

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21068

研究課題名(和文)骨粗鬆症における味覚異常の病態とその発症機構の解明

研究課題名(英文)Mechanisms of taste modulation in postmenopausal osteoporosis

研究代表者

川端 由子(Kawabata, Yuko)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：40906830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：閉経後の女性は、女性ホルモンの欠乏により骨密度が低下する一方、味覚嗜好性にも変化を生じることが報告されている。味覚は、生理的な栄養・ミネラル需要を反映した摂食行動の調節に重要な役割を果たしており、閉経後の骨カルシウム代謝の異常が末梢の味覚器におけるミネラルやイオンセンシングの変調をきたすことが予想される。本研究では、閉経後骨粗鬆症(卵巣摘出(OVX)による骨量減少)モデルマウスを用いて、味覚嗜好性および味蕾の遺伝子発現変化を解析した。OVXマウスは味覚器におけるカルシウムおよび骨代謝関連遺伝子の発現が上昇すること、またカルシウム味に対する細胞応答が亢進し、忌避性が増強する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、閉経後骨粗鬆症と味覚異常の関連性、ならびにその分子機構の一端を明らかにした点に学術的意義がある。さらに、骨粗鬆症化によるカルシウム味に対する嗜好性低下は、カルシウム摂取を減少させる一因となり、栄養状態を悪化させ、さらなる骨脆弱性や、肥満、糖尿病、脂質代謝異常症などの生活習慣病を招く可能性がある。閉経後骨粗鬆症における味覚変化やその分子基盤の理解への寄与において、本成果は骨粗鬆症の早期発見や予防の方策提言に向けて社会的にも意義がある。

研究成果の概要(英文)：Postmenopausal women have bone loss and the changing taste preferences related to estrogen deficiency. Taste plays an important role in regulating feeding behavior that reflects physiological nutritional and mineral demands. It is presumed that abnormal bone calcium metabolism associated with menopause leads to modulation of mineral or ionic sensing in the peripheral taste organs. In this study, we analyzed taste preferences and gene expression, using the mice with osteoporosis induced by ovariectomy (OVX). OVX mice increased the expression of calcium- and bone metabolism-related genes in the taste organs. OVX mice also showed altered cellular responsiveness to calcium taste, suggesting enhanced taste aversiveness.

研究分野：味覚生理学

キーワード：味覚 骨粗鬆症 カルシウム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症の発症には、加齢や女性ホルモンの減少に加え、普段の食習慣や栄養バランスの乱れが深く関与している。しかし、骨粗鬆症と我々の食行動を司る味覚の関連性には未だ不明な点が多い。味覚は生理的な栄養・ミネラル需要を反映して動的な調節を受け、その時身体が必要な栄養素を効率的に取り込むことで生体恒常性の維持に寄与している。骨粗鬆症に伴う全身的な骨カルシウム代謝異常に伴い、末梢の栄養・ミネラルセンシングの変調をきたし、味覚に影響を及ぼすことが強く推定される。

### 2. 研究の目的

本研究では、骨粗鬆症モデルマウスを用い、味覚機能の評価、ならびに味蕾の遺伝子発現解析を行う。また、大規模住民健診データを取得し、女性ホルモン・骨代謝マーカーと、味覚検査データとの関連性を明らかにする。これらの解析により、骨粗鬆症と味覚異常の関連性とその分子機構を解明し、病態口腔科学、加齢医学の発展へ直接貢献するだけでなく、骨粗鬆症患者のQOLや病態改善、早期発見への方策提言にもつなげることを目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 骨粗鬆症 (卵巣摘出 (OVX)による閉経後骨量減少)モデルマウスを用いた味覚機能および遺伝子発現解析

OVX マウスの作製、および表現型の測定

8 週齢メスマウスに麻酔下で偽手術 (Sham)、および OVX 手術後、10 週間通常飼育した。骨密度、体重、ならびに血中イオン濃度を測定した。

味覚機能の評価

- 1) 10 秒間リック (舐め回数)測定：様々な味溶液を呈示した時の 10 秒間のリック (舐め)回数を計測し、味特異的な嗜好あるいは忌避行動の変化を調べた。
- 2) 味覚神経応答記録：様々な味溶液に対する舌前方の味覚を支配する鼓索神経応答の変化を調べた。

