

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04062

研究課題名(和文)代謝制御を介した食行動と味覚情動の相互作用

研究課題名(英文) Circuit mechanisms underlying perception and preference of taste signals regulated by feeding and metabolism

研究代表者

渡部 文子 (Watabe, Ayako)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：00334277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：食と情動には密接な相互作用があり、摂食行動は満腹・空腹といった内的状態に制御される一方で、甘いものは別腹といったように味覚情動にも左右される。従来の研究では、食行動は視床下部、情動は扁桃体を中心にそれぞれ個別に研究が進められてきたが、その相互作用を担う回路メカニズムはほとんどわかっていない。そこで我々は、食と情動制御における腕傍核から皮質下領域の回路に着目し、その細胞種および経路特異的な可塑性と個体レベルでの生理的意義を明らかにすることを目指した。本研究では、経験依存的な味覚情動価値の変容に扁桃体が関与すること、および腕傍核から視床下部垂核への経路が食と情動の相互作用に関与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

飽食の時代とも言われる現代において、食と栄養は単に体の維持のみならず、健やかで豊かな生活の質の維持に必須な役割を担う。食と情動は密接に関連するものの、摂食行動と味覚情動の相互作用を担う神経回路の動作原理はほとんど分かっていない。本研究では、経験依存的な味覚情動価値の変容に扁桃体が関与すること、および腕傍核から視床下部垂核への経路が食と情動の相互作用に関与することを見出し、食と情動の相互作用における腕傍核、扁桃体、視床下部ループの生理的意義を示す知見を得た。これらの成果は、科学的論拠に基づく食育、健やかな食と栄養、心と体の健康の動作原理解明にも繋がる発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Feeding behavior is regulated by external and internal factors such as taste signals and animal stress levels. The taste system is essential in evaluating food quality. While the affective valence of taste signals is innately determined, it can also be modified by previous experiences. However, how the experience-dependent taste preference is developed and the brain regions involved in the process are only poorly understood. Here, we found that prolonged exposure to umami and bitter tastants significantly changed the taste preference in juvenile mice. In vivo calcium imaging demonstrates that the central amygdala (CeA) neurons respond to distinct tastants with distinct cell-type specificities. Fluorescence in situ hybridization reveals prolonged umami experience significantly enhances the activity in the CeA, especially in Prkcd-positive neurons. These results suggest the relationship between the amygdala activity and the experience-dependent plasticity in the taste preference.

研究分野：神経生理学

キーワード：摂食行動 味覚情動 可塑性 マウス 情動価 ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

摂食行動は満腹・空腹といった内的状態や栄養状態などの内的環境に制御される一方で、甘いものは別腹、といったように味覚情動にも左右される。食習慣は代謝疾患や生活習慣病などにも直結し、代謝を介した情動と食行動との制御も示唆されている (Andermann and Lowell, *Neuron*, 2017; Okamoto et al., *Cell Rep*, 2018)。しかしながら従来の研究では、摂食行動の制御は視床下部を中心に、味覚情動の制御は扁桃体を中心にそれぞれ個別に研究が進められてきており、その相互作用の実態や制御メカニズムはほとんどわかっていない。さらに、味覚研究では末梢の味蕾における受容体レベルの解析は進んでいるものの、中枢における神経回路の制御機構やその可塑性についても未だ不明な点が多い。近年、扁桃体が負情動のみならず報酬など正の情動にも関与すること、正・負の情動には異なる細胞種が関与すること、また橋にある腕傍核が味覚や内臓感覚など異なる刺激により活動すること、腕傍核の亜核ごとに固有の遺伝子を発現すること、などが相次いで報告された (Kim et al., *Neuron*, 2017; Yamamoto et al., *Ann NY Acad Sci*, 2007; Maeda et al., *Brain Res*, 2009; Douglass et al., *Nat Neurosci*, 2017; Alhadeff et al., *Cell*, 2018)。以上の知見から、我々が痛み情動への関与を明らかにしてきた腕傍核から扁桃体への経路に着目することで (Sato et al., *Mol Brain*, 2015)、味覚情動の可塑性および摂食行動との相互作用の制御機構に迫ることができるのではと考え、本研究課題の構想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では、脳幹から扁桃体を中心とした神経回路に着目し、摂食行動と情動制御のハブとしての神経回路制御メカニズムと個体レベルでの生理的意義を明らかにすることを目的とする。具体的には、我々が痛み情動への関与を明らかにしてきた腕傍核から扁桃体への回路、および新たに見出した腕傍核から視床下部亜核への回路に着目し、光・薬理遺伝学的手法により経路および細胞種特異的な操作介入を行うことで、忌避行動、不安様行動、恐怖記憶制御、摂食行動、飲水行動、社会性行動などのパラメーターを計測する。合わせて、新たな行動学的手法も開発し、細胞種特異的操作法と組み合わせることで、それぞれの経路の持つ情動価値の生成および経験依存的な情動価値の変容を、可塑性メカニズムという視点から回路から行動まで一貫して明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

