The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	カエル舌の味溶液順応による末梢味覚情報の変化
Author(s)	杉本, 久美子
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33552
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【10】

氏名・(本籍)	杉本久美子（すぎもと くみこ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5907 号
学位授与の日付	昭和58年2月21日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**カエル舌の味溶液順応による末梢味覚情報の変化**
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁 (副査) 教授 近藤 雅臣　教授 鎌田 皎　教授 岩田平太郎

論文内容の要旨

緒　論

生物は外界からの様々な刺激を受容し，これに対して適切に応答する機能を有している。味覚は水溶液中の化学物質を受容する化学感覚である。味覚受容の最初の過程は，味刺激物質と味覚受容器すなわち味細胞との接触である。その結果，味細胞に静止電位レベルより正側に変動する（脱分極性）受容器電位が生じ，これが前駆電位となってシナプスから伝達物質が放出され，味細胞を支配する味神経に活動電位が発生すると考えられている。この活動電位による末梢の情報は，いくつかの中枢神経系内の中継核を経て最終的に大脳皮質味覚領に到達し，味の識別および摂食等の行動が誘起される。味は生理学においては，甘味，塩味，酸味および苦味の4種の基本味に分類され，四基本味を代表する物質としてそれぞれショ糖，NaCl，塩酸および塩酸キニーネがしばしば実験に用いられる。カエル舌では，味細胞は茸状乳頭内の味覚円盤に存在する。カエルの茸状乳頭は，哺乳動物と異なり頂上部を固い層に覆われておらず味細胞内への電極の刺入をより容易かつ正確に行ない得るため，味細胞の電気生理学的性質を調べるための適切な材料として用いられてきた。しかし，味細胞が微小で技術的困難を伴うのでこの種の研究は世界的にも数少ない。

味物質間の相互作用として，ある味溶液を他の味溶液を味わった後に味わう場合には，単独で味わう場合と比較して味の質や強さが違って感じられることは日常生活において経験される現象である。この現象に関しては，ヒトにおいて様々な味溶液の組み合わせで，ある味溶液を味わった後，他の味溶液に対して感じられる味の変化を調べた精神物理学的研究がある。この

ような実験系で先行する味刺激を順応味刺激，後から与えられる味刺激を試験味刺激と呼ぶ。精神物理学的研究では意識レベルまで達した最終的情報を解析したものであり，末梢の受容器レベルおよび中枢神経系内における味覚情報の変化が含まれている。

そこで，本研究の目的は，舌を味溶液で順応させることによって起る末梢での味覚応答の変化を調べ，その機序を解明することにある。上述した様な理由から実験動物には食用ガエルを用い，舌の味覚刺激によって誘発される味神経および味細胞の応答を記録し，味溶液で順応させた後の両応答の変化について検討した。加えて，味細胞の応答（受容器電位）と味神経の応答との関連を明らかにした。

本　論

第一章　苦味溶液相互間の順応による味神経応答の抑制

カエルの舌を味溶液で刺激した時に味神経に誘発される活動電位はFig. 1に示すような方法で記録した。味神経の活動電位を増幅した後電気的積分器を介して積分応答曲線として記録し，大きさを比較した。

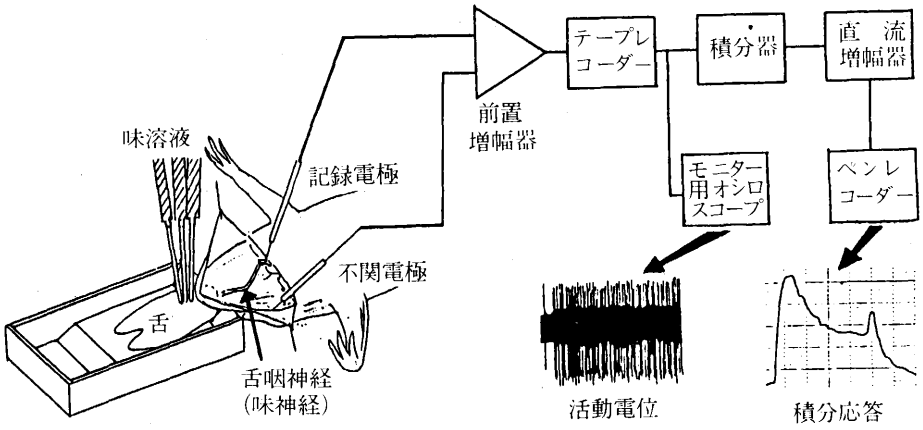

Fig. 1. Recording of taste nerve response

強い苦味を呈する塩酸キニーネ，硫酸キニーネ，ブルシン，カフェイン，ピクリン酸，ニコチンの6種の物質を用いて，苦味刺激に対する味神経の応答が，他の苦味溶液にて舌を10秒間順応させることにより変化する様相を調べた。Fig. 2に示す如く，塩酸キニーネ，硫酸キニーネ，ブルシンおよびカフェインの4味刺源に対する応答は，相互に他の3苦味溶液に順応させた後，水順応後の対照の応答に比較して顕著に抑制された。一方，ピクリン酸ならびにニコチンの刺激に対する味神経応答は，他の苦味溶液で順応させた後においても，不変のままであるか，あるいは，増強された。同一味質の2種の味溶液間において，両溶液の味刺激作用の類似度と相互の順応による両溶液に対する味神経応答の抑制率との間に相関関係があることが知られているので，本実験で調べた6種の苦味物質は3群に分類され，それぞれに対する次の3種

