

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350146

研究課題名(和文) 軽度慢性ストレスによる過食誘発機構の神経科学的研究

研究課題名(英文) A study of neuronal mechanisms underlying overconsumption of highly preferred taste stimuli under chronic mild stress

研究代表者

志村 剛 (SHIMURA, Tsuyoshi)

大阪大学・人間科学研究科・教授

研究者番号：80150332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ラットの腹腔内にアドレナリン 受容体拮抗薬(ヨヒンビン)を投与すると、通常食の摂取量には影響しなかったが、嗜好性の高い甘味流動食の摂取量が選択的に増加した。扁桃体基底外側核を薬理的処置により一時的に不活性化すると、このヨヒンビンの効果が消失した。ヨヒンビンは軽度ストレス誘発効果をもつので、一般に軽いストレス状況下で生じる高嗜好食の過食には、扁桃体基底外側核を含む神経回路が重要な役割を演じていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Systemic injections of yohimbine, an α -adrenoceptor antagonist, selectively increase the consumption of a highly preferred sweet liquid food but not the normal chow in rats. Temporary inactivation of the basolateral nucleus of the amygdala by a pharmacological treatment abolished the facilitatory intake of a preferred food by yohimbine. Since yohimbine is known to evoke a mild stress, it is suggested that neural circuits including the basolateral nucleus of the amygdala have a pivotal role for overconsumption of highly preferred food under a weak stress condition in general.

研究分野：行動神経科学

キーワード：過食 扁桃体 味覚嗜好性 ストレスホルモン 情動

1. 研究開始当初の背景

(1) ますます複雑化する現代社会において、人々はさまざまな心理的・身体的ストレスにさらされており、それらが心身の健康を蝕む事態も決して少なくはない。逸話的報告によれば、日頃誰しも経験するような軽度ではあるが慢性的なストレス状況下では、人は甘みが強い、脂肪が多い、あるいは口当たりが良い食物を通常よりも多量に摂取する傾向にある。このような高嗜好食にはストレス軽減効果があると考えられているが、過剰摂取が習慣化すると、肥満・メタボリックシンドロームなどの健康問題をひき起こす。

(2) 食行動は本来生命維持のために、体内のエネルギー欠乏によって駆動される強靱なホメオスタシス性の調節機構をもつが、食物のもたらす味の好ましさや美味しさなどの快情動は、エネルギーが満たされている場合においても、強い摂取動機づけを引き起こし過剰摂取に導くことが、ヒトをはじめ多くの実験動物でも確認されている。我々は中脳腹側被蓋野から前脳に投射する報酬経路が、嗜好性味刺激の摂取に重要な役割を果たすこと、さらに扁桃体が食物報酬だけではなく、食物嫌悪にも役割を果たすことを明らかにしてきた (Shimura et al., 2006)。扁桃体は脳内でもストレス発現と関連した重要な脳部位のひとつであるため、慢性ストレス事態で高嗜好食がストレス軽減効果を及ぼす機構に扁桃体が関与している可能性は高く、その役割を解明することには重要な意義がある。

2. 研究の目的

(1) 以上の背景を踏まえて本研究では、軽度慢性ストレス下において生じる高嗜好食の選択的な過剰摂取が、扁桃体を中心とする脳部位によってどのように調節されているかを、ラットを対象とした広範な行動神経科学的手法により明らかにすることを目的とする。

(2) 具体的には、ラットをさまざまなストレス事態においたときの摂食行動パターンを行動学的に調べ、さらに各種薬理的処置を施してその影響を検討するとともに、扁桃体と関連する脳構造を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 軽度ストレス誘発効果が知られているヨヒンビン (アドレナリン 受容体拮抗薬) の全身性投与が高嗜好性食物の摂取にどのように影響するかを調べるために、あらかじめ毎日定刻に経腸栄養剤 (エンシュアリキッド) の2倍希釈液を2時間ラットに自由に経口摂取させる訓練を1週間程度行った。連日の摂取量が安定した後、摂取直前にヨヒンビンまたは生理食塩水を腹腔内投与してエンシュアリキッドを自由摂取させ2時間後に

