

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：32670

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11508

研究課題名（和文）体性感覚野による甘味嗜好性調節機構の解析

研究課題名（英文）An analysis of control mechanism of sweet taste preference

研究代表者

宮本 武典 (MIYAMOTO, Takenori)

日本女子大学・理学部・教授

研究者番号：10167679

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）： 飢餓状態における体重の減少や回復あるいは擬似微小重力状態における重力攪乱によって、甘味嗜好性の獲得・保持機構が顕著に影響されることを見出し、四肢に関する大脳皮質体性感覚野を起点とする脳内における神経経路の概要を明らかにするとともに、甘味嗜好性獲得・保持機構と体重変化による甘味嗜好性制御機構が相互に独立で並列的な神経経路によって制御されていることを示唆する結果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、宇宙空間での無重力化では、認知機能だけでなく情動機能も著しく影響されることを意味する。これまでは厳格な選抜試験によって選り抜かれ、高度な技術および身体的な訓練を受けた宇宙飛行士によってなされてきた。しかし、これからは一般人による本格的な宇宙旅行の時代を迎えることになる。本研究ので得られた知見は、地球上だけでなく、宇宙における心身の健康管理上、極めて有用である。

研究成果の概要（英文）：We found that weight loss and recovery in starvation or gravity disturbance in pseudo-microgravity state significantly affected the acquisition and retention mechanism of sweet taste, and we clarified the outline of neural pathways originating from somatosensory cortex of four limbs. In addition, we were able to obtain results suggesting that the acquisition and retention mechanism of sweet preference and the control mechanism of sweet preference by body weight change are controlled by independent and parallel neural pathways each other.

研究分野：神経行動学

キーワード：体重 飢餓条件 重力攪乱 大脳皮質体性感覚野 四肢 甘味嗜好性 扁桃体 報酬系

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的な「問い」

動物がある食物を特に好むようになる、つまり嗜好性が形成されるためには、その食物が持つ味覚、嗅覚、舌触りなどの感覚情報(条件刺激、Conditioned stimulus, CS)と、食物摂取後の内臓情報からの快情動(無条件刺激、Unconditioned stimulus, US)の連合が必要であると考えられている(山本, 2004)。ある味質に対する嗜好性を形成させる手続きとして、「味覚嗜好学習」が知られている。味覚嗜好学習とは、飲食物摂取後に快感が伴うことで、その時の飲食物の味を好きになる学習のことである。体調の回復過程において、ある味を摂取させるとその味を好むようになるが、これはその食べ物の味や匂いと体調の好転を連合学習したことによる。

我々は先行研究(長岐, 2005, 船木, 2006, 吉沢, 2009)において、制限給餌下で体重が70%程度に減少したマウスに対して、摂食制限条件を緩和して、高カロリーであるショ糖と低カロリーのサッカリンを日毎交互に与えるコンディショニングを繰り返すと、初期には両者に対して同程度の嗜好性を示すものの、味液摂取後のカロリーの有無によって、両者の微妙な味覚情報の違いを識別できるようになり、高カロリーのショ糖に対する嗜好性が増大することが確認された。なお、摂食制限は行わず自由摂食させた場合は、体重の減少は起こらず、嗜好性は形成されなかった。また、摂食制限下であるにもかかわらず、扁桃体基底外側核(Basolateral 扁桃体 gdala, BLA)を破壊すると嗜好性形成は阻害された。

ところが、コンディショニングが繰り返され、マウスの体重が徐々に増加していくと、一度形成されたショ糖に対する嗜好性が低下し、そのうちの50%の個体では、急激に減少することを見出した。我々はこれを、跳躍的減少(Saltatory suppression of sucrose preference, SSSP)と名付けた。SSSPは、(1)人為的な加重の負荷によっても生じること、(2)四肢に関する大脳皮質体性感覚野であるS1FL/HL深層部(5, 6層)において、神経活性マーカーであるc-Fos発現が見られる細胞(c-Fos陽性細胞)が増加すると同時に、扁桃体では減少すること、(3)この部分を破壊するとSSSPが抑制されることが、予備的な実験によって明らかになっている。

一方、動物に、ある味質(CS)を呈示したのちに内臓不調(US)を経験させると、カロリーの有無や味質の好悪とは無関係に、その味質を忌避するようになる。これは前述の味覚嗜好学習に対して、「味覚嫌悪学習」として知られている。我々は先行研究において、CSとUSの間で、擬似微小重力状態を創出できることが植物の生育実験で実証されているクリノスタットで処理すると、味覚嫌悪学習が顕著に阻害されることを見出した。そして、驚くべきことに、S1FL/HL深層部(5, 6層)破壊によって、クリノスタット処理と同様に味覚嫌悪学習が阻害された。また、S1FL/HL深層部(5, 6層)において、c-Fos陽性細胞が減少すると同時に、扁桃体では増加するという、SSSPの場合とは真逆の結果となった。

