

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19749

研究課題名（和文）食がもたらす喜びと行動を評価する解析システムの開発と脳内機序の解明

研究課題名（英文）Development of new behavioral systems for investigating the mechanism of pleasure in food eating

研究代表者

溝口 博之（Mizoguchi, Hiroyuki）

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70402568

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、食報酬に対する快・喜びと食行動を評価する新規システムの確立と喜びや食行動に関わる脳内神経回路の解明を目指した。研究期間において、超音波発声装置を導入し、報酬獲得時の超音波発声を抽出することができた。また、バイオセンサーを用いることで、食行動時、脳内における神経活動を測定できることを確認した。しかし、残念ながら表情解析の安定した測定の確立まで至っておらず、頭部固定による食行動測定装置の準備を進めた。さらに、報酬獲得時にオレキシン遊離反応が大きく変化することを見つけた。コントロール動物でも多少の反応があるため、その原因の追究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2年という研究期間において、報酬獲得時の超音波発声を抽出することができた。また、バイオセンサーにより、報酬獲得時の神経伝達物質やペプチド遊離反応をリアルタイムに測定できることに成功し、超音波測定と脳内神経活動との同期に成功した。残念ながら、表情解析との同期までは至っていないが、少なくとも、食がもたらす喜びや行動を評価することが可能であり、リアルタイムな変化を抽出することに成功したことは、学術的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to establish a new system for evaluating pleasure in response to food rewards and eating behavior, and to investigate the neural circuits in the brain related to pleasure and eating behavior. We were able to extract the ultrasonic vocalizations made when receiving rewards using ultrasonic vocalization device. We also confirmed that neural activity in the brain can be measured using biosensors. Unfortunately, we have not yet established a stable method for facial expression analysis, so we will proceed with the preparation of a head-fixed eating behavior measurement device. Furthermore, we found that the orexin release changes significantly during reward acquisition. Since some reactions were observed even in control animals, it will be necessary to investigate the cause.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：食行動 喜び 神経回路

1. 研究開始当初の背景

「食べる・食事」は生きていくための営みであり、さらに食事を通して他者と時間を過ごすことで人間関係を構築するための手段（会話の助け）としても利用されてきた。しかし、飽食という現代社会とコロナ禍を生きる私たちは、「食べる」から「食べさせられている」という状況に陥り、食がもたらす喜びや心身の健康維持をさほど考慮しない状況で食事を営んでいる。それゆえ、今一度食行動の意味合いに焦点を当て、食がもたらす喜びはどのように生まれ食の選択や食を求める行動（食行動）が導かれるのか、食行動の理解を進め、経験と良識を増やすことで食のウェルネス（生きる力）を追及することが重要である。

視床下部に起始核をもつオレキシン神経系は、摂食・エネルギー代謝、睡眠・覚醒といった複数の生理機能を同時に制御する multi-tasking 神経であり、本能行動や情動行動の制御に関わることが報告されている (Sakurai, Nat Rev Neurosci, 2014; Chieffi et al., Front Physiol, 2017)。その機能に障害がおこると肥満症、バーンアウト症状、睡眠障害といった疾病や症状が現れることから (Thompson et al., Front Neurosci., 2014; Nixon et al., Ageing Res Rev., 2015)、オレキシン神経はヒトが“ウェルネス”な生活を歩むための生命現象を説明できる分子標的となりえる可能性が高い。本研究では、世界で当ラボにしかない orexin-Cre ラットを用いて、食報酬に対する快・喜びと食行動を評価する新規システムの確立とオレキシン神経の新たな機能的役割を見つける。

2. 研究の目的

本研究では、食報酬に対する快・喜びと食行動を評価する新規システムの確立と喜びや食行動に関わる脳内神経回路の解明を目指した。

3. 研究の方法

1. 発声による快情動測定：ラットの場合、チョコレートを与えると快情動と関連した 50kHz帯の超音波発声が増加する。超音波発声測定装置を用いてラットにチョコレートを与えたときの音声を測定した。
2. バイオセンサーによる喜びの定量化：ペプチドバイオセンサーを用いて、ドーパミンやオレキシン遊離を測定した。
3. 情動脱力発作による快情動測定：Orexin-Creラットの視床下部にAAV-DTA（ジフテリア毒素）を感染させ、オレキシン神経を脱落させる。このラットにチョコレートをあたえると情動脱力発作が惹起されるので、この時の発声を測定した。
4. 快情動測定：喜びの仕草を検知するため報酬獲得時の表情をデジタル録画した。
5. 報酬獲得時の脳内イメージング：Progressive ratio試験（報酬への渴望、動機づけ）のオレキシン遊離を無線ファイバーフォトメトリーにより測定した。

