

Cellular mechanisms of taste disturbance induced by the non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, in mice

平山, 彩夏

<https://hdl.handle.net/2324/7182399>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学) , 課程博士
バージョン :

権利関係 : © 2023 Hirayama, Iwata, Oike, Kawabata, Nagasato, Takai, Sanematsu, Takahashi and Shigemura.



氏 名	平山 彩夏			
論 文 名	Cellular mechanisms of taste disturbance induced by the non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, in mice (非ステロイド性抗炎症薬ジクロフェナクにおけるマウス味覚障害の細胞機構)			
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

味覚障害は生活の質の低下に繋がり、高齢化社会において深刻な問題となっている。味覚障害は様々な原因で生じるが、薬剤の副作用を原因とするものが比較的多い。しかし、その詳細な分子メカニズムについてはほとんど不明である。そこで本研究では、発痛物質プロスタグランジン類を合成するシクロオキシゲナーゼ(COX)酵素を阻害することで痛み・炎症を抑える非ステロイド性抗炎症薬ジクロフェナクに着目し、その味覚障害発症メカニズムを解明することを目的とした。実験には、哺乳類のモデル動物であるマウスを用いた。まず、舌味蕾組織を用いて発現解析を行った結果、RT-PCR では、ジクロフェナクのターゲット分子である COX とその他アラキドン酸経路に関連する分子の mRNA が味蕾組織に発現することが分かった。免疫組織染色では、COX-1 および細胞質プロスタグランジン E 合成酵素 (cPGES) が、主に甘味／うま味受容体成分である味覚受容体 T1R3 または甘味／苦味／うま味関連 G タンパク質 gustducin と共発現していることが明らかとなった。次に、ジクロフェナクを 30 日間（長期）投与した結果、甘味およびうま味に対する味溶液摂取行動応答および味神経応答が有意に低下することが分かった。その他の味物質に対する応答は変化しなかった。加えて、qPCR 解析において、味蕾における COX-1、cPGES および gustducin mRNA の発現が有意に減少していることが分かった。さらに、ジクロフェナクは短期・長期の両方で使用される薬剤であることから、単回投与における味覚機能への影響について調べた。その結果、味神経応答において甘味とうま味応答が有意に低下し、他の味物質に対する応答は変化しないことも明らかとなった。最後に、HEK293 細胞を用いた Ca^{2+} imaging 解析の結果、ジクロフェナクはマウスおよびヒトの甘味受容体 T1R2/T1R3 の活性化を抑制することが分かった。

本研究結果より、ジクロフェナクは味細胞における COX/プロスタグランジン合成酵素経路の阻害を介して慢性的に甘味/うま味応答成分の発現を低下させ、それに加えて、T1R2/T1R3 に対する直接的な作用を介して急性的に甘味およびうま味細胞の応答を抑制している可能性が示され、この二重の阻害メカニズムが、ヒトにおけるジクロフェナク誘発味覚障害発症の背景にあることが本実験により明らかにされた。本研究は、ジクロフェナクによる味覚障害の発症機序メカニズムの一端を明らかにしており、今後の歯科臨床への応用が期待できる。従って、博士（歯学）の学位授与に値する。