

Title	味覚嫌悪学習の脳内メカニズムに関する行動神経科学的研究
Author(s)	時田, 賢一
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44833">https://hdl.handle.net/11094/44833</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	とき た けん いち 田 賢 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (人間科学)
学位記番号	第 18333 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 人間科学研究科人間科学専攻
学位論文名	味覚嫌悪学習の脳内メカニズムに関する行動神経科学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 山本 隆 (副査) 教授 南 徹弘 助教授 志村 剛

#### 論 文 内 容 の 要 旨

動物の生存に不可欠な食行動の調節には味覚が深く関与する。動物は毒物や腐敗物のシグナルとなる苦味や酸味を生得的に忌避するが、味の好き嫌いは経験によっても変化する。その代表的な例である味覚嫌悪学習は、ある新奇な味を経験した後、内臓不快感が伴うと、以後その味を忌避するようになるという現象である。味覚嫌悪学習は、有害な物質の摂取を回避するという意味で生命維持のために必要不可欠であるとともに、無脊椎動物からヒトまで多くの動物に共通して備わっているという点においても研究対象として非常に興味深い。味覚嫌悪学習の神経基盤の解明は、学習や情動といった高次脳機能の理解を促進するだけでなく、生物としてのヒトの脳と行動の理解にも貢献するものと思われる。そこで本研究では、ヒトと同様に雑食性の動物であるラットを被験体として、味覚嫌悪学習の脳内メカニズムについて行動神経科学的視点から検討した。

げっ歯類における味覚の第二次中継核である結合腕傍核は、味覚嫌悪学習の獲得に重要な役割を果たしており、実際にこの部位のニューロン活動が、学習後には条件刺激によって増大することが先行研究によって明らかになっている。しかしながら、この応答性の増大が、結合腕傍核レベルで起こっているのか、もしくは大脳皮質味覚野や扁桃体中心核など、味覚の上位中枢からの下向性の入力によって起こっているのかは明らかではない。そこで本研究では、味覚嫌悪学習想起時の結合腕傍核の応答性増大に対する上位中枢の影響を調べることを目的とした。また、現在のところほとんど明らかになっていない味覚嫌悪学習獲得時および消去後の結合腕傍核の活動を調べ、記憶のさまざまな段階における結合腕傍核の役割を明らかにすることも目的とした。

実験 1 では、麻酔下ラットを用いて、結合腕傍核から味応答の記録をおこなった。Na<sup>+</sup>チャンネルブロッカーであるアミロライドによって、食塩ベストニューロンをアミロライド感受性食塩ベストニューロン (ASN-best ニューロン) とアミロライド非感受性食塩ベストニューロン (AIN-best ニューロン) に分類して分析したところ、食塩に対する味覚嫌悪学習を獲得した実験群の ASN-best ニューロンの食塩応答は、対照群よりも有意に大きかった。また、味覚経路の上位に位置する大脳皮質味覚野と扁桃体中心核を電気刺激し、結合腕傍核ニューロンの応答に対する効果を調べたところ、大脳皮質味覚野電気刺激の効果は両群で同程度だったが、扁桃体中心核については電気刺激による顕著な促進効果が実験群において認められ、扁桃体中心核からの興奮性の入力が増加していた。これらの結果から、学習による結合腕傍核ニューロンの応答性の変化には少なくとも扁桃体中心核が関与していること、主に ASN-best ニューロンが食塩の味覚情報に関与していることが示唆された。

学習による結合腕傍核ニューロンの応答性の変化に扁桃体中心核を始めとする味覚の上位中枢が関与するならば、上位中枢からの下向性の入力を遮断することによって応答の増大は認められなくなると考えられる。実験2では、食塩に対する味覚嫌悪学習獲得後に上丘レベルで脳を離断し、結合腕傍核への上位中枢の影響を除外したラットを用いて、実験1と同様の実験をおこなった。その結果、実験群の ASN-best ニューロンにおいても食塩応答は増大しなかった。このことから、健常動物でみられる学習による結合腕傍核ニューロンの応答性の増大は、上位中枢からの入力に依存していることが明らかになった。

実験3では、Fos 蛋白質をニューロンの興奮の指標とした免疫組織化学的手法を用いて、食塩に対する味覚嫌悪学習想起時における内部内側丘核 (cms) および外部外側丘核 (els) の活動を調べた。Fos 蛋白質はニューロンが活動すると核内に蓄積することが知られている。したがって Fos 蛋白質を染色して可視化すれば、どのニューロンが活動していたかが明らかになる。免疫染色の結果、味覚嫌悪学習想起時には cms と els の南部位で活動が増加することが明らかになった。また、食塩にアミロライドを添加することによって cms の Fos 陽性細胞数は顕著に減少するが、els ではそのような効果は認められなかった。このことから、cms は食塩の味の情報処理に関わり、els は一般的な嫌悪性の味覚情報処理に関わることが示唆された。

