

マウス味細胞におけるレプチンの甘味抑制効果の解析

野口, 健志

<https://hdl.handle.net/2324/1500645>

出版情報：九州大学, 2014, 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）



氏 名	野口 健志			
論 文 名	マウス味細胞におけるレプチンの甘味抑制効果の解析			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中西 博
	副 査	九州大学	教授	西村 英紀
	副 査	九州大学	教授	中村 誠司

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

レプチンは脂肪細胞より放出される抗肥満ホルモンで、中枢および末梢に働きかけ、摂食抑制、エネルギー代謝亢進、体重減少といった効果を発揮する。近年、レプチンが末梢味覚器においても機能し、甘味の感受性を特異的に抑制することが報告され、レプチンが甘味感受性を中枢と協調的に調節することで、摂食行動をより効果的にコントロールしている可能性が考えられる。レプチンはマウスの甘味に対する味神経・行動応答を特異的に抑制し、その作用は味細胞に発現するレプチン受容体 **Ob-Rb** を介して生じると考えられるが。味蕾内での **Ob-Rb** の発現パターンやレプンが味細胞応答に与える影響、およびその効果の分子基盤については未だ良くわかっていない。また近年、メタボリックセンサーである **ATP** 感受性 **K⁺**チャネル (**K_{ATP}**チャネル) が味細胞に発現すること、膵臓β細胞や視床下部ニューロンでレプチンが **K_{ATP}**チャネルを活性化することが報告されており、味細胞においてもレプチンと **K_{ATP}**チャネルとの関連性が疑われる。

本研究では、味細胞における **Ob-Rb** の発現パターンを免疫組織化学的に調べ、各種遺伝子改変マウス、レプチン受容体変異 *db/db* マウス、および食餌性肥満誘導マウスを用いて単一味細胞の味応答に対するレプチンの効果を解析した。また、レプチンシグナルの下流分子として **K_{ATP}**チャネルに着目し、味細胞における **Ob-Rb** と **K_{ATP}**チャネルサブユニット (**SUR1**: sulfonyleurea receptor 1) との共発現を免疫組織化学的に調べ、レプチンの甘味応答抑制に対する **K_{ATP}**チャネル阻害薬 (**Gc**: glibenclamide) の効果および甘味応答に対する **K_{ATP}**チャネル活性化剤 (**Dz**: diazoxide) の効果を味細胞レベルで解析した。

その結果、1) **Ob-Rb** は味蕾内で甘味受容体コンポーネント **T1R3** と約 40%共発現し、レプチンにより甘味感受性味細胞の応答が抑制された。しかし、レプチンは酸味感受性味細胞や苦味感受性味細胞の応答には影響を与えなかった。2) レプチンの甘味応答抑制作用はレプチンアンタゴニストによって阻害され、*db/db* マウスや食餌性肥満誘導マウスでは見られなかった。3) **T1R3** と **Ob-Rb** を共発現するほぼ全ての味細胞は **SUR1** を発現し、**Gc** によりレプチンの甘味抑制効果は無効化され、**Dz** により甘味感受性味細胞の甘味応答が抑制された。

以上の結果から、レプチンは甘味感受性味細胞に発現する **Ob-Rb** に作用し、**K_{ATP}**チャネルの活性化を介して甘味応答を抑制する可能性が示唆された。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。