



Title	食塩摂取行動の発現機構
Author(s)	志村, 剛
Citation	大阪大学人間科学部紀要. 1995, 21, p. 175-197
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/5404
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

食塩摂取行動の発現機構

志村 剛

目次

1. はじめに
2. 食塩摂取行動の特徴
3. 食塩摂取に関係するホルモン
4. 食塩摂取における味覚の関与
5. 食塩欲求の神経回路
6. まとめ

食塩摂取行動の発現機構

志村 剛

1. はじめに

蛋白質，炭水化物，ビタミン，電解質などを含んだ飲食物を探してそれらを摂取することは、ほとんどすべての動物種にとって生命を維持するための主要な活動のひとつである。ナトリウムは動物の身体を構成する基本的な物質であり、常にその濃度が一定範囲に保たれていることが、正常な身体の働きを維持するうえにもっとも重要である。

陸上生活を営む草食動物は、生存に必要なナトリウムを主として植物から得ているので、大雨などの自然災害で植物が周りになくなると、たちまちナトリウム欠乏状態に陥ってしまう。そのようなときに、体内のナトリウム欠乏を検知し、外界からナトリウムを含んだ飲食物を探してそれを積極的に摂取する行動が、動物の生存にとってきわめて重要な意味を持つ。実際、オーストラリアにおける調査では (Denton, 1984), 雨季に外界のナトリウムが枯渇すると、野生のウサギやカンガルーにおいて、ナトリウムが体外に排泄されるのを防ぐ働きを持つアルドステロンというホルモンの濃度が上昇するとともに、動物はナトリウムの源泉である食塩を探索し摂取するようになるという。この現象はビタミンや他の電解質の場合と異なり、実験的にナトリウム欠乏動物に初めて食塩を提示してから数秒のうちにその摂取が始まるので、摂取後の体調の改善といったような要因がなくても生じる生得的な現象である (Stellar et al., 1954)。

このように、体内に欠乏したナトリウムを積極的に探索し、生存に必要なナトリウムを補給しようとする現象は、食塩飢餓 (salt hunger)あるいは食塩欲求 (salt appetite)と呼ばれ、1936年にRichterによって初めて報告されて以来、さまざまな方面から研究が行われてきた。とくにこの現象は生得的で実験室での誘発が容易なので、米国の生理心理学者を中心に、摂食や飲水さらには性行動などと同じく動機づけ行動の発現機構を解明するためのひとつの有力なモデルとして、活発に研究が行われてきた (Schulkin, 1992)。これに対し、我国では、たとえば高血圧との関連から食塩摂取の問題に取り組む臨床的な研究グループはあるが、この現象を行動学

的な研究対象としている研究者はほとんど見当たらない。そこで、本稿では、はじめに食塩摂取行動の特徴を簡単に紹介し、ホルモン調節機構、味覚系の関与、中枢神経機構についての研究の現状を概観する。

2. 食塩摂取行動の特徴

実験室では、動物に継時的あるいは同時に食塩水と対照溶液を提示し、どれだけの食塩水を摂取したかを調べることによって、動物の食塩に対する嗜好・嫌悪を評価することができる。ラットは食塩水に対して、逆U字型の嗜好・嫌悪曲線を示す (Richter, 1939)。すなわち、食塩水摂取が水よりも多くなる濃度から、体液の浸透圧に等しい0.15Mにかけて上昇曲線が得られ、これらの範囲の食塩水は好むが、これより高い濃度では下降曲線に変わるので、高濃度の食塩水はラットにとっては嫌悪的であると判断できる。

ヒトの新生児に典型的に見られるように (Steiner, 1974)、顔面表情の変化を指標として、味の快・不快を評価することができる。たとえば、甘い溶液を与えた時には快表情が、苦い溶液を与えたときには不快表情が現れる。これと同様に、Grill & Norgren (1978a)は、ラットでも口部や顔面を中心とした定型的な運動を観察することにより、味刺激に対する動物の快・不快反応を判断できるとしている。つまり、甘くて動物にとって好ましい溶液に対してはそれを取り込もうとする摂取応答が、苦くて動物が嫌う溶液に対してはそれを吐き出そうとする嫌悪応答が得られる。この味覚応答テストは、味覚嫌悪学習などの行動研究にも応用されているが、食塩摂取に関しても重要な知見が得られている (Berridge & Schulkin, 1989)。

