

甘味受容体の活性化・不活性化メカニズムの推定と 味覚認知の疫学的研究

山本, 真隆人

<https://hdl.handle.net/2324/7182406>

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



氏 名	山本 真隆人			
論 文 名	甘味受容体の活性化・不活性化メカニズムの推定と味覚認知の疫学的研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	鮎川 保則
	副 査	九州大学	教授	兼松 隆
	副 査	九州大学	教授	竹下 徹

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

味覚は必要栄養素を取捨選択し、生体恒常性を維持する上で重要な感覚である。味覚受容機構と全身機能との結び付きは強く、生活習慣病や認知症は味覚受容機構の乱れと関連する可能性が考えられる。これまで、全身のエネルギーセンサーとして働く甘味受容体 (TAS1R2/TAS1R3) はどのような構造変化を経て活性化、不活性化するか、その動的なメカニズムは不明であった。また味覚感受性と全身への繋がりとして認知機能の低下やその他の全身因子と味覚認知閾値の関連を分析した大規模な研究は行われていない。そこで本研究では、味覚受容機構の解明は分子レベルだけでなく、マクロレベルから味覚感受性と全身への繋がりを明らかにすることが必要不可欠であるとの仮説を立て、まず 1) 甘味受容体を強制発現させた甘味細胞再構築系および分子動力学シミュレーションを用いて甘味受容体サブユニット TAS1R3 の膜貫通領域の動的活性化・不活性化の解析を行い、次いで、2) 大規模疫学調査をもとに、味覚感受性と認知機能について解析した。その結果、1) 甘味受容体 TAS1R3 の膜貫通領域が活性化する際に、細胞膜外側における人工甘味料と結合サイトでの相互作用が、アロステリーを介し、細胞内側に存在する水素結合を切断することで、シグナル伝達が進む可能性を示唆した。また、人工甘味料サッカリンの結合部位のヒスチジン残基が、サッカリン感受性の pH 依存性に関与することが明らかとなった。さらに、2) 認知機能が低下すると、酸味、塩味および 4 基本味合計の味覚認知機能が低下することが示唆された。

以上、本研究により TAS1R3 の膜貫通領域の活性化・不活性化における動的過程および酸味、塩味と認知機能との関連が明らかにされた。また、質疑に対する適切な回答も得られたことから、論文調査委員は本研究を博士(歯学)の学位授与に値するものと判断した。