味蕾の遺伝子発現解析

Sham マウスと OVX マウスの有郭乳頭味蕾を採取し、RNA-seq による遺伝子発現の網羅的解析を行った。

#### (2) 大規模住民健診データを用いた閉経後骨粗鬆症と味覚機能の関連性の解析

2021 年および 2022 年度弘前大学 COI 研究推進機構による岩木健康増進プロジェクト健診、およびいきいき健診に参加し、味覚検査を実施し、味覚データを取得した。

### 4. 研究成果

#### (1) OVX マウスを用いた味覚機能および遺伝子発現変化の解析

OVX マウスの作製、および表現型の測定

OVX マウスは、Sham マウスと比較して、骨密度の有意な低下、体重の有意な上昇、また血中カルシウム濃度の有意な増加が認められた。

味覚機能の評価

- 1) 10 秒間リック (舐め回数)測定：カルシウム味 ( $\text{CaCl}_2$ )溶液に対する忌避行動が、Sham 群と比較して、OVX 群で有意に増強した (後述、図)。

2) 味覚神経応答記録: いずれの味に対する応答においても、Sham 群と OVX 群で差は認められなかった。今後は、舌後方の味覚を支配する舌咽神経応答について調べる必要がある。

#### 味蕾の遺伝子発現解析

OVX 群でカルシウムチャンネル、および骨代謝に関連する遺伝子群の発現増加が認められた。

(2) 大規模住民健診データを用いた閉経後骨粗鬆症と味覚機能の関連性の解析

女性ホルモンおよび骨代謝関連マーカーの血液検査や超音波骨密度検査等から骨粗鬆症罹患、その予備軍、ならびに健常者と判定されたヒトの味覚検査閾値について、相関解析・回帰分析・分散分析を進行中である。

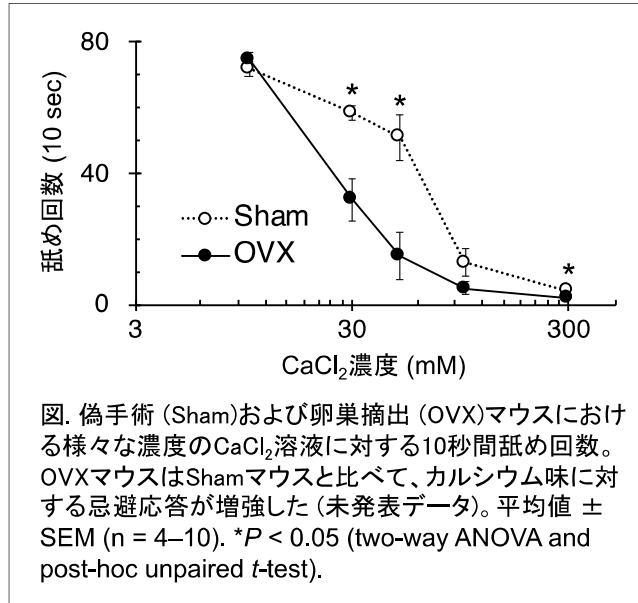


図. 偽手術 (Sham)および卵巣摘出 (OVX)マウスにおける様々な濃度のCaCl<sub>2</sub>溶液に対する10秒間舐め回数。OVXマウスはShamマウスと比べて、カルシウム味に対する忌避応答が増強した (未発表データ)。平均値 ± SEM (n = 4–10)。\*P < 0.05 (two-way ANOVA and post-hoc unpaired t-test)。

以上のことから、閉経後骨粗鬆症により、味覚器におけるカルシウムおよび骨代謝関連遺伝子の発現が上昇すること、ならびにカルシウム味に対する忌避行動が増強する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川端由子, 尾池麻未, 高井信吾, 岩田周介, 實松敬介, 川端二功, 重村憲徳
2. 発表標題 閉経後骨粗鬆症モデルマウスの味覚感受性
3. 学会等名 日本味と匂学会第56回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川端由子, 尾池麻未, 高井信吾, 岩田周介, 實松敬介, 重村憲徳, 兼松隆, 自見英治郎
2. 発表標題 閉経後骨粗鬆症モデルマウスの味覚行動の変化
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------