以上のことは、味覚嗜好学習と味覚嫌悪学習は、基本的には同じ神経回路網を介して形成されると考えられる。つまり味覚嫌悪学習は「負の味覚嗜好性」であると考えれば容易に説明される。また、クリノスタットによって処理することは、おそらくマウスに重力攪乱を起こさせ、そのために飢餓条件下で体重が減少した時と同様のことが起こったと考えられると説明される。これが、本研究における基本的な作業仮説であり、体性感覚野は単なる体性感覚に関する一次中枢であるばかりではなく、むしろ味覚嗜好性のような情動行動の制御に対して、非常に重要な役割を果たしているのではないかということが、学術的な問いかけである。

我々の先行研究は、S1FL/HL深層部のニューロンを経由する体重情報が、体性感覚野から扁桃体への経路を介する神経性のメカニズムによって制御されることを強く示唆する。

2. 研究の目的

体重維持や味覚感受性の調節は、視床下部を介した液性情報によって制御されていると、一般的には考えられてきた。一般的には、食物摂取による血糖値の上昇が、脳や脂肪組織で検出され、それらの部位から放出されるグレリンやオレキシン、レプチンなどのホルモンによって体重が制御されていると考えられている(Carlson, 2008)。しかしながら、本研究の研究対象である、体重に依存して急激に生じる嗜好性変化には、神経性の嗜好性制御機構の存在が推測される。本研究の目的は、この体重変化による情動行動の神経性の制御メカニズムを明らかにすることであり、ひいては、体性感覚野深層部の機能の新しい局面を明らかにすることである。また、これを解明することにより、これまでとは全く異なる発想の体重コントロール法の開発につながる可能性がある。

体重モニターシステム、いわば体内体重計と呼ぶべき機構がS1FL/HL深層部に存在すると考えられる。本研究では、次のことを明らかにすることを目的とする。(1)体重モニターシステムがS1FL/HL深層部に存在することを確認するために、S1FL/HL深層部の破壊範囲と体重による嗜好性抑制の阻害効果との関係を明らかにする。(2)体重モニターシステムがS1FL/HL深層部に存在するとして、その活性化によって扁桃体ニューロンが抑制される。S1FL/HL深層部から扁桃体へはどのような神経回路を介してショ糖嗜好性が制御されるのかを明らかにする。

3. 研究の方法

S1FL/HL 深層部から Biotinylated dextran amine(BDA)のような順行性トレーサーを注入しその投射部位を明らかにする。先行研究や予備の実験で、扁桃体への直接的な投射はなく、おそらく視床後核群(Po)や後内腹側核(VPL)などへの投射が存在すると考えられる。

体重増加により S1FL/HL 深層部ニューロンの活性化が生じ、扁桃体ニューロンは抑制される。逆に重力攪乱で S1FL/HL 深層部ニューロンの不活性化が生じ、扁桃体ニューロンは活性化される。したがって、S1FL/HL 深層部ニューロンから扁桃体へ至る経路に抑制性のシナプス結合が存在するはずである。

S1FL/HL 深層部ニューロンの投射部位(Po または VPL)が確定したなら、投射部位から逆行性トレーサーを用いて同定された投射ニューロンの細胞体 S1FL/HL 深層部ニューロンが体内体重計の一部をなしており、ここから発信される重力情報が視床の抑制性シナプス結合によって、甘味嗜好性が制御されることが検証される。これにより、体内体重計の一部である S1FL/HL 深層部ニューロンから発信される重力情報が、視床の抑制性シナプス結合を介して扁桃体を抑制することにより、甘味嗜好性が制御されることが実証される。

4. 研究成果

(1) 摂食制限下でのショ糖嗜好性の体性感覚野依存的制御機構の解析

飢餓状態のマウスに高カロリーのショ糖溶液とノンカロリーの人工甘味料であるサッカリン溶液を 1 日毎に交互に呈示すると、体重回復過程においてサッカリンと比べショ糖に対する高い嗜好性を示すようになる。しかし、体重がある一定の値まで回復すると、ショ糖嗜好性はサッカリン嗜好性レベルまで跳躍的に減少する。また、神経活動マーカーである c-Fos 発現細胞(c-Fos 陽性細胞)の数は、ショ糖嗜好性形成時に、四肢の感覚情報を処理し、体重を感知する S1FL/S1HL で有意に増加した。この結果は、S1FL/S1HL はショ糖嗜好性形成に関与していることを示唆する。一方、これまでも S1FL/S1HL の破壊実験が行われたが、破壊領域の大きさが個体ごとに一定ではなく、ショ糖嗜好性の減少幅との相関関係が明確ではなかった。本研究では、破壊領域の大きさに注目し、摂食制限下でのショ糖嗜好性制御機構における S1FL/S1HL の役割を詳細に検証した。

