

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26890011

研究課題名(和文)快情動による摂食誘導機構の解明

研究課題名(英文)Intake induction by hedonic affect

研究代表者

田中 大介(Tanaka, Daisuke)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：90456921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：水溶液の摂取により誘導される情動の種類は、「味覚反応テスト」により測定可能である。味覚反応が表出している際に活動した神経細胞を同定するために、味覚反応テスト後に固定した脳内でc-fosを発現する細胞を終脳腹側で同定した。結果、快情動を誘導するサッカリン水溶液よりも不快情動誘導するキニーネ水溶液を摂取させた場合に、より多くの神経細胞でc-fosが発現することが明らかになった。キニーネ水溶液では摂取の動機が著しく減少することから、これら細胞の活動は、快情動の抑制や不快情動の発生、摂取の動機の減少、またはそれらの組み合わせに関わっている可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The positive and negative affects are reflected in behavioral "liking" and "disgust" taste reactions, respectively. The neural activities of individual neurons in the ventral telencephalon responding different taste stimuli are poorly understood. We performed taste reactivity test using different taste stimuli and analyzed the expression of c-fos, a molecular marker representing activated neurons, in the ventral telencephalon. Unexpectedly, the ratio of c-fos-positive cells to total cells was significantly higher in the ventral telencephalon with bitter taste stimuli that induces "disgust" reactions, compared to water control. These findings indicated that some population of neurons in the ventral telencephalon were excited by bitter taste stimuli and may encode "disgust" reactions. Identification and characterization of neurons underlying "disgust" reactions would be the first step to understand the neural mechanism of negative affect.

研究分野：神経科学

キーワード：情動 感情 味覚 c-fos 終脳 神経活動

1. 研究開始当初の背景

現在、60億人の世界人口のうち、25%が過体重で8%以上が肥満であるといわれており、今後それらの割合はさらに増加していくと考えられている。そしてそれに伴うと考えられる心疾患や糖尿病等の生活習慣病の増加もすでに顕著であり、現在の急激な医療費増大の一因になっている。過体重や肥満の主な原因は必要以上のカロリー摂取にあると考えられることより、どのような原因により多くの人が必要以上のカロリーを摂取してしまうのかを理解することは、肥満人口を減らし、生活習慣病を予防する上で最も重要であると考えられる。

多くの人が必要以上のカロリーを摂取してしまう主な原因は、摂食に伴って生じる快情動にあると考えられる。摂食に伴い快情動を得た人には、その快情動を得るために再び摂食するというポジティブフィードバックが働く結果として、最終的に必要以上のカロリーを摂取してしまっていると考えられる。この快情動の作用は非常に強力で、「おいしさ」をそのままに「低カロリー」や「カロリーゼロ」を謳った商品が市場に多数出回っていることから、多くの人々がカロリー摂取を意図的に抑えながら、それでもなんとかして摂食に伴う快情動を継続して得たいと感じていることがよく分かる。

ではそもそもどのような神経メカニズムによって、摂食に伴う「おいしさ」の快情動により摂食が引き起こされるのか。これまで一般的に「快情動とそれにより引き起こされる行動」は中脳ドーパミンシグナルにより説明されると考えられてきたが、近年の研究から、中脳ドーパミンシグナルは実は快情動そのものには直接関与しておらず、動因(モチベーション、動機)の引き手として働いているのではないかと考えられるようになってきた(Flagel et al., 2011; Smith et al.,

2011; Saunders and Robinson, 2012)。従って快情動により引き起こされる摂食の一連の神経メカニズムを理解するためには、中脳ドーパミンシグナル以外のシグナル伝達も考慮する必要がある。まず考慮すべき点は、一連の流れの最初のステップである快情動そのものと深い関係にある神経メカニズムである。これを実験的に同定するためには、まず、摂食に伴う快情動の客観的な測定が重要である。過去の知見より、摂食に伴う甘味の快情動の強度は、Berridgeらにより開発された「味覚反応テスト」により客観的かつ定量的に測定可能であると考えられている(for review, see Berridge, 2000)(詳細は下記「研究計画・方法」参照)。この方法を用いた過去の知見より、空腹や満腹といった生理学的状態(Cabanac and LaFrance, 1990; 1991; Berridge, 1991)や、古典的条件づけ(Delamater et al., 1986; Breslin et al., 1990; 1992)により、甘味の快情動の強度が変化することが分かっているが、これらの研究では砂糖水の摂取量や神経活動は測定されていない。従ってこれまでのところ、生理学的状態の変化や古典的条件付けによる甘味の快情動の強度の変化に伴い、砂糖水の摂取量や神経活動がどのように変化するのは明らかになっていない。

