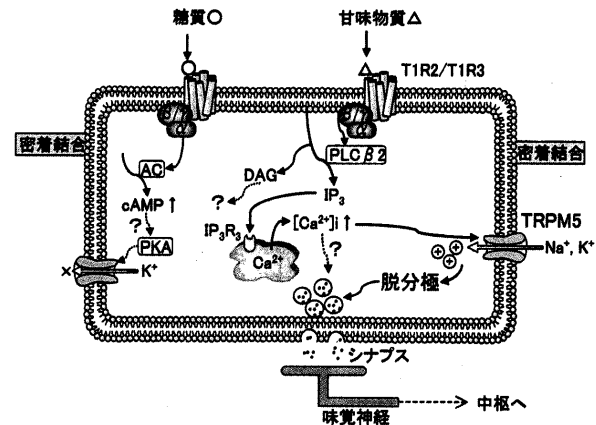


図6 甘味の受容機構. AC, アデニレートシクラーゼ; cAMP, サイクリックアデノシン-3',5'-リン酸; PKA, プロテインキナーゼA; PLCβ2, ホスホリパーゼCβ2; IP₃, イノトール-1,4,5-トリスリン酸; DAG, ジアシルグリセロール.

されてきた²。特にMPAモデルは、強力な合成甘味料の分子設計にきわめて有効であったことが知られている。しかし、これらのモデルとT1R2+T1R3との整合性については不明である。またグルマリン(インド産熱帯植物 *Gymnema sylvestris* から単離されたペプチド)⁵⁴⁻⁵⁶とレプチン(脂肪細胞で産生される肥満抑制ホルモン)⁵⁷⁻⁶⁰が甘味反応を抑制することが知られているが、これに関わる受容体についてもよくわかっていない。

甘味受容体の下流にある細胞内シグナリングに関しては、二つの経路が提唱されている(図6)。すなわち、糖質の受容では、促進性Gタンパク質(Gs)を介してアデニレートシクラーゼ(AC)が活性化されてcAMP濃度が上昇し^{61, 62}、プロテインキナーゼA(PKA)によって基底外側膜の K^+ チャネルが遮断され、脱分極に導く経路である¹⁻³。しかし、この経路に関わる分子はGs⁶³とCNG3⁶⁴が同定されているだけであり、詳細についてはよくわかっていない。一方、T1R2+T1R3では、後述する苦味受容体候補(T2Rs)やうま味受容体候補(T1R1+T1R3)と共通の Ca^{2+} シグナリング機構が関与する可能性が指摘されている。

6. 苦味の受容機構

苦味物質は腐敗食物や植物の有害成分として含まれており、苦味はこれらを忌避するための情報であると考えられる。2000年、ヒトゲノム解析のデータベースをもとに、2つの研究グループによって苦味受容体候補遺伝子ファミリーT2Rsが同定された^{65, 66}。T2Rsは染色体上(ヒトは染色体5, 7, 12, マウスは6, 12, 15)

に遺伝子クラスターを形成している。これらのGPCRはいずれも7回膜貫通領域と短い細胞外ループを持っており、この部位にリガンドが結合すると考えられているが、アミノ酸の相同性は21~90%と、多様なリガンドに应答するのに都合がよい構造をもっている。マウスの匂い受容体が約1,000個あるのに比べてT2Rsは少なく、ヒトで28個、マウスで36個が確認されているだけである⁶⁷⁻⁶⁹。リガンドが同定されたT2Rsは、ヒトのhT2R-4(リガンドはデナトニウムと6-n-プロピルチオウラシル、以下同じ)⁷⁰、hTAS2R14(α -ツヨン、アブサンの苦味有効成分、ピクトロキシン)⁷¹、TAS2R10(ストリキニーネ)⁷²、TAS2R16(β -グルコピラノシド)⁷²、TAS2R38(フェニルチオカルバミド)⁷³、マウスのmT2R-8(デナトニウム)とmT2R-5(シクロヘキシミド)⁷⁰、ラットのT2R9(シクロヘキシミド)⁷²だけである。これらT2Rsのうち、hTAS2R14はいろいろな構造の苦味物質に应答するが、それ以外のT2Rsは特異性が高い。果たしてT2Rsファミリーが苦味受容体かどうかや、受容体の数が非常に少ないのに苦味物質が多様であることをうまく説明するためには、残る約2/3のT2Rsの構造-活性相関を調べる必要がある。また、1個の味細胞が複数のT2Rsを発現して多様な苦味物質に应答するとされているが⁶⁶、味細胞が一部の苦味物質のみに应答するというデータも報告されており⁷⁴、この点についても検討する必要がある。このほか、苦味物質が味細胞内へ進入して作用する、 K^+ チャンネルを遮断する、苦味物質が受容膜の脂質層に吸着して膜の流動性と界面電位を変化させるなどの受容機構が考えられているが、詳細は文献^{1,3}を参照されたい。T2Rsの下流には、以下の Ca^{2+} シグナリング機構が