摂取量を測定した。

(2) 初めて経験した味刺激に対する恐怖ストレスに扁桃体が関与するかを明らかにするため、あらかじめラットの扁桃体基底外側核あるいは中心核にカニューレ (細い管) を留置する手術を行い、術後1週間程度の回復期間をおいて弱い渇水状態にしたうえで蒸留水または甘味を呈するサッカリン溶液を20分間呈示し、摂取量を測定した。この摂取テストに先行して、脳内カニューレを通じてアミノ酪酸 (GABA) 受容体作動薬のムシモールまたは生理食塩水を注入してその効果を調べた。

(3) 味記憶による嫌悪ストレスが摂取行動にどのような影響をもたらすかを調べるため、あらかじめ中脳吻側内側被蓋核を薬理的に破壊したラットに、サッカリン溶液を自由摂取させ、その後腹腔内に塩化リチウムを投与して消化管不良を誘発させた。この処置は味覚嫌悪条件づけと呼ばれるもので、当該の味に対する嫌悪記憶が強固に形成される。この処置から2日後体調が回復してから連日サッカリン溶液を呈示してその摂取パターンを無破壊対照群のものと比較した。

(4) 高嗜好性味刺激摂取に扁桃体の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRF) が関与するかを明らかにするため、基底外側核あるいは中心核に留置したカニューレからCRF阻害薬または作動薬を微量注入してエンシュアリキッドの摂取量を比較した。

(5) ヨヒンビンの行動効果がいかなる神経回路を媒介として生じるかを検討するため、神経活動の活性化のマーカーとして広く利用されている c-fos 遺伝子産物の免疫組織化学的反応を通法により可視化し、主な脳部位を検索した。

(6) ストレスを含む情動変化の指標としてラットの超音波発声を利用できるか否かを探るため、嗜好食を予期できるような快情動、電気ショックを与えたあとの負情動などの場面で、超音波を記録しそのパターンを解析した。

4. 研究成果

(1) ヨヒンビンラットをラットの腹腔内に投与した時には、生理食塩水投与時に比べてエンシュアリキッドの摂取量が有意に増加した。この結果は、ストレス状態の動物が高嗜好性味刺激への選好を高めるという先行研究と一致するもので、ヨヒンビン全身性投与がストレス発現モデルのひとつとして有効であることを示唆する。また、ヨヒンビンによる過剰摂取の脳内機序を調べる目的で、ヨヒンビン腹腔内投与に先行して扁桃体基底外側核をムシモールで不活性化すると、ヨヒンビンに

よる摂取増加効果が消失した。中心核の不活性化では特異的な効果はなかった。この結果は、ヨヒンビンによる摂取増加の基盤として扁桃体基底外側核の健全な機能が必要であることを示すものである。

(2) 動物は初めて経験する刺激に対してストレス応答の一部とみなせる新奇恐怖を示すが、味刺激呈示の場合に典型的な新奇恐怖が現れ、たとえそれが生得的に好ましい味でも摂取を控える。ムシモールを扁桃体に微量注入して標的部位ニューロンを不活性化し動物の摂取行動を測定した結果、サッカリンを初回提示した場合、基底外側核を不活性化すると新奇味刺激に対する恐怖が抑止され、初回呈示から相当量の摂取を示したが、扁桃体中心核の不活性化は非特異的な摂取行動の抑制をもたらした。この結果は新奇恐怖ストレスの発現に基底外側核が重要な役割を担っていることを示唆する。