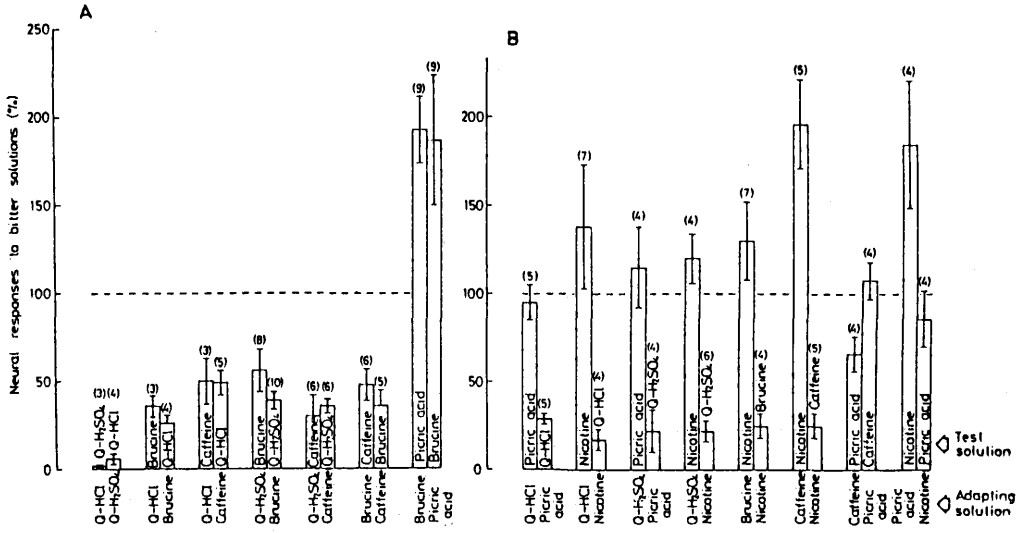

Fig. 2. Histograms showing the peak amplitude of phasic neural responses to bitter test stimuli after 10 sec alternate adaptation to paired bitter solutions. Bitter stimuli used for adaptation and test solutions: 1 mM Q-HCl, 1 mM Q-H_2SO_4, 1 mM brucine, 1 mM picric acid, 10 mM caffeine and 10 mM nicotine. The magnitude of response is expressed as a percentage of the respective control responses after 10 sec adaptation to water. The numerals within parentheses indicate the number of preparations. The horizontal dashed line separates depression from enhancement. A: Responses to seven pairs of bitter solutions which are characterized by changes in the same direction (decrease-decrease in six pairs and increase-increase in one pair) following 10 sec alternate adaptation between paired solutions. B: Responses to eight pairs of bitter solutions which are characterized by change in different directions (no change-decrease in six pairs, increase-decrease in one pair and no change-increase in one pair) following 10 sec alternate adaptation between paired solutions.

類の受容サイトの存在が示唆された。(1)キニーネ，ブルシンおよびカフェインの受容サイト，(2)ピクリン酸受容サイトおよび(3)ニコチン受容サイト。

第二章　苦味溶液順応後の塩，酸および糖刺激に対する味神経応答の変化

カエル舌を苦味溶液に10秒間順応させた後に，塩，酸および糖の味溶液を舌に流し，その味神経応答の順応による変化を調べた。塩類をカエル舌に与えた時，味神経の積分応答はFig. 3Bにみられるような初期相動性応答とそれに続く持続性応答を示す場合が多い。塩酸キニーネで順応させた後は，Fig. 3とFig. 4に示す如く，種々の塩刺激に対する味神経の初期相動性応答の大きさが，リンガー液や水で順応させた場合よりも著明に増大した。硫酸キニーネ，ブルシンおよびピクリン酸への順応によっても，塩刺激に対する初期相動性味神経応答が増強された。

酸刺激に対する味神経の積分応答は，Fig. 5の記録に示す如く，主に初期相動性成分から構成されており，塩酸キニーネでの10秒間の順応後はその成分が顕著に増強された。ピクリン酸を除く他の苦味物質も，同様に順応によって酸応答を増強する効果を有していた（Fig. 6)。

塩酸キニーネでの順応時間を延長した時，その後の塩刺激および刺激に対する味神経応答は，Fig. 7およびFig. 8に示す如く，順応時間の延長とともに増大し，最大値に達した後は数十秒以上の順応時間までその水準が維持された。しかし，順応時間を数分以上に延長すると，試験

