

# 研究の動向

## 味覚の多様性を支える味細胞分化機構 —食と健康をつなぐ分子レベルでの解析から

高崎健康福祉大学 應本 真

### 1. はじめに

私たちは日常生活の中でさまざまな食品を口にし、さまざまな味を感じる。ヒトが感じる代表的な味には、甘味・うま味・苦味・酸味・塩味の5基本味があり、これらの味はそれぞれ異なる味細胞の活性化によって引き起こされる。すなわち、味覚の多様性は味細胞の多様性に支えられている。哺乳類においては、甘味とうま味はT1Rファミリー、苦味はT2Rファミリーと呼ばれるGタンパク質共役7回膜貫通型受容体（GPCR）を発現する味細胞によって受容される。酸味はOTOP1やPKD2L1を発現する味細胞、塩味はENaCaを発現する味細胞により受容される。それぞれの味は、異なる味覚受容体を発現する独立した味細胞によって感知されている<sup>1)2)</sup>。味細胞の寿命は数週間と短い、上皮系幹細胞から継続的に新たな味細胞が供給され、この味細胞ターンオーバーにより味蓄の構造と機能が維持されている。したがって、多様な味細胞が恒常的に作り出されることが、私たちヒトが常に多様な味を感じることを可能にしている。

こうした味覚の恒常性を明らかにするためには、味細胞がどのように産み出され、それぞれの機能を持った味細胞へと分化するのか、その細胞・分子機構を明らかにする必要がある。筆者らは、多様な味を常に感じる仕組みを解明することを目的として、味細胞の多様性を産出する細胞・分子機構の解明に取り組んできた。本稿では、味覚の基本的な原理に触れた上で、これまでに明らかになった味細胞の分化機構に関する知見を概説し、今後の研究課題についても解説する。

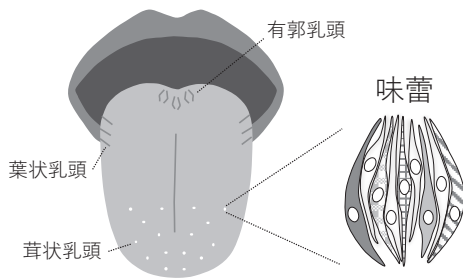
#### Makoto OHMOTO

高崎健康福祉大学健康福祉学部健康栄養学科 教授  
 [著者紹介] (略歴) 2001年3月 東京大学農学部応用生命科学課程卒業。2006年3月 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 博士課程修了。博士(農学)。2006年より東京大学大学院農学生命科学研究科特任助教。2011年より米国 Monell Chemical Senses Center 博士研究員。2018年より東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター特任講師。2021年より高崎健康福祉大学健康福祉学部健康栄養学科講師。2025年より現職。  
 [専門分野] 食品科学、分子生物学

### 2. 味覚の意義

五感の一つである味覚は、食物中の化学物質が口腔内上皮層に分布する味蕾中の味細胞に受容されることで生じる感覚である。私たちヒトが容易に認識できる味には、塩味・甘味・うま味・苦味・酸味の5種類があり、これらは5基本味と呼ばれる(図1)。甘味やうま味は、それぞれ糖質やタンパク質(を構成する一部のアミノ酸)といった生体維持に必要な栄養素に由来し、好ましい味として認識される。一方、苦味や酸味は、毒物や、それを産生する細菌の繁殖による腐敗物に由来することが多く、忌避すべき味として認識される。また、必須栄養素であるミネラルの味として、代表的な塩味は食塩(塩化ナトリウム, NaCl)により呈される。一般的に、NaClは、200 mM以下の低濃度では好ましい味として、400 mM以上の高濃度では好ましくない味として認識される。このように、味覚は生体にとって摂取すべきもの(栄養素)と避けるべきもの(毒物)を識別するうえで非常に重要な感覚であり、食物の選別や摂食行動の決定に寄与する。その意味で、味覚は生物にとって重要な生理的意義をもつといえる。

味物質を受容する組織である味蕾は、口腔内の上皮層に分布する。哺乳類では、味蕾の大部分は舌の上皮の有郭乳頭、葉状乳頭、茸状乳頭に存在している(図1)。味蕾は50~100個程度の細胞で構成されており、構成細胞は1~3週間の周期でターンオーバーを繰り返している。味蕾内には、味物質の受容に関与する感覚細胞(味細胞)に加え、支持細胞様の非感覚細胞も含まれており、多様な細胞から構成される。加えて、5基本味はそれぞれ異なる味細胞によって受容されることが明らかにされており、味蕾は機能的にも多様性を有する細胞集団である。味蕾の基底部には未分化細胞が存在し、それらは味蕾中央部へと移行しながら分化・成熟し、味受容機能を担うようになる。その後、寿命を終えて細胞死に至るとされる。このように、味蕾は形態的・機能的に多様な段階の



