

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11542

研究課題名（和文）味覚神経節における栄養状態の感知と栄養状態に応じた味覚情報伝達の調節の解明

研究課題名（英文）Analysis of sensing of nutritional status and nutritional status-dependent modulation of gustatory transmission in the geniculate ganglion

研究代表者

諏訪部 武（Suwabe, Takeshi）

朝日大学・歯学部・准教授

研究者番号：00610312

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々はラットの膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量の変化を調べた。これらの遺伝子の発現量は発育にともなって変化した。一部の遺伝子の発現量の発育にともなう変化は膝神経節に特有であった。またこれらの遺伝子の発現量は水分摂取制限、塩分摂取制限、タンパク質摂取制限、糖尿病にともなって上昇あるいは低下した。これらの結果は膝神経節でレニン-アンジオテンシン系が中枢に伝達される味覚情報を調節している可能性を示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

味覚は味覚嗜好性や食欲の形成を通じて摂食行動に関与する。したがって体内の栄養状態に応じた味覚情報伝達の調節メカニズムを解明する本研究は栄養状態に応じた摂食制御メカニズムの理解を深め、高齢者の摂食機能の低下や食欲不振による身体の衰えの予防、あるいは偏食や過食による生活習慣病の予防や改善につながることで健康寿命の延伸に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated change in expression levels of renin-angiotensin system genes and angiotensin II receptor genes of rat geniculate ganglia in various situations. Their expression levels changed during development. Some developmental changes were common with trigeminal ganglia and others unique to geniculate ganglia. Their expression levels were also upregulated or downregulated with water deprivation, sodium-restriction, protein-restriction and diabetes. These results suggest that in the geniculate ganglion the renin-angiotensin system modulates taste information conveyed to the central gustatory system.

研究分野：歯科生理学

キーワード：味覚 レニン-アンジオテンシン系

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体に必須の栄養素が欠乏しているときはその栄養素を選択的に摂取するように、充足しているときは摂取を制限するように摂食行動は制御されている。摂食制御の破綻は少食や偏食・過食を招き、身体の衰えや生活習慣病の原因となる。摂食行動の改善には、摂食制御の正常なメカニズムを解明することが重要である。

味覚は味覚嗜好性や食欲の形成を通じて摂食行動に関与する。我々は味覚ニューロンからなる膝神経節に体内の栄養状態を感知し、栄養状態に応じて味覚情報伝達を調節する仕組みが存在する可能性を明らかにしてきた。この味覚調節機構により摂食行動が制御されるものと考えられる。以上のことから「膝神経節における栄養状態の感知と栄養状態に応じた味覚情報伝達の調節メカニズムを解明することにより摂食制御メカニズムの理解が深まり、食を通じた健康寿命の延伸に貢献できるのではないか」という学術的「問い」が生じた。

体内の栄養状態が味覚に影響を及ぼすことが報告されていることから、体内の栄養状態が味覚伝導路のどこかで感知され、栄養状態に応じて味覚情報が調節されるのではないかと考え、味覚の一次求心性ニューロンからなる膝神経節で味覚受容体の遺伝子発現を調べたところ、塩味受容体 ENaC と甘味受容体分子 T1R3 の遺伝子発現が認められた。

口腔感覚の一次求心性ニューロンからなる三叉神経節でレニン-アンジオテンシン系の存在が報告されていることから、膝神経節でアンジオテンシノーゲン、レニン、アンジオテンシン変換酵素の遺伝子発現を調べたところ、これらの遺伝子発現が認められた。さらにアンジオテンシン受容体の遺伝子発現および免疫組織化学法でアンジオテンシン陽性細胞も認められた。

このような経緯で、膝神経節で味覚受容体の存在およびアンジオテンシンの産生が示唆されたことから、味覚情報伝達における膝神経節の味覚受容体とアンジオテンシンの役割に着目し、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