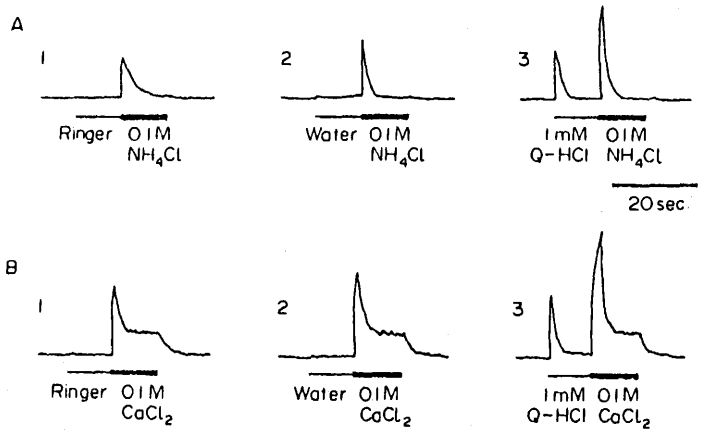

Fig. 3. Changes in an initial phasic component of integrated gustatory neural responses to 0.1 M NH_4Cl (A) and 0.1 M $CaCl_2$ (B) after adaptation of the tongue to three kinds of solutions. Adapting solutions applied for 10 sec: Ringer (A1, B1); deionized water (A2, B2); and 1 mM Q-HCl (A3, B3). Stimulus salts: 0.1 M NH_4Cl (A); and 0.1 M $CaCl_2$ (B). Thin and heavy lines below the response denote application of an adapting and a test solution, respectively. In this and subsequent figures, the tongue was pre-adapted to a Ringer solution before application of the adapting solutions and it was rinsed with the Ringer after the test solutions. Data from two distinct preparations with different amplifications.

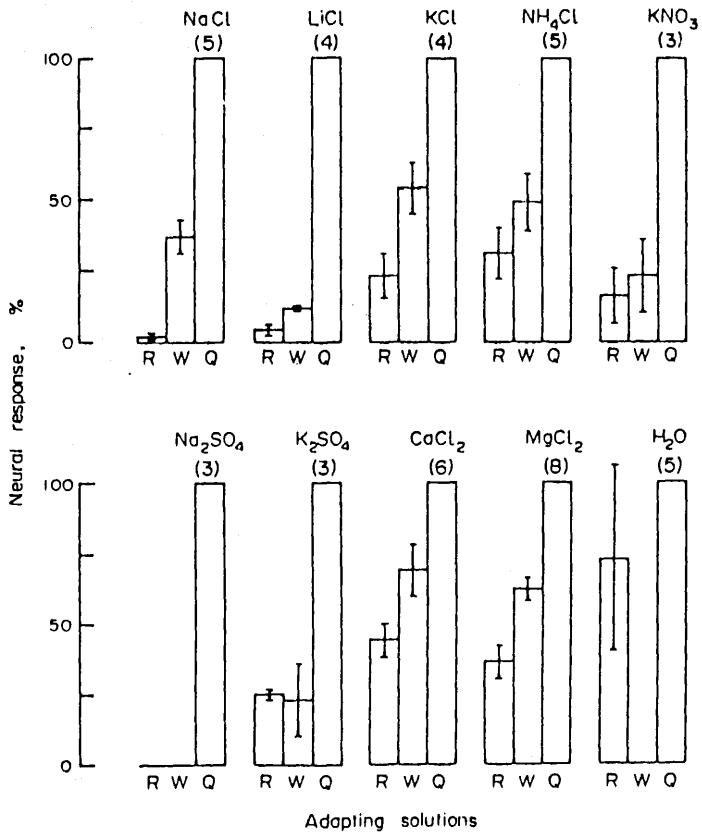

Fig. 4. Amplitudes of initial phasic neural responses to various salts of 0.1 M after 10 sec adaptation to Ringer (R), deionized water (W) and 1 mM Q-HCl (Q). The response amplitude in ordinate is given relative to the response to a salt following 10 sec of 1 mM Q-HCl adaptation. Numerals in parentheses are the number of preparations used. Vertical bars show S.E. of the means. Abscissae give three kinds of adapting solutions and test stimuli are shown above the parenthesis.

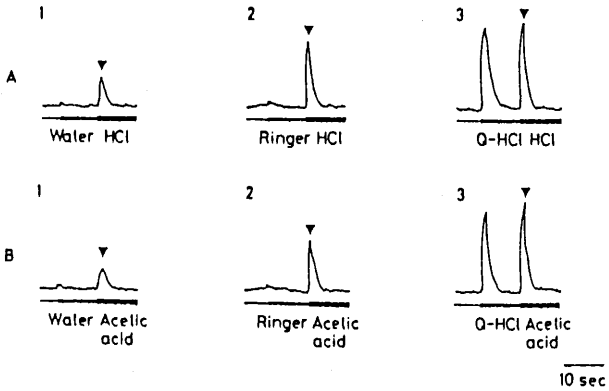

Fig. 5. Integrated initial phasic neural responses (arrow heads) to acids after 10 sec adaptation to three kinds of solutions. Test acids: 1 mM HCl (A) and 1 mM acetic acid (B). Adapting solutions: water (1), Ringer (2) and 1 mM Q-HCl (3). All records were obtained from 1 preparation.

