

Effect of Zinc on the Expression of Taste Receptor Genes,
TAS2Rs and ENaC in Circumvallate Papilla of
Tongue in Rats.

(ラットの舌有郭乳頭部における味覚受容体遺伝子
TAS2Rs と ENaC の発現に対する亜鉛の影響)

日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学系
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

関根 大喜

2012 年

指導教員 池田 稔

目次

I. 研究の背景	1
1. 味覚器の構造と味覚の受容機構	
2. 味覚障害と亜鉛	
II. 研究の目的	7
III. 対象及び研究方法	8
1. 対象動物	
2. 飼料	
3. 飼育環境	
4. 対象動物の飼育条件	
1) 28日間飼育による検討	
2) 56日間飼育による検討	
3) 亜鉛剤投与による遺伝子発現の変化の検討	
5. 検体の採取法	
6. The reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR 法)	
7. 検討を行った味覚受容体遺伝子	
8. 統計学的検討	
IV. 研究結果	14
1. 28日間飼育による検討	

第 I 章、研究の背景

1. 味覚器の構造と味覚の受容機構

味覚は摂食行動において重要な感覚であり、その働きは食物に含まれる味を感知し、さらには、その食物が生体にとって有益なものかあるいは有害なものかを識別することにある。我々が感じる味の感覚は多様であるが、これらの味はいくつかの基本味の混合により生じる。この基本味は甘味、塩味、酸味、苦味とされてきたが、近年ではさらに旨味¹⁾が加わり 5 つの味質が基本味とされている。

味覚は舌の有郭乳頭、葉状乳頭、茸状乳頭や口蓋、咽頭の粘膜上皮に存在する味蕾で感知される。味蕾は約 50~100 個の味細胞からなり、電子顕微鏡観察による細胞形態と細胞内微細構造に基づいて、紡錘形をした I 型、II 型、III 型細胞と基底部に存在する丸型の IV 型細胞に分類されている²⁾ (図 1)。

I 型細胞は味蕾細胞の約 65% を占め、主に支持細胞として機能している。II 型細胞は味蕾細胞の約 20% を占め、味覚の受容細胞として考えられている。III 型細胞は神経終末との求心性シナプス接合を持ち、味覚の伝導に関わると考えられている。II 型細胞は味の受容に関与すると考えられているがシナプス形成を持たない。II 型細胞で受容された味質の応答によって放出された ATP を介して III 型細胞に受容され、シナプスを通して味質が伝導すると考えられている³⁾。IV 型細胞は味蕾の基底部に存在する基底細胞であり味細胞へと分化する幹細胞であると考えられている²⁻⁵⁾。

近年、味覚受容体に関係する様々な分子が遺伝子レベルで明らかになりつつある。この味覚受容体は先述した基本味ごとに形態に違いがみられる (図 2)。

塩味と酸味はともにチャネル型受容体である。塩味はナトリウムイオンが引き起こす味覚で、上皮型 Na チャネル(epithelial sodium channel ; ENaC) と考えられている⁶⁻¹⁴⁾。ENaC は α 、 β 、 γ のサブユニットから構成される。酸味は水素イオンによって引き起こされる味覚で、その受容体は ASIC(acid-sensing ion channel)といわれ DEG/ENaC (degenerin/epithelial Na+channel)遺伝子ファミリーに属する陽イオンチャネル分子であり¹⁵⁻¹⁷⁾、ともに膜 2 回貫通型という特徴的な形態を示し、味蕾の III 型細胞に存在すると考えられている¹⁷⁾。

一方、甘味、苦味、旨味は 7 回膜貫通部位を有する G 蛋白質共役型受容体 (G-protein coupled receptor : GPCR)により受容される。この受容体の発見は、まず受容体と共役する G 蛋白質が先であった。1992 年、Margolskee ら¹⁸⁾はマウスの味蕾に特異的に発現する新規の G タンパク質 gustducin のクローニングに成功した。彼らは 1996 年にはこの gustducin 遺伝子をノックアウトしたマウスを作製し、このノックアウトマウスでは甘味と苦味の感受性が低下することを示した。

1999 年には、後に甘味受容体遺伝子の発見につながる、ラットの有郭乳頭に存在する T1R1、T1R2 (当初は TR1、TR2 と報告された) という 2 つの新規の G タンパク質共役型受容体が Zuker ら¹⁹⁾によって報告された。これらの受容体は相互に高い相同性を示すことから、新しい遺伝子ファミリー(T1R ファミリー)と分類された。2001 年には Margolskee²⁰⁾、Zuker²¹⁾、Buck²²⁾、Kitagawa²³⁾らによって甘味受容体としてマウスの味蕾から T1R3 がクローニングされた。この遺伝子は T1R1、T1R2 と高い相同性を持つことから T1R ファミリー

一に加わった。2000年にはZukerら^{24,25)}によってGPCRに属する苦味受容体遺伝子として新しい遺伝子群がヒトやマウスから広くクローニングされT2Rファミリーと命名された。T2Rファミリーは、T1Rファミリーと比較して膜外領域が小さいことが特徴である。このT2Rファミリーは現在のところ、ヒトでは約25種類、マウスでは約35種類が明らかになっている²⁴⁻³⁰⁾。

T2Rはgustducinと共発現して味細胞に発現しており、T2Rに特定の味物質が結合してgustducinが活性化され、細胞内伝達シグナルにより神経伝達物質が分泌され味細胞とシナプスを形成する神経線維に伝えられる³¹⁻³⁴⁾。

T2Rはそれぞれ異なるリガンド特異性を持っていることが知られており、マウスT2R5はcycloheximide (CYX)²⁵⁾、マウスT2R8とヒトT2R4はdenatonium benzoate (DEN)および6-n-propyl-thiouracil (PROP)²⁶⁾、ヒトT2R10はstrychnine²¹⁾、ヒトT2R16は β -glucopyranosides²⁷⁾、ヒトT2R38はPROPおよびphenyl thiocarbamide (PTC)^{35,36)}の苦味物質の受容体であることが明らかになっている。しかし、多くのT2Rはリガンドが不明であり、数多くの苦味物質の認識において限られた数のT2Rがどのように役割分担をはたしているのかは明らかにされていない。尚、近年はT1RやT2RはそれぞれTAS1RやTAS2Rと表記されることが一般的となりつつある³⁷⁾(以後、TAS1R、TAS2Rと表現する)。

2. 味覚障害と亜鉛

亜鉛は生体にとって必須微量元素であり、亜鉛酵素あるいは亜鉛要求酵素として多くの重要な代謝に関与している。その欠乏によって多彩な障害が生じるが、感覚器障害である味覚障害もその一つである。Henkin³⁸⁾、Hambidge³⁹⁾、富田ら⁴⁰⁾が亜鉛欠乏によって生じた味覚障害が、亜鉛投与により改善することを報告し、亜鉛が味覚に影響を与えていることが明らかになって以来、臨床的に味覚障害の治療として亜鉛を用いることが一般的となった。わが国では、味覚障害の唯一の治療薬としてポラプレジンクが使用されている。ポラプレジンクは生体の必須微量元素である亜鉛と、脊椎動物の筋肉中に多く存在する生体内物質 L-カルノシンで構成されている薬剤である (図 3)。この薬剤は本来主に胃粘膜損傷部位に特異的に付着・浸透し、組織の修復、抗酸化作用、膜安定化作用により細胞を保護するものとして開発された。このような作用から本剤は、本来は胃潰瘍の治療薬として使われている。一方でポラプレジンクに含まれる亜鉛が味覚障害の改善に寄与すると考えられ実際に多くの味覚障害の症例で使用され⁴¹⁾、その有用性が報告されている^{42,43)}。

現在考えられている味覚障害の原因は多種多様である。その原因を表に示す(表 1)。特に多い原因として、Hamada⁴⁴⁾らや池田ら⁴⁵⁾は薬剤性、特発性、亜鉛欠乏性を挙げている。服用薬剤による味覚障害では、様々な薬剤が原因として指摘されているが、一部の薬剤では亜鉛のキレート作用が原因と考えられており^{46,47)}、亜鉛欠乏の関与が推測されている。また、特発性味覚障害は血清亜鉛値や種々の臨床検査が正常で、問診等でも味覚障害の原因や誘因を明らかにできない症例であるが、これらの症例に対し、亜鉛内服治療を行い良

好な改善を認めることが示されている^{48,49)}。このことから特発性味覚障害は、実は血清亜鉛値では評価できない潜在性の亜鉛欠乏が原因ではないかといわれている。そのほか、腎障害や肝障害、糖尿病のような全身性疾患でも味覚障害が生じる。腎不全患者では蛋白尿による尿中への亜鉛排泄増加に伴う亜鉛欠乏がその原因のひとつとされている⁵⁰⁾。肝障害では尿中への亜鉛排泄量の増加、消化管における亜鉛吸収の減少などが影響し⁵¹⁾、潜在的あるいは顕在化した亜鉛欠乏により、味覚障害が生じることが推察される。糖尿病では味覚障害はニューロパチーの一症状と考えられる⁵²⁾一方で、糖尿病の重症度に比例して尿中への亜鉛排泄が増加することから⁵³⁾、糖尿病での味覚障害の一因として亜鉛欠乏の影響が推察されている。

このように、亜鉛欠乏性味覚障害と診断される例に限らず、そのほかの原因でも亜鉛と味覚障害の関連が示唆されており、亜鉛が味覚に大きな役割をもっているものと考えられている。そのため、亜鉛と味覚との関連について多くの研究がなされてきた。

Naganuma ら⁵⁴⁾は亜鉛欠乏飼料で飼育されたラットの走査型電子顕微鏡で軟口蓋の味覚乳頭の減少、乳頭の扁平化、味孔内に観察される味細胞先端の microvilli の消失などの異常所見が認められたと報告している。また、Kobayashi ら⁵⁵⁾は亜鉛欠乏ラットでは味細胞先端の microvilli の減少や断裂、味孔内に存在する electron dense substance の消失、味細胞内に分布するゴルジ由来の dark granule の減少、味細胞の空砲化がみられると報告している。このように亜鉛欠乏は味乳頭や味蕾の形態的な異常を引き起こし、味覚障害の発症に関与しているのではないかとわれてきた。

最近では亜鉛が味細胞の新生・分化過程に影響を与えるのではないかとわれている。

ラットの味細胞は、約 10 日間で新生・交代、すなわち turnover を繰り返しており、味覚受容器として機能を保持している⁵⁾。大木ら⁵⁶⁾は、亜鉛欠乏飼料の投与により味覚障害を発現したラットでは、味細胞の turnover time が 100 時間以上延長することを示した。さらに、それらのラットが亜鉛正常食の再投与によって味覚障害の改善を認めるとともに、turnover time が回復することを示した。また、Hamano ら⁵⁷⁾は Bromodeoxyuridine (BrdU) をラットの腹腔に投与して味蕾細胞への取り込みを検討した。その報告では亜鉛欠乏ラットでは正常ラットに比べて、BrdU の取り込みが有意に低下し、味細胞の増殖能が低下することが示されている。さらに、そのようなラットに亜鉛剤を投与することで味細胞への BrdU の取り込み率の有意な改善が認められたとしている。つまり、それらの報告は、亜鉛が味細胞の増殖に強く関与している可能性を示している。