味細胞	受容体	役割
塩味細胞	ENaC	ミネラルの感知
うま味細胞	T1R1+T1R3	タンパク質の感知
甘味細胞	T1R2+T1R3	炭水化物の感知
苦味細胞	T2R	毒物の感知
酸味細胞	OTOP1	低pHの感知

図1 5つの基本味とその役割

口腔内の舌上皮には、茸状乳頭、葉状乳頭、有郭乳頭が存在し、その中に味を受容する組織である味蕾が存在する。1つの味蕾は約50~100個の細胞から構成されており、その中に塩味・うま味・甘味・苦味・酸味といった各基本味を受容する味細胞が含まれている。

細胞が共存する、極めてヘテロな構造をもつ細胞集団である。

### 3. 味覚の受容

これまでに、味覚受容体の発見により、味覚の受容機構が明らかとなり、5基本味は異なる味細胞により受容されることが明らかとなった。以降、甘味物質を受容する細胞を甘味細胞、苦味物質を受容する細胞を苦味細胞などと記述する。

甘味・うま味・苦味の受容には、2種類のGタンパク質共役7回膜貫通型受容体(GPCR)ファミリーが担っている。一つはN末の長い細胞外領域を持つT1Rファミリーに属するGPCRであり、哺乳類では3つの遺伝子(T1R1, T1R2, T1R3)からなる<sup>3)~5)</sup>。T1R1とT1R3のヘテロマーは、グルタミン酸などのL-アミノ酸やイノシン酸やグアニル酸などの核酸といったうま味物質の受容体として機能し<sup>6)~8)</sup>、T1R2とT1R3のヘテロマーは、グルコースやスクロースなどの糖やアスパルテームやサッカリンなどの人工甘味料などの甘味物質の受容体として機能する<sup>8)9)</sup>。もう一方のGPCRファミリーとしてN末の短い細胞外領域を持つT2Rファミリーが同定されている<sup>10)11)</sup>。T2Rファミリーは、ヒトでは25個の遺伝子、マウスでは35個の遺伝子から構成されており、T2Rファミリーの受容体は苦味物質を受容する<sup>12)13)</sup>。T1RファミリーとT2Rファミリーの遺伝子は、互いに異なる味細胞に発現することから、甘味・うま味・苦味はそれぞれ異なる味細胞により受容される。各味細胞に発現する受容体は異なるものの、これらの味細胞は共通して、PLC-β2やIP3R3, TRPM5, CALHM1/3などのシグナル伝達分子を介して味神経に味覚情報を伝達している<sup>14)~17)</sup>。

酸味は、水素イオン(H<sup>+</sup>)により引き起こされる基本味の一つであり、酸味の受容にはPKD2L1などのさまざまなイオンチャネルが関与すると考えられていた。実際、PKD2L1を発現する細胞はT1RファミリーやT2Rファミリーの味覚受容体を発現する細胞とは異なる細胞であり、

これらのPKD2L1陽性細胞を遺伝学的に除去したマウスでは、酸味に対する味覚応答が消失する一方で、甘味・うま味・苦味に対する応答は保持されていたことから、酸味は他の基本味とは異なる細胞群によって受容されることが明らかとなった<sup>18)</sup>。その後の研究により、OTOP1が主要な酸味受容チャネルであることが明らかとなった。OTOP1は、H<sup>+</sup>を選択的に透過する陽イオンチャネルであり、酸性刺激に対する味細胞の脱分極に関与していると考えられている<sup>19)20)</sup>。

塩味は、主にナトリウムイオン(Na<sup>+</sup>)により引き起こされる基本味の一つであり、上皮性ナトリウムチャネルであるENaCが、塩味(特に低濃度のナトリウム)を感知すると考えられている。齧歯類においてENaCは、アミロライドという薬剤によって特異的に阻害されるため、アミロライド感受性ナトリウムチャネルとも呼ばれ、ENaC欠損マウスでは、低濃度のNaClに対する味覚応答が消失することが報告されている<sup>21)</sup>。