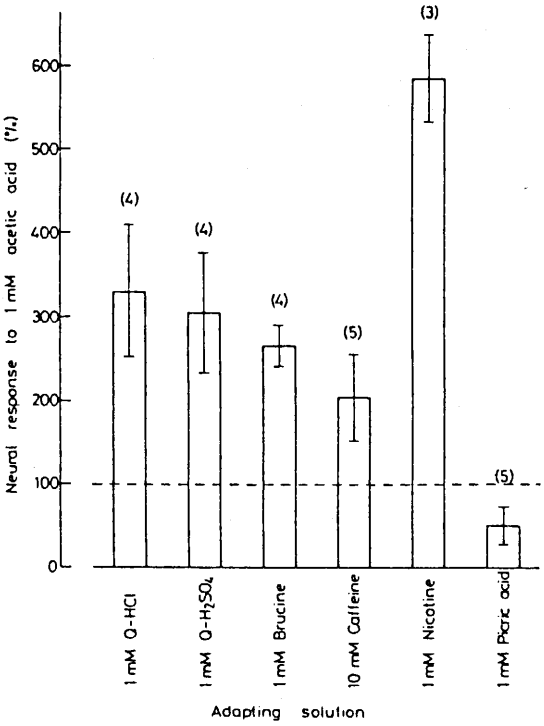

Fig. 6. Histograms showing the peak amplitudes of neural responses to 1 mM acetic acid after 10 sec adaptation to six kinds of bitter solutions shown in abscissa. The control acid response after 10 sec water adaptation is taken as 100%. The responses are expressed relative to the control response. The horizontal dashed-line indicates the control response level that separates enhancement from depression. Each response is the mean ± SE from 3–5 preparations.

味応答への増強効果は減退し，最終的には水順応後の対照応答よりも小さくなった。順応液を塩酸キニーネからリンガーに戻すと，この応答抑制はゆっくりとした時間経過で回復した。

糖溶液を舌に流した時に味神経に誘発される応答の記録をFig. 9に示したが，糖に対する積分応答はCに例示したような3種類の型に分類された。糖応答の大きさを水順応，リンガー順応および塩酸キニーネ順応の後で比較すると，初期相動性応答は，塩酸キニーネ＞水＞リンガーの順であった（Fig. 9，Fig. 10）。

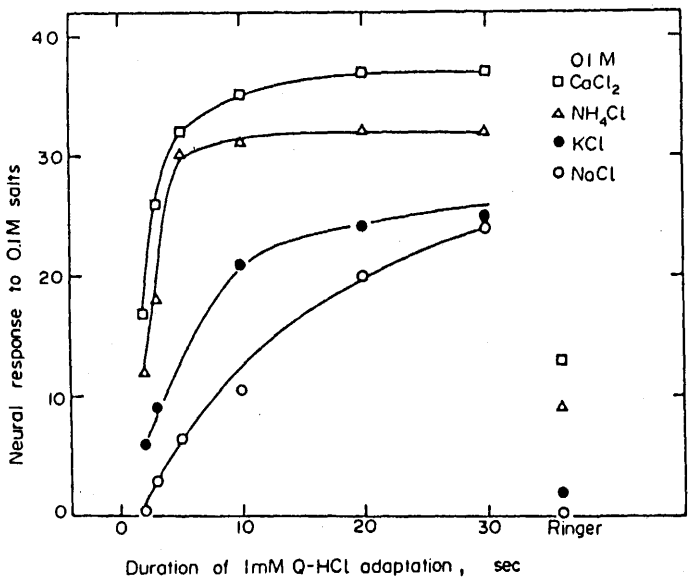

Fig. 7. Relation between the amplitudes of initial phasic responses to four types of 0.1 M salts and the durations of 1 mM Q-HCl adaptation. At the right, the test solutions used and the response to each salt after Ringer adaptation are shown. The response amplitude in ordinate is expressed in arbitrary units. All the data were obtained from one preparation.

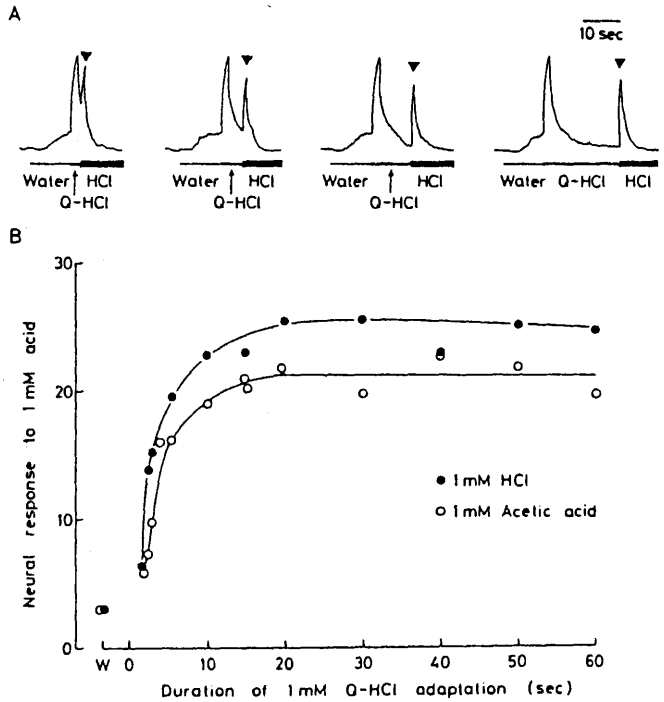

Fig. 8. Change in the peak amplitude of acid response as a function of the duration of 1 mM Q-HCl adaptation. (A) Integrated initial phasic neural responses (arrow heads) to 1 mM HCl after adaptation to 1 mM Q-HCl for 3–20 sec; (B) Relationship between the peak amplitude of neural response to 1 mM solution of HCl (●) or acetic acid (○) and the duration of 1 mM Q-HCl adaptation. The lefthand points show the responses to 1 mM HCl (●) and 1 mM acetic acid (○) after water adaptation for 10 sec. The response amplitude in ordinate is expressed in arbitrary units. All data were from 2 preparations.

