

氏名 及川貴子  
学位の種類 博士(歯学)  
学位授与番号 岩医大院歯博第238号  
学位授与の日付 平成20年3月11日  
学位論文題目 カエル舌咽神経のNa塩味覚刺激に対する相動性応答の性質

## 論文内容の要旨

### I 研究目的

味覚刺激は味細胞を興奮させ、シナプス伝達を経て味覚神経線維に活動電位を発生させる。味覚刺激がどのように味細胞によって受容されるか研究が進んでいる。これまで、哺乳動物の味覚神経において、Na塩応答は上皮性Na<sup>+</sup>チャネルブロッカーのamilorideによって抑制されるamiloride感受性Na塩応答と、抑制されないamiloride非感受性Na塩応答に分けられることが報告されてきた。前者は上皮性Na<sup>+</sup>チャネルを介し、後者は非選択的陽イオンチャネルのTRPV1チャネルを介する受容機構が提唱されている。また、Na塩応答の大きさはNa塩の陰イオンの大きさが関係し、味細胞間の密着結合を通過できる小さな陰イオンのNa塩応答は大きく、通過できない大きな陰イオンのNa塩応答は小さいという説(paracellular pathway説)がある。

カエル舌咽神経はNa塩刺激に持続的な緊張性応答と一過性に応答の現れる相動性応答がある。Na塩緊張性応答の性質はこれまでよく調べられており、amiloride非感受性であり、また陰イオンの効果はparacellular pathway説では説明できないことが報告されている。しかし、相動性応答の性質はよく分かっていない。そこで、本研究において、受容機構を探る目的でNa塩刺激に対するカエル舌咽神経の相動性応答の性質を調べた。

### II 研究方法

ウレタン麻酔のウシガエル(*Rana catesbeiana*)の舌咽神経からNa塩の味覚応答を積分応答として記録した。味覚刺激液にはNaCl, Na acetate (NaAc), Na gluconate (NaGlu), LiCl, quinine-HCl (Q-HCl)の単独液または混合液を用いた。NaClとLiClの味覚類似性、Na<sup>+</sup>相動性応答に対する陰イオンの影響および100 mM NaCl応答に対する0.5 mM amilorideの効果調べた。また、吸引電極法により単一神経線維の応答を記録し、100 mM NaCl刺激の開始から応答が現れるまでの潜時を求めた。実験には1 mM NaClのリンス液を用いた。

### III 研究成績

哺乳動物の味覚神経応答と同様、NaClとLiClが類似の味覚刺激であるかどうか調べた。100 mM NaClに順応後、100 mM LiCl刺激で応答は現れず、また100 mM LiClに順応後、100 mM NaCl応答は現われなかった。これはNaClとLiClは類似の味覚刺激であることを示す。1~100 mM Na塩の濃度応答曲線から、同じ塩濃度で応答の大きさはNaCl ≒ NaAc > NaGluであることが分かった。NaClとNaGluの混合液の実験によりgluconate<sup>-</sup>がNa<sup>+</sup>相動性応答を抑制することが分かった。陰イオンの効果がQ-HCl相動性応答にも及ぶものかどうか調べたところ、NaGluやNaAcはQ-HClの用量応答曲線を同じように右(Q-HClの高濃度)へシフトした。このように、Q-HCl応答に対しgluconateとacetateの作用は同じなので、gluconate<sup>-</sup>によるNa<sup>+</sup>相動性応答抑制はNa<sup>+</sup>相動性応答に特異的であることが分かった。amiloride処理後1.5分でNaCl相動性応答に影響は見られなかった。吸引電極法による100 mM NaClの刺激から神経応答が現れるまでの潜時は約100 msecであった。

### IV 考察及び結論

本実験でNa<sup>+</sup>とLi<sup>+</sup>が類似性を示したことは、カエルの味覚受容において、Na<sup>+</sup>とLi<sup>+</sup>は同じ受容部位に作用するこ

とが考えられる。Cl<sup>-</sup>は小さな陰イオンであり、acetate<sup>-</sup>は大きな陰イオンであるが、NaClとNaAcの応答の大きさは同じであった。従って、paracellular pathway説によってNa塩相動性応答の大きさを説明することはできない。そこで、gluconateによるNa<sup>+</sup>相動性応答の抑制はgluconate<sup>-</sup>がNa<sup>+</sup>受容部位に作用し、応答を抑制したことが考えられる。amiloride処理後短時間で、NaCl相動性応答の減少が見られなかったので、Na<sup>+</sup>相動性応答に上皮性Na<sup>+</sup>チャンネルは関与しないと結論される。味細胞の先端受容膜のイオンチャンネルを介する応答であれば神経応答の現われるまでに数msecの短い潜時が考えられる。しかし、応答潜時は約100msecもあったので、先端受容膜のイオンチャンネルはNa<sup>+</sup>味覚受容に関与しないことが示唆された。おそらく、Na<sup>+</sup>相動性応答はNa<sup>+</sup>受容体を介するものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 久保田 稔 (歯科保存学第一講座)

副査 教授 北田 泰之 (口腔生理学講座)

副査 教授 小豆嶋 正典 (歯科放射線学講座)

塩味は生体にとって必須の食塩を摂取する際のモニターとしての役割を持つ。これまでラットでは味細胞先端受容膜イオンチャンネルをNa<sup>+</sup>が通過し、味細胞を脱分極することが塩味受容の初期過程と考えられてきた。また、大きな陰イオンのNa塩は塩味応答が小さいのは味細胞間のタイトジャンクションをNa<sup>+</sup>は通過できるが、大きな陰イオンは通過できず、味細胞周囲の電位がプラスになり、味細胞を過分極させ味細胞の興奮を減少させることから説明されてきた (paracellular pathway説)。

このような塩味受容機構に対し、学位申請者はカエル舌咽神経のNaCl刺激に一過性に応答する相動性応答に着目し、神経応答の解析から、カエルはラットと異なる塩味受容機構を有することを見出した。まず、小さなCl<sup>-</sup>と大きなacetate<sup>-</sup>が同じ陰イオン効果を持つことを見出し、陰イオン効果をparacellular pathway説では説明できないとした。また、上皮性Na<sup>+</sup>チャンネルブロッカーのamilorideの実験から、amiloride感受性Na<sup>+</sup>チャンネルは関与しないことを示した。吸引電極法によって単一神経応答を記録し、NaCl刺激開始から味覚神経線維末端に活動電位が発生するまでの潜時は約100msであることを示した。この長い潜時はこれまでに発表されたG蛋白質共役型受容体と結合する苦味のキニーネ刺激の潜時とほぼ同じであることからNaCl受容に受容膜のイオンチャンネルは関与しないことを推察した。

本研究結果は塩味受容機構の解明に大きく貢献するものである。口腔機能の理解を前進させ歯科臨床に寄与すること大であり、学位論文に十分に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

学位申請者は本論文の要旨を明解に説明した。また、論文内容の基礎となる生理学的知識について諮問した結果、適切な解答が得られた。よって、十分な学識と研究能力を有するものと認めた。