

指導教授氏名	指導役割
(自署)	論文指導
(自署)	論文・研究指導
(自署)	

学位論文要旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

教育研究分野	機能再生・再建科学 歯科麻酔・特別支援歯 学分野	身分	大学院生	氏名	山瀬 裕子
論文題名	Taste Responses and Ingestive Behaviors to Ingredients of Fermented Milk in Mice (マウスにおける発酵乳成分に対する味覚反応と摂取行動)				
論文内容の要旨 (2000字程度)					
<p>【緒言】 発酵乳はその栄養価や健康効果から世界中で広く消費されているが、その構成成分が生体においてどのような機序で有益な効果をもたらすのかについては明らかになっていないことが多い。発酵乳には特徴的な甘味成分 [ガラクトース、ラクトース、ガラクトオリゴ糖 (Galactooligosaccharide, GOS)、フルクトオリゴ糖 (Fructooligosaccharide, FOS)] と酸味成分 (L-乳酸およびD-乳酸) が含まれており、これらの成分が味覚受容体や摂取行動にどのような影響を与えるかについては十分に解明されていない。本研究では、発酵乳の生体への作用機序を解明する第一歩として、これらの成分がマウスの味覚応答および摂取行動に及ぼす影響を検討した。</p> <p>【材料・方法】 本研究では、雄のC57BL/6J (WT) マウスおよびヘテロダイマーとして甘味受容体 (T1R2/T1R3) ・うま味受容体 (T1R1/T1R3) を構成するT1R3タンパク質を欠損した雄のT1R3-GFP-KOマウスを使用した。各グループのマウスは、短期間 (5秒間) および長期間 (48時間) のリック試験に供された。甘味物質としてスクロース、ガラクトース、ラクトース、GOS、およびFOSを使用し、酸味物質としてL-乳酸およびD-乳酸を使用した。純粋な味に対する応答を調べる短期リック試験では、各成分の濃度に応じたリック数を評価するため、マウスに試験溶液を提供し、リックカウンターにて5秒間に舐める回数を記録した。味成分の摂取後効果も含む長期リック試験では、個別マウスのケージに2つのボトルを配置した、48時間の自由選択二瓶法を用い、試験溶液と水の摂取量を比較した。また、L-乳酸とD-乳酸の嗜好性を比較するためにL-乳酸とD-乳酸の48時間の自由選択二瓶法も実施し、その摂取量を比較した。さらに、D-乳酸アシドーシスが嗜好性に与える影響を評価するため、L-乳酸、D-乳酸または水を摂取した後の血中D-乳酸濃度をELISA法で測定した。</p> <p>【結果】 甘味成分に関しては、WTマウスは短期リック試験のいずれも全ての甘味成分で濃度依存的なリック数の増加を示したが、長期リック試験では、ガラクトース、ラクトース、GOS、FOSにおいて高濃度で摂取量の減少が見られた。一方、甘味・うま味受容体を欠損したT1R3-GFP-KOマウスはいずれの甘味成分に対しても濃度依存的な摂取量増加を示さなかった。酸味成分に関しては、WTおよびT1R3-GFP-KOマウスのいずれも短期・長期リック試験においてL-乳酸およびD-乳酸を濃度依存的に摂取回避した。L-乳酸とD-乳酸を比較した長期リック試験でWTマウスはL-乳酸をD-乳酸よりも好んだが、T1R3-GFP-KOマウスではこの傾向は見られなかった。WTマウスがL-乳酸をD-乳酸よりも好んだことに対する仮説の1つとして、D-乳酸摂取後のD-乳酸アシドーシスが嗜好性に影響を与えた可能性を検証した。その結果、L-乳酸、D-乳酸または水を摂取後の血中D-乳酸濃度に有意な差はみられず、D-乳酸摂取後にD-乳酸アシドーシスが生じた可能性は低いことが示された。</p>					

論文内容の要旨（2000字程度）

【考察】 WTマウスの濃度依存的な甘味の摂取行動は多くの先行研究で示されている通りである。しかし、WTマウスは長期リック試験で高濃度のガラクトース、ラクトース、GOS、FOSの摂取量減少を示し、これは短期リック試験では認められなかった。この結果は、長期リック試験にみられる負の食後効果(消化不良や胃腸症状など)による味覚嫌悪学習が影響した可能性が考えられる。ガラクトースは小腸でナトリウムグルコーストランスポーター1 (Sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1) を介して高濃度領域で嗜好性が減少する、負の食後効果があることは、Zukermanらによっても示されており(Zukerman S, et al., 2013)、ラクトースは生体内で消化酵素のラクターゼによりグルコースとガラクトースに分解される。また多くの哺乳類では、離乳とともにラクターゼが減少し(Sebastio G, et al., 1989)、オリゴ糖であるGOSとFOSの消化酵素は持たないため、高濃度領域での消化不良や胃腸症状が生じた可能性も考えられる。

WTマウスの濃度依存的な酸味の摂取回避行動は、多くの先行研究で示されている通りであるが、L-乳酸とD-乳酸を比較した長期リック試験ではWTマウスはL-乳酸をD-乳酸よりも嗜好した。その理由として、1つ目は、L-乳酸が酸味受容体だけでなく、T1R3を含む嗜好性の高い甘味・うま味受容体を活性化することによりL-乳酸が嗜好された可能性が考えられる。2つ目は、D-乳酸摂取後にD-乳酸アシドーシスが生じ、味覚嫌悪学習によりD-乳酸を回避した可能性であるが、これはD-乳酸摂取後にD-乳酸アシドーシスが生じなかったことにより、可能性は低いと考えられる。3つ目は、正の食後効果によりL-乳酸を嗜好した可能性である。甘味受容体は消化管に発現して消化吸収に関与していることが知られており(Yoshida R, et al., 2016)、近年、L-乳酸は生体の重要なエネルギー源であることも知られている(Wu, et al., 2023)。よって、WTマウスはT1R3-GFP-KOマウスよりもL-乳酸の代謝能力が高い可能性がある。これらの仮説を検証するため、さらなる研究が必要である。

【結論】 以上から、発酵乳の成分がマウスの味覚応答および摂取行動に及ぼす影響について、ラクトースやGOS、FOSなどの甘味成分は高濃度領域において、負の食後効果を示すことと、酸味成分では乳酸のエナンチオマー間での嗜好性の違いがあり、D-乳酸よりもL-乳酸の嗜好性があることが示された。さらに、L-乳酸嗜好性には、甘味やうま味受容体など嗜好性の高い受容体に関与している可能性が示唆された。