膝神経節における栄養状態の感知と栄養状態に応じた味覚情報伝達の調節の仕組みを解明し、栄養状態に応じた摂食制御メカニズムの理解を深める基盤研究とする。

3. 研究の方法

Wistar/ST ラットから膝神経節を摘出し、リアルタイム PCR で神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子(アンジオテンシノーゲン、レニン、アンジオテンシン変換酵素の各遺伝子)とアンジオテンシン受容体遺伝子(1a型受容体、1b型受容体、2型受容体の各遺伝子)の発現量を測定した。一部の実験では膝神経節の比較の対象として味覚情報伝達に関与しない三叉神経節でこれらの遺伝子の発現量を測定した。

4. 研究成果

(1) 味覚の末梢神経系の発達とレニン-アンジオテンシン系

胎生ラットの脳で2型受容体遺伝子は1型受容体遺伝子よりも早期に発現すること(Nuyt et al., 1999, 2001)、胎生ラットの脳で2型受容体は1型受容体よりも発現量が多いこと(Tsutsumi et al., 1993)、出生後のラットの脳で2型受容体の発現部位が減少すること(Tsutsumi et al., 1991)が報告されており、2型受容体の中枢神経系の発達への関与が示唆されている。本研究では生後1週間以内および3・5・8週齢のラットから採集した膝神経節と三叉神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量の経時的変化を比較し、味覚の末梢神経系の発達にともなうこれらの遺伝子の発現量の変化を調べた。

アンジオテンシン受容体遺伝子の発現量の変化は膝神経節と三叉神経節で同様であった。1a型受容体遺伝子の発現量は有意に減少し、1b型受容体遺伝子の発現量は有意に増加した。レニン-アンジオテンシン系遺伝子のうち、アンジオテンシノーゲン遺伝子の発現量は膝神経節と三叉神経節の両方で有意に増加した。レニン遺伝子の発現量は膝神経節で減少する傾向があったが、三叉神経節では有意に増加した。

(2) 水分摂取行動とレニン-アンジオテンシン系

脳内でアンジオテンシンは水分摂取行動の制御に関与することが報告されている(Buggy and Fisher, 1974)。マウスの味蕾では水分欠乏にともないレニン遺伝子発現量が上昇することが報告されている(Shigemura et al., 2019)。本研究では一定時間水分摂取を制限したラットから採集した膝神経節と水分を自由に摂取させたラットから採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、水分欠乏にともなうこ

れら遺伝子の発現量の変化を調べた。水分摂取制限ラットと水分自由摂取ラットのレニン遺伝子発現量に有意な差はなく、水分欠乏にともなうレニン遺伝子発現量の変化はみられなかった。水分摂取制限ラットでアンジオテンシン変換酵素遺伝子の発現量は水分自由摂取ラットよりも約2倍に高く、水分欠乏にともなうアンジオテンシン変換酵素遺伝子の発現量の上昇がみられた。

齧歯類の水分摂取量は明期と比較して暗期に増加することが知られている。本実験では暗期に採集した膝神経節と明期に採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、これら遺伝子の発現量の日内変動を調べた。暗期と明期の発現量に有意な差はなく、日内変動はみられなかった。

(3) 発生期・発育期の栄養状態とレニン-アンジオテンシン系

発生期・発育期の栄養状態が、その後の膝神経節のニューロンから中枢への軸索投射に影響を及ぼすことが報告されている (Mangold and Hill, 2007; Thomas and Hill, 2008)。本研究では胎生期に低ナトリウム飼料で、その後は標準的なナトリウム含有量の飼料で飼育された塩分制限ラットから採集した膝神経節と胎生期から継続的に標準的なナトリウム含有量の飼料で飼育されたラットから採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、胎生期の塩分制限にともなうこれら遺伝子の発現量の変化を調べた。塩分制限ラットで一部の遺伝子の発現量が上昇あるいは低下する傾向がみられた。

また本研究では胎生期から離乳期まで低タンパク質飼料で、その後は標準的なタンパク質含有量の飼料で飼育されたタンパク質制限ラットから採集した膝神経節と胎生期から継続的に標準的なタンパク質含有量の飼料で飼育されたラットから採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、胎生期のタンパク質制限にともなうこれら遺伝子の発現量の変化を調べた。タンパク質制限ラットで一部の遺伝子の発現量が上昇する傾向がみられた。