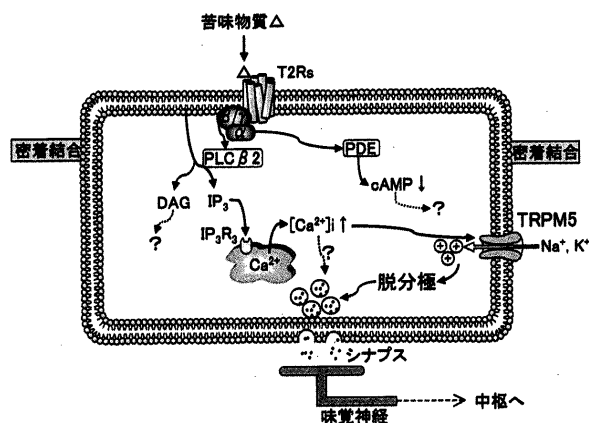


図7 苦味受容機構。PLC β 2, ホスホリパーゼC β 2; IP $_3$, イノトール-1,4,5-トリスリン酸; DAG, ジアシルグリセロール; PDE: ホスホジエステラーゼ; cAMP, サイクリックアデノン-3',5'-リン酸。

関与していると考えられている。すなわち、苦味物質がT2Rsに結合すると、Gタンパク質(ガストジューシンまたはG α i2)の β 2 γ 13サブユニットを介してホスホリパーゼC β 2 (PLC β 2)が活性化され⁷⁵⁻⁷⁹、IP $_3$ 産生を促進する^{81,82,80,81}。ここで産生されたIP $_3$ はIP $_3$ R3受容体に働いて Ca^{2+} 貯蔵部位から Ca^{2+} が放出され⁷⁹⁻⁸²、細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇する⁸³⁻⁸⁵。これ以降のシグナリングについては、細胞内から供給された Ca^{2+} によって神経伝達物質が放出されるとする説が有力であった¹⁻³。しかし、 Ca^{2+} がTRPM5という新規な陽イオンチャンネルを開口させ、一価陽イオンが味細胞内へ流入することで脱分極するという説が認められつつある⁸⁶⁻⁸⁹(図7)。

一方、Gタンパク質 α サブユニットは、ホスホジエステラーゼ(PDE)を活性化して⁹⁰、細胞内サイクリックヌクレオチド(cNMP)の濃度を減少させる⁷⁹。その下流にあるシグナリング分子はまだよくわかっていない。しかし、近年、mT2R5やヒトのT1Rファミリー受容体を発現させた細胞による解析が行われるようになり⁹¹、この経路の全体像が明らかになる日は近いと思われる。

7. うま味の受容機構

うま味物質には、L-グルタミン酸ナトリウム(MSG)、L-アスパラギン酸ナトリウム(Asp)などアミノ酸系、5'-イノニン酸ナトリウム(IMP)と5'-グアニル酸ナトリウム(GMP)など核酸系とコハク酸ナトリウムなど有機酸系のものがある。動植物のタンパク質には遊離アミノ酸としてMSGが最も多く存在し、またIMPやGMPなどの核酸分解物も含まれている。そのため、

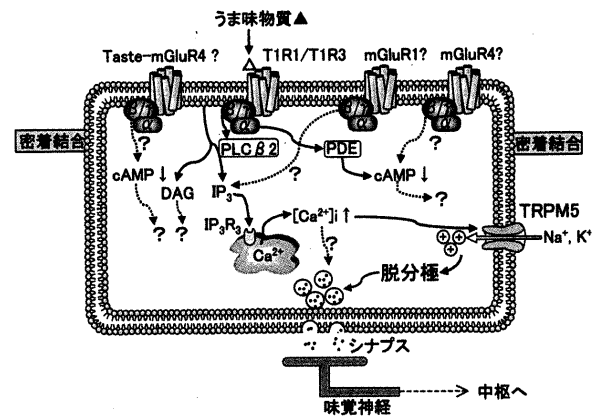


図8 うま味受容機構。cAMP, サイクリックアデノン-3',5'-リン酸(cAMP); PLC β 2, ホスホリパーゼC β 2; IP $_3$, イノトール-1,4,5-トリスリン酸; DAG, ジアシルグリセロール; PDE, ホスホジエステラーゼ。

うま味はタンパク質を摂取するための情報と考えられている。うま味はMSG単独では弱いですが、これに少量のIMPまたはGMPを混和するとはるかに強くなる相乗作用がみられる^{1-3,92}。

うま味受容体を追求する研究は、当初、脳内グルタミン酸受容体GluRs(それぞれ複数のイオンチャネル型iGluRsと代謝調節型mGluRsがある)を参考にして進められた。その結果、mGluR 4よりも細胞外領域(N末端)が極端に短いtaste-mGluR 4がラット味蕾からクローニングされ、これを発現させた細胞のMSGと L-AP 4 (mGluR 4のアゴニスト)に対する応答閾値が、味覚神経や行動の応答閾値(約0.3mM)に近いことが報告された^{93,94}。これが味覚受容体発見の最初の例とされている。MSGは、taste-mGluR 4のホモ二量体によって形成されたポケット状のくぼみに結合するとされているが、相乗作用についてはよくわかっていない(図8)。