このように、細胞レベルで亜鉛欠乏と味覚障害との関連について数多くの検討がなされており、亜鉛欠乏は味細胞の形態的な異常や分化異常によって味覚障害を発生させると考えられているが、味質を受容する味覚受容体と亜鉛との関連性を検討した報告はこれまでのところほとんどみられていない。

第Ⅱ章、研究の目的

I-2で述べたように、亜鉛欠乏が味覚にどのような影響を与えているか十分な解明はなされていない。今回著者は味覚受容体遺伝子に注目し、亜鉛が味覚受容体遺伝子の発現にどのような影響を与えるか検討した。小野田ら⁵⁸⁾は、亜鉛欠乏性味覚障害の患者の葉状乳頭を擦過した検体を用いて味覚受容体遺伝子の発現を検討し、一部の味覚受容体遺伝子の発現が低下することを報告した。これは亜鉛欠乏が味の受容器官である味覚受容体に影響を与える可能性を示唆していると考えられる。そのため、著者はより確実に検体の採取が可能で、より十分な亜鉛欠乏状態を作り遺伝子発現を調べるためにラットを用いた検討を行うこととした。

まず、ラットの有郭乳頭部の粘膜上皮を用い rTAS2Rs と rENaC について遺伝子発現の有無を調べた。これらの受容体の遺伝子発現が亜鉛欠乏により変化をきたすか否か、ラットを 28 日間および 56 日間亜鉛欠乏飼料で飼育し検討した。さらに、28 日間の亜鉛欠乏状態のラットに亜鉛を補給し、上記の受容体遺伝子の発現頻度の変化を検討した。研究の主たる目的は、これらの実験によって亜鉛が味覚受容体遺伝子の発現にいかなる影響を与えるのかを明らかにすることである。

第Ⅲ章、対象および研究方法

1. 対象動物

日本エスエルシー株式会社の 3 週齢 Sprague-Dawley (S-D) 系雄性ラットを用いた。

雄性ラットを用いた理由は、過去の亜鉛欠乏ラットで味覚を検討した報告では全て雄性を使用していたため、条件を一致させるために用いた⁵⁴⁻⁵⁷⁾。

2. 飼料

オリエンタル酵母社の正常飼料(7mg Zn/100g)と亜鉛欠乏飼料(<0.06mg Zn/100g)を用いてラットの飼育を行った。

3. 飼育環境

温度 20–26°C、湿度 55±20%で個別飼育した。照明は点灯、消灯を 12 時間ごとに行なった。

4. 対象動物の飼育条件

1) 28 日間の飼育による検討

最初に、“28 日間の正常食飼育ラット”（ラットを 1 週間予備飼育した後、正常飼料で 28 日間飼育し、検体を採取；n=6）と“28 日間の亜鉛欠乏食飼育ラット”（ラットを 1 週間予備飼育した後、亜鉛欠乏飼料を 28 日間自由摂取させ、検体を採取；n=4)を用いて、

正常食で飼育したラットと亜鉛欠乏食で飼育したラットの遺伝子発現の違いを検討した。

ラットは、正常飼料飼育ラットは6匹を用い、亜鉛欠乏飼料飼育ラットは6匹を飼育したが1匹は飼育途中で死亡、1匹は手技的問題で検体採取できず、検体採取が可能であった4匹を用いた。

2) 56日間の飼育による検討

続いて、更に長期間の亜鉛欠乏による遺伝子の発現の変化をみるため、56日間の飼育実験を行った。すなわち、“56日間の正常食飼育ラット”（ラットを1週間予備飼育した後、正常飼料で56日間飼育し、検体を採取；n=6）と“56日間の亜鉛欠乏食飼育ラット”（ラットを1週間予備飼育した後、亜鉛欠乏飼料を56日間自由摂取させ、検体を採取；n=8）を用いて、長期間亜鉛欠乏としたラットにおける遺伝子発現の変化を検討した。

ラットは、正常飼料飼育ラットは6匹を用い、亜鉛欠乏飼料飼育ラットは28日間の亜鉛欠乏飼料飼育で死亡例があったため、58日間の亜鉛欠乏状態でのさらなるラットの死亡を加味し、9匹を飼育した。結果は、1匹が飼育途中で死亡したのみであり、検体採取が可能であった8匹を用いた。

3) 亜鉛剤の投与による遺伝子発現の変化の検討

28日間亜鉛欠乏飼料で飼育した後、29日目より亜鉛剤としてポラプレジンクを3mg/kgで1日1回28日間、強制的に経口投与（Zinc Administration Rats）した後、検体を採取（n=12）した。この検体を用いて、亜鉛欠乏ラットに亜鉛を補充した場合の遺伝

子発現の変化を検討した。

5. 検体の採取法

実験動物麻酔装置を用いてラットを 5%イソフルランで麻酔した後、開腹し、腹部大動脈より採血を行い、血清亜鉛値を測定した。血清亜鉛値の測定は和光純薬工業株式会社の Zinc assay kit を用いた。腹部大動脈を切断し放血死させ、ラットの舌を摘出した。舌上皮の摘出は Gilbertson ら⁵⁹⁾の方法に準じて行った。すなわち、舌を生理食塩水で洗浄したのち、上皮剥離用酵素溶液（ディスパーゼ 4mg、コラゲナーゼ 1mg、トリプシンインヒビター 1 mg を PBS に溶解して 1ml とする）を舌の上皮下に 2~3ml 注入した。PBS に 50 分間浸漬後、シャーレに取り出して上皮を剥離し、さらに有郭乳頭部の上皮を摘出した。この検体は total RNA の抽出まで -80℃ で保存された。

今回の実験でラットの有郭乳頭部を使用した理由は、味蕾の数が多いことと⁶⁰⁾、有郭乳頭はラットの舌に一つしかなく、明確に観察されるため検体採取が容易かつ確実であるためである。

尚、亜鉛欠乏飼料で飼育したラットでは、正常食で飼育したラットと比べ、体重増加の鈍化がみられるといわれている^{56,61)}。また、亜鉛欠乏飼料飼育ラットでは、肝臓は臓器重量の増加や AST、ALT の上昇がみられる^{62,63)}という報告がある一方で AST、ALT などの数値に変化を認めないとの報告もある⁶⁴⁾。腎臓に関しては、亜鉛欠乏によってその重量の変化や血液中の尿素窒素、クレアチニン値に変化をきたさない⁶²⁾とされている。今回

の研究は、亜鉛欠乏飼料によってラットが亜鉛欠乏状態になっていることを確認するため血清亜鉛値を測定したが、本研究の主たる目的はラットの舌有郭乳頭部の遺伝子発現の検討であったため、体重計測や血液生化学的な測定は行わなかった。

6. The reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR 法)

採取した検体から Isogen[®](株式会社ニッポンジーン)を用いて total RNA を抽出した。次に total RNA を SuperScriptIII(ライフテクノロジーズジャパン株式会社)を用いて逆転写反応した。逆転写反応は SuperScriptIIIに添付されたマニュアルに従った。この逆転写反応によって得られた cDNA のうち 0.5 μ l を鋳型に用いた。TaKaRa ExTaq[®] (タカラバイオ株式会社)を用いて PCR を施行した。PCR に用いたプライマーは 5'-3'側の 23~25 塩基から設計した(表 2)。Tm 値(melting temperature)の計算は Current Protocols in Molecular Biology⁶⁵⁾ に準拠して行った。PCR は Gene Amp[®] PCR System 9700 (ライフテクノロジーズジャパン株式会社)を用い、95°Cで3分間反応させた後、59°Cで30秒、72°Cで1分を1サイクルとする反応を35サイクル行った。その後、72°Cで7分間 incubation した後、4°Cで保存した。PCR によって増幅された amplicon の量と長さはマイクロキャピラリー電気泳動装置(2100 バイオアナライザー、アジレントテクノロジーズ株式会社)を用いて解析した。2100 バイオアナライザーの原理はキャピラリー電気泳動と同じ原理で、毛細間の両端に高電圧をかけることにより、溶液中の各種イオンや有機酸等の荷電粒子が分離・移動する原理を応用したものであり、この装置によって分離されたサンプルは蛍光によって検出され、ゲルイメージ(バンド)に変換される⁶⁶⁾。発現の評価は定性的な評価法として

end-point 法⁶⁷⁾によってなされた。end-point 法では amplicon の量は定量性を示さないが、組織において初期の鋳型量がある一定以上存在した場合、PCR 終了後にほぼ同様の amplicon が得られることが知られている。そのため、初期鋳型量が少なく、不明瞭な amplicon を得た場合、我々は組織における受容体発現がわずかであると判断した。正常食ラット、亜鉛欠乏食ラットおよび亜鉛を補充したラットでみられた電気泳動の結果の 1 例を図 4 に示した。

7. 検討を行った味覚受容体遺伝子

rTAS2R40、rTAS2R105、rTAS2R107、rTAS2R118、rTAS2R121、rTAS2R136、rTAS2R140、rENaC に対して検討を行った (表 2)。小野田ら⁵⁸⁾はヒトの葉状乳頭を擦過した検体を用いて *HT2Rs* の発現を検討している。これらの味覚受容体遺伝子のうち、比較的発現頻度の高かったものを選定し、Basic Local Alignment Search Tool (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)を用い、ラットのアミノ酸の 1 次構造が類似している上記の rTAS2Rs を選定し、検討を行った。また、rENaC は α 、 β 、 γ のうち、 α サブユニットの遺伝子部位でプライマーを設計した。rENaC の Open reading frames (ORF) が 2100 bp もあるのでこの ORF 配列に対して Primer3 (<http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>)を用いて 850 bp の PCR 産物が増幅されるプライマーをデザインした。ハウスキーピング遺伝子として RT-PCR primer sets Rat β -actin RPP-301(東洋紡株式会社)を用いた。

8. 統計学的検討

定性的な評価によって電気泳動でバンドが出現したものを遺伝子発現ありとし、統計学的検討を行った。統計学的検討は Fisher's exact probability test を用い、 $p < 0.05$ を有意と評価した。

第IV章、研究結果

1. 28 日間の飼育による検討

正常飼料で28日間飼育したラットと亜鉛欠乏飼料で28日間飼育したラットの味覚受容体遺伝子の発現頻度を表3に示す。

rTAS2R105、rTAS2R118、rTAS2R121 および rENaC に関しては、正常食群、亜鉛欠乏食群にかかわらず、全てのラット(100%)で遺伝子の発現を認めた。

rTAS2R107 は正常食群では 6 ラット中 5 ラット(83%)で遺伝子の発現を認めたが、亜鉛欠乏食群では遺伝子の発現を認めず(0%)有意($p=0.024$)な発現の低下がみられた。

rTAS2R40 は正常食群では 6 ラット中 4 ラット(67%)で遺伝子の発現を認めたが、亜鉛欠乏食群では遺伝子の発現を認めず(0%)、有意ではないが発現の低下がみられた($p=0.071$)。

