

平成28年2月

# 小川修史 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史

副主査 渡 邊 達 生

同 領 家 和 男

## 主論文

Involvement of glucocorticoid in induction of lingual T1R3 in rodents

(齧歯類の舌T1R3誘導におけるグルココルチコイドの関与)

(著者：小川修史、神吉けい太、本田耕太郎、友岡康弘、領家和男、渡邊達生)

平成27年 European Journal of Pharmacology 761巻 262頁～267頁

## 参考論文

### 1. 小児の口咽頭および咽頭部穿通性外傷の3例

(著者：奈良井節、小谷勇、土井理恵子、横木智、小川修史、谷尾俊輔、井東朗子、  
領家和男)

平成25年 口腔顎顔面外傷 12巻 44頁～48頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Involvement of glucocorticoid in induction of lingual T1R3 in rodents

(齧歯類の舌T1R3誘導におけるグルココルチコイドの関与)

味覚異常の原因として、舌苔の付着、味蕾細胞の内的障害、生理的味覚減退などが知られているが発生機序が不明な場合も多く、心因的な関与も考えられている。これまで、心因的因子の1つとしてのストレスと味覚異常の関連性が検討されている。具体的には、ラットへの拘束ストレス（1日8時間を2週間）が、うま味と甘味に共通する味覚受容体(T1R3)の発現量を抑制することが報告されている。本研究では、内因性のグルココルチコイド(GC)がストレスによるうま味/甘味受容機構の抑制に関与するか否かを検討した。さらに、T1R3を発現しているマウス味蕾細胞を用いて、T1R3誘導に及ぼす外因性のGCの効果について調べた。

### 方 法

実験には、ラット(Wistarラット、11週齢、雄)およびT1R3発現を認める味蕾細胞を使用した。両側副腎摘出ラット(ADXラット)の腹腔内に異なる濃度のGC(0.1 ng/kg、10 ng/kg及び1000 ng/kg)あるいは生理食塩水を7日間投与後8日目に舌の茸状乳頭を採取し、T1R3のmRNA解析をreal-time RT-PCR法にて行った。対照としてSham-ADXラットを用いた。味蕾細胞でのGC受容体 $\alpha$ (GR- $\alpha$ )mRNAの発現をRT-PCR法にて検証した。味蕾細胞の培養液に異なる濃度のGCを添加し(0.1  $\mu$ M、1  $\mu$ M及び10  $\mu$ M)、24時間及び48時間後のT1R3のmRNA解析をreal-time RT-PCR法にて行った。

### 結 果

副腎摘出ラットではSham-ADXラットと比較してT1R3 mRNAの発現が有意に低下した。しかし、この低下は最も少ない濃度のGC投与(0.1 ng/kg)によりsham-ADXラットで観察された発現量まで回復した。一方、大量のGC投与(10 ng/kg及び1000 ng/kg)では回復は認められなかった。味蕾細胞における実験では、味蕾細胞にGR- $\alpha$  mRNAが発現することが分かった。味蕾細胞の培養液にGCを投与すると、24時間後では3つの濃度(0.1  $\mu$ M、1  $\mu$ M及び10  $\mu$ M)全てにおいて有意にT1R3 mRNAの発現が抑制され、48時間後では最も高い濃度(10  $\mu$ M)のみが、T1R3 mRNAの発現を抑制した。

## 考 察

本研究では、舌のT1R3 mRNAの十分な発現には低濃度のGCが必要である反面、高濃度のGCは味蕾細胞に存在するGR- $\alpha$ に作用してT1R3 mRNAを抑制することが示唆された。すなわち、GCがストレスによる甘味とうま味の抑制に関与している可能性が示唆された。しかし、甘味受容体とうま味受容体は通常二量体(T1R2+T1R3、T1R1+T1R3)を形成しており、本実験ではT1R1やT1R2へのGCの影響は検証していない。また、GCは細胞内で転写因子として機能することは知られている。T1R1やT1R2へのGCの影響やGCによるT1R3 mRNA発現抑制のメカニズムの検証が必要である。

## 結 論

ストレスにより分泌されるGCが、うま味/甘味受容体(T1R3)の発現を抑制して味覚障害を起こすものと推察される。