Nelsonら⁴⁹とLiら⁵⁰のグループは、T1Rs遺伝子ファミリーのうち、T1R1とT1R3からなるヘテロ二量体が、マウスではMSGを含むすべてのL-アミノ酸に反応すること、ヒトやラットではMSGとAspに感受性が高いこと、これらのGPCRがIMPの共存で相乗作用を示すことをみいだした。甘味の場合と同様、T1R3ノックアウトマウスのうま味物質に対する反応が一部残るというデータ⁵²と、完全に消失する、すなわち、taste-mGluR 4の関与をも否定するデータ⁵¹が報告されており、大きな論争を呼んでいる。著者らによるマウス⁹⁵⁻⁹⁷やラット⁹⁸⁻¹⁰¹を用いた研究では、MSGの受容に複数の受容機構が関与していることが示唆されている。また、ラットの味蕾ではtaste-mGluR 4よりも多くのmGluR 4¹⁰²とmGluR 1a¹⁰³の発現がみられる。マウスの味蕾ではmGluR 1の発現量は少ないが、mGluR 4の発現量が多い。さらに、著者らはマウスのうま味物質やmGluR 1a、mGluR 4のアゴニストに対する反応閾値が従来考えられていたよりもずっと低く、これらのmGluRsを発現させた細胞の反応閾値^{104,105}とほぼ一致するという意外な結果を得ている(図9、未発表)。これらのことから、著者らはT1R1/T1R3に加え、mGluR 1aとmGluR 4もMSGの受容に関与していると考えている。mGluRsに加え、今後、iGluRsが関与している可能性についても検討する必要があるかもしれない。

T1R1/T1R3の下流には、T2Rs やT1R2/T1R3と共通のCa²⁺シグナリング経路の関与が考えられている⁸⁷。また、 α ガストジューシンノックアウトマウスはMSG、MSG+IMPに嗜好性を示さない¹⁰⁶。このことから、Ggustを介したPDEの活性化によるcAMPの減少が関与していると考えられるが⁹¹、具体的なシ

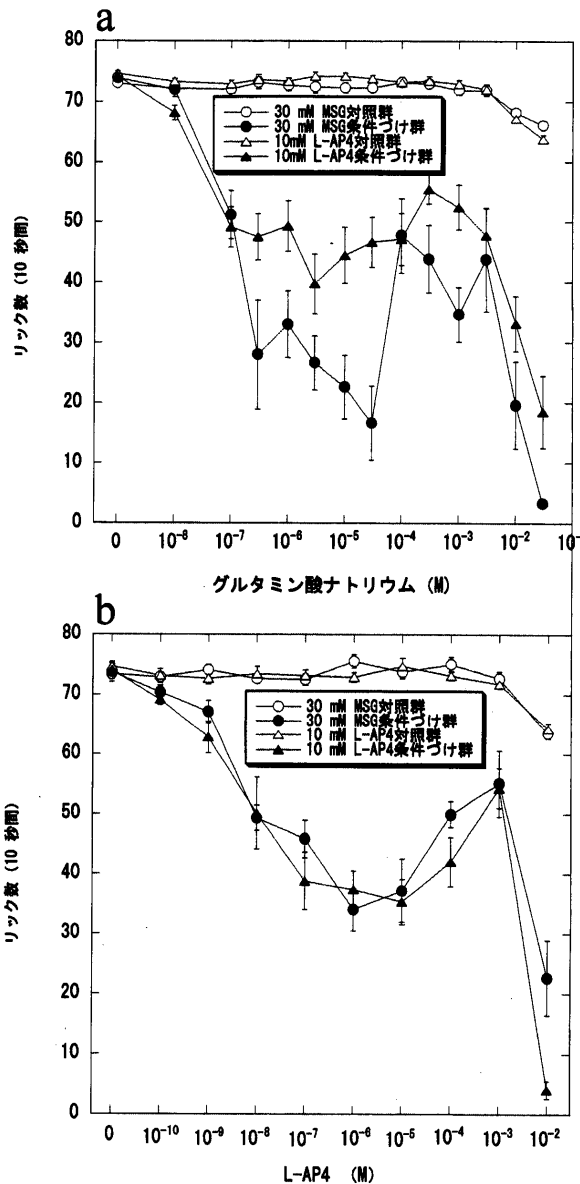


図9 30 mM グルタミン酸ナトリウム(MSG) (a)または10 mM L-AP4 (mGluR4のアゴニスト) (b)で嫌悪条件づけしたC57BL/6マウスのMSG、L-AP4に対する濃度-忌避曲線。忌避閾値はMSGが10⁻⁷ M、L-AP4が10⁻⁸ M付近であることを示す。

グナリング分子についてはよくわかっていない。一方、mGluR 1 (IP₃の増加をとまなう)やmGluR 4 (cAMPの減少をとまなう)の関与の可能性についても考慮する必要がある。

8. 今後の課題

甘味、苦味、うま味の受容に関与するGタンパク質共役受容体とその下流にある細胞内シグナリング分子群、および塩味、酸味の受容に関与するイオンチャネル型受容体の概要が明らかになった。これを契機として人

工の味物質や味拮抗薬などの開発が加速され、よりおいしい食品や苦くない医薬品の開発、肥満や高血圧の予防、あるいは有害昆虫の忌避剤など幅広い応用につながるかと期待される。しかし、これら五基本味の受容から神経伝達物質放出に至る全体像を明らかにするには、今後更なる進展が必要である。

