

鳥類および哺乳類のモデル動物を用いた味覚受容および味覚修飾機構に関する研究

川端, 由子

<https://hdl.handle.net/2324/4475045>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	川端 由子					
論 文 名	鳥類および哺乳類のモデル動物を用いた味覚受容および味覚修飾機構に関する研究					
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	兼松	隆	
	副 査	九州大学	教授	自見	英治郎	
	副 査	九州大学	教授	和田	尚久	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ニワトリの脂肪味の受容メカニズムを明らかにするために、口腔リパーゼと脂肪酸受容体の関与について調べた。先行研究により、ニワトリの口腔組織に機能的な脂肪味受容体 **G-protein coupled receptor 120 (GPR120)**が存在していること、またニワトリは行動試験において脂肪味を認識できることがわかっていた。しかしながら、トリグリセリドは **GPR120** のような脂肪酸受容体によって認識されるために遊離脂肪酸に消化される必要があるものの、脂質消化酵素リパーゼの活性がニワトリの口腔組織に存在するかどうかは依然として不明であった。本研究では、はじめに脂肪味受容体候補遺伝子である **GPR120** および **cluster of differentiation 36 (CD36)**に着目し、塩基配列の決定、遺伝子発現解析および受容体機能解析を行った。ニワトリ口蓋から **CD36** をクローニングし、塩基配列を決定した。また、**RT-PCR** により、**GPR120** と **CD36** がニワトリ口腔組織に発現することを示した。さらに、ニワトリ **GPR120** に作用する脂肪酸をカルシウムイメージング法でスクリーニングし、新たに 2 種類の脂肪酸でも濃度依存的に活性化されること、またこの活性化はマウス **GPR120** アンタゴニストにより濃度依存的に阻害されることを示した。最後に、リパーゼ遺伝子が口腔組織に発現していることを示し、ニワトリ口腔内のリパーゼ活性を測定して、口腔内での脂質消化により脂肪味受容機構が機能する可能性を明らかにした。

薬剤性味覚障害は、患者の生活の質を低下させ、高齢化に伴い患者数も増加傾向にあり、問題となっているが、治療法は未だ確立されておらず、発症の分子機構もほとんど不明である。そこで本研究では、マウスを用いて、薬剤性味覚障害を引き起こすことが臨床的に報告されている抗不整脈薬フレカイニドによる薬剤性味覚障害発症メカニズムの解析を行った。フレカイニドを単回投与されたマウスは、酸味特異的に忌避性が増強し、味覚神経の応答が亢進した。そこで、酸味受容体を遺伝子クローニングし、一過的に発現させた **HEK293T** 細胞を用いてフレカイニドの作用を解析したところ、酸味物質に対する応答を増強させることを示した。さらに、フレカイニドは、マウス有郭乳頭由来の味蕾オルガノイドの成長を抑制した。以上より、フレカイニドは、短期的には味細胞の酸味受容体の酸味応答を増強させ、長期的には味細胞の成長阻害を促し味覚障害を発症させることを示した。

本論文は、新たな味覚受容の分子メカニズムと薬剤による味覚修飾機構を示したことであり、大変有用な知見である。本研究成果は、畜産業における飼料開発や、ヒトの薬剤性味覚障害の発症機構の解明につながることを期待できる。以上により、本論文が博士（歯学）の学位授与に値すると判断した。