

氏 名	澤井 千佳
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博甲第7453号
学位授与の日付	令和 8年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	ATP 感受性 K^+ チャネルモジュレーターによる甘味受容に対する影響
論文審査委員	松本 卓也 教授 江草 正彦 教授 西田 崇 准教授

学位論文内容の要旨

K_{ATP} チャネルは細胞内 ATP/ADP 比に応じて開閉し、膜電位を調節することで細胞の興奮性を制御するイオンチャネルである。膵 β 細胞においてはグルコース代謝と連動して開閉し、インスリン分泌を制御することが知られている。また、 K_{ATP} チャネルは、甘味受容体コンポーネントである Tas1r3 と共発現し、レプチンによる甘味抑制では K_{ATP} チャネルの開口による味細胞応答抑制の機構が示唆されている。甘味の受容には糖や人工甘味料、甘味タンパク質など広範な甘味物質の受容に関わる Tas1r2/Tas1r3 による受容体依存性経路と、主に糖の受容に寄与する SGLT1 や GLUT4 などの糖輸送体を介する代謝依存性経路の二つが関与すると考えられる。後者では膵 β 細胞と同様、グルコース取り込みによって ATP が産生され、 K_{ATP} チャネルが開鎖することで細胞膜が脱分極し、甘味応答が誘発されると想定される。このように K_{ATP} チャネルと甘味受容には強い関連が示唆される。そこで本研究では K_{ATP} チャネル活性が味覚応答にどのような影響を及ぼすかを明らかにするため、マウスにチャネル閉口薬グリベンクラミドと開口薬ジアゾキシドを投与し、味覚行動の変化について解析を行った。実験では、C57BL/6J 系マウスを用い短期リック試験と条件付味覚嫌悪試験 (CTA) を実施した。短期リック試験では、マウスを水飲み試験ケージでの水飲みトレーニングを 5 日間行った後、各種味溶液 (スクロース、グルコース、スクラロース、グルタミン酸ナトリウム (MSG)、NaCl、HCl、キニーネ) に対する 5 秒間のリック数を計測した。CTA 試験では短期リック試験と同様のトレーニングを行った後、100mM スクロースを最大限摂取させ、直後に LiCl 投与を行いスクロースへの嫌悪学習を成立させた後、各種味溶液に対するリック数を計測した。マウスは生理食塩水投与群 (対照群)、グリベンクラミド投与群、ジアゾキシド投与群の 3 群に分け、いずれの薬剤もリック試験の 15 分前に腹腔内投与により導入した。短時間リック試験では、グリベンクラミド投与群はスクロースやスクラロースに対するリック数は対照群と同程度であったが、グルコースに対する応答は有意に低下した。ジアゾキシド投与群ではスクロース、グルコース、スクラロースのいずれの甘味刺激に対してもリック数が減少した。他の味刺激に対しては両薬剤とも効果を示さなかった。CTA 試験では、グリベンクラミド投与によりグルコースに対する感受性が低下し、ジアゾキシド投与では甘味溶液全般に対する感受性が低下した。これらの結果から、 K_{ATP} チャネルの開閉状態により甘味感受性が変化することが示唆される。グリベンクラミドは K_{ATP} チャネルを強制的に閉鎖させるため、代謝依存性経路を介した K_{ATP} チャネルの開鎖が生じにくくなり、この経路を主とするグルコース応答が減少したと考えられる。一方、Tas1r2/Tas1r3 を介したスクロースやスクラロースの受容経路は G タンパク質依存的であり、 K_{ATP} チャネルの開鎖による影響を受けにくいと考えられる。ジアゾキシドは K_{ATP} チャネル