本総説に引用した著者らの研究は、以下の研究助成を受けたものです。日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究B(No.15390629, 研究代表者: 中島清人), 同C(No.15591984, 研究代表者: 裕哲崇; No.15591985, 研究代表者: 勝川秀夫), 2003年度宮田研究助成金(A)(研究代表者: 中島清人, 裕哲崇, 勝川秀夫), 2004年度宮田研究助成金(A)(研究代表者: 中島清人, 裕哲崇), 平成15年度アサヒビール学術振興財団研究助成金(研究代表者: 裕哲崇)。

文 献

- 1) Lindemann, B.: Taste reception. *Physiol. Rev.*, **76**: 718~766, 1996.
- 2) 中島清人, 勝川秀夫, ニノ宮裕三: 味覚の受容・情報変換機構 I. 調理科学会誌, **31**: 314~320, 1998.
- 3) 中島清人, 勝川秀夫, ニノ宮裕三: 味覚の受容・情報変換機構 II. 調理科学会誌, **32**: 45~50, 1999.
- 4) Heck, G. L., Mierson, S. and DeSimone, J. A.: Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science*, **223**: 403~405, 1984.
- 5) Ninomiya, Y., Sako, N. and Funakoshi, M.: Strain differences in amiloride inhibition of NaCl responses in mice, *Mus musculus*. *J. Comp. Physiol.*, **166**: 1~5, 1989.
- 6) Miyamoto, T., Fujiyama, R., Okada, Y. and Sato, T.: Strain difference in amiloride-sensitivity of salt-induced responses in mouse non-dissociated taste cells. *Neurosci. Lett.*, **277**: 13~16, 1999.
- 7) Hellekant, G., DuBois, G. E., Roberts, T. W. and van der Wel, H.: On the gustatory effect of amiloride in the monkey (*Macaca mulatta*). *Chem. Senses*, **13**: 89~93, 1988.
- 8) Schiffman, S. S., Lockhead, E. and Maes, F. W.: Amiloride reduces the taste intensity of Na⁺ and Li⁺ salts and sweeteners. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **80**: 6136~6140, 1983.
- 9) Canessa, C. M., Horisberger, J. D. and Rossier, B. C.: Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature*, **361**: 467~470, 1993.
- 10) Lingueglia, E., Voilley, N., Waldmann, R., Lazdunski, M. and Barbry, P.: Expression cloning of an epithelial amiloride-sensitive Na⁺ channel. A new channel type with homologies to *Caenorhabditis elegans* degenerins. *FEBS Lett.*, **318**: 95~99, 1993.
- 11) Canessa, C. M., Merillat, A. M. and Rossier, B. C.: Membrane topology of the epithelial sodium channel in intact cells. *Am. J. Physiol.*, **267**: C1682~C1690, 1994.
- 12) Canessa, C. M., Schild, L., Buell, G., Thorens, B., Gautschi, I., Horisberger, J. D. and Rossier, B. C.: Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*, **367**: 463~467, 1994.
- 13) Lindemann, B., Barbry, P., Kretz, O. and Bock, R.: Occurrence of ENaC subunit mRNA and immunocytochemistry of the channel subunits in taste buds of the rat vallate papilla. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **855**: 116~127, 1998.
- 14) Lin, W., Finger, T. E., Rossier, B. C. and Kinnamon, S. C.: Epithelial Na⁺ channel subunits in rat taste cells: localization and regulation by aldosterone. *J. Comp. Neurol.*, **405**: 406~420, 1999.
- 15) Kretz, O., Barbry, P., Bock, R. and Lindemann, B.: Differential expression of RNA and protein of the three pore-forming subunits of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in taste buds of the rat. *J. Histochem. Cytochem.*, **47**: 51~64, 1999.
- 16) Firsov, D., Gautschi, I., Merillat, A. M., Rossier, B. C. and Schild, L.: The heterotetrameric architecture of the epithelial sodium channel (ENaC). *EMBO J.*, **17**: 344~352, 1998.
- 17) Kellenberger, S. and Schild, L.: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol. Rev.*, **82**: 735~767, 2002.
- 18) Doolin, R. E. and Gilbertson, T. A.: Distribution and characterization of functional amiloride-sensitive sodium channels in rat tongue. *Gen. Physiol.*, **107**: 545~54, 1996.
- 19) Simon, S. A. and Garvin, J. L.: Salt and acid studies on canine lingual epithelium. *Am. J. Physiol.*, **249**: C398~C408, 1985.
- 20) Elliot, E. J. and Simon, S. A.: The anion in salt taste: a possible role for paracellular pathways. *Brain Res.*, **535**: 9~17, 1990.
- 21) DeSimone, J. A., Lyall, V., Heck, G. L., Phan, T. H., Alam, R. I., Feldman, G. M. and Buch, R. M.: A novel pharmacological probe links the amiloride-insensitive NaCl, KCl, and NH₄Cl chorda tympani taste responses. *J. Neurophysiol.*, **86**: 2638~2641, 2001.
- 22) Lyall, V., Heck, G. L., Vinnikova, A. K., Ghosh, S., Phan, T. H., Alam, R. I., Russell, O. F., Malik, S. A., Bigbee, J. W. and DeSimone, J. A.: The mammalian amiloride-insensitive non-specific salt taste receptor