非破壊群では抑制指数は 1.0 に近い値を示した (0.75 ± 0.09 , $n = 6$)。それに対して、破壊群では破壊範囲が大きいほど低い値を示す個体が多くみられた (図 1)。但し、破壊領域はすべて S1FL/S1HL 内に限局していた。このことは、S1FL/S1HL の破壊領域が大きいほど、ショ糖嗜好性の抑制が阻害されることを意味する。よって、S1FL/S1HL の破壊範囲の大きさは、ショ糖嗜好性の抑制に重要であることが示唆される。以上のことから、摂食制限下での体重によるショ糖嗜好性の制御には、体性感覚野中の四肢に関する領域(S1FL/S1HL)が、体重モニターシステムとして非常に重要な役割を果たしている結論される。

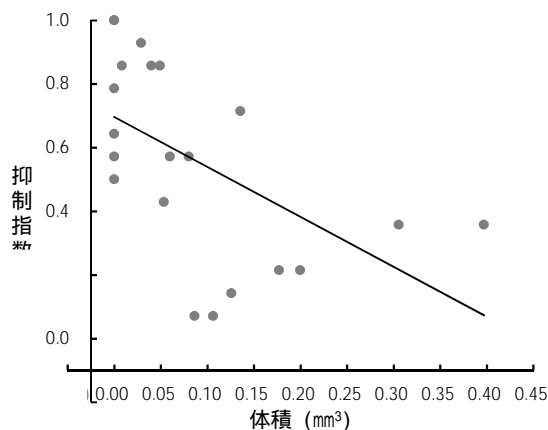


図 1 抑制指数と体積の相関図 $r = -0.551$, $p = 0.0086$

(2) 体重モニターシステム S1FL/HL による甘味嗜好性制御経路

新奇の味(条件刺激 CS)を味わった後に内臓不調(無条件刺激 US)が生じると、以後 CS を再び摂取することを忌避するようになる(味覚嫌悪学習 CTA)。先行研究より、重力攪乱によって CTA が阻害されること、これには四肢の感覚情報を処理する大脳皮質体性感覚野(S1FL/HL)が重要であることが明らかになっている。味覚嗜好性などの情動には扁桃体が重要な役割を果たしていることから、S1FL/HL から扁桃体へ至る経路の存在が推定されたが、先行研究では扁桃体への直接的な投射は確認できなかった。S1FL/HL と感覚情報の統合に重要である視床後核群(Po)との間には双方向の投射が存在し、相互に情報伝達していることが明らかになっている。よって本研究では、S1FL/HL から Po への投射が重力攪乱による味覚嫌悪学習抑制経路であるか検証した。

S1FL/HL から直接の投射が確認されている Po に BDA3000 を注入したところ、扁桃体ではなく不確帯(ZI)に投射が確認された。ZI は、内臓情報を処理し味覚嫌悪学習獲得経路の一部であ

ることが知られているため、重力攪乱による味覚嫌悪学習抑制経路（図2A）との関係が示唆された。

重力攪乱による味覚嫌悪学習抑制経路は、S1FL/HL から視床を介して扁桃体へ至る経路だと考えられていた。しかし、扁桃体が味覚と情動の連合中枢である甘味嗜好性獲得・保持経路とは独立に、体重による甘味嗜好性制御経路が S1FL/HL から情動の出力部位と考えられている報酬系に、並列的に直接投射している可能性を示唆される結果を得た。S1FL/HL から報酬系の一部である側坐核に至る経路（図2B）が重力攪乱による抑制に関与している可能性を検証する為に、S1FL/HL にトレーサーを注入し、S1FL/HL と中隔核の間に神経連絡が存在するかを調べたところ、S1FL/HL から中隔核外側部への投射が確認された。また、中隔核での c-Fos 陽性細胞数は、チューブ群よりもクリノスタート群で有意に増加した（図3）。

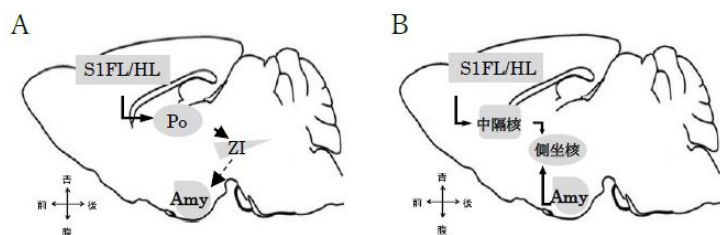


図2 予想される味覚嫌悪学習抑制経路 A. Po、ZI を経由し扁桃体に至る経路 Amy: 扁桃体 B. 中隔核を經由し側坐核に至る経路

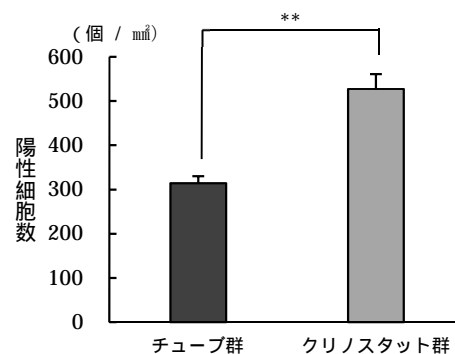


図3 中隔核における c-Fos 陽性細胞数の比較 (**: $p < 0.01$, $n = 3$)

