

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03045

研究課題名(和文)食経験により導かれる味嗜好性変化の発生機序および味嗜好性が摂食行動に与える影響

研究課題名(英文) Analysis of the occurrence factor in eating-experience induced modification of taste palatability and its effect on eating behavior

研究代表者

成川 真隆 (Narukawa, Masataka)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・特任助教

研究者番号：50432349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：食に対する嗜好性は様々な要因によって変化することが知られている。しかしながら、嗜好性変化の発生機構の詳細について、未だ不明な点が多い。本研究では、食経験による嗜好性変化の主たる要因が中枢における味覚認識機構に存在するという仮説のもと、味覚伝達に関わる中枢における過去の呈味刺激依存的な変化の検出を試みた。加えて、幼少期の食経験が摂食行動に与える影響を検討した。その結果、食経験に伴う嗜好性の変化に中枢の視床下部や扁桃体が関与している可能性を示すことができた。さらに、食刺激が長期的な食選択にも影響を及ぼす可能性を見出した。これら結果は今後の食嗜好性研究に大きく貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食に対する嗜好性は様々な要因によって変化する。しかし、その分子機構は不明である。本研究では食経験に伴う嗜好性の変化に中枢の視床下部や扁桃体が関与している可能性を示した。さらに、食経験が食選択にも影響を及ぼす可能性を見出した。嗜好性の変化を生じるような神経回路を明らかにすることは摂食を抑制・促進するような食品の開発に繋がると期待される。本研究で得られた成果は健康的な食生活を送るための有用な知見になると期待される。

研究成果の概要(英文)：The palatability of the food is known to be affected by various factors, such as environment and experience. However, the underlying mechanisms are still unknown. This study was aimed to elucidate the mechanism that mediates the taste palatability modification by eating experience. In addition, we investigated the effect of this modification on eating behaviors. We found that the hypothalamus and amygdala regions are related to the modification of taste palatability by eating experience, and that this modification might affect the food choice.

研究分野：食品科学

キーワード：味 食経験 嗜好性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食物の味は酸、甘、苦、塩、旨味の五基本味から成る。これらの味は口腔内に存在する味細胞において受容される。それぞれの味質は栄養学的な意味を持つとされ、甘味は食物に含まれるエネルギー源を意味し、塩味と旨味はそれぞれミネラルとタンパク質の存在を示す。それゆえ、生物はこれらの味を生得的に好む。一方、苦味と酸味は毒物の存在や未熟あるいは腐敗のシグナルを意味し、生物はこれらの味を忌避する (Chandrashekar *et al.*, 2006)。すなわち、味質は何を食べるべきかを判断するための大きな材料になる。

生まれてすぐの新生児においても、甘いや酸っぱい、苦いなどの味を認識することができる (Steiner, 1973)。しかし、自分がおいしいと思ったものでも、他人が必ずしもおいしいと思うわけではない。すなわち、食の嗜好性には個人差がある。実際、ポテトチップスやピザなど塩分の高い食物を食べた乳児は塩に対する嗜好性が上昇すること (Stein *et al.*, 2012)、チョコレートやビスケットなどジャンクフードを食べたラットから生まれた仔ラットは脂肪に対する嗜好性が上昇すること (Ong and Muhulhausler, 2012) などいくつかの科学的エビデンスが報告されている。これらの知見から、食経験が個人の食嗜好性に影響を与える可能性が強く示唆されるが、いつ、何を食することで嗜好性の変化が誘発されるのかを理解するためには十分ではない。

これまでに申請者は、食経験による味嗜好性の変化が生じる機構の解明を試みてきた。その結果、マウスモデルを用いて、過去の食経験により嗜好性が変化すること、さらに食経験による嗜好性の変化は口腔内の味覚感受性の変化に起因するのではなく、食情報を処理する中枢の変化により導かれる可能性を見出している。

一方、成人期の食習慣の乱れは様々な疾病の発症に直結することが知られている。例えば、塩辛い味付けが好きだからと言って、塩辛い食べ物を食べすぎると、高血圧や心疾患などの循環器系疾患に陥りやすくなる。成人期の食習慣は幼少期に何を食べたかにより大きな影響を受ける。また、疫学調査から乳幼児期の栄養状態が成人期の生活習慣病の発症に影響を与えることも示唆されている (Gluckman *et al.*, 2004)。したがって、幼少期の食経験は食習慣の形成に重要であると考えられるが、幼少期の偏った食経験が食習慣に与える影響についての検討は十分になされていない。