体内にナトリウムが充足している時にラットの口腔内に高濃度の食塩水を注入すると、主として嫌悪応答が生じ、摂取応答はほとんど生じない。これとは反対に、ナトリウム欠乏時には動物は高濃度食塩水を活発に摂取し、このとき嫌悪反応はほとんど現れない。このことから、ナトリウム充足時には高濃度食塩水は動物にとっては不快であるが、ナトリウム欠乏時には同じ濃度の食塩水が快に感じられていることがわかる。しかも、体内ナトリウム状態の相違による食塩水に対する不快から快への転換は、塩味に対して特異的に現れるもので、他の甘味や酸味などに対する応答性が変化することはない。このように、ナトリウム飢餓は、一般的な食物に対する飢餓や体温調節など他の恒常性維持機構と同様、快・不快と強く結びついている。

行動学的研究から、食塩飢餓が空腹や渇水などの動機づけときわめて類似していることが示唆されている。たとえば、ナトリウム欠乏ラットに食塩水を報酬としたバー押しを訓練することができる (Quartermain & Wolf, 1967)。ナトリウム欠乏が重度であるほどバー押し回数も多くなるという。また、直線走路の終点にひとなめの食塩水を置いておくと、ナトリウム欠乏処置が強いほど、また報酬の濃度が高いほど、ラットは走路を速く走る (Schulkin et al., 1985)。このように、食塩欲求の強さを走路の走行速度によって捉えることもできる。

体内のナトリウム欠乏に基づく食塩欲求は生得的な現象とみなすことができるが、食塩摂取

行動自体は経験的要因によっても変容する。ナトリウム欠乏を一度経験すると、2回目に同じナトリウム欠乏処置を受けた時に、1回目よりも多くの食塩を摂取するようになる (Falk, 1966)。また、ナトリウム欠乏処置から回復した後に、もはや生理学的には大量のナトリウムをことさら必要としないのに、食塩摂取が増加する現象も知られている (Sakai et al., 1989)。

食塩摂取パターンには動物の食性に依りて、大きな動物種差がある。さらに、実験に好んで用いられるラットにおいてさえ、系統によって食塩欲求の発現に相違が見られる (Grill & Bernstein, 1988)。食肉類の場合には、獲物から食塩を獲得できるので、草食動物ほど積極的な食塩摂取機構が発達していないようであるが、それでもイスではナトリウム剥奪後にナトリウム飢餓を示す (Fitzsimons & Moore-Gillon, 1980)。ヒトの場合には、実験者が自ら被験者となり、強制的な発汗と低食塩食による食塩欠乏時の状態が報告されている (McCance, 1936)。それによると、欠乏時にはなんとなく頼りない感じがし、食物の味はほとんど感じられなかったという。別の報告では (Beauchamp et al., 1990)、ナトリウム欠乏時には食塩があまり塩辛くなく感じ、塩味はより好ましく感じられるという。

ヒトの場合には、動物を対象として実験的に行われてきたような極端なナトリウム欠乏状態が生じることはまれである。むしろ、ヒトにおける食塩摂取は明白な塩分に対する生理学的必要性を伴わないので、嗜好性の問題と解釈すべきであろう。食塩摂取機構を理解するうえで重要な問題のひとつは、このような食塩嗜好に影響する要因を明らかにすることである。

3. 食塩摂取に関するホルモン

電解質コルチコイド

Richterはヒトにおける異常な食塩摂取の症例を紹介している (Wilkins & Richter, 1940)。ある少年が手づかみであまりに多量の食塩を食べるので、入院させ特別食を与えて経過を観察したが、おそらく食塩欠乏が原因で死亡してしまった。病理解剖の結果、副腎の著しい萎縮が見つかった。すなわち、少年は機能的に副腎摘除の状態にあり、本来副腎から分泌されるナトリウム貯留作用を持つホルモンがなくなったので、大量のナトリウムが体外に排泄され、その代償として大量の食塩を摂取したのである。

副腎皮質の球状帯からは電解質コルチコイドのアルドステロンというホルモンが分泌され、腎臓の尿細管に作用してナトリウムの再吸収を促進し、体液量の維持に重要な役割を果たしている。デオキシコルチコステロンも副腎から分泌され、アルドステロンと同様の生理作用を持つが、電解質コルチコイド活性はアルドステロンの約1/30に過ぎない。デオキシコルチコステロンはアルドステロンに比べて安価で入手しやすいため、臨床的に広く利用されている。デオキシコルチコステロンを動物に少量投与した場合には、食塩摂取が減少するが (Richter, 1941)、これはデオキシコルチコステロンが腎臓に作用してナトリウムを貯留させるためであろう。一方、デオキシコルチコステロンを多量に投与すると、食塩摂取が増加する (Rice &