これらの味覚受容体の発現解析などから、甘味・うま味・苦味・酸味・塩味(低濃度のナトリウムの味)の5基本味はそれぞれ異なる味細胞により受容されることが明らかとなった。一方で、高濃度の塩によって引き起こされる塩味は、ENaCを介さず、苦味細胞や酸味細胞を活性化することで、不快な味として認識されると考えられている<sup>22)</sup>。したがって、塩味の受容には、濃度依存的に異なる受容機構が関与していることが示唆されている。このように、各基本味はそれぞれに対応した味細胞によって受容されるため、私たちはこれらを異なる味として識別することができる。味覚受容体の発見により、味覚の基本原理の多くが解明されてきた。一方で、味細胞は1~3週間の周期でターンオーバーを繰り返しているにもかかわらず、それぞれの機能を担う味細胞がどのようにして分化・形成されるのか、すなわち味細胞の細胞系譜に関する理解は依然として限られている。

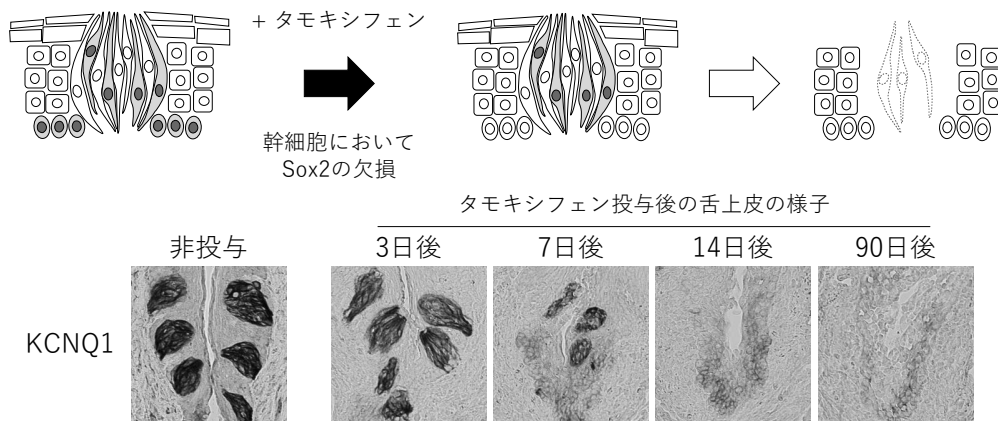


図2 舌上皮細胞の幹細胞における Sox2の機能解析

舌上皮細胞の幹細胞において Sox2遺伝子の欠損を誘導したマウスの有郭乳頭における味蕾細胞マーカー KCNQ1 (下段) の抗体染色の結果を示した。

タモキシフェンを投与後、味蕾の構造の崩壊が始まり、2週間後には味蕾は観察されなくなった。また、投与3ヶ月後でも味蕾の再生は観察されなかった。これらのことから、Sox2は舌上皮の幹細胞から味蕾細胞への分化に必要な因子であることが示された。

#### 4. 味蕾の幹細胞から味細胞への分化

味蕾を構成する細胞は1～3週間の寿命をもち、絶えず新しい細胞に置き換わっている。このことは、味細胞を産出する幹細胞の存在を示唆しており、これらの幹細胞は味蕾周辺の上皮組織基底層に分布していると予想されていた。細胞の系譜を追跡する手法である lineage tracing 法により、舌後部の有郭乳頭の味蕾細胞は Lgr5 遺伝子を発現する幹細胞から産生されることが示されていた<sup>23)24)</sup>。舌前部の茸状乳頭や口蓋に存在する味蕾細胞の幹細胞は同定されていなかった。筆者らは、さまざまな上皮系組織の幹細胞に発現していることが報告されていた Sox2 遺伝子に着目した<sup>25)</sup>。口腔内上皮組織において Sox2 は、味蕾中の一部の細胞 (主に非感覚細胞であると考えられている I 型細胞) および味蕾周辺を含む上皮層の基底層にある細胞に発現している<sup>26)</sup>。味蕾細胞は分化した後の成熟細胞であるが、上皮層の基底層の Sox2 発現細胞は増殖細胞マーカーで標識される細胞である<sup>27)</sup>。Sox2 を発現する細胞が味蕾細胞の幹細胞であるか否か調べるため、Sox2-CreERT2 ノックインマウスと Rosa26-tdTomato レポーターマウスを用い、Sox2 発現細胞から産出された細胞全てを赤色蛍光タンパク質 tdTomato で標識する lineage tracing 解析を行い、Sox2 発現細胞の系譜を解析した。その結果、タモキシフェンを投与して21ヶ月後のマウスにおいて、味蕾を含む口腔内上皮層のすべての細胞が tdTomato 陽性であった<sup>27)</sup>。味蕾細胞の寿命が1～3週間であることを考慮すると、この期間中に味蕾細胞はターンオーバーによって何度も新たな細胞に置き換わっていると考えられる。そのため、この結果は、