また、rTAS2R136 は正常食群では全ラット(100%)で遺伝子の発現を認めたが、亜鉛欠乏食群では 4 ラット中 2 ラット(50%)で遺伝子の発現を認めたが有意差はみられなかった($p=0.133$)。rTAS2R140 は正常食群では 6 ラット中 3 ラット(50%)で遺伝子発現を認め、亜鉛欠乏食群では 4 ラット中 1 ラット(25%)で遺伝子の発現を認めたが有意差はみられなかった($p=0.571$)。

正常飼料で飼育したラットの血清亜鉛値は $195 \pm 9SE \mu\text{g/dl}$ ($n=6$)であったのに対し、亜鉛欠乏飼料で飼育したラットの血清亜鉛値は $68 \pm 9SE \mu\text{g/dl}$ ($n=3$)であった。

2. 56 日間の飼育による検討

正常飼料で56日間飼育したラットと亜鉛欠乏飼料で56日間飼育したラットの比較を表3に示す。

rTAS2R105、rTAS2R118、rTAS2R121 および rENaC に関しては56日間の正常食群および亜鉛欠乏食群において、全てのラットで遺伝子の発現を認めた。これは、28日間の飼育ラットの結果と同様であった。

一方、rTAS2R107は正常食群では6ラット中5ラット(83%)で遺伝子の発現を認めたが、亜鉛欠乏食群では8ラット中1ラット(13%)しか遺伝子の発現を認めなかった。つまり、28日間の飼育ラットにおける場合と同様に、56日間の飼育でも、rTAS2R107は亜鉛欠乏により有意($p=0.016$)に発現の低下を示した。

rTAS2R40は56日間の正常食群では6ラット中4ラット(67%)で遺伝子の発現を認めたが、亜鉛欠乏食群では8ラット中1ラット(13%)しか遺伝子の発現を認めなかった

($p=0.063$)。rTAS2R136とrTAS2R140はともに正常食群では6ラット中4ラット(67%)で遺伝子の発現を認め、亜鉛欠乏食群では8ラット中3ラット(38%)しか遺伝子の発現を認めなかったが、有意差はみられなかった($p=0.592$)。

正常飼料で56日間飼育した群の血清亜鉛値は $210\pm 6SE \mu\text{g/dl}$ ($n=6$)、亜鉛欠乏飼料で56日間飼育したラットの血清亜鉛値は $55\pm 10SE \mu\text{g/dl}$ ($n=6$)であった。

3. 飼育期間の違いによる味覚受容体遺伝子の発現頻度への影響

正常飼料で28日間飼育したラット($n=6$)と56日間飼育したラット($n=6$)で遺伝子の発現に違いが生じるのか比較した(表3)。飼育期間が28日でも56日でも、遺伝子の発現には

有意の違いはみられなかった。

また、亜鉛欠乏飼料で 28 日間飼育したラット(n=4)と 56 日間飼育したラット(n=8)において、遺伝子の発現に違いが生じるのか比較した(表 3)。亜鉛欠乏飼料による飼育期間が 28 日でも 56 日でも、遺伝子の発現に大きな違いはみられなかった。すなわち、味覚遺伝子の発現に対する亜鉛欠乏の影響は、28 日間の飼育でほぼ完成するものと思われた。

4. 正常飼料で飼育した全ラットと亜鉛欠乏飼料で飼育した全ラットの味覚受容体遺伝子の発現の比較

上記のように、28 日間と 56 日間の飼育実験で遺伝子発現には両群間に大きな変化はみられず、亜鉛欠乏による遺伝子発現の変化は、28 日間の飼育で完成するという検討結果であった。しかし、28 日間と 56 日間ともにラット数が少ないことや各々の群でのラット数にばらつきがあるため、亜鉛欠乏に対する統計学的検討や発現頻度に対する検討は不十分だと考えた。ただ、28 日間飼育、56 日間飼育共に亜鉛欠乏による遺伝子発現の影響は同様な傾向を示しており、飼育期間による条件を取り除き、正常飼料で飼育した全 12 ラットと亜鉛欠乏飼料で飼育した全 12 ラットを用いて、亜鉛欠乏による味覚受容体遺伝子の発現の変化を比較検討した(表 4)。

rTAS2R105、rTAS2R118、rTAS2R121 および rENaC は正常飼料あるいは亜鉛欠乏飼料での飼育にかかわらず、ほぼ全てのラット (91.7% - 100%) で遺伝子の発現を認め、これらの遺伝子発現には亜鉛欠乏の影響は認められなかった。

一方、rTAS2R40、rTAS2R107 は正常飼料での飼育ラットでは良好 (66.7%、83.3%)

な発現であったが、亜鉛欠乏飼料による飼育では、有意(それぞれ $p=0.009, 0.001$)に発現頻度の低下(8.3%)を示した。rTAS2R40 は先述した飼育期間ごとの統計学的検討では、28日間飼育と56日間飼育ともに正常飼料飼育ラットと亜鉛欠乏飼料飼育ラットとの間に有意差はみられなかった。この矛盾は、それぞれの群の対象となったラット数の少なさが問題であったと考えられる。

rTAS2R136、rTAS2R140 も亜鉛欠乏飼料での飼育により発現頻度の低下がみられたが、有意な変化ではなかった(それぞれ $p=0.089, 0.414$)。

5. 亜鉛欠乏ラットに対する亜鉛剤投与による遺伝子発現の変化

亜鉛欠乏飼料で飼育した全ラット($n=12$)と、亜鉛欠乏飼料で飼育後に亜鉛剤を投与したラット($n=12$)について、rTAS2Rs と rENaC の発現頻度を比較検討した(表4)。亜鉛剤を投与したラットの血清亜鉛値は $103 \pm 8SE \mu\text{g/dl}$ ($n=12$)であった。

rTAS2R107 は亜鉛欠乏食群では12ラット中1ラット(13.3%)と発現頻度が顕著に低下していたが、亜鉛剤投与群では、12ラット中7ラット(58.3%)で遺伝子の発現を認め、有意($p=0.027$)に遺伝子発現の上昇がみられた。

一方、rTAS2R40 は亜鉛剤投与により12ラット中4ラット(33.3%)と発現頻度の上昇を認めたものの、亜鉛欠乏食群での発現頻度(8%)と比較して、有意差を認めなかった($p=0.317$)。

rTAS2R136 は亜鉛欠乏食群では12ラット中5ラット(41.7%)と発現頻度の低下を認めたが、亜鉛剤投与群での発現頻度も12ラット中5ラット(41.7%)であり、遺伝子発現の

回復は認められなかった。

rTAS2R105、rTAS2R118、rTAS2R121、rENaC は他の飼育条件の場合と同様、亜鉛剤投与群でもほぼ全ラットで遺伝子の発現を認めた。

正常飼料で飼育した 12 ラット、亜鉛欠乏飼料で飼育した 12 ラット、および亜鉛欠乏飼料で 28 日間飼育した後、亜鉛剤を 28 日間投与した 12 ラットの 3 群における rTAS2Rs と rENaC の発現頻度について、図 5 にまとめて示した。rTAS2R40、rTAS2R107 の発現は亜鉛欠乏により有意に発現頻度の低下がみられた。これらの遺伝子のうち、rTAS2R107 は亜鉛剤を投与することで発現頻度の有意な改善をみとめた。

第V章、考 察

今回の実験で著者はまず、正常飼料と亜鉛欠乏飼料を用いて 28 日間あるいは 56 日間と長期間ラットを飼育し、有郭乳頭部の上皮に発現する味覚受容体遺伝子の発現の変化を比較検討した。結果は、正常飼料で飼育したラットで rTAS2R40、rTAS2R105、rTAS2R107、rTAS2R118、rTAS2R121、rTAS2R136、rTAS2R140 の発現を認め、これらの遺伝子が有郭乳頭部の上皮に存在することが示された。特に rTAS2R40、rTAS2R105、rTAS2R107、rTAS2R118、rTAS2R121、rTAS2R136 は高率に発現していた。

一方、亜鉛欠乏飼料で飼育したラットでは、rTAS2R107 が有意にその発現頻度が低下していた。また、有意差はないものの、rTAS2R40、rTAS2R136、rTAS2R140 でも同様の傾向であった。しかもその発現頻度の低下は 56 日間の飼育ではもとより、28 日間の飼育でも同様の傾向が認められた。しかし、今回検討を行ったラットの数は少なく、統計学的検討には不十分であると思われた。ただ、28 日間の飼育と 56 日間の飼育のラットの遺伝子発現は類似しており、味覚受容体遺伝子の発現に対する亜鉛欠乏の影響は、28 日間ですでに完成する可能性が考えられた。Hamano ら⁵⁷⁾は、亜鉛欠乏ラットで生じる味覚障害は、28 日間の亜鉛欠乏飼料による飼育で認められることを報告している。今回の検討で亜鉛欠乏による味覚受容体遺伝子の発現低下が 28 日で認められたという結果は、Hamano らのすでに報告した実験結果と一致するものであった。

続いて、前述のごとく、飼育の期間によって遺伝子発現に大きな差異を認めなかったこと、また、亜鉛欠乏による影響を統計学的に十分に評価するため、著者は飼育期間という

条件を取り除いて正常飼料で飼育したラット、亜鉛欠乏飼料で飼育したラット、および亜鉛欠乏飼料で飼育した後に亜鉛剤を投与したラットの 3 群で遺伝子発現の変化について検討した。その結果、rTAS2R40 と rTAS2R107 において正常飼料で飼育したラットと比べ、亜鉛欠乏飼料で飼育したラットで統計学的に有意に発現頻度の低下が認められた。また、rTAS2R136 と rTAS2R140 も正常飼料での飼育ラットと比べると統計学的には有意とはいえないが亜鉛欠乏飼料によって遺伝子発現の低下傾向を認めた。亜鉛欠乏飼料で飼育したラットに亜鉛剤を投与し、低下していた遺伝子の発現頻度の変化をみると、rTAS2R40 および rTAS2R107 の発現頻度の上昇が認められた。特に、rTAS2R107 は統計学的にも有意に発現頻度の上昇を示した。したがって、味覚受容体遺伝子の中には、その発現に亜鉛の影響を強く受ける遺伝子が存在することが明らかとなった。