Richter, 1943)。多量のデオキシコルチコステロンは腎臓に作用してナトリウム貯留を促進するだけでなく、脳に作用して食塩摂取反応の発現に関与していると考えられている。その理由として、脳には電解質コルチコイドの受容体を持つ神経細胞の存在が認められており (Coirini et al., 1983), 生後初めて、電解質コルチコイドの全身性処置による食塩飢餓が生じるのは、脳において電解質コルチコイド受容体が発現する12日齢とほぼ同時期であること (Thompson & Epstein, 1991) などがあげられる。しかし、電解質コルチコイドによる食塩飢餓は限られた動物種や系統でのみ認められるので (Denton, 1984), その発現の基礎となる脳機構にも当然種差があるものと思われる。

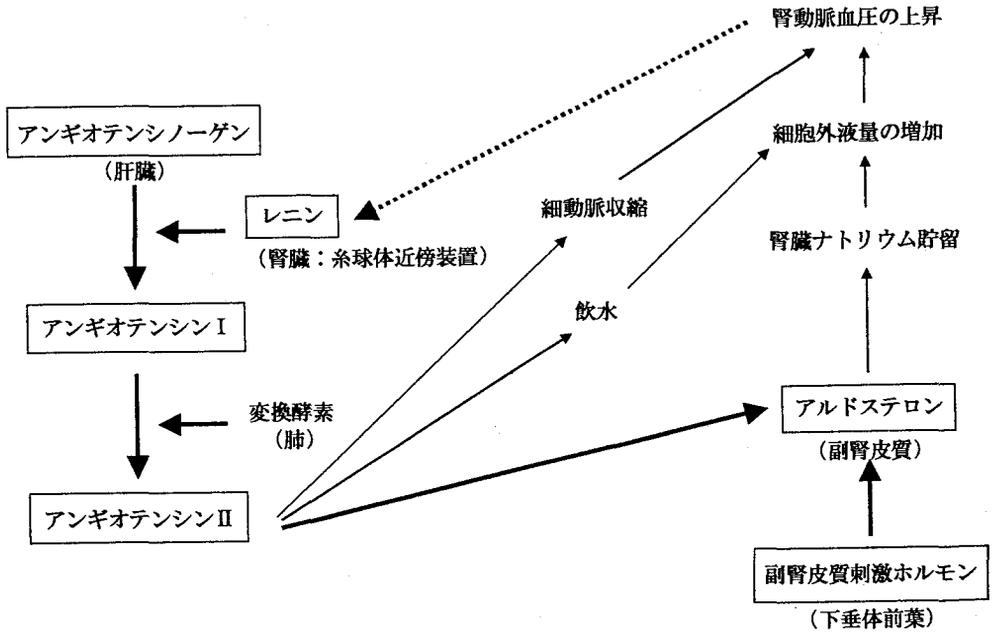


図1 レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の概要

アンギオテンシン II

細胞外液やナトリウムが不足すると、腎臓からレニンが分泌される。レニンは、肝臓で合成され血液中を循環しているアンギオテンシノーゲンに作用して、アンギオテンシンIを作る。さらに肺を通過する時、この部位に存在する変換酵素の作用を受けて活性型のアンギオテンシンIIに変わる。アンギオテンシンIIは副腎皮質からのアルドステロン放出を促進するとともに、強力な血圧上昇作用をもつ。図1にレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の概要を示した。

アンギオテンシンIIは細胞外液の調節に重要な役割を果たすホルモンで、その投与により飲水を誘発する。また、ナトリウム欲求を誘発し、体内のナトリウムを貯留する作用をもつ。ア

