

平成21年 5月14日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19530657
 研究課題名（和文） 食物報酬に關与する味覚情報処理機構の解明
 研究課題名（英文） Research on the central taste information processing related to food reward.
 研究代表者
 志村 剛（SHIMURA TSUYOSHI）
 大阪大学・大学院人間科学研究科・教授
 研究者番号：80150332

研究成果の概要：飲食物摂取に重要な役割を果たす味刺激に対する快・不快情動が、いかなる神経回路の働きで生じるのかを明らかにするために、味覚情報が脳内報酬系にアクセスする過程を調べた。味刺激に対する嗜好や嫌悪は大脳辺縁系に属する扁桃体内中心核の細胞集団の働きによって調節され、脳内報酬系のかなめである側坐核 shell 部および腹側淡蒼球を介して、実際の摂取や嫌悪の反応形成に関わっていることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2008年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：脳内報酬系、味覚、摂食行動、神経回路、扁桃体、側坐核、腹側淡蒼球、神経伝達物質

1. 研究開始当初の背景

生命を維持するために最も基本的な飲食物摂取行動を調節する要因のうち、味覚情報は、飲食物がどのような栄養素を含んでいるかを示すマーカーとして働き、飲食物の選択に大きく寄与するだけでなく、味覚によって生じる快・不快情動が摂取量の調節に重要な役割を果たしている。空腹であるか満腹であるか、あるいは過去の経験などに応じて食物に対する快・不快の情動が変動し、それが実際の摂取量に反映されると考えられている。従来、食物摂取の神経調節機構に関しては、生体の栄養状態に関する代謝調節の面から

おもに視床下部を中心とした研究が行われてきたが、1990年代ごろから摂食行動を動機づける食物報酬に関する神経機構の研究が、米国を中心に盛んに行われるようになってきた。研究代表者もこのような国外の流れを考慮しつつ、味覚嗜好性の発現機構に関して一連の研究を行い、中脳辺縁系ドーパミン細胞の起始核である腹側被蓋野が嗜好性味刺激の過剰摂取に関係していること(Shimura et al., 2002)、腹側淡蒼球におけるγアミノ酪酸(GABA)の神経伝達が嗜好性味刺激の選択に重要であること(Shimura et al., 2006)を明らかにし、これらの部位が食物報

酬過程に重要な役割を果たしていることを示した。さらに、腹側淡蒼球の GABA 伝達は嫌悪性味刺激に対する拒否行動の発現にも関与することを見出した。我々の研究を含めて、脳内報酬系の一部になんらかの形で味覚情報が送られ、側坐核や腹側淡蒼球がインターフェイスとして働き、実際の摂取行動を駆動する脳機構に情報が送られていると想定されるが (Saper et al., 2002; Kelley, 2004)、その詳細については依然として不明な点が多い。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえて、本研究では、側坐核、腹側淡蒼球、腹側被蓋野などの脳内報酬系に、どのような経路からどのような形で味覚情報が入力するのかを明らかにすることを目的とする。脳内報酬系には直接味覚入力はないと考えられているので、これら部位への味覚情報の流れを明らかにすることは、非常に重要な問題である。従来知見を総合すると脳内報酬系に味覚情報がアクセスするルートは大別すると、前頭前皮質を経由する経路と、扁桃体を経由する経路が推定されているが、本研究では扁桃体に焦点を絞り、薬物微量投与、免疫組織化学などの方法と行動実験とを組み合わせ、食物摂取行動において扁桃体を含む脳内報酬系回路がいかなる役割を担っているかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 嗜好性食物の摂取に扁桃体がどのような役割を果たしているかを検討するため、あらかじめ嗜好性の高い流動食 (エンシュア・リキッド[®]) を十分に経験させたラットの扁桃体基底外側核または中心核に薬物注入用のガイドカニューレを装着する手術を行った。約 1 週間の回復期間後に、それぞれの部位に GABA 受容体作動薬のムシモールまたは溶媒のみを微量投与し、その直後にエンシュア・リキッドを提示して摂取量やその他の行動に及ぼす影響を調べた。

(2) 薬物注入によって神経活動の変化が生じた部位を空間的にマッピングするため、扁桃体中心核または基底外側核に、グルタミン酸作動薬、オピオイド作動薬、GABA 作動薬などを微量注入し、90-120 分後にパラホルムアルデヒドにより動物を灌流固定して、抜脳した。通法に従って薄切した切片の c-Fos 免疫組織化学反応を行い、c-Fos 陽性細胞の発現パターンを解析した。