一方、rTAS2R105、rTAS2R118、rTAS2R121 は、正常飼料でも亜鉛欠乏飼料でも、ほぼ全てのラットで発現が認められ、亜鉛欠乏によりその発現に影響を受けることはなかった。これらのことから、味覚受容体遺伝子には、亜鉛欠乏によって顕著に発現の変化する受容体遺伝子と、発現に全く変化の生じない遺伝子が存在することが示された。

rTAS2Rs は特定の味細胞に複数種にわたり共発現しており²⁴⁻³⁰、幹細胞から味細胞への分化が誘導される過程において、特定の味細胞に rTAS2Rs が選択的に発現するものと考えられている。I-2 で述べたように、過去の報告から、亜鉛欠乏は味細胞の分化に悪影響を及ぼすものと考えられている。そのため、我々は亜鉛欠乏によって味細胞の分化過程で rTAS2Rs の発現が障害されるのではないかと考えた。また、その発現を誘導する細胞分化因子が亜鉛欠乏によって障害されることが根幹にあるのではないかと推察した。味

細胞の分化に関与する因子として、IGF (insulin-like growth factor)⁶⁸⁾や、Hes 6 (mammalian hairy and enhancer of split homolog 6)⁶⁹⁾、Sonic hedgehog (Shh)⁷⁰⁾、Mash1 (mammalian achaete-scute homolog 1)⁶⁹⁾、Neuro D (neurogenic differentiation factor)⁷¹⁾などがラットの味細胞から多数検出されている。Mash1 はラットの味細胞の分化過程で味覚受容体遺伝子や *gustducin* よりも前の分化段階で発現していること⁷²⁾、Mash1 発現細胞から味覚受容体遺伝子や *gustducin* を発現する細胞が分化すること⁷³⁾から、Mash1 はこれらの発現誘導に関与している可能性が示唆されている。また、NeuroD は *gustducin* との共発現から味覚受容体遺伝子との関連が示唆されている⁶⁹⁾。このように味覚受容体遺伝子の発現に関与している細胞分化因子の存在は示されているが、どの時期にどのようなシグナルで TAS2Rs が発現誘導されるのか、また、すべての TAS2Rs が同様の発現分布と発現レベルを示すのか、TAS2R のサブグループごとに発現分布と発現レベルに差異が生じるのかなどは解明されていない。

今回の実験結果では、亜鉛によって発現に影響を受ける TAS2R には選択性があることが示された。このことから、細胞分化の過程における TAS2Rs の発現には、遺伝子の種類ごとの選択性が存在するものと考えられた。つまり、亜鉛と関連性をもった細胞分化因子が誘導する味覚受容体遺伝子のみが、亜鉛欠乏によって選択的に発現の低下を示した可能性が考えられた。味細胞の分化因子の一つである Sonic hedgehog (Shh) は、その細胞分化のシグナルの過程において Gli1 の関与が示されている⁷⁰⁾。Gli1 は遺伝子の調節に重要な役割を持つ Zn フィンガー因子の 1 つと考えられている⁷⁴⁾。Shh シグナル系のように Zn フィンガーが関与する細胞分化過程では亜鉛によって細胞分化や TAS2R 遺伝子の発現が

影響を受ける可能性が推察される。味細胞の分化を誘導するシグナルはこの他にも多数存在すると考えられる。今後、細胞分化因子と Zn フィンガーとの関連や、細胞分化因子の違いによる TAS2R 遺伝子の発現分布や発現レベルの差異の解析などがなされれば、亜鉛と TAS2R の関係をより詳細に示すことができるものと考えられる。

今回、著者は rTAS2R の他に塩味の受容体遺伝子である rENaC についても検討した。塩味受容体である ENaC は α 、 β 、 γ のサブユニットが存在するが、Chandrashekar ら⁷⁾は、rENaC α の条件付きノックアウトマウスで塩味の感受性の低下がみられることを示しており、そのため今回の実験で用いられた。今回の実験結果では飼育条件にかかわらず、すべてのラットで rENaC の発現を認めた。この遺伝子は亜鉛を欠乏させてもその発現に全く影響を受けなかった。

Hamano ら⁵⁾の報告によると、亜鉛欠乏によってラットの食塩摂水率の有意な上昇が認められ、それらのラットに亜鉛を経口摂取させることで、食塩水の摂水率の改善が認められたという。そのため、我々は亜鉛欠乏やその補給によって rENaC の遺伝子発現が変化するであろうと考えた。しかし、飼育の条件にかかわらず、検討したすべてのラットで rENaC の発現が認められた。すなわち、この塩味受容体遺伝子は亜鉛の欠乏に影響を受けないことが明らかとなった。したがって、亜鉛欠乏により直接塩味の受容体遺伝子が影響を受けて、塩味の受容障害が引き起こされるということは否定的であると言わざるをえない。Jakinovich ら⁷⁵⁾は亜鉛欠乏ラットでみられるナトリウム摂取量の異常な増加は味覚受容器の異常ではなく、視床下部などの中枢性の影響やホルモンなどによる体液性成分の変化が関与するものと報告している。また、裕ら⁷⁶⁾は亜鉛欠乏ラットのアンギオテンシン

II やアルドステロンの血中濃度の変化を示し、このことが食塩水摂取の亢進の一因であると述べている。今回の実験では、ENaC の発現に亜鉛が影響を与えるという結果は認められず、したがって、亜鉛欠乏が塩味の味覚受容に直接影響を及ぼして味覚障害を生じさせる可能性は小さいものと思われた。この結果は、亜鉛欠乏ラットでみられる食塩水摂取量の異常な亢進は、味覚受容体の異常によるものではないという考えを支持する結果であると思われる。

今回の実験で、亜鉛によって発現が変化する味覚受容体遺伝子の存在が示された。現在、臨床的に味覚障害を評価する方法として用いられている電気味覚検査や濾紙ディスク検査はいずれも主観的な検査法である。味覚障害の原因となる味覚受容体遺伝子が同定されれば、これまでの主観的な検査に変わる客観的な検査法となりうる可能性があり、今後の検討が必要であると考えた。

第VI章、まとめ

ラットの舌有郭乳頭部の上皮における7種の rTAS2Rs と rENaC の発現を検討し、さらにその発現に対する亜鉛の影響を検討した。

今回の検討で、亜鉛欠乏が一部の rTAS2Rs の発現頻度を著しく低下させることが示された。この所見は56日間の亜鉛欠乏飼育ラットのみならず、28日間の亜鉛欠乏飼育ラットでも認められた。また、そのようなラットに亜鉛を投与することで、一部の rTAS2Rs の発現頻度が有意に改善することも明らかとなった。われわれはこれらの受容体遺伝子が亜鉛欠乏性味覚障害の発症機序に、あるいはその改善の機序に、何らかの役割を果たしている可能性があるものとする。一方で、塩味受容体遺伝子である rENaC の発現に対し亜鉛は全く影響を及ぼさなかった。味覚受容体遺伝子の発現に対する亜鉛の影響は、味覚に関与する全ての遺伝子に一律に及ぶものではないと考えた。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました日本大学医学部生体機能医学系生理学分野高尾恭一先生に心から感謝申し上げます。また、本研究の機会を与えてくださり、ご指導ご鞭撻くださいました日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学系耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野主任教授池田稔先生、日本大学医学部生体機能医学系生理学分野教授國分眞一郎先生に深謝申し上げます。

また、実験に協力していただきましたゼリア新薬工業株式会社中央研究所吉長幸嗣氏に深甚なる謝意を表します。

原因	症例の年齢			総数
	49歳以下	50～64歳	65歳以上	
薬剤性	12 (12.9%)	39 (27.7%)	81 (46.6%)	132 (32.4%)
特発性	38 (40.9%)	40 (28.4%)	40 (23.0%)	118 (28.9%)
全身疾患性	3 (3.2%)	22 (15.6%)	26 (14.9%)	51 (12.5%)
亜鉛欠乏性	9 (9.7%)	20 (14.2%)	18 (10.3%)	47 (11.5%)
上気道炎後	16 (17.2%)	19 (13.5%)	10 (5.8%)	45 (11.0%)
舌炎	7 (7.5%)	2 (1.4%)	9 (5.2%)	18 (4.4%)
頭部外傷後	4 (4.3%)	2 (1.4%)	2 (1.1%)	8 (2.0%)
その他	13 (14.0%)	15 (10.6%)	12 (6.9%)	40 (9.8%)
総数	93 (22.8%)	141 (34.6%)	174 (42.7%)	408 cases

表 1、症例の年齢と味覚障害の原因（文献 4 より引用）

Taste Receptor	Sequence	Amplicon Size (bp)	Tm (°C)	Ref Seq IDs
rTAS2R40/F	atg gca ata ata acc aca gat tcc gac	960	59	NM001025150
rTAS2R40/R	cta tct ttt aag gta aag tcg aac gtg gtg ctg		63	
rTAS2R105/F	atg ctc agt gca gca gaa ggc atc ctt ctt tcc	930	66	NM023999
rTAS2R105/R	tca tgt ggc cct gag atc ttt tcc gtt ctc		65	
rTAS2R107/F	atg ctg agt gca gaa ggc atc ctc c	927	64	NM023995
rTAS2R107/R	tta tgt gac tga gag att tct ttt tgt ctc aca gca cg		64	
rTAS2R118/F	atg gtg cca acc caa gtc acc	900	60	NM023994
rTAS2R118/R	tta gga aga ctc tgg gct cca gaa c		62	
rTAS2R121/F	atg gga agc agc ctg tat gat atc tta ac	918	59	NM023997
rTAS2R121/R	cta atc ctt ttc ctt aca tct cag ata gg		59	
rTAS2R136/F	atg aaa tca caa cca gtg aca caa gag cta	994	61	NM001166678
rTAS2R136/R	gtc aag gtt tct ctt ctt tta gcc aga gcc		63	
rTAS2R140/F	atg aag gtt act gtg gag tgt gc	939	59	NM001085397
rTAS2R140/R	cta agg act tga gag ttc tgc agc att a		61	
rENaCa/F	caa atc aga ctg ttt cta cca gac ata	815	57	NM031548
rENaCa/R	tgt taa tag tgt aat tgt tct gca agg		56	

Tm=melting temperature
Ref Seq IDs=Reference Sequence IDs

表 2、今回検討した味覚受容体遺伝子のプライマーの塩基配列

Gene	Study in Rats Fed for 28 Days		Study in Rats Fed for 56 Days	
	Normal Diet	Zinc-deficient Diet	Normal Diet	Zinc-deficient Diet
	N=6, No (%)	N=4, No (%)	N=6, No (%)	N=8, No (%)
rTAS2R40	4 (67)	0 (0)	4 (67)	1 (13)
rTAS2R105	6 (100)	4 (100)	6 (100)	8 (100)
rTAS2R107	5 (83)	0 (0) *	5 (83)	1 (13) *
rTAS2R118	6 (100)	4 (100)	6 (100)	8 (100)
rTAS2R121	6 (100)	4 (100)	6 (100)	7 (88)
rTAS2R136	6 (100)	2 (50)	4 (67)	3 (38)
rTAS2R140	3 (50)	1 (25)	4 (67)	3 (38)
rENaC	6 (100)	4 (100)	6 (100)	8 (100)