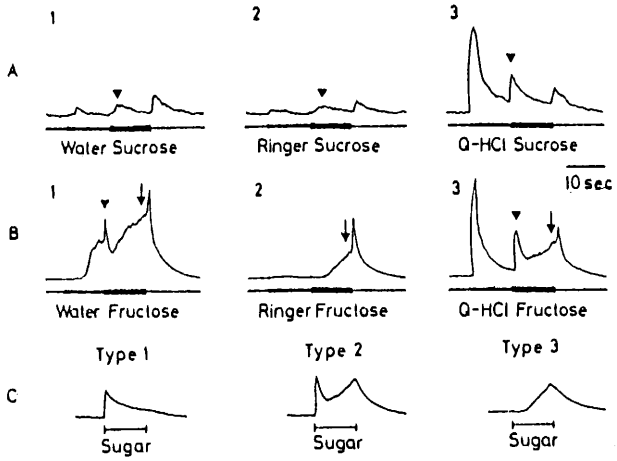

Fig. 9. Integrated neural responses to 0.5 M sugars after 10 sec adaptation to water (1), Ringer (2) and 1 mM Q-HCl (3). (A) Initial phasic responses (arrow heads) to 0.5 M sucrose; (B) Initial phasic responses (arrow heads) and late gradually increasing responses (arrows) to 0.5 M fructose. Records A and B were obtained from different preparations. The sugar responses were followed by off-responses to rinsing Ringer; (C) Typical examples of three types of sugar responses. These examples were obtained by tracing records A and B. The responses to both adapting solution and rinsing Ringer were subtracted.

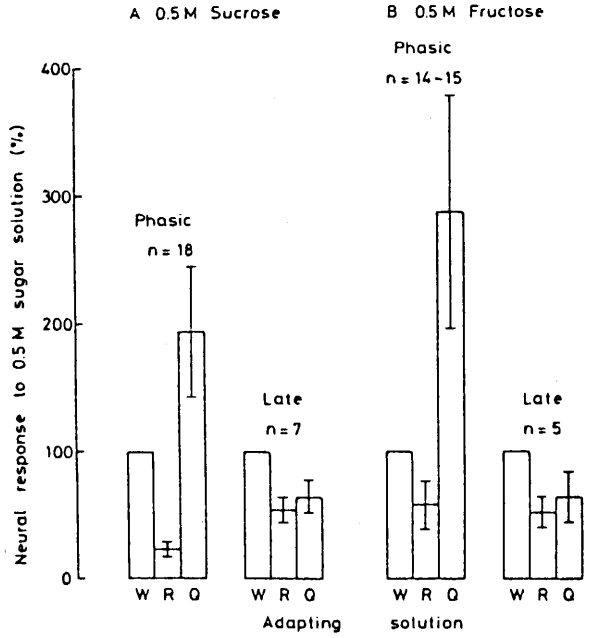

Fig. 10. Histograms representing the mean magnitudes of initial phasic and late gradually increasing responses to 0.5 M sugars after 10 sec adaptation to three solutions. Test sugars: 0.5 M sucrose (A) and 0.5 M fructose (B). Adapting solutions: water (W), Ringer (R) and 1 mM Q-HCl (Q). The responses are expressed relative to the respective control responses after water that are taken as 100%. The vertical bars show SE of the means. The mean magnitude of initial phasic response was calculated using the preparations that exhibited either type 1 or type 2 response after water adaptation, while the mean magnitude of late response was calculated from the response height 10 sec after application of sugar solution using the preparations that exhibited either type 2 or type 3 response after water.

カエル舌の苦味溶液での短時間順応による塩，酸および糖刺激に対する味神経応答の増強効果は，味質特異性がなくかつ初期相動性応答に限定されていることから，順応苦味物質が味細胞受容膜に作用して膜全体に構造変化を起こし，次に与えられた試験味物質のそれぞれの受容サイトへの吸着を促進したためであろうと考えられた。一方，苦味物質での長時間順応による試験味刺激に対する応答の抑制は，苦味物質が味受容膜内もしくは味細胞内まで侵透した結果であろうと推察された。

第三章　味溶液順応による味神経苦味応答の変化

カエル舌を塩，酸，糖の味溶液に10秒間順応させた後に，苦味刺激を行ない，苦味に対する味神経の応答がいかなる影響を受けるかについて検討した。

一価および二価の塩溶液に順応させた後，塩酸キニーネ刺激に対する味神

経の応答は，Fig. 11に示す如く，強く抑制された。ショ糖やブドウ糖の溶液で舌を順応させた後においても味神経の塩酸キニーネ応答は抑制されたが，果糖による順応はほとんど抑制効果を示さなかった（Fig. 12）。一方，塩酸等の酸溶液で順応させた後は，Fig. 13に示すように，塩酸キニーネの応答はほとんど影響を受けなかった。

