

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05624

研究課題名(和文) 神経活動の人工制御システムを用いた空腹・満腹中枢神経を介した味覚制御機構の解明

研究課題名(英文) Understanding hypothalamic mechanisms in taste modulation with chemogenetic and optogenetic approaches

研究代表者

中島 健一郎 (Nakajima, Ken-ichiro)

生理学研究所・生体機能調節研究領域・准教授

研究者番号：70554492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,700,000円

研究成果の概要(和文)：食物は栄養成分に加え、味や匂いなどの感覚成分を有する。味覚はこれらの成分の価値の判断基準として機能する。糖や脂質は好ましい味を呈し多く摂取されるのに対し、腐敗物や毒物はしばしば酸味や苦味を呈し忌避される。一方、この基準は一定でなく、例えば、満腹や空腹の場合、味の感じ方や食嗜好性が変化する。しかし、その原因は不明である。

そこで、本研究ではマウスを用い、視床下部摂食中枢神経の活動をコントロールし、いわば人為的に空腹状態を再現することで、味覚感受性の制御機構を解析した。その結果、空腹に伴い甘味感受性が高まるのに対し、苦味感受性が低下した。視床下部が空腹に伴う味覚の調節を担うことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Food is consisted of both nutrient factors and sensory factors such as taste and smell. Gustatory system plays a critical role in setting a standard to evaluate food quality. By contrast, it is known that this standard is not constant and can change depending on physiological status such as hunger. The mechanism behind this phenomenon, however, remains unclear. To address this issue, here we manipulate hypothalamic orexigenic neurons to set artificial hunger condition in the mouse brain to analyze the mechanistic insight of hunger-induced taste modification. As a result, the activation of the orexigenic hypothalamic neurons lead to increase in sweet taste sensitivities and to decrease in aversive taste sensitivities, respectively. We revealed that novel role of hypothalamic neurons in taste modulation under hunger.

研究分野：味覚科学、神経科学、食品科学

キーワード：味覚 視床下部 光遺伝学 化学遺伝学

### 1. 研究開始当初の背景

食物は糖・タンパク質・脂質などの栄養素を有するだけでなく、味や匂いなどの感覚成分を有する。ヒトを含め動物は、これらを感知し、その価値を評価することで、自身の状態や環境に応じて最適な食行動をとると考えられている。

このプロセスのうち、特に味覚は食物の価値の判断基準を決定づける。糖質、アミノ酸、脂質など基本的に高栄養価であり好ましい味を呈し、多く摂取される。これに対し、腐敗物や毒物はしばしば強い酸味や苦味を呈し、有害であり忌避される。

一方、この基準は常に一定でないことが知られている。例えば、満腹・空腹といった生理状態の違いに応じて、味の感じ方や食物嗜好性・選択性が変化する。しかし、その原因は不明であった。

### 2. 研究の目的

そこで、本研究では特に、空腹に伴う味覚感受性の変化を定量的に測定し、これを産み出す脳内神経メカニズムの解明を目的とした。

### 3. 研究の方法

C57BL6/J マウス(B6 マウス)は日本クレア株式会社より購入したものを使用した。また、AgRP-ires-Cre ノックインマウス(AgRP-Cre マウス)は The Jackson Laboratory から購入したものを繁殖して使用した。Cre リコンビナーゼ依存的にチャンネルロドプシン2を発現できるアデノ随伴ウイルス(AAV-FLEX-ChR2-tdTomato)は The Penn Vector Core (University of Pennsylvania) より購入したものを使用した。

マウスにおける味覚感受性は brief access taste test と呼ばれる方法を用い、様々な濃度の味溶液を 10 秒間の間にマウスがなめる回数(リック数)を定量することで評価した。味溶液としてはスクロース(甘味)、デナトニウム(苦味)、クエン酸(酸味)を用いた。行動試験に使用したマウスは味溶液へのアクセス方法を 3-4 日間(1日当たり 30分)トレーニングして学習させた後に brief access taste test を実施した。

### 4. 研究成果

空腹が味覚感受性に及ぼす影響を検証す

るため、通常状態と1晩絶食後の両方の条件において B6 マウスを用いて brief access taste test を実施した。その結果、空腹に伴って低濃度の甘味溶液でもリック回数が高まることが明らかになり、甘味に対する感受

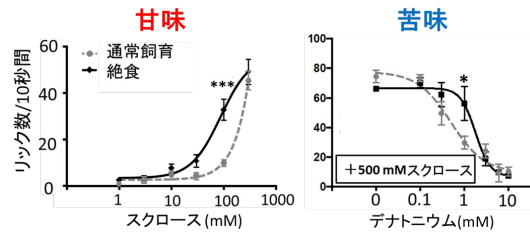


図1 空腹が味覚感受性に及ぼす影響

性が亢進することが判明した。一方、苦味溶液の場合は空腹時には通常時に比べて苦い溶液でもリック回数が多いままであることから、感受性が鈍化することが明らかになった(図1)。