* p<0.05

表 3、正常食ラットと亜鉛欠乏食ラットにおける味覚受容体遺伝子の発現の比較

Gene	Normal Diet	Zinc-deficient Diet	Zinc administration Diet
	N=12, No (%)	N=12, No (%)	N=12, No (%)
rTAS2R40	8 (66.7)	1 (8.3) **	4 (33.3)
rTAS2R105	12 (100)	12 (100)	11 (91.7)
rTAS2R107	10 (83.3)	1 (8.3) **	7 (58.3) *
rTAS2R118	12 (100)	12 (100)	12 (100)
rTAS2R121	12 (100)	11 (91.7)	12 (100)
rTAS2R136	10 (83.3)	5 (41.7)	5 (41.7)
rTAS2R140	7 (58.3)	4 (33.3)	2 (16.7)
rENaC	12 (100)	12 (100)	12 (100)

**p<0.01 *p<0.05

表 4、正常食ラット、亜鉛欠乏食ラット、亜鉛欠乏食後亜鉛投与ラットにおける味覚受容体遺伝子の発現の比較

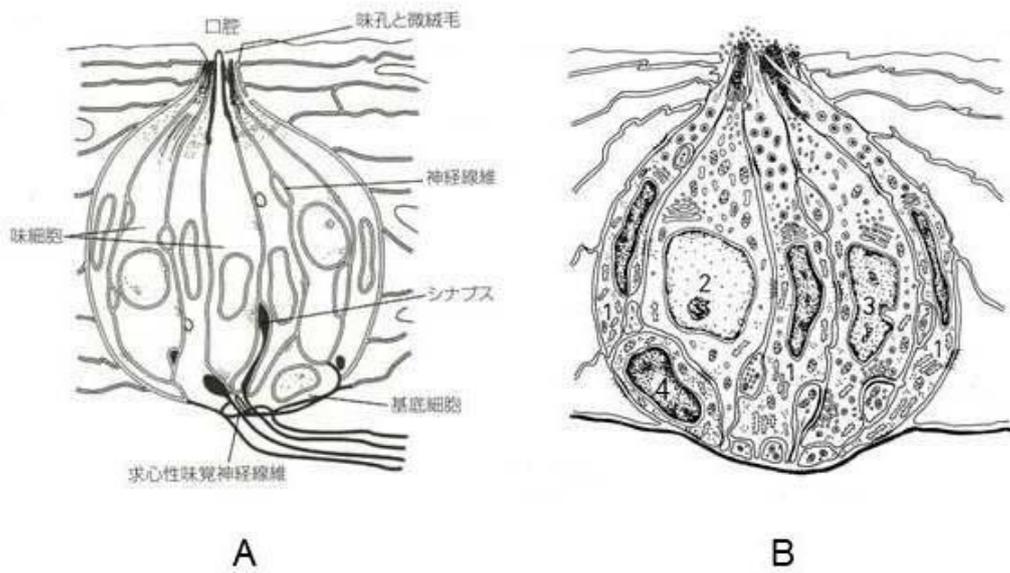


図 1

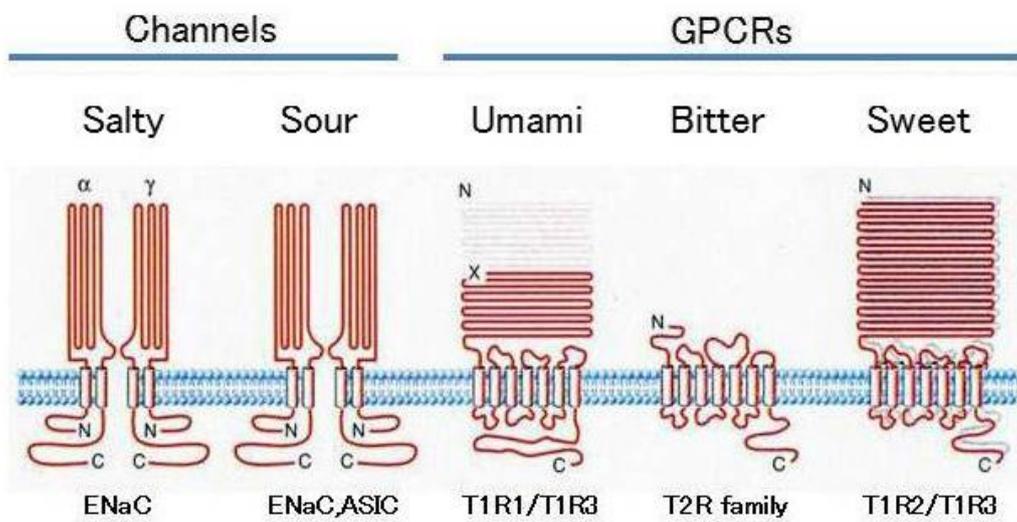


図 2

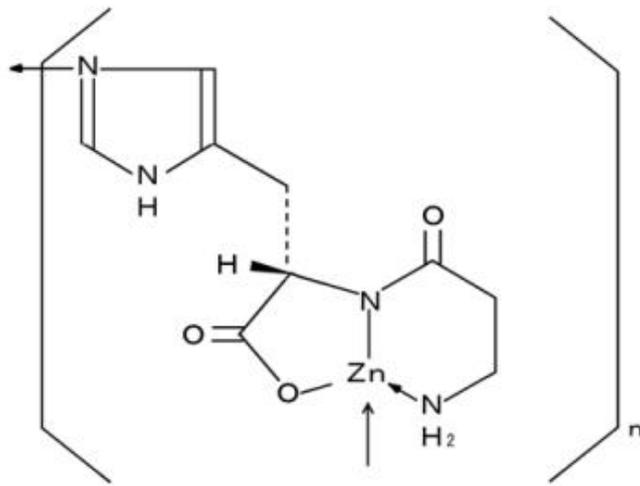


图 3

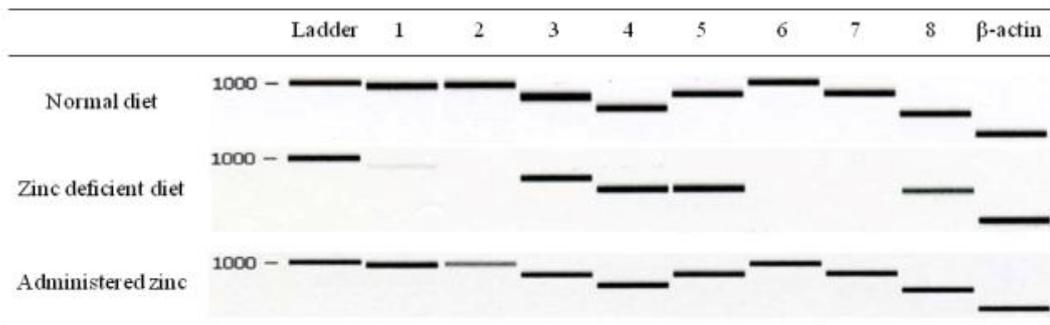
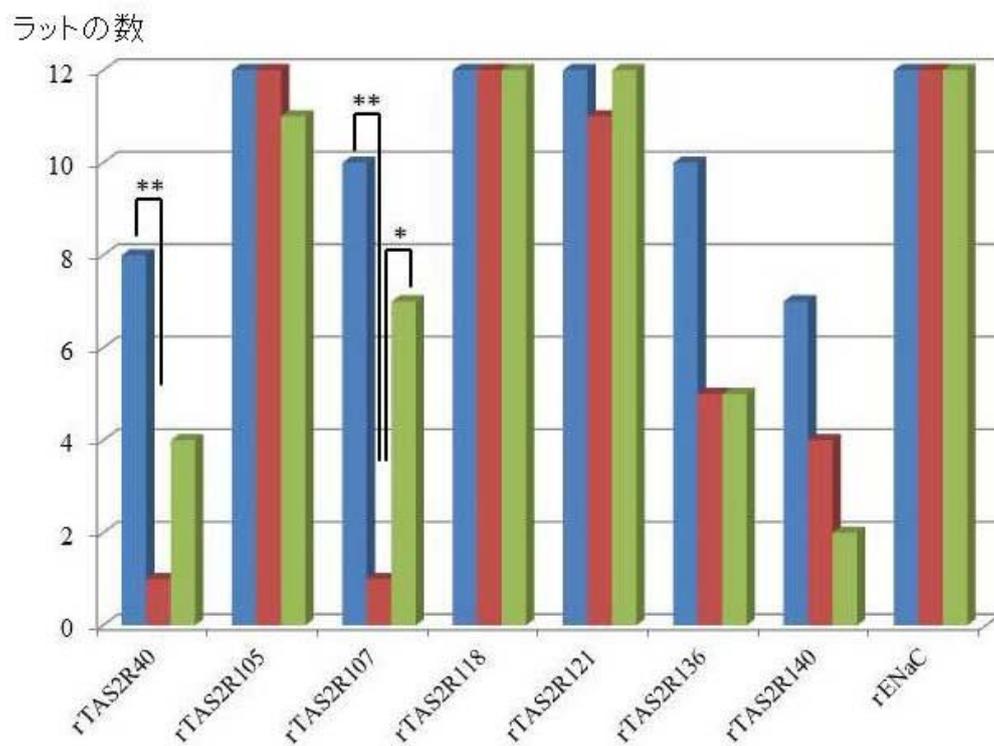


图 4



■ : Normal Diet ■ : Zinc-deficient Diet ■ : Zinc administration Diet

**p<0.01 *p<0.05

図 5

図の説明

図 1、味蕾の構造（文献 45 より引用）

A: 味蕾と近傍の構造の模式図

味孔の微絨毛でとらえられた味物質は味細胞で受容され、味蕾基底部分でシナプス形成し、神経繊維へと伝わる。

B: 味蕾の縦断図

1: I型細胞（支持細胞）、2: II型細胞（甘味、苦味、旨味に関与）、3: III型細胞（塩味、酸味に関与）、4: IV型細胞（幹細胞）

図 2、味覚受容体の構造（文献 2 より引用、一部改変）

図 3、ポラプレジンクの構造式

化学名、catena-(S)-{ μ -[N α -(3-aminopropionyl)histidinato(2-)-N 1,N 2,O:N τ]-zinc}.