2. 研究の目的

本申請では食経験による味嗜好性変化が生じる中枢機構の解析と味嗜好性変化によって導かれる摂食行動の変化を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物と刺激提示方法

実験動物として、C57BL/6J マウス (雄) を用いた。成長期を想定した 6 週齢のマウスに味刺激を提示し、一定期間後に各実験を実施した。味刺激は甘味とし、スクロース溶液をマウスに提示した。

嗜好性変化が生じる中枢機構の解析では、6 週齢のマウスに甘味刺激を与え、8 週齢の段階で再び甘味もしくは苦味溶液を味あわせた。摂食行動の変化の検討では、6 週齢のマウスに甘味刺激を与え、8 週齢から 24 週齢の間、二餌嗜好性試験を実施した。24 もしくは 25 週齢に解剖を行い、臓器重量を測定した。

免疫組織染色

味刺激を与えたマウスを PFA で還流固定を行った。採取した脳で切片を作製し、c-Fos 抗体を用いた抗体染色に供した。切片を PBS で洗浄し、ブロッキングを行った後、抗 c-Fos 抗体を 4℃ で 1 晩反応させた。これを洗浄し、二次抗体を室温で 1 時間反応させ、再び洗浄した。包埋後、画像を取得した。味の情報伝達経路は味の認知、識別に関わる皮質経路と好き嫌いに関わる前脳経路が知られるが、本研究では前脳経路に関わる扁桃体、側座核、腹側淡蒼球、腹側被蓋野、視床下部を対象とした。

二餌嗜好性試験

マウスに無味餌と高スクロース食を提示した。一週間ごとに摂食量を測定し、餌の位置を入れ替えた。Preference ratio は高スクロース食量/総摂食量とした。

4. 研究成果

味嗜好性変化に関与する脳領域の同定

甘味摂取経験の有無によって神経活動マーカーである c-Fos の発現細胞数がどのように変化するか比較した。味の好

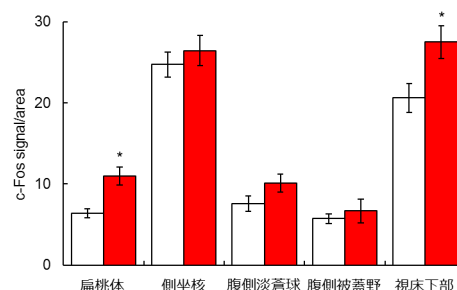


図1. c-Fos陽性細胞数の比較 (コントロール群 (□)、甘味経験群 (■))
(* $p < 0.05$; $n = 3$)

き嫌いに関わる扁桃体、側座核、腹側淡蒼球、腹側被蓋野、視床下部において c-Fos 陽性細胞数を計測したところ、甘味経験により扁桃体、視床下部において、c-Fos 陽性細胞数の有意な増加が認められた(図1)。ついで、この c-Fos 発現の増加が甘味刺激依存的な変化かどうかを検証するために、苦味溶液を摂取した際に c-Fos の発現が増加するかどうかを扁桃体、視床下部で評価した。その結果、甘味溶液摂取で見られた c-Fos 発現細胞数の増加は苦味溶液摂取の場合では認められなかった(データ示さず)。これらの結果は、嗜好性の変化には視床下部及び扁桃体が関与しており、c-Fos 発現細胞数の増加は味質依存的事であることを示唆する。今後は甘味溶液特異的に応答する c-Fos 陽性神経細胞の特徴づけや、今回同定された脳領域が実際に嗜好性変化に関与し得るかどうか、薬理遺伝学的手法等で明らかにする必要がある。

幼少期の食経験が摂食行動に与える影響

過去の食経験が摂食行動に与える影響を調査した。通常食と高甘味餌に対する嗜好性を経時的に記録したところ、甘味経験群で高スクロース餌に対する嗜好性がコントロール群に比べ低い傾向が認められた(図2A)。特に17週齢時点で、有意に低い Preference ratio を示した。一方で、総摂食量に両者に差は認められなかった。この際、体重変化や実験終了時における臓器重量のいずれにも差は確認できなかった(図2B、C)。これらの結果は食経験が食選択に影響を及ぼす可能性を示唆する。