一方、大変重要な知見として、 μ -オピオイドアゴニストの側坐核の殻または腹側淡蒼球への局所注入により、甘味の快情動が増強され、エサの摂取量が増加し、それぞれ腹側淡蒼球または側坐核の殻で神経活動が増加することが明らかになっている(Pecina and Berridge, 2005; Smith and Berridge, 2005)。さらに同様の薬理学的操作の研究により、側坐核の殻と腹側淡蒼球の間には少なくとも部分的に異なる細胞により構成される2種類のポジティブループがあり、ひとつは快情動そのものと、もうひとつは摂食の動機と深い関係があることが提案されている(Smith

and Berridge, 2007)。これらの知見より「快情動は、側坐核の殻および腹側淡蒼球の特定の神経細胞群の活動を介して、摂食量に影響を及ぼしている」可能性が考えられるが、この仮説はこれまでのところ直接的には検証されていない。またこの仮説は、上記のとおり、特定の脳領域に特定のアゴニストを注入することで快情動を変化させ、その影響を評価するという、大変重要ではあるがやや人工的な操作による知見をベースにしており、上記のような生理学的状態の変化や古典的条件付けによる快情動の変化といった、より自然な快情動の操作下においても同様に成立するかは明らかでない。また、上記仮説の根拠としている知見は全てラットにおける知見であるが、将来上記仮説の直接的機能的検証には遺伝学の適用が容易なマウスを用いる必要があると考えている。そこでマウスでの機能的検証を始める前に、マウスにおいてもおおよそ上記ラットでの知見が成立することを確かめておいた方が良いと考えている。

2．研究の目的

摂食に伴う「おいしい」という快情動により摂食が誘導される神経メカニズムに関しては不明な点が多い。申請者は、これまで多くの研究者により蓄積されてきた知見から「快情動は、側坐核の Shell (殻)および腹側淡蒼球の特定の神経細胞群の活動を介して、摂食量に影響を及ぼす」のではないかという仮説を立てた。そこで本研究においては、その検証の第一段階として「快情動の強度」と「側坐核の殻および腹側淡蒼球の特定の神経細胞群の活動レベル」、「摂食量」の3点に正の相関があるのかどうかを検証したい。この検証により上記仮説の妥当性が評価でき、またこれまでの多くの知見を新たな視点から統合的に解釈することが可能になると期待される。

3．研究の方法

ラットでの過去の知見をもとに、まずマウスにおいて快情動の強度を変化させるための、比較的自然な操作条件を決める。そのために、快情動が増強されると期待される「空腹状態」と、減弱されると期待される「負の強化子との古典的条件づけ」の両方を試す。快情動の強度の定量的計測には上記「味覚反応テスト」を用いる。これら両方もしくはいずれかの条件で期待通りの変化が検出されたら、その条件下での砂糖水の摂取量を計測する。その後脳を固定し、側坐核の殻および腹側淡蒼球において特定のサブタイプマーカーを発現している神経細胞群における、c-Fos の発現割合および強度を計測する。最終的に「快情動の強度」と「側坐核の殻および腹側淡蒼球の特定の神経細胞群の活動レベル」、「摂食量」の3点に、正の相関関係があるかどうかを解析する。

4．研究成果

快情動自体はサッカリン水溶液を摂取させることで誘導した。研究計画では砂糖水を使用する予定であったが、砂糖水にはカロリーがあるため体内のエネルギーレベルを制御する恒常性維持機構への影響がある。一方、サッカリン水溶液は砂糖水と同等の甘さにより快情動反応が出るが、カロリーがないため恒常性維持機構への影響はなく、より情動反応に関与する神経細胞を同定し易いと判断されたため、本研究ではサッカリン水溶液を用いることにした。サッカリン水溶液の摂取により誘導される快情動の強度は、「味覚反応テスト」により定量的に測定することを試みた。この測定方法を本研究に適用するために、まずマウスの口腔にカテーテルを装着する手術を施した。約1週間後に、マウスを透明なアクリル容器に入れ、口周辺の動きを底面から動画撮影しながら、口腔に装着した

カテーテルを介して1分間に0.5mLのサッカリン水溶液をマウス口腔に注入した。撮影されたマウスの反応を、過去の報告と同様に数値化し、快情動の強度とした。結果、過去の知見と同様の結果を再現性よく示す味覚反応テストの実験系を確立することが出来た。

また、実験を進めるうちに、サッカリン水溶液を摂取させた時に反応する神経細胞を同定しても、その細胞が快情動をコードしているのか、情動一般の強度をコードしているのかの区別をすることが出来ないことに気付いた。そこで途中から、快情動を誘導するサッカリン水溶液と同様に情動を誘導するが、逆の不快情動を誘導するキニーネ水溶液をコントロールとして平行してテストすることにした。このような条件下で、サッカリン水溶液には反応するがキニーネ水溶液には反応しない細胞、またはその逆を同定することで、それぞれ快情動または不快情動に関わる細胞を同定することができるようになる。それぞれの水溶液の摂取により誘導される情動の種類および強度は、予定通り「味覚反応テスト」により定量的に測定した。さらに、味覚反応が表出している際に活動した神経細胞を同定するために、味覚反応テスト後に固定した脳内で最初期遺伝子のひとつである *c-fos* を発現する細胞を同定した。

結果、意外なことに、これまで快情動と深く関わっていると思われていた側坐核の殻や腹側淡蒼球では、快情動を誘導するサッカリン水溶液よりも不快情動誘導するキニーネ水溶液を摂取させた場合に、より多くの神経細胞で *c-fos* が発現することが明らかになった。さらに他の脳領域も合わせて解析したところ、これまで味覚刺激により誘導される情動との関係の知られていない、拡張扁桃体の特定の核で、不快情動誘導するキニーネ水溶液の摂取で特異的に *c-fos* を発現する細胞集団を同定することが出来た。キニーネ水溶液では摂取の動機が著しく減少することか

ら、これら細胞の活動は、快情動の抑制や不快情動の発生、摂取の動機の減少、またはそれらの組み合わせに関わっている可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 大介 (TANAKA, Daisuke)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教
研究者番号：90456921

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：