(4) 病態モデル動物とレニン-アンジオテンシン系

糖尿病モデル動物で痛覚の伝導路である脊髄後角のアンジオテンシン変換酵素の発現量が上昇していることが報告され、糖尿病性神経障害性疼痛へのレニン-アンジオテンシン系の関与が示唆されている (Ogata et al., 2016)。味覚に関しては糖尿病モデル動物で甘味の変化が報告されている (Smith and Gannon, 1991)。本研究では糖尿病モデルラットから採集した膝神経節と正常ラットのレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、糖尿病にともなう味覚の変化へのレニン-アンジオテンシン系の関与の可能性を探った。糖尿病モデルマウスで一部の遺伝子の発現量に変化がみられた。

ラットにおいて塩分摂取量が増加するとレニン-アンジオテンシン系の活性は低下するが、組織局所のレニン-アンジオテンシン系の活性は上昇することが報告されている (Hayakawa et al., 2015)。本研究では高ナトリウム飼料で飼育されたラットから採集した膝神経節と低ナトリウム飼料で飼育されたラットから採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、塩分摂取量とこれら遺伝子の発現量との相関を調べた。高ナトリウム飼料で飼育されたラットと低ナトリウム飼料で飼育されたラットのこれらの遺伝子の発現量に有意な差はみられなかった。

脳内でアンジオテンシンは塩分摂取行動の制御にも関与することが報告されている (Buggy and Fisher, 1974)。自然発症高血圧ラットは強い食塩嗜好性を示すことが知られている。本研究では自然発症高血圧ラットから採集した膝神経節と正常血圧ラットから採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較した。自然発症高血圧ラットと正常血圧ラットのこれらの遺伝子の発現量に有意な差はみられなかった。

ラットの坐骨神経切断後、坐骨神経の細胞体のある後根神経節でアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量が上昇することが報告され、アンジオテンシン受容体の神経再生への関与が示唆されている (Gallinat et al., 1998)。膝神経節から伸びる鼓索神経は切断後に再生することが知られている。本研究では鼓索神経切断手術の1日後および1・2・3・4週間後に採集した膝神経節と偽手術の1日後および1・2・3・4週間後に採集した膝神経節のレニン-アンジオテンシン系遺伝子とアンジオテンシン受容体遺伝子の発現量を比較し、神経切断にともなうこれら遺伝子の発現量の変化を調べた。神経切断ラットと偽手術ラットのこれらの遺伝子の発現量に有意な差はなく、神経再生にともなう発現量の変化はみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 諏訪部 武	4. 巻 27
2. 論文標題 総説 日本味と匂学会第53 回大会シンポジウムより ラット膝神経節のレニン-アンジオテンシン系について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本味と匂学会誌	6. 最初と最後の頁 51～55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18965/tasteandsmell.27.2_51	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 諏訪部 武, 安尾 敏明, 裕 哲崇, 中村 文彦
2. 発表標題 ラットの膝神経節細胞におけるACE2, TMPRSS2およびneuropilin-1の発現について
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諏訪部 武, 安尾 敏明, 裕 哲崇, 中村 文彦
2. 発表標題 ラット膝神経節におけるACE2、TMPRSS2およびneuropilin-1の発現について
3. 学会等名 日本味と匂学会第55回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諏訪部 武, 安尾 敏明, 裕 哲崇, 中村 文彦
2. 発表標題 ラットの膝神経節と三叉神経節におけるACE2、TMPRSS2およびneuropilin-1の発現について
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諏訪部 武、安尾 敏明、裕 哲崇
2. 発表標題 ラットの味覚神経節細胞における栄養素感知のメカニズムについて
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諏訪部 武、安尾 敏明、裕 哲崇、中村 文彦
2. 発表標題 ラットの口腔顔面感覚の神経節におけるレニン-アンジオテンシン系について
3. 学会等名 日本味と匂学会第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諏訪部 武、安尾 敏明、裕 哲崇、中村 文彦
2. 発表標題 ラットの口腔顔面感覚の神経節におけるアンジオテンシン 受容体と上皮性ナトリウムイオンチャネルについて
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回 日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	安尾 敏明 (Yasuo Toshiaki) (30608469)	朝日大学・歯学部・講師 (33703)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------