ンギオテンシンⅡを全身性に投与すると、ラット (Findlay & Epstein, 1980) やヒツジ (Weisinger et al., 1987) で食塩摂取が増加する。また、ラットの脳内に直接アンギオテンシンⅡを投与すると、1時間以内のうちに水分摂取と大量の食塩摂取が起こるので、少なくともラットの場合、このホルモンは中枢に作用して体液の恒常性維持に関与していると考えられている (Buggy & Fisher, 1974)。この仮説を支持する知見として、副腎摘除により多量の食塩を摂取するようになった動物にアンギオテンシンⅡを中枢性に投与すると、食塩摂取量がさらに増加する (Fitzsimons & Fuller, 1985)、反対に、副腎摘除によるナトリウム飢餓は、アンギオテンシンⅡを阻害する薬物を中枢性に作用させると消失する (Sakai et al., 1990) という成績が報告されている。さらに、アンギオテンシンⅡを中枢性に投与すると、食塩を求めて走路を走行する時間が短縮することから、食塩に対する動機づけが高まると判断できる (Zhang et al., 1984)。このように、アンギオテンシンⅡは細胞外液量の不足を補うために水分摂取を促進し、それに付随して食塩摂取も促進して細胞外液の平衡を保持するように作用している。

アンギオテンシンと電解質コルチコイドの相乗作用

ナトリウム欠乏時には、血中の電解質コルチコイドレベルもアンギオテンシンⅡレベルも上昇し、どちらも結果的にはナトリウムを貯留して、なおかつ食塩欲求を生み出すように脳へ信号を伝えていると推察される。それでは、この2つのホルモンは食塩欲求の発現に関して互いにどのような関係にあるのだろうか。電解質コルチコイドとアンギオテンシンⅡをどちらも全身性に投与すると、食塩摂取はそれぞれ単独の場合に比べて加算的に増加する (Sakai et al., 1990)。これに対し、電解質コルチコイドを全身性に、アンギオテンシンⅡを中枢性に投与すると、顕著な相乗効果が得られる (Fluharty & Epstein, 1983)。たとえば、単独投与では食塩摂取が生じない閾値下量の電解質コルチコイドを全身性に処置し、同じく閾値下量のアンギオテンシンⅡを中枢性に投与すると、食塩摂取が著明に増加する。したがって、脳内には、この2つのホルモンの相乗作用を媒介する機構があると推察される。ただし、この相乗作用が報告されているのは、ラット (Fluharty & Epstein, 1983) やハト (Massi & Epstein, 1990) などに関してであり、ヒツジ (Weisinger et al., 1986) などではこの効果は見られない。

心房性ナトリウム利尿ホルモン

心房性ナトリウム利尿ホルモンは、比較的最近発見されたホルモンで、心臓以外にも脳内に存在することが知られている。このホルモンは細胞外液やナトリウム過剰の時にレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系に拮抗して、水やナトリウム排泄を促進する働きを持つ。ナトリウム欠乏ラットやウサギの脳室内に心房性ナトリウム利尿ホルモンを注入すると、アンギオテンシンⅡの中枢性投与によって誘発した食塩摂取が減少する。しかし、末梢性に誘発した食塩飢餓には影響がないので、このホルモンは中枢のアンギオテンシン作用系に働きかけて食塩摂取を抑制しているものと思われる (Antunes-Rodrigues et al., 1986)。

下垂体-副腎系

ウサギを小さなケージに詰め込んだり、動きを妨害したりして、ストレスを負荷すると、食塩摂取量が増加する (Denton et al., 1984)。これは、ストレスにより下垂体から副腎皮質刺激ホルモンが放出され、それが次いで副腎皮質ホルモンの分泌を促進した結果であろうと推察される。また、副腎皮質刺激ホルモンを単独で投与した場合にも、食塩欲求が生じる (Weisinger et al., 1978)。このように、ストレスが引き金となって生じるナトリウム飢餓は、下垂体-副腎系の賦活と関係する。

食塩摂取の性差

食塩摂取は典型的な性行動と同様、雌雄で発現パターンが異なる。ことに、メスは妊娠授乳期には、多量の体液を失う危険が高く、不足しがちなナトリウムを補うように、食塩摂取量が増加する (Richter & Barelare, 1938)。このとき副腎は肥大し、アルドステロンレベルも高くなる (Quirk et al., 1983)。生殖期間以外にも、多くの動物において、メスは一般にオスに比べて多くの食塩を摂取するが (Flynn et al., 1993)、これには雌雄で異なる性ホルモンが関与しているものと思われる。メスの新生児に男性ホルモンを処置すると、内側視索前野、扁桃体などの脳構造がいわゆる雄型の脳として発達し、成熟後、遺伝的にはメスであっても雄型の行動を示すようになるが、食塩摂取パターンも雄型になり、正常なメスに比べると摂取量が少なくなる (Kreck et al., 1975)。したがって、雌雄で異なる摂取パターンは、性的二型性をもつ脳部位が関与していると推定できる。メスの食塩摂取は発情期には減少するが、この時期には水分も食物摂取も抑制される (Danielsen & Buggy, 1980)。発情をもたらしエストロジェンがこれらの摂取抑制に関与しているらしい。

