

内因性レプチンとエンドカンナビノイドによるマウスの甘味感受性調節に関する研究

仁木, 麻由

<https://hdl.handle.net/2324/1441139>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



区 分	㊦ 乙
-----	-----

論 文 題 目

内因性レプチンとエンドカンナビノイドによるマウスの甘味感受性調節に関する研究

氏 名 仁木 麻由

論 文 内 容 の 要 旨

味覚は、食を通じて健康を維持する上で不可欠の感覚である。甘味は、生体に必要なエネルギーの認知に働いている。当教室では、過去に、視床下部を標的とする摂食調節物質が、末梢味覚器にも働き甘味応答を調節することを明らかにした。摂食を抑制するレプチンは、マウスの甘味応答を抑制し、摂食を促進するエンドカンナビノイド(eCB)は、甘味を増強し、脳と同様に拮抗的に働くこと、それらの効果は受容体(レプチン:Ob-Rb、eCB:CB1)を介して起こることを示した。しかし、血中レプチン濃度は明暗周期に伴い日内変動し、血中 eCB 濃度は、味細胞の興奮閾値濃度より遥かに低値を示すことから、内因性のレプチンと eCB が慢性的に味覚器に働いているかどうかは不明である。本研究ではこのレプチンと eCB の味覚器への慢性的影響について、血中レプチン濃度が異なる Ob-Rb 変異肥満糖尿病 db/db(90ng/ml<)とその野生型の正常やせマウス(2-10ng/ml)、さらには高脂肪食摂取肥満マウス(10-80ng/ml)を用い、受容体拮抗薬[Ob-Rb:L39A/D40A/F41A、CB1:AM251]を投与し、鼓索神経の味刺激に対する応答を電気生理学的に調べ、eCB 合成(DAGL: diacylglycerol lipase)・代謝(MAGL: monoacylglycerol lipase)酵素の味細胞における発現を免疫組織学的に解析し、検討した。

その結果、1) Ob-Rb 拮抗薬は、正常やせマウスの甘味応答を有意に増強させたが、絶食により血中レプチン濃度が低下したマウスでは、その効果がみられなかった。

2) CB1 拮抗薬は、正常やせマウスの味応答へは効果を示さなかったが、db/db マウスの甘味応答を有意に抑制した。

3) 免疫染色により、マウス茸状乳頭と有郭乳頭の味細胞に eCB の合成酵素 DAGL と代謝酵素 MAGL の発現を認めた。正常やせマウスに比べると、db/db マウスは、eCB の一つである 2-AG の濃度が茸状乳頭を含む組織中で有意に上昇し、合成酵素 DAGL の発現味細胞数も有意に高かった。

4) 高脂肪食摂取マウスでは、血中レプチン濃度の上昇に伴い、Ob-Rb 拮抗薬の効果が減少し、逆に、CB1 拮抗薬による効果は増加した。

以上の結果から、血中レプチン濃度が 10ng/ml 以下の正常やせマウスでは、レプチンによる慢性的な甘味調節機構が機能しているが、肥満によるレプチン濃度上昇に伴う抵抗性の増大や、遺伝的変異によるレプチン機能の低下や消失により、eCB による甘味調節系の機能が顕在化する可能性が示唆された。