

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02160

研究課題名(和文) 栄養・感覚・生体調節の食シグナルの統合・脳内認知機構の解析

研究課題名(英文) Neural integration of nutrients, sensory inputs, and health improve effects in foods

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：味覚は食物の価値の判断基準として重要な役割を担う。近年、末梢(舌)の味覚受容の理解は深まったものの、中枢の味覚伝達機構は未だ不明な点が多いままである。また、味の感じ方は一定ではなく空腹時に変化するが、その原因はわかっていなかった。そこで、本研究ではヒトと同じく味を識別できるマウスをモデルとして、脳内で味覚の伝達・調節を担う神経メカニズムを研究した。その結果、甘味とその美味しさを選択的に伝える神経細胞を発見した。また、視床下部摂食促進神経を起点として、空腹時に味覚を調節する神経ネットワークを見出した。これらの成果は美味しさの神経基盤の解明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

本研究では最新の神経科学の分子ツールとマウス行動実験を駆使することで、脳内の味覚伝達・調節の仕組みの一端を解明した。今後、これらを端緒として、これまで官能評価などにより記述的にしか評価できなかった「美味しさ」の神経基盤の実態解明が期待される。また、肥満や老化に伴う味覚の変化は過食や食欲不振を引き起こす可能性があるがその原因はわかっていない。このため、今回の成果はこのような疾患・体調不良時の摂食・味覚中枢の機能解明の上でも重要な知見であり、今後、「味覚と健康」の関係を解明していく上で役立つと思われる。

研究成果の概要(英文)：The gustatory system plays a critical role in sensing appetitive and aversive taste stimuli for evaluating food quality. While the peripheral gustatory system is well studied these days, the gustatory system in the brain is still unclear. Although taste preference is known to change depending on internal states such as hunger, a mechanistic insight remains unclear. In this study, we investigated neuronal mechanism that transduce or modulate the gustatory sensation using transgenic mice and recombinant adeno-associated virus based functional assays. We first succeeded in the identification of neuronal cells that specifically transduce sweet taste in the brain stem. We next found that hypothalamic neuronal network that regulate hunger-induced taste modification. These results will provide us the neural basis for pleasant taste.

研究分野：神経科学・食品科学

キーワード：味覚 視床下部 脳幹 オプトジェネティクス カルシウムイメージング

1. 研究開始当初の背景

食品は栄養・味覚・生体調節の3つの機能を併せ持つ。しかし、これまで各因子は独立に研究されてきたため、これらを統合しなければ分からない課題、例えば栄養状態や体調の変化により味の感じ方が変わる原因は未だに不明である。例えば、空腹のときの方がそうでない場合と比べ、食物を美味しく感じられるということは経験的には知られているもののそのメカニズムは不明である。

食品の3つの機能のうち味覚は、過去約20年間の研究により、基本5味(甘・旨・苦・酸・塩)に反応する味覚受容体が特定され、舌(末梢)における味覚受容機構の理解が深まりつつある。その一方、脳内で味覚を伝達・調節する仕組みについては未だに不明な点が多いままとなっていた。

2. 研究の目的

そこで、本研究ではヒトと同じく味を感じられるマウスをモデルとして、脳内で味覚の伝達・調節を担う神経メカニズムを解明するため、次の2つのテーマの解明を目標にした。第1のテーマはマウスの脳内で味を伝達する神経細胞を特定することである。もう1つのテーマは、味覚を調節するメカニズムとして、空腹時に食物を美味しく感じさせる仕組みの実態を視床下部の摂食中枢神経の働きに注目して調べることである。

3. 研究の方法

本研究では、神経活動を操作(活性化/抑制)あるいは測定するため、Creリコンビナーゼを特定の神経に選択的に発現する遺伝子改変マウスとCre依存的に外来遺伝子を発現する組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)を使用した。脳定位固定装置を用いてAAVを微量注入することで、Cre発現神経特異的に、化学遺伝学、オプトジェネティクス、in vivoカルシウムイメージングなどを行うための分子ツールを導入した。また、これらのマウスの味覚感受性をリック評価試験(10秒間の間に味溶液を舐める回数を計測し、その味に対する嗜好性を評価する方法)により実施し、味覚の伝達や調節に関わる神経の機能を検証した。

