



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 摂取行動を調節する味覚および嗅覚学習に関する神経科学的研究                                                                                                                   |
| Author(s)    | 乾, 賢                                                                                                                                            |
| Citation     | 大阪大学, 2007, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/47177">https://hdl.handle.net/11094/47177</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |                                                |
|---------------|------------------------------------------------|
| 氏 名           | いぬい 乾 <small>ただし 賢</small>                     |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (人間科学)                                     |
| 学 位 記 番 号     | 第 20778 号                                      |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 19 年 2 月 28 日                               |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当                               |
| 学 位 論 文 名     | 摂取行動を調節する味覚および嗅覚学習に関する神経科学的研究                  |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 山本 隆<br>(副査)<br>教 授 熊倉 博雄 助教授 志村 剛 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

飲食物の摂取行動はさまざまな要因によって引き起こされる。一つは神経系によって伝達される渇水や空腹、あるいは味や匂いといった感覚の信号である。また、学習や記憶などの個体が独自にもつ経験や、環境や文化などの外界からの影響も受ける。これらの要因のなかで、特に味や匂いに対する学習は非常に重要である。飲食物を摂取することにより動物は生存に不可欠な栄養を得るが、自然界には誤って摂取すれば生存を脅かすような物質も多数存在する。そのため、動物は飲食物を摂取した後に腹痛や嘔吐などの内臓不快感を経験すると、生命を危険から守るために、その食物の味や匂いを忌避することを学習する。このような現象は味や匂いの情報（条件刺激：conditioned stimulus, CS）と内臓不快感（無条件刺激：unconditioned stimulus, US）が連合するために起こると考えられており、味覚嫌悪学習あるいは味覚増強性嗅覚嫌悪学習として知られている。本研究では、これらの学習の獲得、保持、想起にどのような神経メカニズムが関与しているかを明らかにするために、ラットを用いて行動学的、薬理学的、分子生物学的実験を行った。

結合腕傍核と扁桃体には味覚と内臓感覚の両方の情報が入力し、これらの感覚情報の収斂によって味覚嫌悪学習が獲得されることが考えられているが、その収斂は未だ実証されていない。もし収斂が起こるのであれば、一つの可能性としてニューロン活動の亢進が起こることが予想される。そこで、実験 1 において、神経細胞の興奮によって発現する *c-fos* mRNA を *in situ* hybridization 法によって検出することで、CTA の獲得過程においてこれらの部位でニューロン活動が亢進するかどうかを調べた。ラットにサッカリン摂取（CS）と内臓不快感を引き起こす塩化リチウムの腹腔内注射（US）の対呈示による条件づけを行った（条件づけ群）。比較として CS あるいは US だけを単独呈示する群も設けた（CS 単独群、US 単独群）。その結果、結合腕傍核では、CS と US はそれぞれ異なる領域を活性化させ、条件づけによるニューロン活動の亢進はみられなかった。一方、扁桃体では条件づけによって *c-fos* mRNA の発現量が増加した。このような傾向は半定量的 RT-PCR 法を用いてもみられた。従って、CS と US の情報が収斂することによって、扁桃体ニューロンの活動が亢進することが示唆された。

島皮質にも味覚と内臓感覚の両方が投射する。他の学習課題において、扁桃体や島皮質におけるシナプスの可塑的变化が記憶の貯蔵に関与することが報告されているが、味覚嫌悪学習に関しては確実な証拠はまだない。そこで実験 2 として、味覚嫌悪学習の獲得あるいは想起によって扁桃体および島皮質においてシナプスの可塑的变化が起こるかどうかを、シナプスの可塑的变化にともなって発現するタンパク質である脳由来栄養因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）の mRNA を指標として調べた。実験 1 と同様の条件で刺激を呈示し、*BDNF* mRNA

の発現量を半定量的 RT-PCR 法を用いて調べた。その結果、どちらの部位においても CS あるいは US の呈示によって *BDNF* mRNA 発現量に変動がみられた。しかし、条件づけによる影響はみられず、味覚嫌悪学習の獲得過程でシナプスの可塑的变化が起こる証拠は得られなかった。一方、味覚嫌悪学習を獲得させたラットに CS を再呈示すると、島皮質でのみ *BDNF* mRNA の発現量が増加した。*BDNF* タンパク質は軸索終末で機能することから、味覚嫌悪学習の想起によって島皮質から神経投射を受ける脳部位においてシナプスの可塑的变化が起こる可能性が示された。

味覚嫌悪学習を獲得すると、好きな CS の味が嫌いなものへと変化する。この嗜好性の変化における腹側淡蒼球の役割を明らかにすることを実験 3 の目的とした。腹側淡蒼球は側坐核から強い GABA 性の投射を受け、この GABA 性神経伝達は、動物が生得的に好む甘味溶液の摂取に関与し、嫌いな苦味溶液の摂取には関与しないことが報告されている。そこで、腹側淡蒼球の GABA 性神経伝達が、味覚嫌悪学習の獲得によって嫌いになった甘味溶液の摂取に関与するかどうかを調べた。味覚嫌悪学習を獲得させたラットの腹側淡蒼球に薬物を注入して GABA 性神経伝達を阻害し、CS を再呈示すると、阻害しない場合に比べて多くの CS を摂取した。この摂取量の変化が GABA 性神経伝達阻害による CS に対する嗜好性の変化に起因するものであるかを明らかにするために、味覚嗜好性の客観的評価法として確立している味覚反応性テストを用いて調べた。その結果、GABA 性神経伝達の阻害によって、CS に対する反応が嫌悪性から摂取性のものに変化した。これらの結果から、味覚嫌悪学習の獲得によって腹側淡蒼球における GABA 性の神経伝達に変化が生じ、それによって CS に対する嗜好性が好きから嫌いへと変化する可能性が示唆された。