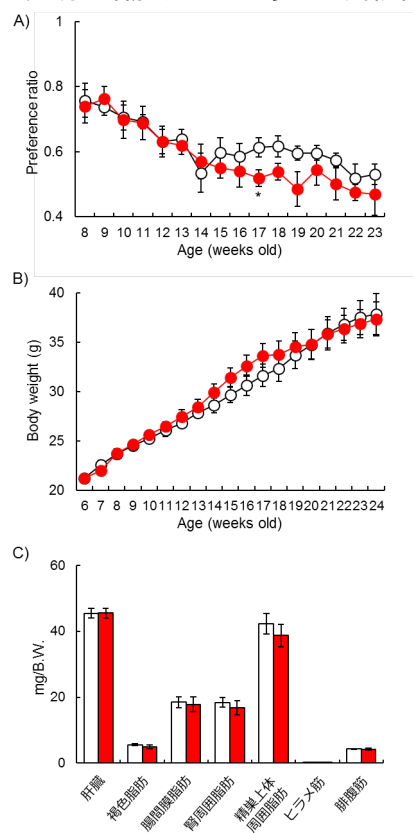


図2. 幼少期の食刺激の影響 (コントロール群 (○/□)、甘味経験群 (●/■)) (A) 高スクロース食に対するPreference ratio、(B) 体重の変化、(C) 各種臓器重量 (* $p < 0.05$; n = 6)

5. 主な発表論文等(研究代表者に下線)

[雑誌論文](計12件)

Kasahara Y, Sakurai T, Matsuda R, Narukawa M, Yasuoka A, Mori N, Watanabe H, Okabe T, Kojima H, Abe K, Misaka T, and Asakura T, Novel indole and benzothiophene ring derivatives showing differential modulatory activity against human epithelial sodium channel subunits, ENaC and . *Biosci. Biotech. Biochem.*, 83, 243-250 (2019) 査読有

Ren E, Watari I, Jui-Chin H, Mizumachi-Kubono M, Podyma-Inoue KA, Narukawa M, Misaka T, Watabe T, and Ono T. Unilateral nasal obstruction alters sweet taste preference and sweet taste receptors in rats circumvallate papillae. *Acta Histochem.*, 121, 135-142(2019) 査読有

Nakagita T, Ishida A, Matsuya T, Kobayashi T, Narukawa M, Hirokawa T, Hashimoto M, and Misaka T. Structural insights into the differences among lactisole derivatives in inhibitory mechanisms against the human sweet taste receptor. *PLoS ONE*, 14, e0213552 (2019) 査読有

Narukawa M, Physiological responses to taste signals of functional food components. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 82, 200-206 (2018) 査読有

Narukawa M and Misaka T. Tas2r125 functions as the main receptor for detecting bitterness of tea catechins in the oral cavity of mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 503, 2301-2305 (2018) 査読有

Narukawa M, Kamiyoshihara A, Kawae M, Kohta R, and Misaka T, Analysis of aging-dependent changes in taste sensitivities of the senescence-accelerated mouse SAMP1. *Exp. Gerontol.*, 113, 64-73 (2018) 査読有

成川真隆, 三坂巧. 食経験による嗜好性の変化をめぐる分子知見. *肥満研究*, 24, 72-78(2018) 査読無

Maeda N, Narukawa M, Ishimaru Y, Yamamoto K, Misaka T, and Abe K. A large increase of sour taste receptor cells in Skn-1-deficient mice does not alter the number of their sour taste signal-transmitting gustatory neurons. *Neurosci. Lett.*, 648, 53-58 (2017) 査読有

Narukawa M, Kurokawa A, Kohta R, and Misaka T, Participation of the peripheral taste system in the change in aging-dependent taste sensitivity. *Neuroscience*, **358**, 249-260 (2017) 査読有

成川真隆, 三坂巧. 味覚系を介した食嗜好の形成. *実験医学*, **35**, 906-910 (2017) 査読無

成川真隆. ポリフェノールを受容する味覚受容体. *日本ポリフェノール学会雑誌*, **6**, 15-17 (2017) 査読無

Ushiyama S, Ishimaru Y, Narukawa M, Yoshioka M, Kozuka C, Watanabe N, Tsunoda M, Osakabe N, Asakura T, Masuzaki H, and Abe K. Catecholamines facilitate fuel expenditure and protect against obesity via a novel network of the gut-brain axis in transcription factor Skn-1-deficient mice. *EBioMedicine*, **8**, 60-71 (2016) 査読有

〔学会発表〕(計 22 件)

中北智哉, 竹谷千晶, 成川真隆, 小林拓也, 三坂巧. 抗炎症剤イブプロフェンの甘味受容体に対する阻害剤としての作用機構解析. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019 年 3 月

上吉原紘, 成川真隆, 三坂巧. 加齢依存的な味感受性変化における味修飾因子の関与の検討. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019 年 3 月