4. 研究成果

4-1: 甘味とそれに伴う心地良さ(美味しさ)を選択的に伝える神経の発見

ヒト同様、マウスにおいても味覚情報は舌 脳幹 視床 大脳皮質の順に脳後部から前部に向かって伝達される(図1)。そこで、その中の重要な中継点の1つである脳幹において味神経を探索した。その結果、橋結合腕傍核の一部に味覚に反応する神経が偏在しており、その部位の神経が転写因子 SatB2 を発現している可能性が示唆された(以降、SatB2 神経と記載する)。

そこで SatB2 が味神経の分子マーカーであると仮定し、この神経特異的にCreリコンビナーゼを発現する遺伝子改変マウス(SatB2-Cre マウス)の橋結合腕傍核に様々な分子ツールを搭載した AAV を脳定位固定装置を用いて微量注入し、この神経の味覚受容における役割を検証した。

はじめに、Cre依存的に神経を殺すことのできる AAV を SatB2-Cre マウスの橋結合腕傍核に導入することで、SatB2 神経を選択的に除去したマウスを作出し、その味覚感受性をリック評価試験により解析したところ、旨味・苦味・酸味・塩味など他の味の感受性は正常なのに対し、甘味感受性だけが大きく欠損していた。

そこで、AAV を用いて SatB2 神経に蛍光カルシウムセンサーである GCaMP6s を導入したマウスにおいて、味溶液摂取中の SatB2 神経の活動を頭蓋装着型微小顕微鏡による in vivoカルシウムイメージングで計測したところ、大部分の神経は甘味に反応し、他の味に対してはほとんど反応しないことがわかった。

次に、オプトジェネティクス(光応答性イオンチャネルである ChR2 を AAV により導入し、光ファイバーを通して光を照射することで神経を興奮させる方法)により、SatB2 神経を人工的に活性化させたところ、マウスは無味の純水でも、まるで甘味溶液のように好んで摂取するように

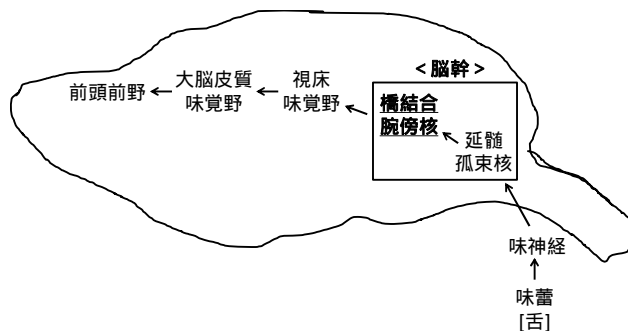


図1 マウス脳内で味覚情報を伝える経路

なった。

最後に、行動実験を行ったところ、マウスはこの神経が光刺激で人工的に活性化している状態を心地よいと感じていることが判明した。

以上より、図2に示すように、脳幹のSatB2神経は甘味の「味」としての情報に加えて、味わった際に生じる「心地よさ」(快情動)を伝える事が判明した(Fu et al., Cell Rep. 2019)。本研究により脳内の味覚伝達神経が初めて特定され、その活動測定により甘味の「美味しさ」を定量的に計測する新たな方法を構築できた。