- is a vanilloid receptor-1 variant. *J. Physiol.*, **2004**, in the press.
- 23) Kinnamon, S. C., Dionne, V. E. and Beam, K. G. : Apical localization of K⁺ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85** : 7023~7027, 1988.
 - 24) Kinnamon, S. C. and Roper, S. D. : Membrane properties of isolated mudpuppy taste cells. *J. Gen. Physiol.*, **91** : 351~371, 1988.
 - 25) Cummings, T. A. and Kinnamon, S. C. : Apical K⁺ channels in Necturus taste cells. Modulation by intracellular factors and taste stimuli. *J. Gen. Physiol.*, **99** : 591~613, 1992.
 - 26) Fujiyama, R., Miyamoto, T. and Sato, T. : Differential distribution of two Ca²⁺-dependent and -independent K⁺ channels throughout receptive and basolateral membranes of bullfrog taste cells. *Pflugers Arch.*, **429** : 285~290, 1994.
 - 27) Gilbertson, T. A., Avenet, P., Kinnamon, S. C. and Roper, S. D. : Proton currents through amiloride-sensitive Na⁺ channels in hamster taste cells. Role in acid transduction. *J. Gen. Physiol.*, **100** : 803~824, 1992.
 - 28) Gilbertson, T. A., Roper, S. D. and Kinnamon, S. C. : Proton currents through amiloride-sensitive Na⁺ channels in isolated hamster taste cells : enhancement by vasopressin and cAMP. *Neuron*, **10** : 931~942, 1993.
 - 29) Gilbertson, D. M. and Gilbertson, T. A. : Amiloride reduces the aversiveness of acids in preference tests. *Physiol. Behav.*, **56** : 649~654, 1994.
 - 30) Ninomiya, Y. and Funakoshi, M. : Amiloride inhibition of responses of rat single chorda tympani fibers to chemical and electrical tongue stimulations. *Brain Res.*, **451** : 319~325, 1988.
 - 31) Liu, L. and Simon, S. A. : Acidic stimuli activates two distinct pathways in taste receptor cells from rat fungiform papillae. *Brain Res.*, **923** : 58~70, 2001.
 - 32) Ugawa, S., Minami, Y., Guo, W., Saishin, Y., Takatsuji, K., Yamamoto, T., Tohyama, M. and Shimada, S. : Receptor that leaves a sour taste in the mouth. *Nature*, **395** : 555~556, 1998.
 - 33) Ugawa, S., Ueda, T., Minami, Y., Horimoto, M. and Shimada, S. : A single amino acid substitution in MDEG 2 specifically alters desensitization of the proton-activated cation current. *Neuroreport*, **12** : 2141~2145, 2001.
 - 34) Ugawa, S., Yamamoto, T., Ueda, T., Ishida, Y., Inagaki, A., Nishigaki, M. and Shimada, S. : Amiloride-insensitive currents of the acid-sensing ion channel-2 a (ASIC 2 a)/ASIC 2 b heteromeric sour-taste receptor channel. *J. Neurosci.*, **23** : 3616~3622, 2003.
 - 35) Richter, T. A., Dvoryanchikov, G. A., Roper, S. D. and Chaudhari, N. : Acid-sensing ion channel-2 is not necessary for sour taste in mice. *J. Neurosci.*, **24** : 4088~4091, 2004.
 - 36) Stevens, D. R., Seifert, R., Bufe, B., Muller, F., Kremmer, E., Gauss, R., Meyerhof, W., Kaupp, U. B. and Lindemann, B. : Hyperpolarization-activated channels HCN1 and HCN4 mediate responses to sour stimuli. *Nature*, **413** : 631~635, 2001.
 - 37) DeSimone, J. A., Lyall, V., Heck, G. L. and Feldman, G. M. : Acid detection by taste receptor cells. *Respir. Physiol.*, **129** : 231~245, 2001.
 - 38) Lyall, V., Alam, R. I., Phan, D. Q., Ereso, G. L., Phan, T. H., Malik, S. A., Montrose, M. H., Chu, S., Heck, G. L., Feldman, G. M. and DeSimone, J. A. : Decrease in rat taste receptor cell intracellular pH is the proximate stimulus in sour taste transduction. *Am. J. Physiol.*, **281** : C1005~C1013, 2001.
 - 39) Lyall, V., Alam, R. I., Phan, T. H., Phan, D. Q., Heck, G. L. and DeSimone, J. A. : Excitation and adaptation in the detection of hydrogen ions by taste receptor cells: a role for cAMP and Ca²⁺. *J. Neurophysiol.*, **87** : 399~408, 2002.
 - 40) Liu, L. and Simon, S. A. : Acidic stimuli activates two distinct pathways in taste receptor cells from rat fungiform papillae. *Brain Res.*, **923** : 58~70, 2001.
 - 41) Miyamoto, T., Fujiyama, R., Okada, Y. and Sato, T. : Sour transduction involves activation of NPPB-sensitive conductance in mouse taste cells. *J. Neurophysiol.*, **80** : 1852~1859, 1998.
 - 42) Bigiani, A., Ghiaroni, V. and Fieni, F. : Channels as taste receptors in vertebrates. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **83** : 193~225, 2003.
 - 43) Hoon, M. A., Adler, E., Lindemeier, J., Battey, J. F., Ryba, N. J. and Zuker, C. S. : Putative mammalian taste receptors : a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell*, **96** : 541~551, 1999.
 - 44) Max, M., Shanker, Y. G., Huang, L., Rong, M., Liu, Z., Campagne, F., Weinstein, H., Damak, S. and Margolske, R. F. : Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus *Sac*. *Nat. Genet.*, **28** : 58~63, 2001.
 - 45) Montmayeur, J. P., Liberles, S. D., Matsunami, H. and Buck, L. B. : A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat. Neurosci.*, **4** : 492~498, 2001.
 - 46) Kitagawa, M., Kusakabe, Y., Miura, H., Ninomiya, Y. and Hino, A. : Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **283** : 236~42, 2001.
 - 47) Sainz, E., Korley, J. N., Battey, J. F. and Sullivan, S. L. J. : Identification of a novel member of the T1R