NaClおよびショ糖の溶液での順応による塩酸キニーネ応答の抑制は，それぞれ1秒および3秒という非常に短時間の順応で最大抑制に達した。

塩，糖および酸の味溶液への順応が，塩酸キニーネ以外の苦味刺激に対する味神経応答に及ぼす効果を調べた結果をFig. 14に示した。NaClで順応後は，ピクリン酸を除いて，調べたすべての苦味応答が抑制され，$CaCl_2$順応後は，カフェインを除くすべての苦味応答が抑制された。ショ糖順応時は調べたすべての苦味溶液に対する応答が減少したが，その減少率は塩順応の場合よりかなり小さかった。酢酸順応後は，硫酸キニーネの応答は変化せず，ブルシンとカフェインの応答は増強され，ピクリン酸の応答は強い抑制を受けた。

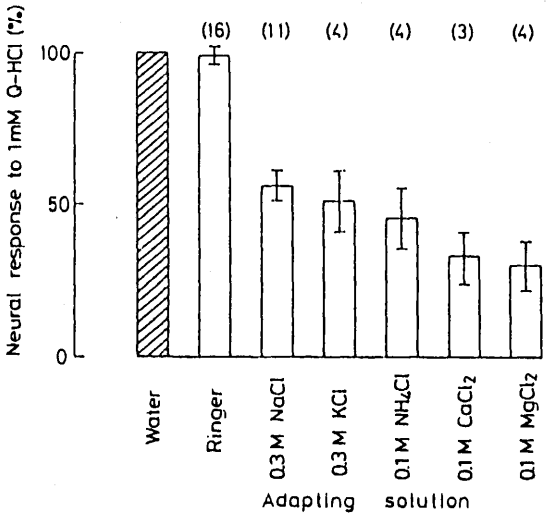

Fig. 11. Relative amplitudes of initial phasic neural responses to 1 mM Q-HCl following 10 sec adaptation to six kinds of salt solutions. Salt adaptation solutions: Ringer, 0.3 M NaCl, 0.3 M KCl, 0.1 M NH_4Cl, 0.1 M $CaCl_2$ and 0.1 M $MgCl_2$ Each column is the mean ± SE expressed as a percentage of the control response to Q-HCl (striped column) after 10 sec adaptation to water. The numerals within parentheses indicate the number of preparations.

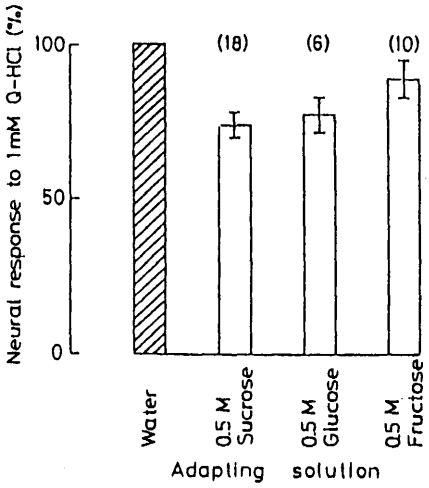

Fig. 12. Histograms showing the mean amplitude of initial phasic responses to 1 mM Q-HCl after 10 sec adaptation to sugar solutions. Adaptation solutions: 0.5 M sucrose, 0.5 M glucose and 0.5 M fructose. The response is expressed relative to the control response (striped column) after 10 sec adaptation to water. The vertical bar indicates SE of the mean. The numerals in parentheses show the number of preparations.

塩溶液順応後の苦味応答の抑制は，塩が刺激期間中味神経に強い応答を生じさせるため，刺激終了後味神経に一時的な不活性状態を惹起し苦味刺激が与えられた時味神経が充分に応答し得ないことに起因していると推察された。糖受容サイトと苦味受容サイトの一部は近位に存在していることが報告されているので，糖順応後の苦味応答抑制は，先に膜に結合した順応液の

糖分子が立体的障害となるか，あるいは，膜の構造変化を起こした為に，次に与えられた苦味物質の受容サイトへの結合が妨げられたことに因ると考えられた。

第四章　味溶液順応後の味細胞応答の変化

前章までは，味刺激に対する末梢の味神経情報が味溶液順応によって変調される様相を明らかにした。本実験では，シナプスを介して味神経に活動電位を発生させる起源となる味細胞に微小電極を刺入して細胞内電位を記録した。味刺激によって味細胞に誘発される応答（受容器電位）が舌の味溶液順応によって変化する様相を調べ，味神経応答の変化との対応関係を明らかにした。

Fig. 15に苦味刺激によって誘発された味細胞受容器電位の記録（C, D）とそれに対応する味神経応答の記録（A, B）を示した。硫酸キニーネに対する味細胞受容器電位は，順応液の塩酸キニーネに対する脱分極性受容器電位より大きくならないため，味神経には活動電位が生起されないと考えられた。一方，ピクリン酸に対する脱分極性受容器電位は，塩酸キニーネに対する受容器電位の上に加えられた形となり，この上乗せされた脱分極性受容器電位の大きさおよび上昇速度が，味神経に活動電位を生じさせるための主な要因であると考えられた。