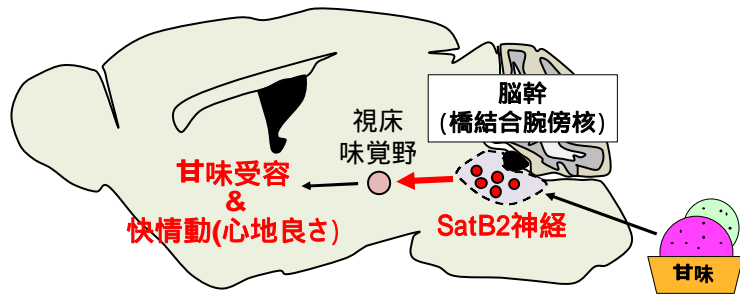


図2 甘味およびそれに伴う心地良さを選択的に伝える神経

4-2: 空腹の際に食物を普段より美味しく感じさせる神経ネットワークの発見

「空腹は最高のスパイス」という西洋の諺があるように、空腹時に食物を普段より美味しく感じる現象は古来より知られている。また、この現象はヒトに限らず、マウスやショウジョウバエなど異なる種で見られることが報告されていた。しかし、その原因はよくわかっていなかった。近年、私たちのグループを含む多くのグループの研究により、脳基底部の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)が空腹時に活性化することで食欲が生み出されることが明らかになった(Nakajima K et al. Nat. Commun. 2016)。また、この神経は様々な脳部位と接続(投射)しており、これらの部位の活動を制御することで摂食行動を誘導することが知られている。

そこで、本研究ではAgRP神経の活動が空腹時の味覚の変化に寄与するかどうかを検証した。はじめに、空腹状態のマウスの味覚をリック行動試験により評価したところ、甘味は通常時よりも嗜好するようになるのに対し、苦味や酸味など不快な味に対する感度が低下した。

次に、オプトジェネティクスによりAgRP神経を活性化させ、脳内を人工的に空腹状態にして味覚を評価したところ、空腹時と同様の味覚の変化が生じた。この変化は、AgRP神経の多くの投射先のうち、外側視床下部に投射するAgRP神経を活性化した場合にのみ生じた。

最後に、AgRP神経の投射先である外側視床下部の神経もAgRP神経同様、脳内の様々な部位に投射していることに注目し、DREADD法(人工薬剤依存的に神経活動を制御できるGPCR(Nakajima et al., Nat. Commun. 2016 および Rossi et al., Methods Mol. Biol. 2015などで開発・利用))を用いて各投射経路の活動を人工的に抑制して、その役割を調べた。その結果、不安中枢として知られる外側中隔核へ投射する神経を抑制すると、空腹時と同様に甘味嗜好性が高まったが、苦味に関しては変化がなかった。一方、嫌悪情報の応答部位である外側手綱核に投射する神経を抑制すると、苦味の感度は低下したが、甘味は変化がなかった。

以上より、図3のように空腹時の味覚の変化は視床下部弓状核AgRP神経を起点に好きな味と嫌いな味とで別経路を介して制御されることが示された(Fu et al., Nat. Commun. 2019)。AgRP神経を起点とした味覚調節システムは、飢餓が身近な野生環境において、糖など栄養価の高い食物を普段より好むように嗜好を変化させ、多少悪くなった食物でも妥協して食べられるようにはたらくと考えられる。また、現代のヒトにおいては空腹時に食物を美味しく感じる現象の神経基盤と言える。