- family of putative taste receptors. *Neurochem.*, **77** : 896~903, 2001.
- 48) Bachmanov, A. A., Li, X., Reed, D. R., Ohmen, J. D., Li, S., Chen, Z., Tordoff, M. G., de Jong, P. J., Wu, C., West, D. B., Chatterjee, A., Ross, D. A. and Beauchamp, G. K. : Positional cloning of the mouse saccharin preference (*Sac*) locus. *Chem. Senses*, **26** : 925~933, 2001.
- 49) Nelson, G., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N. J. and Zuker, C. S. : Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, **106** : 381~90, 2001.
- 50) Li, X., Staszewski, L., Xu, H., Durick, K., Zoller, M. and Adler, E. : Human receptors for sweet and umami taste. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99** : 4692~4696, 2002.
- 51) Zhao, G. Q., Zhang, Y., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Erlenbach, I., Ryba, N. J. and Zuker, C. S. : The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*, **115** : 255~266, 2003.
- 52) Damak, S., Rong, M., Yasumatsu, K., Kokrashvili, Z., Varadarajan, V., Zou, S., Jiang, P., Ninomiya, Y. and Margolskee, R. F. : Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor *T1r3*. *Science*, **301** : 850~853, 2003.
- 53) Tancredi, T., Pastore, A., Salvadori, S., Esposito, V. and Temussi, P. A. : Interaction of sweet proteins with their receptor. *Eur. J. Biochem.*, **271** : 2231~2240, 2004.
- 54) Miyasaka, A. and Imoto, T. : Electrophysiological characterization of the inhibitory effect of a novel peptide gurmamin on the sweet taste response in rats. *Brain Res.*, **676** : 63~68, 1995.
- 55) Ninomiya, Y., Inoue, M., Imoto, T. and Nakashima, K. : Lack of gurmamin sensitivity of sweet taste receptors innervated by the glossopharyngeal nerve in C57BL mice. *Am. J. Physiol.*, **272** : R1002~R1006, 1997.
- 56) Murata, Y., Nakashima, K., Yamada, A., Shigemura, N., Sasamoto, K. and Ninomiya, Y. : Gurmamin suppression of licking responses to sweetener-quinine mixtures in C57BL mice. *Chem. Senses*, **28** : 237~243, 2003.
- 57) Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K., Miura, H. and Ninomiya, Y. : Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **97** : 11044~11049, 2000.
- 58) Ninomiya, Y., Shigemura, N., Yasumatsu, K., Ohta, R., Sugimoto, K., Nakashima, K. and Lindemann, B. : Leptin and sweet taste. *Vitam. Horm.*, **64** : 221~248, 2002.
- 59) Sugimoto, K., Shigemura, N., Yasumatsu, K., Ohta, R., Nakashima, K., Kawai, K. and Ninomiya, Y. : Ion channels and second messengers involved in transduction and modulation of sweet taste in mouse taste cells. Participation in the suppressive modulation of sweet sensitivity by leptin. *Pure Appl. Chem.*, **74** : 1141~1151, 2002.
- 60) Shigemura, N., Ohta, R., Kusakabe, Y., Miura, H., Hino, A., Koyano, K., Nakashima, K. and Ninomiya, Y. : Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology*, **145** : 839~847, 2004.
- 61) Nakashima, K. and Ninomiya, Y. : Increase in inositol 1,4,5-triphosphate levels of the fungiform papilla in response to saccharin and bitter substances in mice. *Cell Physiol. Biochem.*, **8** : 224~230, 1998.
- 62) Nakashima, K. and Ninomiya, Y. : Transduction for sweet taste of saccharin may involve both inositol 1,4,5-triphosphate and cAMP pathways in the fungiform taste buds in C57BL mice. *Cell Physiol. Biochem.*, **9** : 90~98, 1999.
- 63) Kusakabe, Y., Yasuoka, A., Asano-Miyoshi, M., Iwabuchi, K., Matsumoto, I., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. : Comprehensive study on G protein alpha-subunits in taste bud cells, with special reference to the occurrence of $\text{G}\alpha_{\text{phai}2}$ as a major $\text{G}\alpha$ species. *Chem. Senses*, **25** : 525~531, 2000.
- 64) Misaka, T., Kusakabe, Y., Emori, Y., Gono, T., Arai, S. and Abe, K. : Taste buds have a cyclic nucleotide-activated channel, CNG_{gust}. *J. Biol. Chem.*, **272** : 22623~22629, 1997.
- 65) Matsunami, H., Montmayeur, J. P. and Buck, L. B. : A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature*, **404** : 601~604, 2000.
- 66) Adler, E., Hoon, M. A., Mueller, K. L., Chandrashekar, J., Ryba, N. J. and Zuker, C. S. : A novel family of mammalian taste receptors. *Cell*, **100** : 693~702, 2000.
- 67) Conte, C., Ebeling, M., Marcuz, A., Nef, P. and Andres-Barquin, P. J. : Identification and characterization of human taste receptor genes belonging to the *TAS2R* family. *Cytogenet. Genome Res.*, **98** : 45~53, 2002.
- 68) Conte, C., Ebeling, M., Marcuz, A., Nef, P. and Andres-Barquin, P. J. : Evolutionary relationships of the *Tas2r* receptor gene families in mouse and human. *Physiol. Genomics*, **14** : 73~82, 2003.
- 69) Shi, P., Zhang, J., Yang, H. and Zhang, Y. P. : Adaptive diversification of bitter taste receptor genes in mammalian evolution. *Mol. Biol. Evol.*, **20** : 805~814, 2003.
- 70) Chandrashekar, J., Mueller, K. L., Hoon, M. A., Adler, E., Feng, L., Guo, W., Zuker, C. S. and Ryba, N. J. : *T2Rs* function as bitter taste receptors. *Cell*, **100** : 70