Sox2 を発現する上皮細胞の一部が味蕾細胞を産出する幹細胞であることを示している。また、筆者らは同様に、味蕾周辺の上皮の基底層や他の口腔内上皮に発現する Krt5 の CreERT2 系統マウスを用いた場合においても、タモキシフェンを投与して長期経過したマウスの口腔内上皮細胞のすべての細胞が tdTomato を発現することを見出した<sup>28)</sup>。これにより、Krt5 陽性細胞もまた、味蕾細胞を供給する幹細胞集団を含むことが明らかとなった。

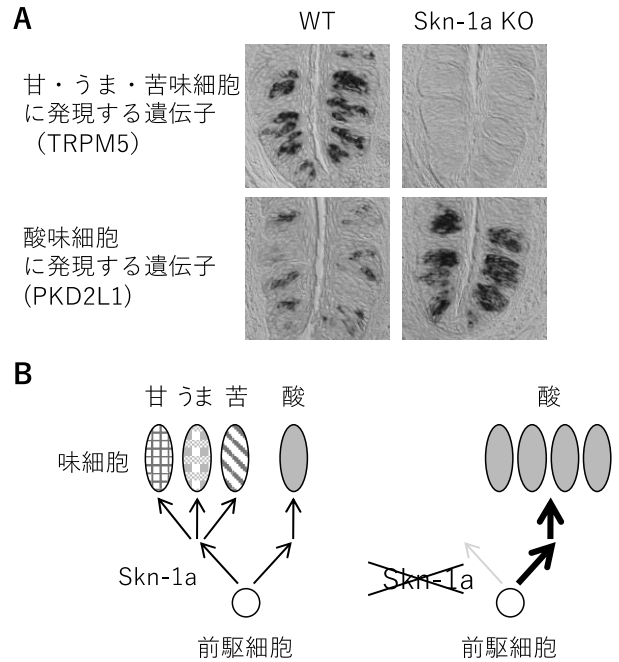
Sox2 を発現する上皮細胞の一部が味蕾細胞を産出する幹細胞であることが示されたが、幹細胞における Sox2 の機能については不明であった。筆者らは、Krt5-CreERT2 ノックインマウスおよび Sox2-flox マウスを用いて、上皮系幹細胞において Sox2 遺伝子の欠損が誘導されるマウスを作成し、幹細胞における Sox2 の機能解析を行った<sup>28)</sup>。タモキシフェンの投与により Sox2 遺伝子の欠損を誘導した後の有郭乳頭の様子を観察したところ、投与後すぐに味蕾の形態の変化が観察され、味蕾細胞が減少し、投与2週間までに味蕾は消失した (図2)。この間、味蕾中の細胞の細胞死の亢進や味蕾周辺上皮の増殖細胞マーカーの減少は観察されなかった<sup>28)</sup>。さらに、Sox2 遺伝子の欠損を誘導して数ヶ月経過後でも味蕾は再生せず (図2)、Sox2 を欠損した上皮系幹細胞から新たな味蕾細胞は供給されないことが示された。これらの結果から、Sox2 は上皮系幹細胞から味蕾細胞への分化に必須の因子であることが示された。

#### 5. 味細胞における転写因子の解析

組織の発生や器官の形成、さまざまな細胞の発生や分化に転写因子が関わっているように、味細胞の発生や分

化にも転写因子が関わっていると予想され、筆者らは、DNAマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、味蕾に特異的に発現する転写因子を探索した<sup>29)</sup>。その結果、皮膚の分化に関与することが知られていた *Skn-1a* (*Pou2f3*) が、甘味・うま味・苦味細胞および味蕾基底部に存在する細胞（味細胞の前駆細胞と考えられる）に特異的に発現していることを見出した<sup>30)</sup>。 *Skn-1a* の味蕾における機能を解析するために、ノックアウト (KO) マウスを作製して解析したところ、甘味・うま味・苦味に対して野生型マウスが示す嗜好（甘味・うま味）および忌避（苦味）行動が *Skn-1a* KO マウスでは観察されなかった<sup>30)</sup>。また、味神経を含む神経束の味刺激に対する電気応答を調べたところ、 *Skn-1a* KO マウスでは、甘味、うま味、苦味物質に対する応答が消失していた<sup>30)</sup>。これらの解析から、 *Skn-1a* が甘味、うま味、苦味を感じるのに必要な因子であることが明らかとなった。 *Skn-1a* KO マウスの舌後方の有郭乳頭の味蕾における組織学的な解析を行った結果、甘味・うま味・苦味細胞が消失し、酸味細胞数が増加しており、その数は野生型マウスにおける甘味・うま味・苦味・酸味細胞の総数とほぼ一致していた<sup>30)</sup>。これらの結果から、 *Skn-1a* KO マウスでは、甘味・うま味・苦味細胞が産出されず、代わりに酸味細胞が産出されていることが示唆された（図3）。