実験4では、実験2と同様の離断脳標本を用いて、免疫組織化学的手法によって味覚嫌悪学習想起時における cms および els の Fos 陽性細胞数を調べた。その結果、上位中枢との遮断によって健常動物で認められた味覚嫌悪学習想起時の cms および els の Fos 陽性細胞数の増加は観察されなくなった。このことから、cms だけでなく、els のニューロン活動増加にも上位中枢が関与していることが示された。

実験5では、食塩に対する味覚嫌悪学習獲得時の cms および els の活動を免疫組織化学的手法によって調べた。cms および els の Fos 陽性細胞数は、食塩溶液摂取後に塩化リチウムを投与した場合に最も多かったが、蒸留水摂取後に塩化リチウムを投与した群でも多くの Fos 陽性細胞数が認められた。塩化リチウムの効果が非常に大きく、味覚嫌悪学習獲得時の結合腕傍核ニューロンの特徴を検出することはできなかった。

実験6では、食塩に対する味覚嫌悪学習消去後の cms および els の活動を免疫組織化学的手法によって調べた。消去後の cms における Fos 陽性細胞数は、味覚嫌悪学習を消去していない実験群よりは少なかったものの、味覚嫌悪学習を獲得していない対照群よりは有意に多かった。それに対し、消去後の els における Fos 陽性細胞数は対照群と同程度にまで減少した。これらの結果は、味覚嫌悪学習の消去後においても cms では過去に危険であると判断された味の情報は、安全な味とは異なる方法で処理されていることを示唆する。

一連の実験結果から、食塩に対する味覚嫌悪学習想起時における結合腕傍核ニューロンの応答性増大には味覚の上位中枢のうち少なくとも扁桃体中心核が関与していると考えられる。また、味覚嫌悪学習によって応答が増大したのは ASN-best ニューロンのみであり、その塩味情報処理における重要性が示された。味覚嫌悪学習消去後の結合腕傍核の活動については、未だ全く明らかになっておらず、本研究によって示された cms の活動レベルが消去後も高いレベルを維持するという結果は興味深い。

以上のように、本研究は、結合腕傍核と味覚の上位中枢は複雑な神経ネットワークを形成して密接に相互作用していることを実証し、味覚嫌悪学習の生理学的基礎の一端を明らかにした。本研究から得られた知見は、生物としてのヒトを含む動物の食行動の脳科学的な理解に寄与するものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

新奇な味を経験した後に内臓不快感を伴うと、以後その味を嫌って避けるようになる。これは味覚と内臓感覚の間の連合学習であり、味覚嫌悪学習といわれている。本論文は、味覚嫌悪学習において重要な役割を果たすとされる結合腕傍核におけるニューロン応答性の学習獲得による可塑的变化と、上位中枢からの下行性制御様式を明らかにするため、ラットを用いて行った行動神経科学的実験の結果をまとめたものである。味覚嫌悪学習を獲得させた後、条件刺激として用いた食塩に対して結合腕傍核ニューロンの応答性が増大すること、そしてこの増大はアミロライド感受性食塩ベストニューロンにおいてのみ生じていることを明らかにした。また、前脳部電気刺激実験および除脳実験の

結果から、この応答性の増大には少なくとも扁桃体中心核からの興奮性の入力に関与していることが示唆された。Fos 蛋白質をニューロンの興奮の指標とした免疫組織化学的実験では、上記の電気生理学的実験の結果を確認するとともに、条件刺激呈示によって結合腕傍核の内部内側亜核と外部外側亜核の活動が増加すること、アミロライド感受性ニューロンは内部内側亜核に存在することを明らかにした。さらに、条件味刺激に対する内部内側亜核ニューロンの応答性増大は長期にわたり保持されるにもかかわらず、行動上は学習が徐々に消去されていくことを明らかにした。本論文の結果は、味覚嫌悪学習の神経機構に関する新しい知見を導入しただけでなく、より一般的な学習・記憶の神経機構の解明と、ヒトの行動の背後にある脳機序の理解に大きく貢献するものと思われる。

以上の理由から、本論文は博士（人間科学）の学位授与に十分に値するものであると判定した。