- 3~711, 2000.
- 71) Behrens, M., Brockhoff, A., Kuhn, C., Bufe, B., Winnig, M. and Meyerhof, W. : The human taste receptor hTAS2R14 responds to a variety of different bitter compounds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **319** : 479~485, 2004.
 - 72) Bufe, B., Hofmann, T., Krautwurst, D., Raguse, J. D. and Meyerhof, W. : The human TAS2R16 receptor mediates bitter taste in response to beta-glucopyranosides. *Nat. Genet.*, **32** : 397~401, 2002.
 - 73) Kim, U. K., Jorgenson, E., Coon, H., Leppert, M., Risch, N. and Drayna, D. : Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science*, **299** : 1221~1225, 2003.
 - 74) Caicedo, A. and Roper, S. D. : Taste receptor cells that discriminate between bitter stimuli. *Science*, **291** : 1557~1560, 2001.
 - 75) McLaughlin, S. K., McKinnon, P. J. and Margolskee, R. F. : Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature*, **357** : 563~569, 1992.
 - 76) Wong, G. T., Gannon, K. S. and Margolskee, R. F. : Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*, **381** : 796~800, 1996.
 - 77) Rossler, P., Kroner, C., Freitag, J., Noe, J. and Breer, H. : Identification of a phospholipase C beta subtype in rat taste cells. *Eur. J. Cell Biol.*, **77** : 253~261, 1998.
 - 78) Huang, L., Shanker, Y. G., Dubauskaite, J., Zheng, J. Z., Yan, W., Rosenzweig, S., Spielman, A. I., Max, M. and Margolskee, R. F. : Ggamma13 colocalizes with gustducin in taste receptor cells and mediates IP₃ responses to bitter denatonium. *Nat. Neurosci.*, **2** : 1055~1062, 1999.
 - 79) Yan, W., Sunavala, G., Rosenzweig, S., Dasso, M., Brand, J. G. and Spielman, A. I. : Bitter taste transduced by PLC-beta 2-dependent rise in IP₃ and alpha-gustducin-dependent fall in cyclic nucleotides. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **280** : C742~C751, 2001.
 - 80) Spielman, A. I., Huque, T., Nagai, H., Whitney, G. and Brand, J. G. : Generation of inositol phosphates in bitter taste transduction. *Physiol. Behav.*, **56** : 1149~1155, 1994.
 - 81) Spielman, A. I., Nagai, H., Sunavala, G., Dasso, M., Breer, H., Boekhoff, I., Huque, T., Whitney, G. and Brand, J. G. : Rapid kinetics of second messenger production in bitter taste. *Am. J. Physiol.*, **270** : C926~C931, 1996.
 - 82) Clapp, T. R., Stone, L. M., Margolskee, R. F. and Kinnamon, S. C. : Immunocytochemical evidence for co-expression of Type III IP₃ receptor with signaling components of bitter taste transduction. *BMC Neurosci.*, **2** : 6, 2001.
 - 83) Akabas, M. H., Dodd, J. and Al-Awqati, Q. : A bitter substance induces a rise in intracellular calcium in a subpopulation of rat taste cells. *Science*, **242** : 1047~1050, 1988.
 - 84) Bernhardt, S. J., Naim, M., Zehavi, U. and Lindemann, B. : Changes in IP₃ and cytosolic Ca²⁺ in response to sugars and non-sugar sweeteners in transduction of sweet taste in the rat. *J. Physiol.*, **490** : 325~336, 1996.
 - 85) Ogura, T. and Kinnamon, S. C. : IP₃-Independent release of Ca²⁺ from intracellular stores : A novel mechanism for transduction of bitter stimuli. *J. Neurophysiol.*, **82** : 2657~2666, 1999.
 - 86) Perez, C. A., Huang, L., Rong, M., Kozak, J. A., Preuss, A. K., Zhang, H., Max, M. and Margolskee, R. F. : A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells. *Nat. Neurosci.*, **5** : 1169~1176, 2002.
 - 87) Zhang, Y., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Mueller, K. L., Cook, B., Wu, D., Zuker, C. S. and Ryba, N. J. : Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*, **112** : 293~301, 2003.
 - 88) Perez, C. A., Margolskee, R. F., Kinnamon, S. C. and Ogura, T. : Making sense with TRP channels : store-operated calcium entry and the ion channel Trpm 5 in taste receptor cells. *Cell Calcium*, **33** : 541~549, 2003.
 - 89) Prawitt, D., Monteilh-Zoller, M. K., Brixel, L., Spangenberg, C., Zabel, B., Fleig, A. and Penner, R. : TRPM 5 is a transient Ca²⁺-activated cation channel responding to rapid changes in [Ca²⁺]_i. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **100** : 15166~15171, 2003.
 - 90) Spickofsky, N., Robichon, A., Danho, W., Fry, D., Greeley, D., Graves, B., Madison, V. and Margolskee, R. F. : Biochemical analysis of the transducin-phosphodiesterase interaction. *Nat. Struct. Biol.*, **1** : 771~781, 1994.
 - 91) Ozeck, M., Brust, P., Xu, H. and Servant, G. : Receptors for bitter, sweet and umami taste couple to inhibitory G protein signaling pathways. *Eur. J. Pharmacol.*, **489** : 139~149, 2004.
 - 92) 國中 明 : 農芸化学会雑誌, **34** : 489~492, 1960.
 - 93) Chaudhari, N., Yang, H., Lamp, C., Delay, E., Cartford, C., Than, T. and Roper, S. : The taste of monosodium glutamate : membrane receptors in taste buds. *J. Neurosci.*, **16** : 3817~3826, 1996.
 - 94) Chaudhari, N., Landin, A. M. and Roper, S. D. : A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat. Neurosci.*, **3** : 113~119, 2000.