上述のように、低濃度の塩（低濃度のナトリウム）の味は、ENaCを発現する味細胞により感知され、これらの味細胞は舌前方の茸状乳頭の味蕾に存在している<sup>21)</sup>。茸状乳頭の味蕾に投射する神経の電気応答を調べたところ、野生型マウスではアミロライド感受性の神経応答が観察される一方で、 *Skn-1a* KO マウスではこの応答が観察されなかった<sup>31)</sup>。また、 *Skn-1a* KO マウスの味蕾においては、甘味・うま味・苦味細胞と同様に、低濃度の塩味の受容に関与する味細胞も消失していた<sup>31)</sup>。これらの結果は、舌前方の茸状乳頭に存在する塩味細胞も *Skn-1a* を発現し、その産生・分化に *Skn-1a* が関与していることを示している。これらの解析から、5基本味に対応する味細胞は共通の前駆細胞から分化すること、 *Skn-1a* がその前駆細胞において、甘味・うま味・苦味・塩味細胞への分化を決定づける因子であることが明らかとなった。加えて、興味深いことに、この低濃度の塩味細胞は、PLC- $\beta$ 2, IP3R3, CALHM1/3を発現しているが、甘味・うま味・苦味細胞で共通に発現するTRPM5は発現しないことが分かった<sup>31)32)</sup>。このことから、塩味細胞はこれら3種の味細胞と一部共通するシグナル伝達経路を有しつつも、異なる遺伝子発現プロファイルを持つ、機能的に独立した細胞であることが示唆される。塩味細胞における詳細なシグナル伝達機構については、依然として未解明な点が多く、今後の検討が待たれる。



**図3** *Skn-1a* ノックアウトマウスの味蕾に存在する味細胞種  
 A) 野生型 (WT) および *Skn-1a* ノックアウト (KO) マウスの味蕾における TRPM5 (上段) および PKD2L1 (下段) の発現を *in situ* ハイブリダイゼーションにより調べた。 *Skn-1a* KO マウスの味蕾では、甘味・うま味・苦味の受容や細胞内情報伝達に必要な遺伝子の発現が消失していた。一方、酸味細胞に発現する遺伝子の発現頻度が高くなっており、その数は野生型マウスにおける甘味・うま味・苦味細胞の合計数とほぼ一致していた。 B) *Skn-1a* KO マウスの解析により、甘味・うま味・苦味・酸味細胞は共通の前駆細胞から分化すること、 *Skn-1a* が甘味・うま味・苦味細胞への分化の方向性を決定していることが示された。

*Skn-1a* は甘味・うま味・苦味・塩味細胞の各味細胞への分化に必要であることが示されたもの、 *Skn-1a* 系譜の味細胞がどのようにしてそれぞれの味細胞へとさらに細分化されるのかについては、依然として不明な点が多い。筆者らは、 *Skn-1a* 系譜の各味細胞に特異的に発現する転写因子を探索することにより、甘味・うま味・苦味・塩味細胞の機能的分化を制御する分子機構の解明を試みている。その過程で、味蕾のトランスクリプトームデータから、転写因子 *Etv1* が味蕾に特異的に発現していることを見出した。マウスの味覚組織における *in situ* ハイブリダイゼーションを行ったところ、 *Etv1* は味蕾中の甘味・うま味・塩味細胞の3種の味細胞に発現していることが分かった<sup>33)</sup>。さらに *Etv1* KO マウスを解析したところ、 *Etv1* KO マウスの味蕾では甘味・うま味受容体である T1R ファミリーの発現が大きく減少し、また、 *Skn-1a* 発現細胞における ENaC の発現も減少していた（図4）。茸状乳頭の味蕾に投射する神経の電気応答を調べたところ、 *Etv1* KO マウスでは、甘味やうま味に対する応答やアミロライド感受性の神経応答が低下していた<sup>33)</sup>。これらの

結果から、転写因子 Etv1は、甘味・うま味・塩味の各細胞において、それぞれの味覚受容体の発現を直接的あるいは間接的に調節することにより、機能的分化に関与する可能性が示唆された。一方、Etv1 KO マウスの味蕾においては、苦味受容体 T2R ファミリーの発現の頻度や強度に差はなく（図4）、また、苦味に対する神経応答も野生型マウスと同程度であった。これらの知見は、Etv1が苦味細胞の分化には関与していないこと、また、苦味細胞の分化を制御する別の転写因子の存在を示唆するものであった。