食塩摂取を誘発する実験的な処置

このように、食塩摂取には種々のホルモンが関係しており、その作用様式も複雑である。そこで次の問題に移る前に、食塩欲求の誘発に用いられる主な実験的処置をまとめておく。

1) 副腎摘除

副腎を摘除すると、主要なナトリウム貯留ホルモンである電解質コルチコイドが分泌されなくなるので、腎臓におけるナトリウムの再吸収が阻害され、ナトリウム不足になる。

2) ナトリウム剥奪

長期間ナトリウム欠乏食を与える慢性的な処置と、ナトリウム利尿剤のプロセミドを注射し尿中にナトリウムを強制的に排泄させる急性的な方法がある。

3) 電解質コルチコイド投与

主として合成デオキシコルチコステロン投与が用いられる。

4) アンギオテンシンII投与

脳室内投与が有効であるとされている。

実際には、これらの方法を実験目的にあわせて組み合わせて用いることが多いが、いずれの場合も、最終的にはナトリウム貯留ホルモンが脳内のホルモン感受性領域に作用して食塩欲求が発現すると考えられる。

4. 食塩摂取における味覚の関与

味覚受容器と末梢神経

副腎摘除によってナトリウムが欠乏したラットは、正常な動物に比べてはるかに濃度の低い食塩水を好んで摂取することから、食塩に対する感受性が增大していると考えられている (Richter, 1939)。ナトリウム欠乏時には味覚受容器以降のどこかで、食塩に対する応答性の変化が生じていると思われる。食塩飢餓状態では、口腔内を潤している唾液のナトリウム濃度が減少するので (Denton, 1984)、これが食塩摂取に影響している可能性がある。しかし、唾液腺を除去されたラットはナトリウム欠乏時に食塩摂取を示すばかりか、過剰に摂取するので (Wong & Krantz, 1977)、唾液の組成そのものが食塩摂取の主因とは考えられない。ナトリウム欠乏時、味覚受容器そのものに何らかの変化が生じるか否かはまだよくわかっていない。

味覚を伝える末梢神経のうち、舌前方を支配する鼓索神経は塩味の受容に主要な役割を演じている。Spector et al. (1990) は自動味覚計を開発し、絶水処置を施したラットに少量の溶液をなめるよう訓練した。さらに、何か味がしたらリックを抑制し、電気ショックを避けるように学習させた。このようにして、味溶液の検出閾値を測定すると、鼓索神経切断動物では食塩の検出閾値は正常動物よりも2桁も上昇したのに対し、蔗糖の閾値は変化しなかった。また、舌後方を支配する舌咽神経を切断した場合には、食塩の閾値に変化は見られなかった。さらに、鼓索神経切断ラットを対象に食塩欠乏時に高濃度食塩水を口腔内注入して口部顔面の運動を観察しても、正常動物に見られるような嫌悪反応から摂取反応への転換が見られなかった (Grill et al., 1992)。食塩飢餓状態で、10分間摂取テストを行うと、鼓索神経切断動物の食塩摂取量は正常動物よりも少なかった (Nitabach et al., 1989b)。これらの結果は、いずれも食塩の味は主に鼓索神経を介して中枢に送られることを示唆するものである。

鼓索神経が食塩の味を伝える主な神経だとすると、その活動はナトリウム欠乏時にはどのように変わるのだろうか。古い報告によると、副腎摘除によりナトリウム欠乏状態にして鼓索神経線維束の電気活動を記録しても、明確な変化は認められなかった (Pfaffmann & Bare, 1950)。当時、食塩飢餓状態で体内にナトリウムが必要な時には、食塩に対する感受性が高まり、神経応答も強くなると考えられていたので、この結果は予想を裏切るものであった。その後、Contrerasら (Contreras, 1977; Contreras et al., 1984) により、鼓索神経の中で食塩に最も強く応答する単一線維あるいは線維束の放電頻度が、ナトリウム欠乏や副腎摘除後に正常動物に比

べて減少することが明らかにされた。しかも、放電頻度の減少は食塩に最もよく応じる線維だけに選択的に生じ、他の味質に特異性を持つ線維では応答変化は生じなかった。このことから、ナトリウム欠乏時には、食塩に対する感受性が減少して、通常では拒否するような高濃度の食塩をも摂取するようになるとの説明が成り立つ。