- 95) Ninomiya, Y., Nakashima, K., Fukuda, A., Nishino, H., Sugimura, T., Hino, A., Danilova, V. and Hellekant, G. : Responses to umami substances in taste bud cells innervated by the chorda tympani and glossopharyngeal nerves. *J. Nutr.*, **130** : 950 S ~ 963 S, 2000.
- 96) Nakashima, K., Katsukawa, H., Sasamoto, K. and Ninomiya, Y. : Behavioral taste similarities and differences among monosodium L-glutamate and glutamate receptor agonists in C57BL mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **47** : 161~166, 2001.
- 97) Sugimoto, K., Nakashima, K., Yasumatsu, K., Sasamoto, K. and Ninomiya, Y. : Glutamate transduction mechanism in mouse taste cells. *Sensory Neuron*, **3** : 139~154, 2001.
- 98) Sako, N. and Yamamoto, T. : Analyses of taste nerve responses with special reference to possible receptor mechanisms of umami taste in the rat. *Neurosci. Lett.*, **261** : 109~112, 1999.
- 99) Sako, N., Harada, S. and Yamamoto, T. : Gustatory information of umami substances in three major taste nerves. *Physiol. Behav.*, **71** : 193~198, 2000.
- 100) Yamamoto, T., Sako, N. and Tokita, K. : Characteristics of umami responses in rats. *Sensory Neuron*, **3** : 185~204, 2001.
- 101) Sako, N., Tokita, K., Sugimura, T. and Yamamoto, T. : Synergistic responses of the chorda tympani to mixtures of umami and sweet substances in rats. *Chem. Senses*, **28** : 261~266, 2003.
- 102) Toyono, T., Seta, Y., Kataoka, S., Harada, H., Morotomi, T., Kawano, S., Shigemoto, R. and Toyoshima, K. : Expression of the metabotropic glutamate receptor, mGluR 4a, in the taste hairs of taste buds in rat gustatory papillae. *Arch. Histol. Cytol.*, **65** : 91~96, 2002.
- 103) Toyono, T., Seta, Y., Kataoka, S., Kawano, S., Shigemoto, R. and Toyoshima, K. : Expression of metabotropic glutamate receptor group I in rat gustatory papillae. *Cell Tissue Res.*, **313** : 29~35, 2003.
- 104) Conn, P. J. and Pin, J. P. : Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **37** : 205~237, 1997.
- 105) Monastyrskaia, K., Lundstrom, K., Plahl, D., Acuna, G., Schweitzer, C., Malherbe, P. and Mutel, V. : Effect of the umami peptides on the ligand binding and function of rat mGlu 4a receptor might implicate this receptor in the monosodium glutamate taste transduction. *Br. J. Pharmacol.*, **128** : 1027~1034, 1999.
- 106) Ruiz, C. J., Wray, K., Delay, E., Margolskee, R. F. and Kinnamon, S. C. : Behavioral evidence for a role of alpha-gustducin in glutamate taste. *Chem. Senses*, **28** : 573~579, 2003.
-