を開口し細胞に過分極を引き起こす。この過分極により、Tas1r2/Tas1r3 経路および代謝依存経路のいずれの場合も生じる脱分極では活動電位発生閾値に達しにくくなることから、両経路を通じた様々な甘味物質への応答低下をもたらしたと考えられる。さらに、レプチンによる甘味抑制作用が K_{ATP} チャネルの開口を介して起こるという既報とも一致し、 K_{ATP} チャネル活性化が甘味感受性低下に関与することが支持された。味細胞の K_{ATP} チャネルは味覚応答のみならず、経口糖摂取時の脳-腸連携による消化管反応性インスリン分泌 (CPIR) にも関与する可能性が指摘されており、これは味細胞における K_{ATP} チャネル機能的な重要性を示す。本研究の結果は、甘味受容が単一の受容体経路ではなく、Tas1r2/Tas1r3 依存経路とグルコース輸送体・ K_{ATP} チャネル依存経路という複数の機構によって構成されることを強く示唆する。また、 K_{ATP} チャネルの役割はその経路ごとに異なる可能性も示している。総じて、本研究は甘味受容のシグナル伝達が多層的かつ複雑であることを明らかにし、 K_{ATP} チャネルが状況依存的に味覚感受性を調節する可能性を示した。さらに、グリベンクラミドやジアゾキシドといった K_{ATP} チャネル作用薬は臨床的に代謝疾患の治療に用いられていることから、これら薬剤が味覚認知、とりわけ甘味感受性に及ぼす潜在的影響は、食行動や摂食嗜好に関連して臨床的にも考慮すべき点であると考えられる。

論文審査結果の要旨

【緒言】 本論文はATP感受性カリウムチャネル (K_{ATP} チャネル) が味覚感受性、特に甘味感受性の調節に果たす役割を明らかにすることを目的としている。味覚は摂食行動や代謝調節と密接に関連し、特に甘味はエネルギー摂取との関連が示唆されている。甘味受容にはTas1r2/Tas1r3受容体経路に加え糖輸送体 (SGLT1、GLUT) を介する代謝依存性経路が関与し、これら二つの経路に関与するII型味細胞には K_{ATP} チャネルが共発現している。 K_{ATP} チャネルはATP産生に応じて味細胞興奮性を制御すると考えられている。本研究では甘味受容に受容体依存性経路と糖輸送体を介した代謝依存性経路の二つが存在することを踏まえ機能的意義が十分に検証されていない糖輸送体依存性経路に着目し K_{ATP} チャネルを薬理学的に調節することで甘味感受性が変化するかについてマウスを用いた行動学的実験により検討した。

【方法】 成体雄性C57BL/6Jマウスを用い短期リック試験および条件付け味覚嫌悪試験 (CTA試験) を実施した。 K_{ATP} チャネル閉口薬グリベンクラミド、開口薬ジアゾキシドを腹腔内投与し、生理食塩水群を対照群とした。甘味刺激としてスクロース、グルコース、スクラロースを用い、その他の塩味、酸味、苦味、うま味にはそれぞれNaCl、HCl、QHC1、MSG、MPGを用いて、複数の濃度に対するリック応答を記録した。CTA試験ではスクロースを条件刺激、塩化リチウムを無条件刺激として嫌悪学習を成立させ、薬剤投与の影響を評価した。得られたデータは、二元配置分散分析およびTukey-HSD検定で解析した。

【結果】 短期リック試験では、ジアゾキシド投与によりスクロース、グルコース、スクラロースに対するリック応答が有意に低下し、非甘味刺激では有意な変化は認められなかった。グリベンクラミド投与ではグルコース応答のみが有意に低下し、スクロースおよびスクラロースでは有意な変化はみられなかった。CTA試験でも同様の傾向がみられ、薬剤投与による変化は甘味刺激に限定され非甘味刺激に対する応答は有意な変化を示さなかった。

【考察】 K_{ATP} チャネルの活性の変化が甘味感受性に影響を与えることが示された。ジアゾキシドは K_{ATP} 開口により味細胞を過分極させ、受容体経路および代謝依存性経路の両者を介する応答を抑制すると考えられる。一方、グリベンクラミドは K_{ATP} 閉口により脱分極を誘導するが、閉口状態が持続することで糖輸送体依存経路を介した追加的脱分極が生じず、グルコース応答が選択的に低下した可能性が示唆された。これらは甘味受容に複数のシステムが関与し、 K_{ATP} チャネルが共通する膜電位調節因子として機能していることを示している。臨床で用いられる K_{ATP} 調節薬が味覚認知や摂食行動、代謝疾患に影響し得ることを示唆する。

本論文は、 K_{ATP} チャネルの薬理学的調節が甘味感受性に与える影響をマウス行動実験により示した。受容体依存性経路に加え代謝依存性経路の役割を実証的に示した。よって審査委員会は本論文に博士 (歯学) の学位論文としての価値を認める。