高橋涼佳, 成川真隆, 三坂巧. 免疫不全モデルマウスにおける味感受性評価. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019 年 3 月

山口雅裕, 成川真隆, 三坂巧. 味刺激により生じる嗜好性変化に關与する脳領域の解析. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019 年 3 月

成川真隆, 三坂巧. Tas2r125 はマウス口腔内においてカテキンの苦味を検出する主要な味覚受容体として機能する. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019 年 3 月

笠原洋一, 松田龍星, 成川真隆, 安岡顕人, 森直紀, 阿部啓子, 三坂巧, 朝倉富子. ケミカルライブラリーを用いた human ENaC 活性化剤のスクリーニング. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京) 2019 年 3 月

中島健一朗, 傳欧, 岩井優, 成川真隆, 箕越靖彦, 三坂巧. 空腹に伴う味覚の調節を担う視床下部神経回路の特定. 第 39 回日本肥満学会 (神戸) 2018 年 10 月

任尔舒, 渡一平, 許瑞瑾, 井上カタジナアナ, 成川真隆, 三坂巧, 渡部徹郎, 小野卓史. 片側鼻閉はラット味覚受容体に影響を与える. 日本味と匂学会第 52 回大会 (さいたま) 2018 年 10 月

中北智哉, 成川真隆, 小林拓也, 三坂巧. 抗炎症剤イブプロフェンは甘味受容体の強力な阻害剤である. 日本味と匂学会第 52 回大会 (さいたま) 2018 年 10 月

成川真隆, 三坂巧. 加齢依存的な味受容機構の変化. 日本味と匂学会第 52 回大会 (さいたま) 2018 年 10 月

成川真隆, 三坂巧. カテキンに反応するマウス苦味受容体の同定. 第 23 回日本フードファクター学会学術集会 (京都) 2018 年 9 月

山口雅裕, 成川真隆, 三坂巧. 過去の味刺激に伴う嗜好性変化に關与する脳領域の解析. 日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋) 2018 年 3 月

上吉原紘, 成川真隆, 河江真宏, 幸田理恵, 三坂巧. 老化促進モデルマウスを用いた加齢依存的な味嗜好性変化とその発生要因の検討. 日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋) 2018 年 3 月

河江真宏, 成川真隆, 三坂巧. 離乳期のマウス大脳皮質において食刺激依存的な発現変動を示す遺伝子の解析. 日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋) 2018 年 3 月

成川真隆, 前田尚廣, 石丸喜朗, 山本くるみ, 阿部啓子, 三坂巧. 味細胞の構成割合の変化が味覚神経の存在比に与える影響. 日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋) 2018 年 3 月

萩本政大, 成川真隆, 中島健一朗, 石丸喜朗, 朝倉富子, 阿部啓子. 口腔・消化管を介するエネルギー代謝. 日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋) 2018 年 3 月

成川真隆, 黒川あずさ, 幸田理恵, 河江真宏, 三坂巧. 老化による食嗜好性変化における口腔内味受容機構の関与. 第 2 回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会 (岡崎) 2017 年 6 月

石丸喜朗, 谷下道大, 成川真隆, 戸田安香, 石渡賢治, 吉岡美紗子, 朝倉富子, 嘉糠洋陸, 益崎裕章, 阿部啓子. 小腸刷子細胞頂端部に局在する受容体の生体内機能の検証. 第 71 回日本栄養・食糧学会大会 (沖縄) 2017 年 5 月

谷下道大, 成川真隆, 石渡賢治, 吉岡美紗子, 朝倉富子, 嘉糠洋陸, 阿部啓子, 石丸喜朗. 小腸刷子細胞に発現する遺伝子の生体内機能の検証. 日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都) 2017 年 3 月

河江真宏, 成川真隆, 三坂巧. 食刺激が離乳期のマウス大脳皮質における遺伝子発現へ及ぼす影響. 日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都) 2017 年 3 月

²¹ 戸田安香, 中北智哉, 成川真隆, 山下有紀, 中島文子, 三坂巧. メチオナルの旨味受容体活性化メカニズムの解明. 日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都) 2017 年 3 月

²² 成川真隆. 機能性食品成分の味覚シグナルが中枢を介して発動する生理作用の解析. 日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都) 2017 年 3 月

〔図書〕(計 1 件)

成川真隆 . シーエムシー出版 , 第 14 章食嗜好性変化の要因「おいしさの科学とビジネス展開の最前線 (都甲潔 , 柏柳誠編)」 pp. 129-135 (2017)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。