

氏 名	さわ の しょう こ 澤 野 祥 子
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 第 1507 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	農 学 研 究 科 農 学 専 攻
学位論文題目	Studies on Sensory Mechanism of Bitter Taste in Mice (マウスにおける苦味感覚メカニズムに関する研究)

論文調査委員	(主 査) 教 授 松 村 康 生	教 授 内 海 成	教 授 伏 木 亨
--------	----------------------	-----------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

味の識別は、舌の乳頭部に存在する味蕾の構成単位である味細胞を出発点として行われる。味物質が味細胞の膜表面に作用すると、味物質の化学情報が一連の情報伝達経路を経て電気情報に変換される。次いで、その情報がシナプスを介して味細胞から味神経へと伝達され、最終的に脳（中枢）で情報統合が行われ、味が認識される。五基本味の中でも、苦味を呈する物質は薬、毒、植物、食品などに幅広く存在し、それに応じて構造も多種多様であることから、複数の受容機構の存在が示唆されている。よって苦味感覚メカニズムの解明は、毒物の忌避、薬理物質の摂取など生命維持行動に関わる研究領域において、多くの新たな知見を提供することが期待されるが、その複雑さゆえ、未解明の部分が多く残されている。

本論文では、他の味質と比較して複雑な苦味感覚メカニズムの一端を明らかにするため、これまで苦味研究に頻用されてきた苦味物質に加えて、食品系苦味物質も研究対象とし、マウスの味細胞、味神経、個体の各レベルにおいて生理学的・行動学的解析を行った。

第1章では、苦味研究に頻用されている合成物質であるデナトニウムの情報伝達機構を解明するため、C57BL/6J 系統マウス舌から単離した味細胞を対象とし、電気生理学的解析（ホールセルパッチクランプ）を行った。これまで、デナトニウム情報伝達機構は「G タンパク質共役型受容体を介した経路」が主流とされてきたが、デナトニウム情報伝達機構には G タンパク質依存型と非依存型の両方が存在することが明らかとなった。そこで、新たに見出した G タンパク質非依存型のデナトニウム情報伝達機構について詳細な検討を行った結果、G タンパク質非依存型のデナトニウム情報伝達機構では、細胞内 Ca ストアからの Ca イオン放出が重要な役割を演じていることが示唆された。

第2章では、これまでヒトによる官能検査などの実験が主であり、生理学的なアプローチがほとんど行われていない食品系苦味物質[イソフムロン（ビールの苦味）、カフェイン（コーヒーの苦味）]を対象とし、以下の検討を行った。両物質に対してマウスがどの程度の選択性を示すのか行動学的検討（48時間二瓶選択試験、味覚嫌悪条件付け試験）を行った結果、苦味溶液の濃度が高くなるにつれ、溶液に対する嗜好性が下がるが、食品に含まれる程度の苦味溶液を忌避せず認識することが示唆された。この成果により、食品系苦味物質がヒト以外の動物においても受容可能であることが示された。また、マウス単離味細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、これらの苦味物質の応答パターンを解析したところ、イソフムロン・カフェイン刺激に対して外向きの細胞応答パターンが得られた。この応答は、G タンパク質阻害剤を添加しても変化が認められなかった。したがって、イソフムロン・カフェインは G タンパク質非依存型の情報伝達機構を介して認識されることが示唆された。

第3章では、味細胞から伝達された苦味情報が味神経（鼓索神経及び舌咽神経）においてどのように変換されるのか、神経生理学的解析を行った。デナトニウム、イソフムロン、カフェイン、キニーネといった各種苦味刺激に対する鼓索神経及び舌咽神経活動の測定を試みた。その結果、すべての苦味刺激において活動亢進が認められたが、個々の苦味物質の苦味強度と神経活動の大きさは対応していないことが示された。そこで、味神経の苦味伝達への寄与を検討するため、両神経を切

断し味認識能力を低下させたマウスにおいて、苦味感受性の変化を解析した。その結果、味神経切断により、イソフムロン・カフェインに対する感受性の低下が認められたが、キニーネ・デナトニウムに対する感受性の変化はほとんど認められなかった。これらの検討により、味神経の寄与の度合いは苦味物質の種類により異なることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

苦味感覚メカニズムについては、これまで多方面から研究がなされてきているが、各物質あるいは各動物種における統一見解が得られるまでには至っておらず、不明な点が多く残されている。本論文は、マウス味細胞・味神経を用いた電気・神経生理学的手法、及びマウス個体を対象とした行動学的手法により、苦味感覚メカニズムを統合的に解析したものであり、評価すべき主な点は以下の通りである。

1. 合成苦味物質デナトニウムの受容機構に関してマウス単離味細胞を対象として研究を行い、Gタンパク質依存型、非依存型の二つの情報伝達機構があることを明らかにした。さらに、本論文において、初めて見出したGタンパク質非依存型のデナトニウム情報伝達機構に関して、詳細な検討を行い、細胞内カルシウムストアからのカルシウムイオン放出が重要な要素となることを示唆した。
2. これまでの苦味研究でほとんど研究対象とされなかった食品由来の苦味成分であるイソフムロン（ビールの苦味成分）及びカフェイン（コーヒーの苦味成分）を対象とし、行動学的・生理学的研究を行った。行動学的検討において、マウスは食品レベルの苦味強度の溶液を忌避せず、かつ認識することを示した。この成果により、食品系苦味がヒト以外の動物においても受容可能であることを初めて示した。生理学的検討では、味細胞におけるイソフムロン及びカフェインの情報伝達機構を解析し、Gタンパク質非依存型の経路を介することを示唆した。これらの結果から、食品系苦味物質についても従来の官能検査を中心とした研究ばかりでなく、行動学的・生理学的なアプローチが可能であることを明らかにし、苦味情報伝達経路の一端を提示することができた。
3. 味を味細胞から脳へと伝える味神経を対象として、デナトニウム、イソフムロン、カフェイン、キニーネといった各種苦味物質に対する神経生理学的解析を行った。各苦味刺激に対する鼓索・舌咽神経応答を測定した結果、苦味強度と神経活動の大きさの対応は認められなかった。また、味神経を切断し苦味感受性の変化を調べた結果、味認識能力が低下したマウスの溶液選択性は、イソフムロン・カフェインにおいて変化したが、デナトニウム・キニーネにおいては顕著な変化は認められなかった。これらの検討より、苦味の種類により、味神経の寄与の度合いが異なることが明らかとなった。

以上のように、本論文は、マウスにおける苦味感覚メカニズムに対して生理学的・行動学的側面から詳細なアプローチを展開し、食品系及び非食品系苦味物質の受容様式の一端を明らかにしたものであり、食品科学、品質評価学、栄養科学、食品健康科学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成17年2月17日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。