図 4、正常食ラット、亜鉛欠乏食ラット、亜鉛欠乏後亜鉛投与ラットにおける電気泳動の

1 例

正常食ラットではすべての味覚受容体遺伝子の発現を認めているが、亜鉛欠乏食ラットでは rTAS2R107、rTAS2R40、rTAS2R136、rTAS2R140 の発現が認められなかった。しかし、亜鉛投与後のラットではそれらの遺伝子発現を認めた。

(Lane number 1, rTAS2R107; 2, rTAS2R40; 3, rTAS2R105; 4, rTAS2R118; 5, rTAS2R121; 6, rTAS2R136; 7, rTAS2R140; and 8, rENaC)

図 5、正常食ラット、亜鉛欠乏食ラット、亜鉛欠乏食後亜鉛投与ラットにおける味覚受容体遺伝子の発現の比較

引用文献

- 1) 池田菊苗. 新調味料に就て. 東京化学會誌. 1909;30:820-836.
- 2) Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature*. 2001; 413: 219-225.
- 3) 吉田竜介、仁木麻由、二ノ宮裕三. 味覚と嗅覚 末梢における味覚受容・情報伝達とその調節. *Clin Neurosci*. 2010;28:1227-1231.
- 4) 岡秀樹, 阪上雅史. 味覚. *ENTONI*. 2011;134:9-14.
- 5) 武田正子. 味蕾の微細構造. *神経進歩*. 1981;25:320-333.
- 6) Lin W, Finger TE, Rossier BC, Kinnamon SC. Epithelial Na⁺ channel subunits in rat taste cells: localization and regulation by aldosterone. *J Comp Neurol*. 1999;405:406-420.
- 7) Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJ, Zuker CS. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature*. 2010; 464:297-301.
- 8) Avenet P, Lindemann B. Amiloride-blockable sodium currents in isolated taste receptor cells. *J Membr Biol*. 1988;105:245-255.
- 9) Avenet P, Lindemann B. Noninvasive recording of receptor cell action potentials and sustained currents from single taste buds maintained in the tongue: the response to mucosal NaCl and amiloride. *J Membr Biol*. 1991;124:33-41.
- 10) Canessa CM, Horisberger JD, Rossier BC. Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature*. 1993;361:467-470.
- 11) Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC.

- Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*. 1994; 367:463-467.
- 12) Doolin RE, Gilbertson TA. Distribution and characterization of functional amiloride-sensitive sodium channels in rat tongue. *J Gen Physiol*. 1996;107:545-554.
- 13) Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science*. 1984;223:403-405.
- 14) Kretz O, Barbry P, Bock R, Lindemann B. Differential expression of RNA and protein of the three pore-forming subunits of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in taste buds of the rat. *J Histochem Cytochem*. 1999;47:51-64.
- 15) Waldmann R, Lanzdunski M. H⁺ gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. *Curr Opin Neurobiol*. 1998;8(3):418-424.
- 16) Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev*. 2002;82(3):735-767.
- 17) Ugawa S, Minami Y, Guo W, Saishin Y, Takatsuji K, Yamamoto T, Tohyama M, Shimada S. Receptor that leaves a sour taste in the mouth. *Nature*. 1998;395:555-556.
- 18) McLaughlin SK, McKinnon PJ, Margolskee RF. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature*. 1992;357:563-569.
- 19) Hoon MA, Adler E, Lindemeier J, Battey JF, Ryba NJ, Zuker CS. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell*. 1999;96:541-551.

- 20) Max M, Shanker YG, Huang L, Rong M, Liu Z, Campagne F, Weinstein H, Damak S, Margolskee RF. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. Nat Genet. 2001;28:58-63.
- 21) Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba ZJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. Cell. 2001;106:381-390.
- 22) Montmayeur JP, Liberles SD, Matsunami H, Buck LB. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. Nat Neurosci. 2001;4:492-498.
- 23) Kitagawa M, Kusakabe Y, Miura H, Ninomiya Y, Hino A. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. Biochem Biophys Res Commun. 2001;283:236-242.
- 24) Adler E, Hoon MA, Mueller KL, Chandrashekar J, Ryba NJ, Zuker CS. A novel family of mammalian taste receptors. Cell. 2000;100:693-702.
- 25) Chandrashekar J, Mueller KL, Hoon MA, Adler E, Feng L, Guo W, Zuker CS, Ryba NJ. T2Rs function as bitter taste receptors. Cell. 2000;100:703-711.
- 26) Matsunami H, Montmayeur JP, Buck LB. A family of candidate taste receptors in human and mouse. Nature. 2000;404:601-604.
- 27) Bufe B, Hofmann T, Krautwurst D, Raguse JD, Meyerhof W. The human TAS2R16 receptor mediates bitter taste in response to beta-glucopyranosides. Nat Genet. 2002;32:397-401.
- 28) Conte C, Ebeling M, Marcuz A, Nef P, Andres-Barquin PJ. Identification and characterization of human taste receptor genes belonging to the TAS2R family. Cytogenet Genome Res. 2002;98:45-53.

- 29) Conte C, Ebeling M, Marcuz A, Nef P, Andres-Barquin PJ. Evolutionary relationships of the Tas2r receptor gene families in mouse and human. *Physiol Genomics*. 2003;14:73-82.
- 30) Shi P, Zhang J, Yang H, Zhang YP. Adaptive diversification of bitter taste receptor genes in Mammalian evolution. *Mol Biol Evol*. 2003; 20:805-814.
- 31) Huang L, Shanker YG, Dubauskaite J, Zheng JZ, Yan W, Rosenzweig S, Spielman AI, Max M, Margolskee RF. Ggamma13 colocalizes with gustducin in taste receptor cells and mediates IP3 responses to bitter denatonium. *Nat Neurosci*. 1999;2:1055-1062.
- 32) Rossler P, Boekhoff I, Tareilus E, Beck S, Breer H, Freitag J. G protein betagamma complexes in circumvallate taste cells involved in bitter transduction. *Chem Senses*. 2000;25:413-421.
- 33) Miyoshi MA, Abe K, Emori Y. IP₃ receptor type 3 and PLCbeta2 are co-expressed with taste receptors T1R and T2R in rat taste bud cells. *Chem Senses*. 2001; 26:259-265.
- 34) Akabas MH, Dodd J, Al-Awqati Q. A bitter substance induces a rise in intracellular calcium in a subpopulation of rat taste cells. *Science*. 1988;242:1047-1050.
- 35) Bufe B, Breslin PAS, Kuhn C, Reed DR, Tharp CD, Slack JP, Kim UK, Drayna D, Meyerhof W. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol*. 2005;15:322-327.
- 36) Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science*. 2003;299:1221-1225.
- 37) Behrens M, Meyerhof W. Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste

- receptors. *Physiol Behav.* 2011;105:4-13.
- 38) Henkin RI, Schechter PJ, Hoyer R, Mattern CF. Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia, and dysosmia. A new syndrome. *JAMA.* 1971;217:434-440.
- 39) Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypogeusia in children. *Pediatr Res.* 1972;6:868-874.
- 40) 富田寛、石井泰平、都川正之、亜鉛と味覚障害. 微量金属代謝. 1975;1:61-68.
- 41) Ikeda M, Aiba T, Ikui A, Inokuchi A, Kurono Y, Sakagami M, Takeda N, Tomita H. Taste disorders: a survey of the examination methods and treatments used in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:1203-1210.
- 42) Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, Ikui A, Aiba T, Takeda N, Inokuchi A, Kurono Y, Nakashima M, Shibasaki Y, Yotsuya O. A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:1115-1120.
- 43) Ikeda M, Ikui A, Komiyama A, Kobayashi D, Tanaka M. Causative factors of taste disorders in elderly, and therapeutic effect of zinc. *J Laryngol Otol.* 2008;122:155-160.
- 44) Hamada N, Endo S, Tomita H. Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distributions. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002:7-15.
- 45) 池田稔、関根大喜. 舌の生理と病態. *ENTONI* 2011;134:1-7.
- 46) Henkin RI, Bradley DF. Hypogeusia corrected by Ni⁺⁺ and Zn⁺⁺. *Life Sci II.* 1970;9:

701-709.

- 47) Sekimoto K, Tomita H, Zinc chelation capacity of hypotensive agents causing taste disturbance. *Nihon Univ J Med.* 1986;28:233-252.
- 48) Yoshida S, Endo S, Tomita H. A double blind study of the therapeutic efficacy of zinc gluconate on taste disorder. *Auris Nasus Larynx.* 1991;18:153-161.
- 49) 酒井文隆、吉田晋也、遠藤壮平、富田寛. 味覚障害に対するピコリン酸亜鉛の効果-二重盲検法による有効性の検討-. *日耳鼻.* 1995;98:1135-1139.
- 50) Atkin-Thor E, Goddard BW, O`Nion J, Stephen RL, Kolff WJ. Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:1948-1951.
- 51) 大元謙治. 肝疾患と亜鉛. *消化器の臨床.* 1999;2:59-63.
- 52) Abbasi AA. Diabetes: diagnostic, and therapeutic significance of taste impairment. *Geriatrics.* 1981;36:73-78.
- 53) Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, Keen CL. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1991;14:1050-1056.
- 54) Naganuma M, Ikeda M, Tomita H. Changes in soft palate taste buds of rats due to aging and zinc deficiency-scanning electron microscopic observation. *Auris Nasus Larynx.* 1988;15:117-127.
- 55) Kobayashi T, Tomita H. Electron microscopic observation of vallate taste buds of zinc-deficient rats with taste disturbance. *Auris Nasus Larynx.* 1986;13:S25-S31.

- 56) 大木光義. 亜鉛欠乏による味覚障害ラットの味蕾細胞の turnover について. 日大医学雑誌. 1990;49:189-199.
- 57) Hamano H, Yoshinaga K, Eta R, Emori Y, Kawasaki D, Iino Y, Sawada M, Kuroda H, Takei M. Effect of polaprezinc on taste disorders in zinc-deficient rats. *Biofactors*. 2006;28:185-193.
- 58) Onoda K, Hirai R, Takao K, Kokubun S, Ikeda M. Patients with hypogeusia show changes in expression of T2R taste receptor genes in their tongues. *Laryngoscope*. 2011;121:2592-2597.
- 59) Gilbertson TA, Boughter JD Jr, Zhang H, Smith DV. Distribution of gustatory sensitivities in rat taste cells: whole-cell responses to apical chemical stimulation. *J Neurosci*. 2001; 21:4931-4941.
- 60) Inglis JMJ, Kevin MS. Taste bud distribution and innervation on the palate of the rat. *Chem Senses*. 1982;7:99-108.
- 61) Hamano H, Yoshinaga K, Tanaka T, Eta R, Horii T, Kawabata Y, Furuta S, Takei M. Polaprezinc, a zinc compound, is distributed to the lingual epithelium and increases its zinc concentration in zinc-deficient rats. *Life Sci*. 2009;85:759-764.
- 62) El-Hendy HA, Yousef MI, Abo El-Naga NI. Effect of dietary zinc deficiency on hematological and biochemical parameters and concentrations of zinc, copper, and iron in growing rats. *Toxicology*. 2001;167:163-170.
- 63) Yousef MI, El-Hendy HA, El-Demerdash FM, Elagamy El. Dietary zinc deficiency induced-changes in the activity of enzymes and the levels of free radicals, lipids

- and protein electrophoretic behavior in growing rats. *Toxicology*. 2002;175:223-234.
- 64) Ebuehi OAT, Akande GA. Effect of zinc deficiency on memory, oxidative stress and blood chemistry in rats. *Adv in Med Dent Sci*. 2008;2:74-82.
- 65) Mueller PR, Wold B, Garrity PA. Ligation-mediated PCR for genomic sequencing and footprinting. *Curr Protoc Mol Biol*. 2001;Chapter15:Unit15.3.
- 66) Agilent Technologies. Available at:
<http://www.chem.agilent.com/en-US/Pages/Homepage.aspx>.
- 67) Smith CJ, Osborn AM. Advantages and limitations of quantitative PCR (Q-PCR)-based approaches in microbial ecology. *FEMS Microbiol Ecol*. 2009;67:6-20.
- 68) Suzuki Y, Takeda M, Sakakura Y, Suzuki N. Distinct expression pattern of insulin-like growth factor family in rodent taste buds. *J Comp Neurol*. 2005;482:74-84.
- 69) Seta Y, Seta C, Barlow LA. Notch-associated gene expression in embryonic and adult taste papillae and taste buds suggests a role in taste cell lineage decisions. *J Comp Neurol*. 2003;464:49-61.
- 70) Miura H, Kato H, Kusakabe Y, Tagami M, Miura-Ohnuma J, Ookura T, Shindo Y, Ninomiya Y, Hino A. Shh signaling and regulatory gene expression in mouse taste buds. *Chem Senses*. 2005;30(suppl1):i50-i51.
- 71) Suzuki Y, Takeda M, Obara N. Expression of NeuroD in the mouse taste buds. *Cell Tissue Res*. 2002;307:423-428.
- 72) Kusakabe Y, Miura H, Hashimoto R, Sugiyama C, Ninomiya Y, Hino A. The neural

differentiation gene Mash-1 has a distinct pattern of expression from the taste reception – related genes gustducin and T1R2 in the taste buds. 2002;27:445-451.

