

氏名(本籍地) 富田祐介(福島県)
 学位記および番号 歯学博士, 乙 第257号
 学位授与の日付 平成20年3月10日
 学位論文題名 「グルタミン酸味覚受容体の性質」
 論文審査委員 (主査) 堀内 登教授
 (副査) 浜田節男教授
 丸井隆之教授

論文の内容および審査の要旨

グルタミン酸に対する味覚受容体については、脳のシナプスの受容体のように研究が進んでいないので、味細胞に存在するグルタミン酸受容体(GluRs)が中枢神経系のシナプスに存在する受容体と類似したものか、あるいは全く別の種の受容体であるのか分かっていない。

そこで本研究は、脳シナプスにおけるイオンチャネル型グルタミン酸受容体(iGluRs)の受容メカニズムが、コイの味覚受容メカニズムとどのように異なっているのかを、電気生理学的に神経味応答を記録して調べ、味受容体としてのGluRsの特徴を明らかにすることを目的として行った。脳型のiGluRsのアゴニストとアンタゴニストを刺激物質として用いて味応答性を検討し、さらに刺激物質溶液間の交差順応実験を行って味覚受容体について解析した。

その結果、コイの味覚器は脳型のiGluRsの選択的アゴニストであるNMDA(N-methyl-D-aspartate)や、非選択的アゴニストであるカニン酸(KA, kainate)にも比較的大きな味応答性を呈し、1 mMのNMDAとKA、およびL-Gluの平均応答値の大きさは、L-Ala>KA \geq L-Glu>NMDAの順序であった。またこれらの化学物質の濃度-神経応答関係は、NMDAでは閾値が0.1~1 μ mol/l、KAでは1~10 μ mol/lであり、脳型の受容体における閾値よりは味覚受容体の方が感度が高いことが判明した。次に中枢におけるGluRsのこれらのリガンドを使用して、交差順応実験により、種々のリガンドに対する味神経応答の解析から、iGluRsが味受容体に存在することが示唆された。しかしながら、アンタゴニスト(BNQXやD-APV)を味覚刺激物質とした場合

にも興奮性の応答が得られたことから、脳型のiGluRsとは全く異なる機能を持った受容体であると考えられた。

丸井らのこれまでの研究と本実験の結果から、1) NMDA型のiGluRのアンタゴニストであるD-セリンには、コイの味覚受容体は応答しないこと、2) 味覚上皮の灌流液をMg⁺⁺freeにしても味応答性に変化のないこと、3) 中枢神経系におけるNMDA型のiGluRsはアロステリック部位としてGlyサイトが存在して数 μ Mの濃度のGlyの存在でNMDA電流が増強されるが、本実験において10or100 μ Mのグリシンを共存させてもL-Gluの応答に増強作用が認められなかったということ、4) 分子生物学的研究から脳型iGluRsは味覚器には存在しないこと、が判明した。

以上の結果を総合すると、味細胞の受容膜においては、脳型のiGluRの存在は明らかに否定される。しかし脳型のiGluRではなく、これまでに知られていないタイプが存在しているか、味覚情報の速い興奮性の伝達には必要ではないために、味の受容サイトに結合可能な化学物質は全て神経応答を引き起こすということなのかもしれない。もしiGluRと呼べる味受容体がコイの味細胞に存在したとしても、脳の神経伝達物質であるL-Gluの受容体のイオンチャネル型とは大きく性質を異とした受容体であると考えられた。

この学位論文に対して、本審査委員会は、その内容および関連する事柄について口頭試問を申請者に対して行った。試問は、①この研究の意義、②代謝型受容体とイオンチャネル型受容体の違い、③交叉順応による結果の解釈、などであり、これらに対して申請者から適切な答えが得られた。また論文について誤字・脱字、2~3の説明不足な文章の指摘があり、後日訂正の上で審査員の査読を受け了承を得た。

語学試験は口腔生理学に関する英文の邦訳をさせて、合格と判断した。

審査の結果、本審査会は、論文の内容、申請者の学識と人柄等を鑑み、博士の学位を授けるのに十分に能いするものと認めた。

掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第35巻, 4号 177~182