筆者らは、さらに味蕾や味細胞のトランスクリプトームデータを解析し、転写因子 Eya1が苦味細胞に高頻度に発現していることを見出した<sup>34)</sup>。マウスの味覚組織における *in situ* ハイブリダイゼーションを行い、Eya1が苦味

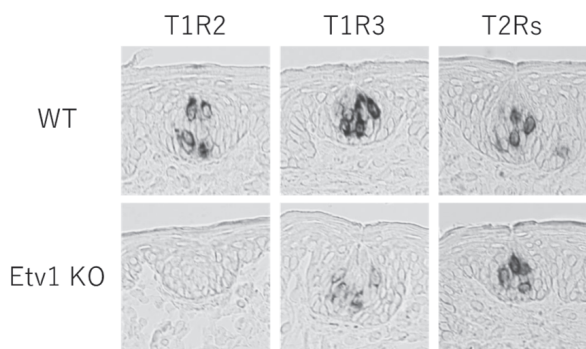


図4 Etv1ノックアウトマウスの味蕾における味覚受容体の発現

野生型 (WT) および Etv1 KO マウスの味蕾における甘味受容体 T1R2, 甘味・うま味受容体 T1R3, 苦味受容体 T2Rs の発現を *in situ* ハイブリダイゼーションにより調べた。Etv1 KO マウスの味蕾では、T1R ファミリーの発現は消失あるいは減少し、T2R ファミリーの発現の強度や頻度に差は見られなかった。

細胞に特異的に発現していることが確認された<sup>34)</sup>。興味深いことに、Eya1の発現は Skn-1a KO マウスの味蕾では観察されず、T2R ファミリーや TRPM5などを発現しない Skn-1a 発現細胞に観察された<sup>34)</sup>。これらの結果から、Eya1は Skn-1a 系譜の味細胞において分化段階の早い時期から発現を開始していることが示唆され、味細胞の分化に関与している可能性が高いと考えられる。現在、Eya1の味細胞分化における機能について、詳細な解析を進めている。

## 6. まとめと今後の展望

味細胞への分化に関する知見をまとめると、Sox2を欠損した幹細胞からは味蕾細胞が供給されないことから、上皮幹細胞に発現する Sox2は味蕾細胞への分化に必須の転写因子であり、味細胞系列への分化開始を担う因子であると考えられる。Sox2によって味細胞系列へと運命づけられた細胞においては、Skn-1aが機能することにより、甘味・うま味・苦味・塩味細胞への分化が誘導される。さらに、これら4種の Skn-1a 系譜に属する味細胞のうち、甘味・うま味・塩味細胞においては Etv1が発現し、それぞれの機能的分化に関与すると考えられる（図5）。Eya1の味細胞分化における機能、酸味細胞の分化機構、そして甘味・うま味・塩味細胞のさらなる細分化機構の解明は、今後の課題である。

日常の食事において私たちがさまざまな味を感じることができるのは、多様な味細胞が存在するためである。筆者はこれまで、味蕾細胞の幹細胞マーカーの同定、味蕾幹細胞から味細胞系譜への分化に必要な因子の同定、さらには味細胞の分化に関与する分子の同定を通じて、さまざまな味を感じる仕組みを理解することを試みてきた。味覚は、栄養摂取の調整や有害物質の回避に関与す

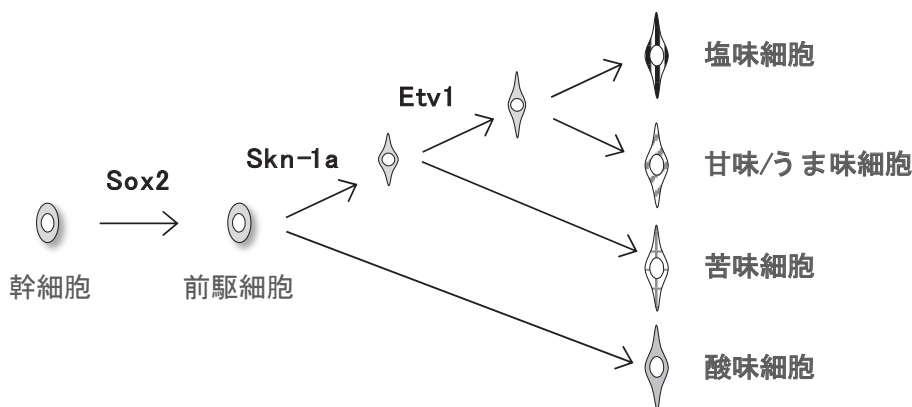


図5 味細胞分化の分子機構

上皮幹細胞に発現する Sox2は、味蕾細胞系への分化に必須の転写因子である。前駆細胞は、Skn1aの働きにより、塩味・甘味・うま味・苦味を受容する味細胞系譜へと分化の方向性が定まる。その後、Etv1の発現により、塩味・甘味・うま味細胞として機能的に分化する。