味覚情報と嗅覚情報の脳内での統合処理のメカニズムを解明するために、実験 4 では脳部位を不可逆的に不活性化し、味覚増強性嗅覚嫌悪学習の獲得と保持におよぼす影響について調べた。本来、嗅覚刺激を CS とした嫌悪学習は成立しにくい。しかし嗅覚刺激と同時に味覚刺激を CS として呈示すると、両方の刺激に対して強い嫌悪学習、すなわち味覚増強性嗅覚嫌悪学習が生じる。本実験では味覚、嗅覚、内臓感覚が投射する扁桃体と島皮質を対象とした。またこれらの部位への味覚情報伝達を中継する視床味覚野も対象とした。イボテン酸によってこれらの部位の神経細胞の活動を停止させた後で条件づけをおこなった。その結果、どの部位を不活性化しても味覚刺激に対する嫌悪学習の獲得が阻害された。一方、嗅覚刺激に対する嫌悪学習は、扁桃体を不活性化すると獲得が阻害されたのに対し、島皮質あるいは視床味覚野を不活性化した場合は阻害されなかった。これらの結果から、扁桃体における嗅覚刺激と内臓感覚刺激の連合が、扁桃体へ入力する味覚刺激によって促進されることで味覚増強性嗅覚嫌悪学習が成立する可能性が示唆された。

実験 1 と実験 4 の結果から、扁桃体は飲食物の味や匂いに対する嫌悪学習に関与していることがわかった。しかし、実験 2 では扁桃体においてシナプスの可塑的变化が起こることを示すことはできなかった。他の分子が関与している可能性があるのでさらなる検討が必要である。一方、実験 2 の結果から味覚嫌悪学習の成立によって島皮質と他の部位との連絡が変化する可能性が示唆された。島皮質は扁桃体と強い連絡があることから、味覚嫌悪学習の想起によって島皮質から扁桃体への神経伝達に変化が生じるのかもしれない。また、島皮質ニューロンは側坐核へも投射する。腹側淡蒼球は扁桃体や側坐核から投射を受ける。このため CS の再呈示によって島皮質から腹側淡蒼球への情報伝達経路が変化することによって CS に対する嗜好性の変化が生じるのかもしれない。

本研究の結果から、体内の物質欠乏が引き金となって起こる飲食物の摂取には、経験や学習によって得られた記憶が大きく影響をおよぼすことが示された。このような記憶の獲得、保持、表出には扁桃体が重要な役割を果たしており、扁桃体を中心とする神経回路における味覚情報や嗅覚情報の処理メカニズムが変容することによって飲食物の摂取行動が調節されることが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

飲食物の摂取行動はさまざまな要因によって引き起こされるが、特に味や匂いに対する学習は非常に重要である。その中で、味覚嫌悪学習あるいは味覚増強性嗅覚嫌悪学習として知られる学習は味や匂いの情報と内臓不快感が連合するために起こると考えられている。本論文は、これらの学習の獲得、保持、想起にどのような神経メカニズムが関与するのかを明らかにするために、ラットを用いた行動学的、薬理的、分子生物学的実験を行い、その結果をまと

め、種々の観点から検討したものである。実験1において、神経細胞の興奮によって発現する *c-fos* mRNA を *in situ* hybridization 法によって検出することにより、味覚嫌悪学習の獲得過程において結合腕傍核と扁桃体のニューロン活動が亢進するかどうかを調べた。実験2では、味覚嫌悪学習の獲得あるいは想起によって扁桃体および島皮質においてシナプスの可塑的变化が起こるかどうかを、脳由来神経栄養因子の mRNA を指標として調べた。実験3は、味覚嫌悪学習獲得後の嗜好性の変化における腹側淡蒼球の役割を明らかにすることを目的とした。実験4では味覚情報と嗅覚情報の脳内での統合処理のメカニズムを解明するために、味覚増強性嗅覚嫌悪学習の獲得と保持に重要な脳部位を検索した。以上の実験により得られた結果を総合的に解釈すると、まず飲食物の摂取には、経験や学習によって得られた記憶が大きく影響をおよぼすことが示された。さらに、このような記憶の獲得、保持、表出には扁桃体が最も重要な役割を果たしており、扁桃体を中心とする神経回路における味覚情報や嗅覚情報の処理メカニズムが変容することによって飲食物の摂取行動が調節されることが明らかになった。

以上、本論文は実験方法の斬新性、得られた結果の新規性、重要性から、博士（人間科学）の学位の授与に十分に値するものと判定した。