(3) 腹側淡蒼球における GABA 性神経伝達が経験による味覚嗜好性の変化に及ぼす影響を調べた。

① あらかじめ腹側淡蒼球にガイドカニューレを留置したラットにサッカリン溶液を自由摂取させ、その直後腹腔内に塩化リチウム

溶液を注射して内臓不快感を誘発し、サッカリン溶液に対する味覚嫌悪学習を獲得させた。2 日後の行動テスト直前に GABA 阻害薬または溶媒単独を腹側淡蒼球に投与し、サッカリン溶液の摂取量を測定した。

② 腹側淡蒼球に脳内微小透析用のガイドカニューレを留置したラットに対して、同様に味覚嫌悪学習を経験させた。ラットには口腔内に直接味溶液を注入できるカニューレも同時に装着した。行動テスト時には脳内微小透析を同時に行い、サッカリン溶液の提示 1 時間前から、20 分のサンプリング時間で継続的に試料を回収し、実験終了後に高速液体クロマトグラフィーにより GABA を測定した。

(4) 内因性大麻様物質であるカンナビノイドが嗜好性に基づく食物摂取に関与することが示唆されているので、中枢内におけるその作用部位を明らかにするため、最も可能性の高い部位である側坐核にガイドカニューレを装着したラットを対象として、カンナビノイド作動薬または阻害薬を同部位に微量注入して、味溶液摂取行動を調べた。

4. 研究成果

(1) 嗜好性食物の自発的摂取における扁桃体中心核の役割

① 扁桃体中心核に GABA 作動薬のムシモールを微量注入すると、高嗜好性流動食のエンシュア・リキッドの摂取量が用量依存的に減少したが (図 1)、基底外側核への注入では摂取量は溶媒のみ注入時と同様、10 分間で 10g 程度であった。GABA は代表的な抑制性伝達物質であり、作動薬の投与は中心核が一時的に不活性化されたことを意味する。したがって、摂取量が減少したというこの結果は、一般にみられる高嗜好性食物の多量摂取には、扁桃体中心核の正常な機能が必要であることを示唆する。

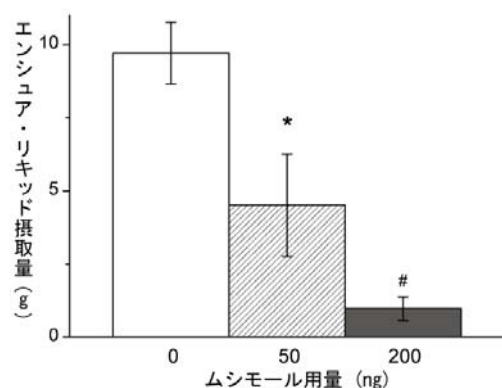


図 1 エンシュア・リキッド摂取量に及ぼす扁桃体中心核ムシモール注入の効果

②中心核にムシモールを注入すると、食物などの対象物を拒否する前肢の交互運動 (paw treading) が頻発した。ムシモールを基底外側核に投与した時には、このような変化はなかった。中心核の不活性化により嫌悪行動が顕在化することから、正常な中心核の機能は不適切な嫌悪反応を抑制することにあると考えられる。

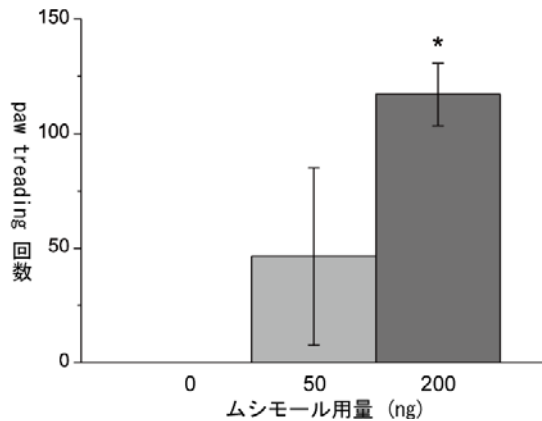


図2 paw treading に及ぼす扁桃体中心核ムシモール注入の効果

(2)扁桃体への薬物注入により特異的にニューロン活動が変化する部位

①中心核にグルタミン酸作動薬の AMPA を注入した場合に、他の条件に比べて側坐核 shell 部において Fos タンパク質陽性細胞の発現が多かった。この結果は、情動性摂食調節の主要部位と考えられている側坐核 shell 部に、味覚入力がある扁桃体中心核からの情報が間接的に投射することを示唆する点で重要である。

