九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Bisphosphonate affects the behavioral responses to HCl by disrupting farnesyl diphosphate synthase in mouse taste bud and tongue epithelial cells

尾池, 麻未

https://hdl.handle.net/2324/6787527

出版情報：九州大学, 2022, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

KYUSHU UNIVERSITY

（様式３）

氏　　名　：　尾池　麻未

論 文 名　：　Bisphosphonate affects the behavioral responses to HCl by disrupting farnesyl diphosphate synthase in mouse taste bud and tongue epithelial cells
（ビスフォスフォネートは、マウス味蕾および舌上皮細胞のファルネシル二リン酸シンターゼを阻害することにより、HCl に対する行動反応に影響を与える）

区　　分　：甲

論 文 内 容 の 要 旨

骨粗鬆症は高齢者に多い疾患であり、治療薬としてビスフォスフォネート製剤（BP）が主に使用されている。この副作用として味覚変化が報告されているが、発生機序は不明である。そこで本研究では、BP の一種であるリセドロネートの長期投与による味覚器機能への影響についてマウスを用いて調べた。BP の阻害分子は、メバロン酸経路中のファルネシル二リン酸合成酵素（FDPS）であることが報告されている。RT-PCR 解析では、FDPS およびメバロン酸経路関連分子 mRNA がマウス味蕾と舌上皮細胞に発現していた。また、免疫組織染色により FDPS タンパク質が酸味受容に関与するⅢ型味細胞に比較的多く発現することを見出した。次にリセドロネート長期投与による影響を調べた結果、形態学的解析では、コントロール群と比較して味蕾数、味細胞数、FDPS 陽性細胞数に有意な変化は見られなかった。短時間リック試験では、酸味である HCl 溶液に対する飲水量が有意に減少したが、他の基本味溶液に対する飲水量は変化しなかった。味神経応答解析では、酸味溶液を含めた全ての味質で変化が認められなかった。qPCR 解析の結果、味蕾における細胞間接着因子デスモグレイン 2（DSG2）mRNA の発現が有意に減少していることが分かった。また、FDPS mRNA の発現増加が認められたが、その他の味覚関連分子には変化は見られなかった。DSG タンパク質の味覚器および舌上皮における発現様式には明らかな違いは認められなかった。以上の結果から、リセドロネートは、味蕾や舌上皮細胞に発現する FDPS と直接相互作用してメバロン酸経路を阻害し、舌上皮のバリア機能を制御する DSG2 の発現に影響を与える。この結果、H^+ や Cl^- の細胞間透過性が亢進して体性感覚神経を刺激することが、HCl に対する行動応答に変化を及ぼす原因である可能性が示唆された。