73) Miura H, Kato H, Kusakabe Y, Ninomiya Y, Hino A. Temporal changes in NCAM immunoreactivity during taste cell differentiation and cell lineage relationships in taste buds. *Chem Senses*. 2005;30:367-375.

74) Koyabu Y, Nakata K, Mizugishi K, Aruga J, Mikoshiba K. Physical and functional interactions between Zic and Gli proteins. *J Biol Chem*. 2001;276:6899-6892.

75) Jakinovich W, Jr., Osborn DW. Zinc nutrition and salt preference in rats. *Am J Physiol*. 1981; 241:R233-R239.

76) 碓哲崇、勝川秀夫、中島清人、麩谷嘉一. 亜鉛欠乏と食塩嗜好. *日本味と匂学会誌*. 2006;13:17-28.

研究業績

関根大喜

1	発表	①一般発表	49	
		②特別発表	2	
2	論文	①原著論文	5	(共 4)
		②症例報告	9	(単 2/共 7)
		③総説	7	(単 1/共 6)
3	著書		1	

以上

1 発表

①一般発表

1. 川本彩子, 木田亮紀, 遠藤壮平, 関根大喜: 鼻腔悪性黒色腫のレーザー手術, 第20回日本レーザー医学会, 仙台, 1999年10月
2. 関根大喜, 野口雄五, 遠藤壮平, 鈴木 伸, 中里秀史, 山口宗一, 木田亮紀: 舌根部異所性甲状腺の2症例, 第12回日本口腔・咽頭科学会総会, 仙台, 1999年10月
3. 生井明浩, 池田 稔, 吉川琢磨, 松崎洋海, 関根大喜, 木田亮紀: 味覚障害に対する亜鉛以外の補助療法, 第12回日本口腔・咽頭科学会総会, 仙台, 1999年10月
4. 工藤逸大, 吉田晋也, 松崎洋海, 川本彩子, 関根大喜, 渡辺 誠: 錐体先端に浸潤した扁平上皮癌の2症例, 第137回東京都地方部会, 東京, 2000年1月
5. Noguchi Y, Endo S, Abiko Y, Hiroshige K, Yamaguchi S, Sekine H, Ootsuka K, Kida A: Schwannoma of the larynx: a case report, 11th World Congress for Bronchoesophagology, Yokohama, 2000.6
6. 鈴木 伸, 関根大喜, 山口 威, 末野康平: 悪性腫瘍が疑われた上顎洞血腫の1例, 第80回日本耳鼻咽喉科学会埼玉県地方部会学術講演会, 浦和, 2002年1月
7. 山口 威, 関根大喜, 鈴木 伸, 末野康平: 歯科治療中に出現した顔面・頸部皮下気腫の1例, 第80回日本耳鼻咽喉科学会埼玉県地方部会学術講演会, 浦和
2002年1月
8. 関根大喜, 鈴木 伸, 山口 威, 末野康平, 遠藤壮平, 山口宗一: 甲状舌管嚢胞に発声した乳頭癌の1例, 第80回日本耳鼻咽喉科学会埼玉県地方部会学術講演会,

浦和, 2002 年 1 月

9. 古阪 徹, 関根大喜, 堀口哲男, 茂木立学, 吉橋秀貴, 鯨坂 涼, 中井孝尚, 丹羽秀夫, 木島太郎, 久松建一, 横出 裕, 小泉紋禎, 飯田英信, 岡崎健二, 木田亮紀 : 喉頭癌 T2 症例のドセタキセルと放射線同時併用療法の検討、第 40 回日本癌治療学会総会、東京、2002 年 9 月
10. 古阪 徹, 関根大喜, 堀口哲男, 茂木立学, 吉橋秀貴, 鯨坂 涼, 中井孝尚, 丹羽秀夫, 木島太郎, 久松建一, 木田亮紀, 小泉紋禎, 飯田英信, 岡崎健二, 横出裕 : 頭頸部癌における TXT、CDDP、5-FU のセルジンガー法による動注療法の検討、第 40 回日本癌治療学会総会、東京、2002 年 9 月
11. Yoshihashi H, Makiyama K, Sekine H, Kishida S, Oaku R, Watanabe N, Kida A:
Indication of phonosurgery for unilateral laryngeal paralysis, XVIIth World Congress of IFOS, Cairo, Egypt, 2002.9
12. 鈴木 伸, 末野康平, 山口 威, 遠藤壮平, 関根大喜 : 軟口蓋に発生した筋上皮腫の 1 例, 第 13 回日本頭頸部外科学会, 仙台, 2003 年 1 月
13. 古阪 徹, 鯨坂 涼, 中井孝尚, 松永英子, 茂木立学, 関根大喜, 赤間野百香, 堀口哲男, 久松建一, 木田亮紀 : 舌癌に対するタキソテール、シスプラチン、5-FU のセルジンガー法による動注化学療法の検討、第 104 回日本耳鼻咽喉科学会総会、東京、2003 年 5 月
14. 浅野友規美, 遠藤壮平, 鈴木 伸, 小野田恵子, 関根大喜, 矢田修一郎, 木田亮紀, 根本則道 : 耳下腺に発生した基底細胞腺癌の 1 例, 第 17 回日本口腔・咽頭

科学会, 神戸, 2004 年 9 月

15. 関根大喜, 鈴木 伸, 小野田恵子, 松山一夫, 矢田修一郎, 浅野友規美, 木田亮
紀: 視器障害を合併した蝶形骨洞病変の 3 症, 第 163 回日本耳鼻咽喉科学会東京
都地方部会例会, 東京, 2004 年 10 月
16. 嶋原俊太郎, 斎藤雄一郎, 池田 稔, 辻 賢三, 野口雄五, 小野田恵子, 関根大
喜, 木田亮紀: 段階手術後に再発をきたした遺残真珠腫症例, 第 14 回日本耳科
学会総会, 京都, 2004 年 10 月
17. 辻 賢三, 嶋原俊太郎, 嶋原純子, 関根大喜, 正木稔子, 斎藤雄一郎, 木田亮
紀: 汎下垂体機能低下症を合併したメニエール病の 1 例, 第 63 回めまい平衡医
学会, 群馬, 2004 年 11 月
18. 鈴木 伸, 遠藤壮平, 松山一夫, 関根大喜, 柴 和孝, 濱田奈緒子, 木田亮紀: 下
顎骨に生じた inverted ductal papilloma の 1 症例, 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会総
会, 大阪, 2005 年 5 月
19. 柴 和孝, 鈴木 伸, 関根大喜, 矢田修一郎, 木田亮紀: 頸部サルモネラ感染症
の 1 症例, 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 大阪, 2005 年 5 月
20. 関根大喜, 遠藤壮平, 鈴木 伸, 柴 和孝, 木田亮紀: 切除不能と思われた上顎
癌 T4 症例に対する選択的動注化学療法を用いた治療経験, 第 67 回耳鼻咽喉科臨
床学会, 松山, 2005 年 7 月
21. 鈴木 伸, 遠藤壮平, 関根大喜, 岸田 覚, 柴 和孝, 木田亮紀: 副咽頭間隙に発
生した筋上皮腫の 1 例, 第 18 回日本口腔・咽頭科学会総会, 旭川, 2005 年 9 月

22. 関根大喜, 遠藤壮平, 野口雄五, 小野田恵子, 浅野友規美, 木田亮紀: 選択的動注化学併用療法の奏効した舌根部腺様嚢胞癌の1症例, 第18回日本口腔・咽頭科学会総会, 旭川, 2005年9月
23. 嶋原俊太郎, 辻 賢三, 野村泰之, 平井良治, 関根大喜, 増田 毅, 池田 稔: ステロイド依存性難聴の2症例, 第50回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 東京, 2005年9月
24. 関根大喜, 鈴木 伸, 木田亮紀: 進行した上顎洞真菌症の1症例, 第168回日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会, 東京, 2005年10月
25. 山口 威, 関根大喜, 岸田 覚, 関口奈央, 岸 博行, 木田亮紀: キュットナー腫瘍の2例, 第168回日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会, 東京, 2005年10月
26. Suzuki S, Endo S, Sueno K, Yamaguchi T, Sekine H, Kida A: Follicular lesion in a thyroglossal duct cyst with intralaryngeal extension. World Congress for Bronchology (WCB) & World Congress for Bronchoesophagology (WCBE)(12th), Boston, 2006.6
27. 浅川剛志, 木田亮紀, 小林大輔, 関根大喜: 喉頭癌 (T3,T4) における動注化学療法, 医療連携, 東京, 2006年3月
28. 濱田奈緒子, 吉田晋也, 関根大喜, 増田 毅: 術後に肺・骨転移をきたした多形腺腫の一症例, 第19回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会, 東京, 2006年7月
29. 古阪 徹, 野口雄五, 浅川剛志, 関根大喜, 松崎洋海, 樋口雄將, 池田篤生, 平井良治, 矢田修一郎, 木田 渉, 小泉紋禎, 岡崎健二, 岡崎美佐子, 木島太郎, 寺田