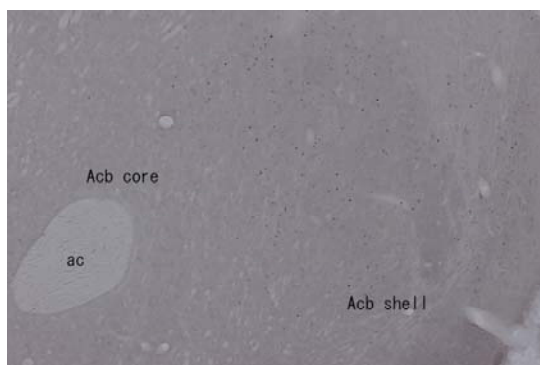


図3 中心核 AMPA 注入により発現した側坐核 shell 部の Fos 陽性細胞 (Acb 側坐核、ac 前交連)

②中心核に GABA 作動薬を投与して嫌悪性の前肢交互運動が観察されたラットにおいて、下位脳幹の孤束核、結合腕傍核など内臓感覚

の投射路の一部において特異的な活性の増加がみられた。中心核の不活性化が、嗜好性味刺激の摂取抑制と嫌悪性前肢運動亢進のふたつの効果をもたらすのは、これら内臓感覚投射部位でみられたニューロン活性の増加が内臓不快感と関連しているためであろう。

(3)腹側淡蒼球の GABA 伝達による味覚嫌悪記憶の促進

①サッカリン溶液に対する味覚嫌悪を学習したラットの腹側淡蒼球に GABA 阻害薬を投与すると、一時的に嫌悪記憶が解消され、忌避するはずのサッカリン溶液を相当量摂取した。しかし、本来嫌悪的で苦味を持つキニーネ溶液に対する反応は変わらず、学習性の嫌悪にのみ特異的であることがわかった。

②実際に味覚嫌悪学習を獲得してサッカリン溶液を忌避するようになったラットの口腔内に、強制的にサッカリン溶液を注入すると、腹側淡蒼球の GABA レベルが少なくとも 120 分にわたって持続的に高値を維持した。本来嫌悪的なキニーネ溶液を与えた場合には、GABA レベルは変化しなかった。したがって、腹側淡蒼球の GABA は学習による嗜好性の変化を媒介している可能性が高い。

(4)側坐核カンナビノイド注入による嗜好性味刺激摂取の促進

ラットの側坐核に脳内大麻様物質 (カンナビノイド) の作動薬 (アナンダマイド) を微量注入したところ、本来嗜好性の高い甘味溶液 (サッカリン溶液) の摂取量が特異的に増加した。水や苦味刺激のキニーネ溶液の摂取量は変化しなかった。最近の報告では、味刺激に対する顔面運動パターンから、側坐核のカンナビノイドが、オピオイドと同様、味覚嗜好性を増加させることが示唆されているが、本実験は味刺激の実際の摂取を促進することを始めて示したもので、側坐核におけるカンナビノイドとオピオイドの相互作用が嗜好性味刺激摂取に重要であることを示唆した。

(5)まとめ

本研究で対象とした脳部位のうち、扁桃体中心核、側坐核 shell 部および腹側淡蒼球において、当該部位のニューロンの活性化または不活性化によって味刺激に対する嗜好性応答と嫌悪性応答の相反する情動過程が生じることが明らかになった。また、扁桃体基底外側核はこれらの情動過程には直接関係ないことが分かった。1990 年代から関心が高まってきた情動性あるいは認知性の摂食調節機構において中心的な役割を果たす部位として側坐核 shell 部が着目されてきたが、どのような味覚関連情報が同部位に送られるのかという問題は、国外の研究者がその重要性を繰返し指摘しながらも、断片的情報に留まっていたため、これらの結果は、情動性

摂食調節機構における扁桃体や脳内報酬系の役割に関して新たな視点を提供するものであり、その価値は高い。今後これらの部位と実際の行動表出を制御する脳幹諸部位との解剖学的ならびに機能的連絡を精緻に解析することにより、食物摂取と嫌悪を切り換える神経機構の全容に迫ることができるであろう。情動性摂食調節は、複雑化する現代社会における過食・肥満や拒食などの不適切な食行動の発現と関連性が高いことから、その生理心理学的機構を解明することが急務である。