以上の結果は、重力攪乱による甘味に対する味覚嫌悪学習の抑制機構と飢餓条件下における甘味嗜好性の体重による抑制機構は表裏一体の関係にあること、いずれにおいても甘味嗜好性記憶の獲得・保持機構と重力による甘味嗜好性の修飾機構とは独立で並列的であること、甘味嗜好性記憶の獲得・保持機構は味覚情報と情動が扁桃体で連合することで生じるが、体重による甘味嗜好性の抑制は S1FL/HL に送られた重力情報が、中隔核を介して側坐核の甘味応答性ニューロン群を抑制することで生じることを示唆する。

本研究を通して、重力によって報酬系が直接的に影響を受けることが明らかになった。これは、本格的な宇宙時代を迎えるに当たって、留意されるべきに重要な知見である。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Y. Furukawa, T. Miyamoto, K. Torimitsu	4. 巻 39
2. 論文標題 Glutamate-induced intracellular Mg ²⁺ responses in rat cultured cortical neurons.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnesium Research	6. 最初と最後の頁 37-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 R. Satoh, H. Eda-Fujiwara, A. Watanabe, Y. Okamoto, T. Miyamoto, M. A. Zandbergen J. J. Bolhuis	4. 巻 11
2. 論文標題 Memory-specific correlated neuronal activity in higher-order auditory regions of a parrot.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 吉田彩乃, 鮎川紫苑, 渡辺愛子, 藤原宏子, 佐藤亮平, 宮本武典	4. 巻 25S
2. 論文標題 マウスの新奇恐怖および味覚嫌悪記憶の週齢差	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本味と匂学会誌	6. 最初と最後の頁 S69-S72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 T. Miyamoto, M. Tanaka, E. Sasakawa, M. Yamaguchi, M. Takeda, S. Fujimoto, R. Nomiyama, A. Watanabe, H. Eda-Fujiwara R. Satoh
2. 発表標題 Neural pathway contributing to suppression of conditioned taste aversion by gravity disturbance.
3. 学会等名 Journal of Physiological Sciences
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田彩乃、田母神佳奈、渡辺愛子、藤原宏子、佐藤亮平、宮本武典
2. 発表標題 マウスの新奇恐怖の強度および味覚嫌悪記憶獲得の週齢依存的な相違
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Tanokami, A. Yoshida, A. Watanabe and T. Miyamoto
2. 発表標題 Age-dependent and sex differences of neophobia and conditioned taste aversion in mice
3. 学会等名 The 10th Ewha-JWU-Ocha Symposium in 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田母神佳奈、吉田彩乃、渡辺愛子、宮本武典
2. 発表標題 マウスの甘味に対する新奇恐怖および味覚嫌悪学習の週齢差
3. 学会等名 日本動物学会関東支部 第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayukawa S, Yoshida A, Eda-Fujiwara H, Satoh R, Watanabe A, Saito R, Tsuneoka Y, Miyamoto T
2. 発表標題 Synaptic plasticity induced by androgen in the brain area related to extinction memory acquisition after conditioned taste aversion in mice,
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鮎川紫苑、渡辺愛子、齋藤理佳、藤原宏子、佐藤亮平、宮本武典
2. 発表標題 時期依存的なアンドロゲンの作用により誘発される味覚嫌悪学習後の消去記憶関連脳部位におけるシナプス可塑性
3. 学会等名 第89回日本動物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田彩乃、鮎川紫苑、渡辺愛子、藤原宏子、佐藤亮平、宮本武典
2. 発表標題 マウスの新奇恐怖および味覚嫌悪記憶の週齢差
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川内寧子、植草舞子、佐藤真生子、佐古隆之、宮本武典
2. 発表標題 味覚と視覚との相互作用に伴う快不快情動の変化によって賦活されるヒト前頭前野脳領域のfNIRSによる解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本武典
2. 発表標題 味覚のトランスダクションと味覚嗜好学習に関する研究
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会（招待講演）
4. 発表年 2018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
研究協力者	八十島 安伸 (YASOSHIMA Yasunobu)		博士(人間科学) 研究計画の立案および実験技術の指導

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