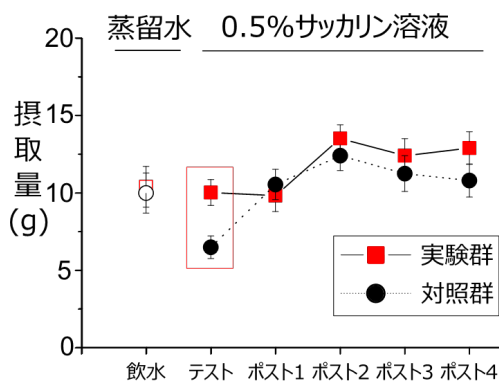


図1 扁桃体基底外側核の一時的不活性化による新奇恐怖反応の抑止

(3) 動物はある味刺激を摂取した後で腹痛・下痢・嘔吐感などの内臓不快感を経験すると、以後その味刺激を忌避する味覚嫌悪学習を強固に獲得する。そのような不快経験をもたらした味刺激は動物にとって強いストレス源となり、条件性の嫌悪記憶を喚起するが、この種の学習に、恐怖情動行動への関与が示唆されている中脳吻側内側被蓋核が関わるかを検討した。同部位を破壊されたラットでは、味覚嫌悪学習の獲得は健常群と同じく強固になされたが、連日条件味刺激を与えると、恐怖反応の指標である摂取量が健常群より早く増加し、嫌悪記憶の消去が早いことがわかった。この結果は同部位が味覚に基づくストレス事態への対処行動にも関わることを示唆する。

(4) 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRF) の阻害剤であるアンタラルミンまたは溶媒のみを両側性に扁桃体に微量投与して、エンシュアリキッドの摂取量を測定した。基底外側核へのアンタラルミン投与後にはエンシュアリキッドの2時間摂取量が溶媒

投与時に比べて有意に増加した。しかし、中心核へのアンタラルミン投与の場合には、エンシュアリキッド摂取量は溶媒投与時と変わらなかった。この結果は、扁桃体のなかでも基底外側核のCRFシグナルの阻害が選択的に高嗜好性味溶液の摂取を促進することを意味しており、同部位のCRFがストレス時の味刺激摂取行動に関与していることを示している。

(5) 上記の実験結果から、軽度ストレス時の高嗜好食過剰摂取に扁桃体基底外側核が重要な役割を演じていることが推察される。この部位と他の脳部位がどのようなネットワークにより機能するかを、免疫組織化学的方法により検討した結果、境界条床核、側坐核、前頭前皮質、中脳中心灰白質など広範囲の神経活動がその基盤になっていることがわかった。

(6) ラットは高嗜好性味刺激の到来を予測できる快情動発現に伴い、50kHz帯域の超音波発声を頻発することがわかった。また電気ショックを受けた直後には不快ストレスに伴い22kHzの超音波発声を示した。これらの結果から、ラットの超音波発声が情動発現の有効な指標となることが確認できた。

<引用文献>

Shimura T, Imaoka H, Yamamoto T, Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum, European Journal of Neuroscience, 23, 2006, 1596 - 1604

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)

志村 剛、美味しさ・不味さの脳機構、査読無、生産と技術、69巻、2017、76 - 78
<http://seisan.server-shared.com/seisan.html>

須永 佑、乾 賢、志村 剛、中脳吻側内側被蓋核は味覚嫌悪学習の消去に関与する、日本味と匂学会誌、査読有、22巻、2015、297 - 300
<http://jasts.com/gakkaishi/>

米倉 野超、乾 賢、志村 剛、扁桃体の一時的不活性化による味覚性新奇恐怖の減弱、日本味と匂学会誌、査読有、22巻、2015、305 - 308
<http://jasts.com/gakkaishi/>

[学会発表](計4件)

志村 剛、味覚性運動反応による情動評価、第2回口腔神経科学研究会、2016/6/18、

「大阪大学歯学研究科(大阪府・吹田市)」
Terashima A, Shimura T, Ultrasonic vocalizations in rats accompanied by chemical stimuli-induced emotional behaviors, 17th International Symposium on Olfaction and Taste, 2016/6/8、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」
須永 佑、乾 賢、志村 剛、中脳吻側内側被蓋核は味覚嫌悪学習の消去に關与する、第 49 回日本味と匂学会、2015/9/25、「じゅうろくプラザ(岐阜県・岐阜市)」
米倉 野超、乾 賢、志村 剛、扁桃体の一時的な不活性化による味覚性新奇恐怖の減弱、第 49 回日本味と匂学会、2015/9/25、「じゅうろくプラザ(岐阜県・岐阜市)」

〔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

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：8 0 1 5 0 3 3 2

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

八十島 安伸 (YASOSHIMA, Yasunobu)
大阪大学・大学院人間科学研究科・准教授
研究者番号：0 0 2 7 3 5 6 6

乾 賢 (INU1, Tadashi)
大阪大学・大学院人間科学研究科・助教
研究者番号：4 0 3 2 4 7 3 5

(4) 研究協力者

()