る感覚であるだけでなく、食事の楽しみを提供する重要な感覚である。味を感じられず、味の無い食事を強いられることは大きな苦痛やストレスとなり、それが継続すると食欲低下や栄養不足を引き起こし、健康状態の悪化につながる可能性がある。味覚障害は加齢やがんの化学療法、ウイルス感染など、さまざまな要因で発症することが知られており、その患者数は今後も増加が予想される。味細胞の発生やその多様性を支える仕組みを明らかにすることは、病気や治療過程で生じる味覚障害の発症機構の解明に寄与し、味覚障害の予防法や治療法の確立にもつながることが期待される。さらに、将来的には味覚機能の再生医療のみならず、味覚評価に基づいた機能性食品の開発や、味覚センサーを用いた個人の味覚特性に応じた食支援技術など、食のQOLを高めるための実用的応用も期待される。

## 文 献

- 1) Lindemann, B. Receptors and transduction in taste. *Nature*. 2001, 413, 219-225.
- 2) Yarmolinsky, D. A.; Zuker, C. S.; Ryba, N. J. P. Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell*. 2009, 139, 234-244.
- 3) Hoon, M. A.; Adler, E.; Lindemeier, J.; Battey, J. F.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell*. 1999, 96, 541-551.
- 4) Max, M.; Shanker, Y. G.; Huang, L.; Rong, M.; Liu, Z.; Campagne, F.; Weinstein, H.; Damak, S.; Margolskee, R. F. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. *Nature Genetics*. 2001, 28, 58-63.
- 5) Montmayeur, J. P.; Liberles, S. D.; Matsunami, H.; Buck, L. B. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nature Neuroscience*. 2001, 4, 492-498.
- 6) Li, X.; Staszewski, L.; Xu, H.; Durick, K.; Zoller, M.; Adler, E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002, 99, 4692-4696.
- 7) Nelson, G.; Chandrashekar, J.; Hoon, M. A.; Feng, L.; Zhao, G.; Ryba, N. J.; Zuker, C. S. An amino-acid taste receptor. *Nature*. 2002, 416, 199-202.
- 8) Zhao, G. Q.; Zhang, Y.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Erlenbach, I.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*. 2003, 115, 255-266.
- 9) Nelson, G.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Zhang, Y.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. Mammalian sweet taste receptors. *Cell*. 2001, 106, 381-390.
- 10) Adler, E.; Hoon, M. A.; Mueller, K. L.; Chandrashekar, J.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell*. 2000, 100, 693-702.
- 11) Matsunami, H.; Montmayeur, J. P.; Buck, L. B. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature*. 2000, 404, 601-604.
- 12) Chandrashekar, J.; Mueller, K. L.; Hoon, M. A.; Adler, E.; Feng, L.; Guo, W.; Zuker, C. S.; Ryba, N. J. P. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell*. 2000, 100, 703-711.
- 13) Mueller, K. L.; Hoon, M. A.; Erlenbach, I.; Chandrashekar, J.; Zuker, C. S.; Ryba, N. J. P. The receptors and coding logic for bitter taste. *Nature*. 2005, 434, 225-229.
- 14) Zhang, Y.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Mueller, K. L.; Cook, B.; Wu, D.; Zuker, C. S.; Ryba, N. J. P. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*. 2003, 112, 293-301.
- 15) Hisatsune, C.; Yasumatsu, K.; Takahashi-Iwanaga, H.; Ogawa, N.; Kuroda, Y.; Yoshida, R.; Ninomiya, Y.; Mikoshiba, K. Abnormal taste perception in mice lacking the type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2007, 282, 37225-37231.
- 16) Taruno, A.; Vingtdeux, V.; Ohmoto, M.; Ma, Z.; Dvoryanchikov, G.; Li, A.; Adrien, L.; Zhao, H.; Leung, S.; Abernethy, M.; Koppel, J.; Davies, P.; Civan, M. M.; Chaudhari, N.; Matsumoto, I.; Hellekant, G.; Tordoff, M.G.; Marambaud, P.; Foskett, J.K. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*. 2013, 495, 223-226.
- 17) Ma, Z.; Taruno, A.; Ohmoto, M.; Jyotaki, M.; Lim, J.C.; Miyazaki, H.; Niisato, N.; Marunaka, Y.; Lee, R.J.; Hoff, H.; Payne, R.; Demuro, A.; Parker, I.; Mitchell, C.H.; Henao-Mejia, J.; Tanis, J.E.; Matsumoto, I.; Tordoff, M.G.; Foskett, J.K. CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron*. 2018, 98, 547-561.
- 18) Huang, A. L.; Chen, X.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Guo, W.; Tränkner, D.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature*. 2006, 442, 934-938.
- 19) Teng, B.; Wilson, C. E.; Tu, Y. H.; Joshi, N. R.; Kinnamon, S. C.; Liman, E. R. Cellular and neural responses to sour stimuli require the proton channel Otop1. *Current Biology*. 2019, 29, 3647-3656.
- 20) Zhang, J.; Jin, H.; Zhang, W.; Ding, C.; O'Keefe, S.; Ye, M.; Zuker, C. S. Sour sensing from the tongue to the brain. *Cell*. 2019, 179, 392-402.
- 21) Chandrashekar, J.; Kuhn, C.; Oka, Y.; Yarmolinsky, D. A.; Hummler, E.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature*. 2010, 464, 297-301.