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 7件)

- ① Inui T, Shimura T, Yamamoto T GABAergic transmission in the rat ventral pallidum mediates saccharin palatability shift in conditioned taste aversion. *European Journal of Neuroscience* in press, 2009 査読有
- ② 八十島安伸、篠原祐平、志村 剛 食行動の障害とその生物学的基盤 大阪大学大学院人間科学研究科紀要 35: 71-98, 2009 査読無
- ③ 八十島安伸、篠原祐平、志村 剛 甘味溶液の過剰摂取モデルの構築 日本味と匂学会誌 15: 453-454, 2008 査読有
- ④ 篠原祐平、乾 賢、八十島安伸、志村 剛 嗜好性味刺激摂取行動における扁桃体中心核の役割 日本味と匂学会誌 15: 303-306, 2008 査読有
- ⑤ 乾 賢、山本 隆、志村 剛 味覚嫌悪学習獲得による嗜好性変化における腹側淡蒼球 μ オピオイド受容体の役割 日本味と匂学会誌 15: 333-336, 2008 査読有
- ⑥ Inui T, Shimura T, Yamamoto T The role of the ventral pallidum GABAergic system in conditioned taste aversion: effects of microinjections of a GABA_A receptor antagonist on taste palatability of a conditioned stimulus. *Brain Research* 1164: 117-124, 2007 査読有
- ⑦ 篠原祐平、志村 剛、山本 隆 側坐核カンナビノイド I 型受容体による高嗜好性味溶液摂取行動の調節 日本味と匂学会誌 14: 361-364, 2007 査読有

[学会発表] (計 9件)

- ① 篠原祐平、乾 賢、八十島安伸、志村 剛 嗜好性味刺激摂取行動における扁桃体中心核の役割 第 42 回日本味と匂学会 2008 年 9 月 18 日 富山市民プラザ
- ② 乾 賢、山本 隆、志村 剛 味覚嫌悪学

習獲得による嗜好性変化における腹側淡蒼球 μ オピオイド受容体の役割 第 42 回日本味と匂学会 2008 年 9 月 18 日 富山市民プラザ

③ 八十島安伸、篠原祐平、志村 剛 甘味溶液の過剰摂取モデルの構築 第 42 回日本味と匂学会 2008 年 9 月 18 日 富山市民プラザ

④ 乾 賢、山本 隆、志村 剛 味覚嫌悪学習における脳内報酬系の役割 第 42 回日本味と匂学会 2008 年 9 月 18 日 富山市民プラザ

⑤ Inui T, Shimura T, Yamamoto T The stimulation of mu-opioid receptors in the ventral pallidum attenuates learned taste aversion in rats. 15th International Symposium on Olfaction and Taste 2008 年 7 月 24 日 Hyatt Regency, San Francisco, CA, USA

⑥ 乾 賢、志村 剛、山本 隆 腹側淡蒼球への μ opioid 受容体作動薬微量注入が CTA における味覚嗜好性の変化に及ぼす影響 第 31 回日本神経科学学会 2008 年 7 月 10 日 東京国際フォーラム

⑦ 八十島安伸、志村 剛 味覚嫌悪学習の想起と消去における前頭前皮質の機能 第 31 回日本神経科学学会 2008 年 7 月 10 日 東京国際フォーラム

⑧ 篠原祐平、志村 剛、山本 隆 側坐核カンナビノイド I 型受容体による高嗜好性味溶液摂取行動の調節 日本味と匂学会 2007 年 7 月 27 日 タワーホール船堀(東京)

⑨ Inui T, Shimura T, Yamamoto T The GABAergic system in the ventral pallidum is involved in conditioned taste aversion in rats. 15th Society for the Study of Ingestive Behavior 2007 年 7 月 26 日 Steamboat Springs, Colorado, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

志村 剛 (SHIMURA TSUYOSHI)
大阪大学・大学院人間科学研究科・教授
研究者番号: 80150332

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

乾 賢 (INUI TADASHI)
大阪大学・大学院人間科学研究科・助教
研究者番号: 40324735

(4) 研究協力者

篠原 祐平 (SHINOHARA YUHEI)
大阪大学・大学院人間科学研究科・博士後期課程 2 年次