

■アップデートシンポジウム 12 (US12)

日時：9月6日(土) 15:00～16:30

会場：D会場(会議場2階 21会議室)

座長：照沼 美穂(新潟大 院医歯 口腔生化)

重村 憲徳(九大 院歯 口腔機能解析、九大 五感応用デバイス研究開発セ)

「栄養素の感知・応答機構を紐解く」

15:00～15:05

オーバービュー 座長

15:05～15:25

US12-1 「*In vivo* イメージングを用いた腸管における栄養感知メカニズムの解析」市木 貴子¹、照沼 美穂¹(¹ 新潟大 院医歯 口腔生化)

摂取された栄養素は消化管で吸収されるが、神経系による栄養素感知メカニズムには未解明な点が多い。消化管を支配する主要な神経である迷走神経は、頸部に存在する求心性感覚神経節・節状神経節を介して応答する。我々は、迷走神経の活動をシングルセルレベルで観察するため、節状神経節の*in vivo*カルシウムイメージング系を確立した。この実験系を用いて、腸管内の低・高浸透圧刺激やグルコースによる栄養素刺激に対して、それぞれ特異的に反応する神経群を同定した。さらに、機能性食品成分として注目されているγ-アミノ酪酸(GABA)の感知メカニズムを解析した。GABAは脳内移行率が極めて低いにもかかわらず、ストレス緩和や睡眠の質改善といった機能が報告されてい

るが、その消化管における作用機序は不明である。*In vivo*イメージングの結果、腸管内GABAは濃度依存的に迷走神経を活性化し、水による低浸透圧刺激や機械的膨張刺激とは異なる神経群が応答することが明らかとなった。さらに、腸管内においてGABAとグルコース等の栄養素を同時に灌流した際、迷走神経の応答が有意に増強することがわかった。先行研究では、GABAを食餌に添加することでマウスに満腹感や抗不安効果を誘導できることが示されており、これらの効果は即時的な迷走神経活動の増強を介して引き起こされている可能性が示唆された。本シンポジウムでは、これらの成果に加え、最新の知見についても紹介する。

15:25～15:45

US12-2 「ビタミンCの感知～ビタミンC欠乏時の酸味の役割の検討～」

安尾 敏明¹、岩田 周介¹、高橋 慎平¹、諏訪部 武²、碓 哲崇¹(¹ 朝日大 歯 口腔生理、² 朝日大 歯 口腔解剖)

味覚は、各食物が有する栄養物のシグナルであるので、体内の栄養状態に応じてその嗜好性は変化する。アスコルビン酸(ビタミンC; VC)は食事から摂取しなければならない必須栄養素であるが、その必要量は微量であるため、動物はどのように感知し、過不足なく摂取しているのか不明であった。

そこで、ヒトと同様にVC合成能がないODSラットを用いて48時間2瓶選択試験や10秒間リック(溶液を舐めさせる)試験、鼓索神経応答解析や茸状乳頭味細胞での発現解析を行なった。その結果、VC充足時と比べてVC欠乏時では、VC水溶液やその他の酸に対する嗜好率(=溶液摂取量÷総摂取量×100)やリック率(=溶液を舐めた回数÷蒸留水を舐めた回数×100)は増

加し、鼓索神経での酸に対する応答は低下し、味細胞での一部の味覚関連分子のmRNA発現は低下していた。次に、この摂取行動における酸味の役割を検討するために、塩味を呈するアスコルビン酸ナトリウム水溶液(AsANa)を用いた行動解析を行なった。その結果、AsANaとNaClのリック率に差はなかったが、VC欠乏時、100 mM NaClの嗜好率は80%より高い値であったのに対し、100 mM AsANaの嗜好率は20%より低い値であった。

以上の結果から、VCは酸味で感知され、VC欠乏時には酸に対する嗜好性の増加及び末梢味覚器での酸味感受性の低下により、VC摂取が一時的に促進されるが、その摂取量は腸で吸収された後に調節される可能性が示唆された。