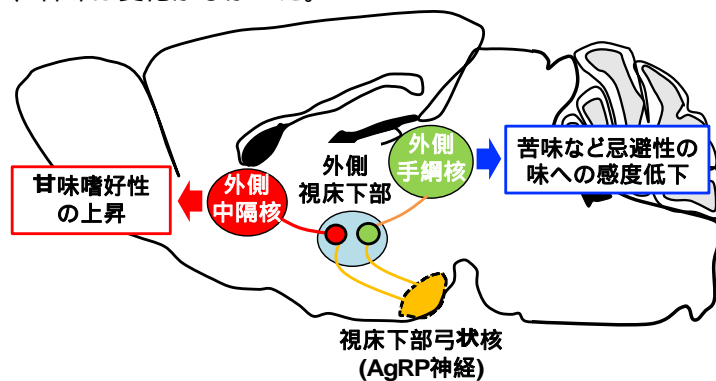


図3 空腹に伴い味覚を変化させる神経ネットワーク

本研究では神経科学の最新の分子ツールとマウス行動実験を駆使することで、脳内の味覚伝達・調節の仕組みの一端を解明した。今後、これらを端緒として、これまで官能評価などにより記述的にしか評価できなかった「美味しさ」の神経基盤の実態解明が期待される。また、例えば肥満に伴う味覚の変化は過食や食欲不振を引き起こす可能性が指摘されているがその原因はよくわかっていない。今回の成果はこのような疾患時の摂食・味覚中枢の機能解明の上でも重要な知見であり、今後、「味覚と健康」の関係をさらに解明していく上で役立つと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fu O, Iwai Y, Kondoh K, Misaka T, Minokoshi Y, and Nakajima K	4. 巻 27
2. 論文標題 SatB2-Expressing Neurons in the Parabrachial Nucleus Encode Sweet Taste	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1650-1656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.04.040	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 Fu O, Iwai Y, Narukawa M, Ishikawa WA, Ishii KK, Murata K, Yoshimura Y, Touhara K, Misaka T, Minokoshi Y, and Nakajima K	4. 巻 8
2. 論文標題 Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12478-x	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 中島 健一郎	4. 巻 56
2. 論文標題 「摂食行動を制御する脳内神経システム」脳研究による食品機能性の理解	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 255-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1271/kagakutoseibutsu.56.255	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 Fu O, Minokoshi Y, Nakajima K	4. 巻 15
2. 論文標題 Recent Advances in Neural Circuits for Taste Perception in Hunger.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 609824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2021.609824	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 Minokoshi Y, Nakajima K, Okamoto S	4. 巻 598
2. 論文標題 Homeostatic versus hedonic control of carbohydrate selection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Physiol.	6. 最初と最後の頁 3831-3844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP280066	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12件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ken-ichiro Nakajima, Ou Fu, Yuu Iwai, Kunio Kondoh, Takumi Misaka, Yasuhiko Minokoshi
2. 発表標題 SatB2-expressing neurons in the parabrachial nucleus encodes sweet taste
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 健一郎、傳 欧、成川 真隆、三坂 巧、箕越 靖彦
2. 発表標題 視床下部摂食促進神経を起点とした生理状態依存的な味覚調節機構の解析
3. 学会等名 日本動物学会第90回大阪大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakajima K, Fu O, Iwai Y, Kondoh K, Misaka T, and Minokoshi Y
2. 発表標題 Genetic identification of sweet taste neurons in the mouse brainstem
3. 学会等名 The 48th NAITO CONFERENCE ON Integrated Sensory Sciences; Pain, Itch, Smell and Taste (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken-ichiro Nakajima
2. 発表標題 Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification
3. 学会等名 1st CU-KU Symposium 2020 and 4th CU-NIPS Symposium 2020: "Advances in Neuroscience Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島 健一郎、傅 欧、岩井 優、成川 真隆、三坂 巧、箕越 靖彦
2. 発表標題 「空腹は最高の調味料」 - その神経基盤の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fu O, Iwai Y, Misaka T, Minokoshi Y, and Nakajima K
2. 発表標題 Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fu O, Iwai Y, Misaka T, Minokoshi Y, and Nakajima K
2. 発表標題 Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification
3. 学会等名 2018 Cold Spring Harbor Asia Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 健一郎
2. 発表標題 脳内で摂食を制御する仕組み：空腹による味覚感受性の調節
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 傳 欧、岩井 優、三坂 巧、箕越 靖彦、中島 健一郎
2. 発表標題 空腹による味覚の嗜好・忌避性を制御する外側視床下部神経回路の解析
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Ken-ichiro Nakajima
2. 発表標題 Genetic identification of sweet taste neurons in the mouse brain stem
3. 学会等名 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome (ICOMES) 2020, Seoul, Korea, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken-ichiro Nakajima
2. 発表標題 Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification
3. 学会等名 2020 International Congress of Diabetes and Metabolism (ICDM), Seoul, Korea, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島 健一郎
2. 発表標題 味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部第188回例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 9章「甘味とその美味しさを選択的に伝える神経細胞の発見」中島健一郎 編 門脇 孝、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 156
3. 書名 糖尿病学2020	

〔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
研究協力者	傅 欧 (Fu Ou) (20853782)	生理学研究所・生体機能調節研究領域・NIPSリサーチフェロー (63905)	

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
---------	---------