- 俊昌, 雨宮啓之, 飯塚直樹, 奥田雪雄, 木田亮紀, 池田 稔: 喉頭扁平上皮癌声門型 T2N0M0 に対する CBDCA 同時放射線併用療法, 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京, 2009 年 5 月
30. 嶋原俊太郎, 田中真琴, 岸 博行, 浅野友規美, 増田 毅, 関根大喜, 松崎洋海, 浅川剛志, 野口雄五, 野村泰之, 池田 稔: 聴神経腫瘍の聴力変化について, 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京, 2009 年 5 月
31. 野村泰之, 関根大喜, 平井良治, 増田 毅, 池田篤生, 戸井輝夫, 松崎洋海, 肥田和恵, 嶋原俊太郎, 池田 稔: 視覚入力変化にともなう身体平衡維持機能の偏倚について, 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京, 2009 年 5 月
32. 岸 博行, 平井良治, 池田篤生, 久木元延生, 中里秀史, 大森英生, 関根大喜, 池田 稔: 顔面神経鞘腫の一症例, 第 32 回日本顔面神経研究会, 淡路, 2009 年 6 月
33. 関根大喜, 高尾恭一, 吉長幸嗣, 國分眞一朗, 池田 稔: 亜鉛欠乏ラットの舌有郭乳頭における味覚受容体遺伝子の発現, 第 20 回日本微量元素学会, 東京, 2009 年 7 月
34. 関根大喜, 高尾恭一, 吉長幸嗣, 國分眞一朗, 池田 稔: 亜鉛欠乏ラットの舌有郭乳頭における味覚受容体遺伝子の発現, 第 43 回日本味と匂学会, 旭川, 2009 年 9 月
35. 古阪 徹, 嶋原俊太郎, 野村泰之, 辻 賢三, 野口雄五, 工藤逸大, 浅川剛志, 松崎洋海, 関根大喜, 浅野友規美, 田中真琴, 池田 稔: 舌癌における超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法について, 第 22 回日本口腔・咽頭科学会・学

術講演会, 和歌山, 2009年9月

36. 関根大喜, 高尾恭一, 吉長幸嗣, 國分眞一朗, 池田 稔: 亜鉛欠乏ラットの舌有郭乳頭における味覚受容体遺伝子の発現, 第22回日本口腔・咽頭科学会・学術講演会, 和歌山, 2009年9月
37. 池田篤生, 野村泰之, 戸井輝夫, 増田 毅, 関根大喜, 工藤逸大, 嶋原俊太郎, 池田 稔, 齋藤雄一郎: 心因性が疑われた平衡障害症例について, 第68回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 徳島, 2009年11月
38. 池田篤生, 浅野友規美, 関根大喜, 浅川剛志, 池田 稔: 眼窩骨膜下膿瘍の1例, 第492回日本大学医学会例会 2009年9月
39. 古阪 徹, 野口雄五, 浅川剛志, 松崎洋海, 関根大喜, 田中真琴, 野村泰之, 嶋原俊太郎, 池田 稔: T2N0M0 声門扁平上皮癌の CBDCA 併用同時放射線療法と救済手術, 第20回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 東京, 2010年1月
40. 関根大喜, 高尾恭一, 吉長幸嗣, 國分眞一朗, 池田 稔: ラットの舌有郭乳頭部における味覚受容体遺伝子の発現に対する亜鉛欠乏の影響, 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 仙台, 2010年5月
41. 関根大喜, 高尾恭一, 吉長幸嗣, 國分眞一朗, 池田 稔: ラットの舌有郭乳頭部における味覚受容体遺伝子の発現に対する亜鉛欠乏による変化, 第21回日本微量元素学会, 京都, 2010年7月
42. 平井良治, 小野田恵子, 高尾恭一, 関根大喜, 池田 稔, 國分眞一朗: 味覚障害の臨床新たな進展、味覚障害患者における味覚受容体遺伝子の発現について, 第

23 回日本口腔・咽頭科学会, 東京, 2010 年 8 月

43. 古阪 徹, 浅川剛志, 松崎洋海, 関根大喜, 柴 和孝: 口腔癌の超選択的動注化学放射線療法の実際、舌がんの超選択的動注化学療法と連日同時放射線療法, 第

23 回日本口腔・咽頭科学会, 東京, 2010 年 8 月

44. 浅川剛志, 古阪 徹, 野口雄五, 松崎洋海, 関根大喜, 柴 和孝, 池田 稔: 大唾液腺腫瘍手術例の検討, 第 23 回日本口腔・咽頭科学会, 東京, 2010 年 9 月

45. 関根大喜, 高尾恭一, 吉長幸嗣, 國分眞一郎, 池田 稔: ラットの舌有郭乳頭における T2Rs と ENaC の発現に対する亜鉛の影響, 第 23 回日本口腔・咽頭科学会, 東京, 2010 年 9 月

46. 池田篤生, 関根大喜, 田中真琴, 高尾恭一, 池田 稔: ラットの舌有郭乳頭部における味覚受容体遺伝子発現の局在と亜鉛欠乏による変化の検討, 第 24 回日本口腔・咽頭科学会, 広島, 2011 年 9 月

47. 関根大喜, 高尾恭一, 國分眞一郎, 吉長幸嗣, 池田 稔: 亜鉛欠乏飼育期間による舌有郭乳頭部の味覚受容体遺伝子発現の変化, 第 24 回日本口腔・咽頭科学会, 広島, 2011 年 9 月

48. 関根大喜, 高尾恭一, 池田篤生, 池田 稔: 味覚受容体遺伝子の発現部位の検討, 第 25 回日本口腔・咽頭科学会, 熊本, 2012 年 9 月

49. 関根大喜, 高尾恭一, 池田 稔: 味覚受容体遺伝子(TAS2Rs)の発現に対する亜鉛欠乏の影響, 第 514 回日大医学会例会, 東京, 2012 年 11 月

②特別講演

1. 平井良治, 小野田恵子, 高尾恭一, 関根大喜, 池田 稔, 國分眞一郎: シンポジウム「味覚障害の臨床」、味覚障害患者における味覚受容体遺伝子の発現について, 第 23 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会, 東京, 2010 年 9 月
2. 関根大喜, 高尾恭一, 小野田恵子, 池田篤生, 池田 稔: シンポジウム「亜鉛と味覚」味覚受容体遺伝子 (TAS2R) の発現に対する亜鉛の影響, 第 23 回日本微量元素学会, 東京, 2012 年 7 月

2 論文

①原著論文

1. 野村泰之, 濱田奈緒子, 松山一夫, 工藤逸大, 松崎洋海, 関根大喜, 平井良治, 浅川剛志, 野口雄五, 辻 賢三, 嶋原俊太郎, 池田 稔: 外来診療報酬の査定額削減の取り組み-よりよい病院をめざして, 日大医誌, 67:167-173, 2008.
2. 古阪 徹, 浅川剛志, 関根大喜, 松崎洋海, 池田 稔: 舌扁平上皮癌に対する超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法: 口腔・咽頭, 23:243-247, 2010.
3. 浅野友規美, 浅川剛志, 関根大喜, 大荷澄江, 池田 稔: 転移性肺腫瘍・肝腫瘍の原発病変に対する診断が困難であった早期舌癌術後症例, JOHNS, 26:809-813, 2010.
4. Onoda K, Ikeda M, Sekine H, Ogawa H: Clinical study of central taste disorders and discussion of the central gustatory pathway, Journal of Neurology, 259:261-266, 2012.

5. Sekine H, Takao H, Yoshinaga K, Kokubun S, Ikeda M: Effects of zinc deficiency and supplementation on gene expression of bitter taste receptors (TAS2Rs) on the tongue in rats, *Laryngoscope*, 122:2411-2417, 2012.

②症例報告

1. 鈴木 伸, 末野康平, 山口 威, 関根大喜, 兼子 耕, 山口宗一: 悪性腫瘍が疑われた上顎洞血瘤腫の1例, *埼玉県医学会雑誌*, 37:471-475, 2003.
2. 関根大喜, 末野康平, 鈴木 伸, 山口 威, 兼子 耕, 遠藤壮平, 山口宗一: 甲状腺管嚢胞に発生した乳頭癌の一例, *埼玉県医学会雑誌*, 37:496-499, 2003.
3. 山口 威, 末野康平, 鈴木 伸, 関根大喜: 歯科治療中に出現した顔面・頸部皮下気腫の1例, *埼玉県医学会雑誌*, 37:480-483, 2003.
4. 山口 威, 遠藤壮平, 関根大喜, 木田亮紀: 鼻腔から発生した神経節細胞腫の1例, *頭頸部外科*, 15:125-128, 2005.
5. 浅川剛志, 木田亮紀, 小林大輔, 関根大喜: 左後頸部海綿状血管腫の1症例, *JOHNS*, 22:493-497, 2006.
6. Nomura Y, Tsuji k, Nouchi Y, Matsuyama K, Onoda K, Kudo I, Asakawa T, Matsuzaki H, Hirai R, Sekine H, Kumagai M, Furusaka T, Ikeda M, Oinuma T :

EPITHELIAL-MYOEPITHELIAL CARCINOMA ARISING IN THE BASAL

CAVITY, *The Nihon University Journal of Medicine* , 50:133-138, 2008.
7. 関根大喜, 吉田晋也, 岸 博行, 緒方謙太郎, 上野万里: 悪性腫瘍が疑われた上顎

洞血瘤腫の2症例, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 81:71-75, 2009.

8. 岸 博行, 平井良治, 池田篤生, 関根大喜, 久木元延生, 中里秀史, 大森英生, 池田 稔: 乳突部顔面神経鞘種の一症例, Facial Nerve Research Jpn, 29:142-144, 2009.
9. 濱田奈緒子, 増田 毅, 関根大喜, 吉田晋也: 多発性肺転移と骨転移をきたした顎下腺多形腺腫例, 口腔・咽頭科, 24:97-101, 2011.

③総説

1. 関根大喜, 遠藤壮平, 木田亮紀: MRI 症例ファイル, 良性腫瘍, JOHNS,3:477-482, 2005
2. 池田 稔, 平井良治, 関根大喜: 味覚障害患者さんの背景・病態で考える薬の選び方・使い方のエッセンス, 治療, 91:1343-1346, 2009.
3. 池田 稔, 関根大喜, 田中真琴: 味覚障害と舌痛症、特集・耳鼻咽喉科外来 薬の選び方・使い方・投与期間, MB ENT, 100:73-80, 2009.
4. 池田 稔, 小野田恵子, 平井良治, 関根大喜: 知っておきたい生理・病態の基礎 味覚の生理とその障害の病態, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 82:159-165, 2010.
5. 池田 稔, 関根大喜: 味覚障害の治療、特集: 耳鼻咽喉科外来診療—私の工夫—, MB ENT, 113:85-89, 2010.
6. 池田 稔, 小野田恵子, 関根大喜: 亜鉛欠乏, Clinical Neuroscience, 28:1274-1275, 2010.
7. 池田 稔, 関根大喜: 疾患から見たインフォームド・コンセントの実際、味覚障害, JOHNS, 26:1943-1945, 2010.

④著書

1. Suzuki S, Endo S, Sueno K, Yamaguchi Y, Sekine H, Kida A: Follicular lesion in a thyroglossal duct cyst with intralaryngeal extension. Proceedings of the 12th World Congress for Bronchology, 12th World Congress for Bronchoesophagology, (eds) Beamis JF & Shapshay SM, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, pp389-391,2002.