15:45 ~ 16:05

US12-3 「閉経後女性の栄養素感知と味覚嗜好の変化」

川端 由子¹、高井 信吾^{1,2}、岩田 周介³、實松 敬介^{1,4,5}、兼松 隆⁶、自見 英治郎^{5,7}、重村 憲徳^{1,4}⁽¹⁾ 九大 院歯 口腔機能解析、⁽²⁾ 九大 院歯 DDR 研究セ、⁽³⁾ 朝日大 歯 口腔生理、⁽⁴⁾ 九大 五感応用デバイス研究開発セ、⁽⁵⁾ 九大 院歯 OBT 研究セ、⁽⁶⁾ 九大 院歯 口腔機能分子、⁽⁷⁾ 九大 院歯 口腔細胞工学)

骨粗鬆症の発症には、加齢、閉経、および食習慣や栄養バランスの乱れが深く関与する。生体は全身の栄養状態に応じて食行動を調節しており、このプロセスには末梢味覚器における栄養素感知システムが重要な役割を果たしている。特に、閉経に伴う骨ミネラル代謝動態の急激な変化は、体内のミネラル需要を大きく変動させ、末梢味覚器におけるミネラルセンシングの変調とそれに起因する食行動変化を引き起こすことが予想される。しかし、閉経後骨粗鬆症が味覚に及ぼす影響はほとんど未解明である。我々はこれまで、卵巣摘出術（OVX）により作製した閉経後骨粗鬆症モデルマウスを用いて、骨ミネラル代謝異常に伴う味覚変化

の実態を検証してきた。味覚嗜好試験の結果、OVXマウスではキニーネ塩酸塩やカフェインが呈する苦味、ならびに塩化カルシウムや塩化マグネシウムが呈する金属味に対する忌避性が増強することが明らかになった。この結果は、閉経後において苦味や金属味への忌避性が高まることでミネラル摂取量が低下し、それにより骨粗鬆症の進行がさらに加速するという、正常な食行動調節の破綻による病態悪化のスパイラルが生じている可能性を示唆している。現在、OVXマウスの苦味および金属味応答変化に関与する味細胞サブセットの同定にも取り組んでおり、本発表では閉経後味覚変容の分子メカニズムについても併せて紹介したい。

16:05 ~ 16:30

US12-4 「オルガノイドを用いた霊長類消化管における栄養センサーの研究」

岩槻 健¹、米谷 達哉¹⁽¹⁾ 東農大 応用生物 食品安全)

内胚葉由来の臓器は、体の内側に存在することに加え初代培養が難しく、研究が容易でない臓器である。一方、消化管やその付属器官は、栄養の吸収やその代謝に重要であることから、常に研究の対象であり続けている。最近になり、幹細胞の新しい培養法である“オルガノイド培養法”が開発され、*in vitro*において内胚葉由来の細胞が培養可能となり、新たな研究フェーズが到来した。

我々は、消化管およびその付属器官に、味覚受容体や味覚受容関連分子を発現する味細胞様細胞が存在することに着目し、進化の過程で消化管に存在していたセンサー細胞が各臓器に配置されたと仮説を立て研究

している。これまでに、内胚葉由来組織には2種類の味細胞様細胞が存在することが知られている。一つは消化管や膵臓に存在する内分泌細胞で、甘味受容体やグルコーストランスポーターを発現し、甘味物質に応答する。もう一つはTuft細胞と呼ばれ、消化管や気管において寄生虫や異物の侵入を察知してそれらの除去に働くことが知られている。いずれの味細胞様細胞も存在比率が低く、センサー細胞としての機能解析は始まったばかりである。

本発表では、消化管・膵管・味蕾オルガノイドを用いた内胚葉の化学受容研究プラットフォームの構築と、味細胞様細胞の機能解析について紹介する。