また、忌避性物質として苦味だけでなく酸味物質(クエン酸)を用いて同様の試験を行ったところ、酸味に対する感受性も絶食によって鈍化した。

視床下部弓状核に局在するアグーチ関連ペプチド産生神経(AgRP神経)は、絶食時に脳内で最初に興奮し、脳の様々な部位に投射することで摂食亢進に必要な神経ネットワークの活動を引き起こす。そこで、次にAgRP神経を起点とした神経ネットワークの活性化が空腹に伴う味覚感受性の変化を引き起こすのかどうかを検証した。

このため、光応答性のイオンチャンネルであるChR2をCreリコンビナーゼ依存的に発現する組換えアデノ随伴ウイルスをAgRP-Creマウスの視床下部に脳定位固定装置を用いて微量注入し、AgRP神経特異的にChR2を発現するマウスを作出した。

このマウスのAgRP神経のすぐ真上にファイバーを挿入し、頭蓋骨に固定させた。2週間の回復期間を経て、このファイバーをレーザー光源と接続して、光照射することでAgRP神経を活性化させた。その結果、光刺激を行うとマウスは速やかに摂食行動をとる様子が観察された。

そこで、このマウスにおいて光刺激を行った場合とそうでない場合とで、brief access taste test を実施した。その結果、図2のように光刺激すると甘味に対する感度が高まる一方、苦味に対する感度が低下した。また、

酸味に対する感受性も光刺激時には低下した。重要な事に、この変化は生理的に空腹な場合(図1)で見られたものに良く似ていた。また、チャンネルロドプシン2のかわりに、デザイナー受容体 DREADD を AgRP-Cre マウスに導入し、この神経を人工的に活性化させた後、味覚感受性を評価した場合にも同様の変化が観察できた。

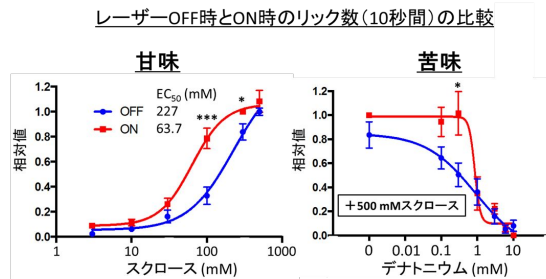


図2 Brief access taste testによるAgRP神経特異的にチャンネルロドプシン2を発現するマウスの味覚感受性の評価

このことから、空腹時には AgRP 神経を起点とした神経ネットワークが活性化することで味覚感受性が調節されることが明らかになった。

また、チャンネルロドプシン 2 を発現する AgRP 神経が脳内の複数の部位に連絡することから、各神経末端を光刺激して摂食行動を検証した。その結果、AgRP 神経の多数ある投射先のうち、複数の部位が摂食亢進を誘導することが明らかになった。一方、その中の一部経路のみが味覚感受性の調節に関わる可能性が示唆された。

また、光刺激実験で探索した部位の神経活動を DREADD 受容体により調節すると、予備的な結果ではあるが、空腹に伴う味覚感受性の変化がほぼ生じなくなることが明らかになった。

これまでに海外グループの報告から、AgRP 神経を起点とした摂食調節ネットワークの機能解析はさかんになされている。しかし、味覚の制御という視点からの研究はなされておらず、本研究で得られた成果は、摂食が味覚と栄養の両方の成分の感知および評価からなることを考えると、有用な知見である。

肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームの場合は AgRP 神経の活動が正常時と比べて常に高い活動レベルを維持する傾向にあることが知られている。また、肥満症の人は味覚嗜好性が変化すると報告もある。今後は、このような慢性的な視床下部の活動の変化が味や栄養の受容(感受性)に及ぼす

影響を解明していくことが課題といえる。

## 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3件)全て査読有

1: Ishimaru Y, Kozuka C, Nakajima K, and Sasaki T

“Expanding frontiers in weight-control research explored by young investigators.” *J. Physiol. Sci.* 67, 83-95 (2017) DOI: 10.1007/s12576-016-0495-7

2: Nakajima K<sup>\*</sup>, Cui Z<sup>\*</sup>, Li C, Meister J, Cui Y, Fu Ou, Smith SA, Jain S, Lowell BB, Krashes MJ, and Wess J “Gs-coupled GPCR signalling in AgRP neurons triggers sustained increase in food intake” *Nat. Commun.* 7, 10268 (2016) DOI: 10.1038/ncomms10268 (\*K.N. and Z.C. contributed equally)

3: Koizumi T, Terada T, Nakajima K, Kojima M, Koshiba S, Matsumura Y, Kaneda K, Asakura T, Shimizu-Ibuka A, Abe K, Misaka T. Identification of key neoculin residues responsible for the binding and activation of the sweet taste receptor. *Sci. Rep.* 5, 12947. (2015) DOI: 10.1038/srep12947.