4. 研究成果

普通の餌よりもチョコレートを食べた時、より多くの超音波発声を確認できた。さらに

その超音波発声はチョコレートの量にも拠る可能性があることが分かった。バイオセンサーを用いることで、脳内における神経活動を測定できることを確認できた。オレキシン神経を脱落させると、超音波発声の回数が減った。これら超音波発声には個体差がある可能性が示唆されたことから、例数追加が必要である。一方、安定した表情解析にむけ、報酬であるチョコレートを変更したこともあり、残念ながら食行動時の表情の有意な違いを数値化することができなかった。そこで、表情解析のバラつきを防止するために、頭部固定による食行動測定装置の準備を進めた。さらに、オレキシンセンサーを特定の脳領域に発現させ、オペラント条件づけ課題における報酬獲得時のオレキシン遊離について検討した。その結果、報酬獲得時にオレキシン遊離反応が大きく変化した。コントロール動物でも多少の反応があるため、その原因の追究が必要である。

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 2件）

1. 著者名 Takase Saeko, Liao Jingzhu, Liu Yue, Tanaka Rinako, Miyagawa Yasuhiro, Sawahata Masahito, Sobue Akira, Mizoguchi Hiroyuki, Nagai Taku, Kaibuchi Kozo, Ozaki Norio, Yamada Kiyofumi	4. 巻 931
2. 論文標題 Antipsychotic-like effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in a pharmacologic animal model of schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175207 ~ 175207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2022.175207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Rinako, Liao Jingzhu, Hada Kazuhiro, Mori Daisuke, Nagai Taku, Matsuzaki Tetsuo, Nabeshima Toshitaka, Kaibuchi Kozo, Ozaki Norio, Mizoguchi Hiroyuki, Yamada Kiyofumi	4. 巻 187
2. 論文標題 Inhibition of Rho-kinase ameliorates decreased spine density in the medial prefrontal cortex and methamphetamine-induced cognitive dysfunction in mice carrying schizophrenia-associated mutations of the Arhgap10 gene	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 106589 ~ 106589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phrs.2022.106589	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 Liao Jingzhu, Dong Geyao, Zhu Wenjun, Wulaer Bolati, Mizoguchi Hiroyuki, Sawahata Masahito, Liu Yue, Kaibuchi Kozo, Ozaki Norio, Nabeshima Toshitaka, Nagai Taku, Yamada Kiyofumi	4. 巻 194
2. 論文標題 Rho kinase inhibitors ameliorate cognitive impairment in a male mouse model of methamphetamine-induced schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 106838 ~ 106838
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phrs.2023.106838	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 Matsumura Yuka, Kawarada Yuki, Matsuo Momo, Yokota Kenji, Mizoguchi Hiroyuki, Akiyama Masashi, Yamada Kiyofumi	4. 巻 46
2. 論文標題 Retrospective Analysis of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Melanoma Who Received Ipilimumab Monotherapy or Ipilimumab in Combination with Nivolumab in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 427 ~ 431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yue Liu, Hiroyuki Mizoguchi, Akira Sobue, Koji Yamanaka, Kiyofumi Yamada.
2. 発表標題 Changes in expression of interferon-induced transmembrane protein-3 (IFITM3) in the brain of animal model mice of Alzheimer's diseases.
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会・第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口博之、山中章弘、山田清文
2. 発表標題 意欲、衝動とオレキシン神経
3. 学会等名 BPCNP/PP 4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝口博之
2. 発表標題 依存症の発症機序と精神薬理
3. 学会等名 BPCNP/PP 4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Mizoguchi, Yutao Dong, Akihiro Yamanaka, Kiyofumi Yamada.
2. 発表標題 Functional roles of orexin neurons in reward-based motivational behavior in rats.
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yutao Dong, Hiroyuki Mizoguchi, Akihiro Yamanaka, Kiyofumi Yamada
2. 発表標題 Orexin neurons mediates motivation under reward-based motivative behavior
3. 学会等名 第144回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yue Liu, Hiroyuki Mizoguchi, Akira Sobue, Naruhiko Sahara, Koji Yamanaka, Kiyofumi Yamada
2. 発表標題 Abnormal behavior and glial responses in an animal model of tau pathology
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中里奈子、朱 文俊、森 大輔、毛利彰宏、永井 拓、鍋島俊隆、貝淵弘三、橘 大輝、小林洋平、尾崎紀夫、溝口博之、山田清文
2. 発表標題 Rho-kinase 2選択的阻害剤は日本人統合失調症患者で見つかったArhgap10 遺伝子バリエントを有するマウスの内側前頭前皮質のスパイン密度低下を改善する
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023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
---------	---------