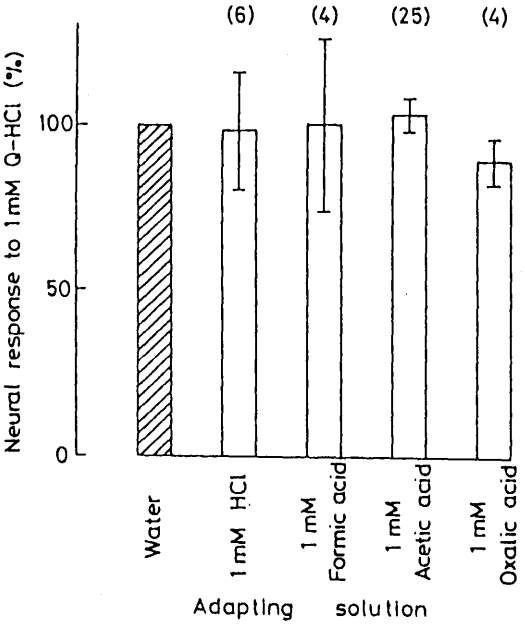

Fig. 13. Relative amplitude of phasic neural responses to 1 mM Q-HCl following 10 sec adaptation to four kinds of acid solutions. Adaptation solutions: 1 mM HCl, 1 mM formic acid, 1 mM acetic acid and 1 mM oxalic acid. The responses are expressed as a percentage of the control responses (striped column) after 10 sec adaptation to water. Each value represents the mean ± SE. The number of preparations used is shown in the parentheses.

舌を塩酸キニーネおよびリンガーまたは水で10秒間順応させた後に与えられた塩，酸および糖刺激に対する味細胞受容器電位の記録をとれぞれ，Fig. 16，Fig. 17およびFig. 18に示した。

順応液の水を舌に与えると味細胞の細胞内電位はリンガー順応下の静止電位レベルより負側（分極方向）に変動し，順応液の塩酸キニーネに対しては脱分極方向あるいは過分極方向に変動した。塩酸キニーネで順応させた後は，塩，酸ならびに糖刺激に対して脱分極性受容器電位が生じ，その最初の上昇速度と振幅が，リンガーや水順応後の受容器電位に比べて著明に増大した。この味細胞の脱分極性受容器電位の大きさと上昇速度の増大が，恐らくシナプスの伝達物

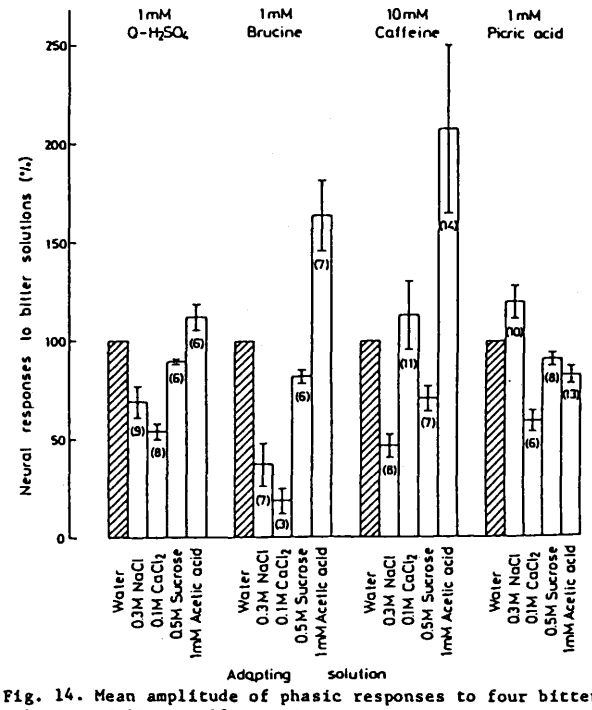

Fig. 14. Mean amplitude of phasic responses to four bitter solutions following 10 sec adaptation to various taste solutions. Adaptation solutions: water, 0.3 M NaCl, 0.1 M $CaCl_2$, 0.5 M sucrose and 1 mM acetic acid. Test solutions: 1 mM Q-SO_4, 1 mM brucine, 10 mM caffeine and 1 mM picric acid. The responses are expressed as a percentage of the control responses (striped columns) after 10 sec adaptation to water. The vertical bars show SE of the mean. The numerals within parentheses indicate the number of preparations.

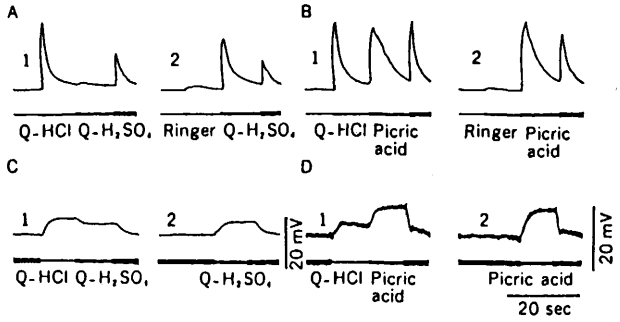

Fig. 15. A: neural response to 0.001 M Q-H_2SO_4 after 0.001 M Q-HCl (1) and control response to the Q-HCl after Ringer (2). B: neural response to 0.001 M picric acid after 0.001 M Q-HCl (1) and control response after Ringer (2). C and D: taste cell responses to 0.001 M Q-H_2SO_4 (C) or 0.001 M picric acid (D) after adaptations to 0.001 M Q-HCl (1) and 0.001 M NaCl (2). In records C and D, taste cells were pre-adapted to 0.001 M NaCl and rinsed with it after test stimulation. Data from two nerves and two cells (8).