- 22) Oka, Y.; Butnaru, M.; von Buchholtz, L.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature*. 2013, 494, 472–475.
- 23) Yee, K. K.; Li, Y.; Redding, K. M.; Iwatsuki, K.; Margolskee, R. F.; Jiang, P. Lgr5-EGFP marks taste bud stem/progenitor cells in posterior tongue. *Stem Cells*. 2013, 31, 992–1000.
- 24) Takeda, N.; Jain, R.; Li, D.; Li, L.; Lu, M. M.; Epstein, J. A. Lgr5 Identifies Progenitor Cells Capable of Taste Bud Regeneration after Injury. *PLoS One*. 2013, 8, e66314.
- 25) Arnold, K.; Sarkar, A.; Yram, M. A.; Polo, J. M.; Bronson, R.; Sengupta, S.; Seandel, M.; Geijsen, N.; Hochedlinger, K. Sox2(+) adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. *Cell Stem Cell*. 2011, 9, 317–329.
- 26) Suzuki, Y. Expression of Sox2 in mouse taste buds and its relation to innervation. *Cell and Tissue Research*. 2008, 332, 393–401.
- 27) Ohmoto, M.; Ren, W.; Nishiguchi, Y.; Hirota, J.; Jiang, P.; Matsumoto, I. Genetic lineage tracing in taste tissues using Sox2-CreERT2 strain. *Chemical Senses*. 2017, 42, 547–552.
- 28) Ohmoto, M.; Lei, W.; Yamashita, J.; Hirota, J.; Jiang, P.; Matsumoto, I. SOX2 regulates homeostasis of taste bud cells and lingual epithelial cells in posterior tongue. *PLoS One*. 2020, 15, 10, e0240848.
- 29) Ohmoto, M.; Matsumoto, I.; Misaka, T.; Abe, K. Taste receptor cells express voltage-dependent potassium channels in a cell age-specific manner. *Chemical Senses*. 2006, 31, 739–746.
- 30) Matsumoto, I.; Ohmoto, M.; Narukawa, M.; Yoshihara, Y.; Abe, K. Skn-1a (Pou2f3) specifies taste receptor cell lineage. *Nature Neuroscience*. 2011, 14, 685–687.
- 31) Ohmoto, M.; Jyotaki, M.; Foskett, J. K.; Matsumoto, I. Sodium-taste cells require Skn-1a for generation and share molecular features with sweet, umami, and bitter taste cells. *eNeuro*. 2020, 7, 6.
- 32) Nomura, K.; Nakanishi, M.; Ishidate, F.; Iwata, K.; Taruno, A. All-electrical Ca<sup>2+</sup>-independent signal transduction mediates attractive sodium taste in taste buds. *Neuron*. 2020, 106, 816–829.
- 33) Ohmoto, M.; Jyotaki, M.; Yee, K. K.; Matsumoto, I. A transcription factor Etv1/Er81 is involved in the differentiation of sweet, umami, and sodium taste cells. *eNeuro*. 2023, 10, 4.
- 34) Ohmoto, M.; Kitamoto, S.; Hirota, J. Expression of Eyal in mouse taste buds. *Cell and Tissue Research*. 2021, 383, 979–986.