近年、扁桃体が負情動のみならず報酬など正の情動にも関与すること、正・負の情動には異なる細胞種が関与することが、また橋にある腕傍核が味覚や内臓感覚など異なる刺激により活動すること、腕傍核の亜核ごとに固有の遺伝子を発現すること、などが相次いで報告された。そこでまずマウスを用いて、正・負の味覚情動に関与する脳内神経核を網羅的に同定し、さらに経験依存的な味覚情動の変容に伴う可塑性を担う脳領域の絞り込みを行った。また、情動と摂食行動の相互作用における腕傍核の役割を明らかにするため、腕傍核投射先の全脳マッピングを行い、複数の脳領域を同定し

た。これらの投射先および細胞種特異的操作手法を確立し、経路ごとのシナプス伝達特性と可塑性および行動レベルでの生理的意義の解析を行った。

#### 4. 研究成果

経験依存的な味覚情動の可塑性を行動レベルで明らかにするために、マウス2ボトルテストを用いて離乳直後からの養育環境によるうま味嗜好性の有意な増大および苦味忌避性の有意な減弱を見出した。また免疫組織学的手法により、味覚刺激による孤束核、腕傍核、扁桃核、側坐核、大脳皮質などの味覚関連脳領域における活動とその中の細胞種の絞り込みを行った。さらにカルシウムイメージングにより、扁桃核における細胞種特異的な忌避および誘引信号のプロファイルを進めた。これらの知見から、摂食行動と味覚情動の連関およびその脳領域特異性、さらに細胞種依存的な可塑性メカニズムを明らかにすることができた。

また、多様な忌避信号が入力し警告信号のハブとして機能することが知られる腕傍核 (Palmiter, *Trends Neurosci*, 2018) の投射先を網羅的に解析するための全脳マッピングを行い、複数の脳領域を同定した。これらの投射先および細胞種特異的操作手法を確立し、経路ごとのシナプス伝達特性と可塑性および行動レベルでの生理的意義の解析を行った。腕傍核から扁桃核への投射経路がリアルタイムで忌避信号として機能することを、光遺伝学的手法と独自に開発したY字型迷路とを組み合わせることで明らかにした。さらに、腕傍核から視床下部垂核への投射経路を新たに見出した。腕傍核から視床下部垂核への経路特異的な光操作により、忌避行動の亢進および摂食行動の抑制が誘導された。さらに視床下部垂核には摂食に関与する神経ペプチドが高発現しており、細胞種特異的な光遺伝学および薬理遺伝学的手法により顕著な摂食行動を操作することにも成功した。今後はこれらの摂食—味覚情動連関に関与する知見を発展させ、その分子メカニズムを明らかにするとともに、ストレス疾患モデル動物における摂食—情動連関の破綻とその神経回路制御メカニズムに迫ることを目指す。さらに、細胞種特異的に代謝制御を操作介入するための実験系を構築する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ito Mariko, Nagase Masashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Kato Fusao, Watabe Ayako M.	4. 巻 14
2. 論文標題 The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13041-021-00807-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Shun, Nagase Masashi, Yoshizawa Tomohiko, Hagiwara Akari, Isomura Yoshikazu, Watabe Ayako M., Ohtsuka Toshihisa	4. 巻 4
2. 論文標題 An engineered channelrhodopsin optimized for axon terminal activation and circuit mapping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 461
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-01977-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Saori, Watabe Ayako M., Shimada Yohta, Higuchi Takashi, Kobayashi Hiroshi, Fukuda Takahiro, Kato Fusao, Ida Hiroyuki, Ohashi Toya	4. 巻 130
2. 論文標題 Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 262-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgme.2020.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kensuke Matsumura, Kaoru Seiriki, Shota Okada, Masashi Nagase, (28名), Ayako M. Watabe, Hideyuki Okano, Kazuhiro Takuma, Ryota Hashimoto, Hitoshi Hashimoto, Takanobu Nakazawa.	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 859-859
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-14697-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松村颯大、森島美絵子、遠山卓、渡部文子
2. 発表標題 Distinct subtypes of the mouse lateral amygdala neurons in the fear memory formation
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 渡部文子
2. 発表標題 情動価値の獲得と更新を支える動的システムの部分と全体 (Synaptic mechanisms underlying aversive valence modulation and memory update)
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 渡部文子
2. 発表標題 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズム
3. 学会等名 第20回日本生理学会若手の会 サマースクール (ウインタースクール) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永嶋宇、永瀬将志、三上香織、遠山卓、森島美絵子、渡部文子
2. 発表標題 腕傍核-視床下部経路による嫌悪学習と摂食行動の制御
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 情動記憶の形成を支える神経回路メカニズム
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsumura K, Seiriki K, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Yamamoto K, Kitagawa K, Baba M, Kasai A, Ago Y, Takano AH, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Yamaguchi S, Tamura M, Wakana s, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T.
2. 発表標題 ASD-associated de novo POGZ mutations disrupt cortical development.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村憲佑, 勢力薫, 永瀬将志, 綾部信哉, 山田郁子, 古瀬民生, 山本果奈, 北川航平, 猪口徳一, 佐藤真, 山口瞬, 田村勝, 若菜茂晴, 吉木淳, 渡部文子, 岡野栄之, 田熊一敬, 橋本亮太, 橋本均, 中澤敬信.
2. 発表標題 ASD-related de novo POGZ mutations disrupt cortical neuronal differentiation.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019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
---------	---------