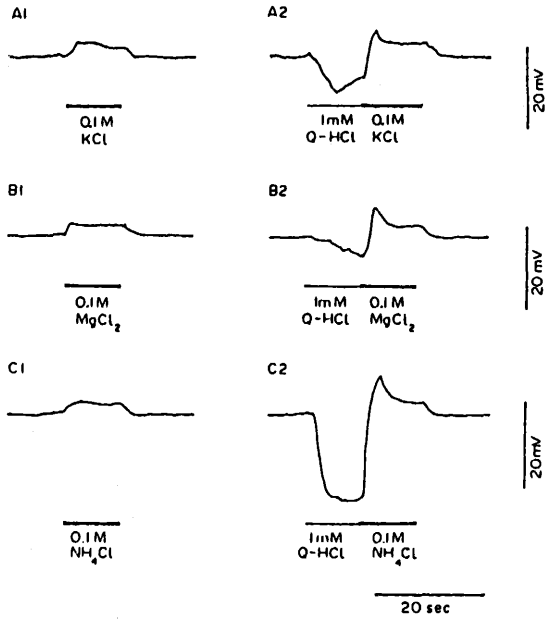

Fig.16. Intracellularly recorded taste cell responses to 0.1 M KCl (A), 0.1 M $MgCl_2$ (B) or 0.1 M NH_4Cl (C) after 10 sec adaptation to Ringer (1) and 1 mM Q-HCl (2). Each of the paired recordings was from a different taste cell. Resting potentials under Ringer adaptation were −41 mV (A), −22 mV (B) and −19 mV (C). Excepting horizontal bars marking the duration of solution applications, the Ringer's solution flowed continuously over the tongue.

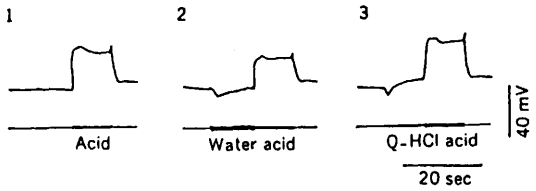

Fig. 17. Taste cell responses to 1 mM acetic acid after adaptation to Ringer (1), water (2), and 1 mM Q-HCl (3).

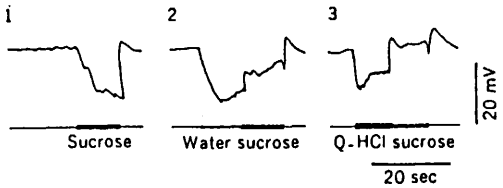

Fig. 18. Taste cell responses to 0.5 M sucrose after adaptation to Ringer (1), water (2), and 1 mM Q-HCl (3).

質放出の促進を介して，味神経応答でみられた苦味溶液順応後の塩，酸および糖に対する初期応答の増強の原因となっていることが判明した。

結　論

カエル舌を種々の味溶液に順応させることによって誘起された末梢の味神経および味細胞の味覚応答の変化について検討し，以下の知見を得た。

1）苦味を呈する6種の物質から15対の組み合わせを作り，その味神経応答がお互いに他の苦味溶液に順応させた後減少する対と減少しない対に分類した。その結果，調べた苦味物質に対する味細胞受容膜上の受容サイトは少なくとも3種類存在するという興味深い示唆が得られた。

2）舌の苦味溶液への短時間順応によって，他の味質すなわち塩，酸および糖の刺激によって誘発される味神経の初期応答は顕著に増強された。この初期応答の増強は苦味溶液での順応時間が短いうちは，順応時間の延長とともに増大した。しかし，苦味溶液での順応時間が数分以上になると増強効果は減退し，最終的に試験味液に対する応答は抑制された。

3）塩あるいは糖溶液で舌を順応させた後は，ほとんどの苦味刺激に対する味神経応答が抑制された。一方，酸溶液で順応後は，苦味応答は不変であるか，または増強された。

4）味刺激によって味細胞に誘発される受容器電位には，脱分極性と過分極性の2種類があり，苦味刺激に対する味神経の活動電位発生には，脱分極性受容器電位の初期の大きさと上昇速度が重要な役割を果たしていることが判明した。

5）苦味溶液順応後の試験味刺激に対する味細胞受容器電位の初期脱分極性成分の振幅増大ならびに上昇速度増大が，恐らくはシナプスにおける伝達物質放出の促進を介して，味神経応答の増強を誘起することが判明した。

6）以上の結果より，ヒトの精神物理学的研究で観察された舌の味溶液順応による味覚応答変化の重要な要因の一つは，末梢における，とりわけ味細胞における味覚情報の変化であると推察された。

論文の審査結果の要旨

カエル舌を種々の味溶液に順応させることによって誘起された末梢の味神経および味細胞の味覚応答の変化について検討し，苦味を呈する6種の物質から15対の組み合わせを作り，その味神経応答がお互いに他の苦味溶液に順応させた後，減少する対と減少しない対に分類した。

その結果，調べた苦味物質に対する味細胞受容膜上の受容サイトは少なくとも3種類存在するという興味深い示唆を得た。

よって本論文を薬学博士としての価値ある論文と認める。