[学会発表](計14件)

1: 傅 欧、岩井 優、三坂 巧、中島 健一朗  
「空腹による味覚感受性変化を制御する外側視床下部神経の解析」日本農芸化学会大会 (2018年)

2: 岩井 優、傅 欧、三坂 巧、中島 健一朗  
「栄養状態が橋結合腕傍核の味覚応答神経に与える影響の検証」日本農芸化学会大会 (2018年)

3: 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調節の解析」日本農芸化学会大会 (2018年)

4: 中島 健一朗、傅 欧、岩井 優、三坂 巧  
「視床下部による味覚の制御 絶食に伴う  
感覚の変化」第 32 回日本糖尿病・肥満動物  
学会年次学術集会 (2018 年)

5: 中島 健一朗、傅 欧、成川 真隆、岩井 優、  
三坂 巧 「視床下部摂食中枢神経による味覚  
感受性の制御」ConBio2017 公募ワークショ  
ップ:「食欲・食嗜好の分子・神経基盤」(2017  
年)

6: 中島 健一朗、傅 欧、岩井 優、三坂 巧  
「空腹による味覚感受性の変化を誘導する  
脳部位の探索」第 38 回日本肥満学会シンポ  
ジウム「食嗜好性を制御する脳内分子機構と  
その破綻: 肥満症の病態解明を目指す新機  
軸」(2017 年)

7: 中島 健一朗  
「脳内で摂食を制御する仕組み」  
第 71 回日本栄養・食糧学会大会第 3 回ヒト  
エネルギー代謝研究若手の会 (2017 年)

8: Nakajima K, Fu O, Iwai Yuu, and Misaka  
Takumi “Hypothalamic Regulation of  
Hunger-Induced Changes in Taste  
Sensitivities” 第 94 回日本生理学会シンポ  
ジウム「食嗜好の分子神経基盤」(2017 年)

9: 傅 欧、岩井 優、三坂 巧、中島 健一朗  
「AgRP 神経回路の活動が味嗜好性に与える  
影響の解析」日本農芸化学学会大会 (2017 年)

10: 岩井 優、傅 欧、三坂 巧、中島 健一朗  
「橋結合腕傍核の味覚伝達経路の解析」  
日本農芸化学学会大会 (2017 年)

11: Fu O, Narukawa M, Misaka T, and  
Nakajima K “Effects of AgRP  
neuron-derived neuropeptides on high-fat  
/ high-sugar diet selection in mice” 17th  
International Symposium on Olfaction and  
Taste (ISOT2016) (2016 年)

12: 傅 欧、岩井 優、成川 真隆、三坂 巧、  
中島 健一朗 「AgRP 神経の活動が味嗜好性に  
与える影響の解析」日本農芸化学学会大会  
(2016 年)

13: 岩井 優、傅 欧、三坂 巧、中島 健一朗  
「橋結合腕傍核における味神経の分子マー  
カーの発現解析」日本農芸化学学会大会 (2016  
年)

14: Nakajima K, Cui Z, Li C, Fu O, Krashes  
M, and Wess J “A Novel GPCR-Regulated  
Neuronal Signaling Pathway Triggers  
Sustained Orexigenic Effects” 第 93 回日  
本生理学会シンポジウム「若手研究者が切り  
開く体重調節研究のフロンティア」(2016 年)

〔図書〕(計 1 件)

1: 中島 健一朗  
「5 章 摂食行動の脳内情報処理」おいしさの  
科学的評価・測定法と応用展開  
監修 阿部 啓子、石丸 喜朗 シーエムシ 出  
版 42-53 (2016 年)

〔その他〕

プレスリリース: 東京大学大学院農学生命  
科学研究科 研究成果「脳内で長期間にわた  
って摂食量を高める仕組みの解明」(2016 年)  
[http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2016/  
20160113-1.html](http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2016/20160113-1.html)

ホームページ:  
<https://www.nips.ac.jp/endoclin/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

中島 健一朗 (NAKAJIMA, Ken-ichiro)  
生理学研究所・生体機能調節研究領域・准教  
授

研究者番号: 70554492

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

成川 真隆 (NARUKAWA, Masataka)

傅 欧 (FU, Ou)