食塩の味覚受容にはナトリウムイオンが味細胞膜上のチャンネルを通過して細胞内に輸送される機構が知られているが、アミロライドを処置すると、ナトリウムイオンが膜を通過できなくなるので、この状況では食塩水で刺激しても、鼓索神経応答は著しく減弱する (Heck et al., 1984)。しかし、アミロライド処置は酸味を主に伝える線維の活動には影響しない。ナトリウム欠乏ラットにアミロライドを処置すると、食塩摂取は減少するが (Bernstein & Hennessy, 1987)、完全に塩味の知覚を消失させるわけではない (Formaker & Hill, 1988)。味細胞のナトリウムチャンネルには、アミロライドに感受性を持たないチャンネルも存在し、鼓索神経の中にはアミロライドの影響を受けない線維も含まれているからである (Formaker & Hill, 1988)。

下位脳幹の味覚路

顔面神経、舌咽神経、迷走神経によって伝えられる味覚情報は、中枢内ではまず、延髄孤束核の最前方部に到達する (Norgren, 1984)。ラットなどでは、孤束核から橋結合腕傍核の主として内側部に味覚情報が伝えられる。これらの下位脳幹部が食塩欲求にどのような役割を果たしているかを明らかにするために、Norgrenのグループはこれらの部位の破壊効果や、ニューロン活動を調べている。著者もそれらの実験の一部に参加したので、その結果を簡単に紹介する (Shimura et al., 1992)。

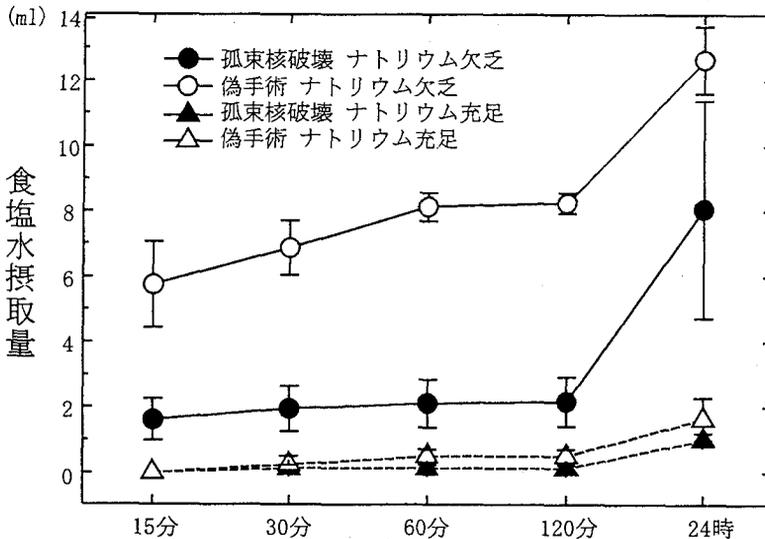


図2 食塩欲求に及ぼす孤束核味覚投射部位破壊の効果 (Shimura et al., 1992)
縦軸は3%食塩水の累積摂取量、横軸は食塩水提示からの時間を示す。

ラットの孤束核は前後に長く伸びた構造をしており、後方には呼吸など生命維持に不可欠な機能に深く関与する細胞群があるので、これらを傷つけずに、しかも前方の味覚領域だけを選択的に破壊することは非常に難しい。そこでまず、ラットの舌を食塩水で刺激してそれに対するニューロン応答が得られる範囲を決定しておき、破壊はその範囲に基づいて左右それぞれ、前後に2ヶ所ないし3ヶ所にわけて行った。破壊動物の味覚感受性を自動味覚計により調べると、食塩はもとより、その他の味質に対する感受性が著しく阻害されていることが明らかになった。これらの動物に、利尿剤のプロセミドを投与し、さらにナトリウム欠乏食を与えて急性的にナトリウム不足状態におき、3%食塩水の摂取量を調べると、図2に示したように、破壊のない対照動物に比べて明らかに摂取量が減少することがわかった。しかし、破壊動物の食塩摂取量は、ナトリウム欠乏のない時に比べて有意に高く、孤束核破壊動物は味覚感受性が著しく低下しているにもかかわらず、弱いながらも食塩欲求を示すことが明らかになった。

一方、結合腕傍核の味覚投射部位を比較的広範に電氣的に破壊した場合にも (Flynn et al., 1991)、イボテン酸を注入して細胞体だけを選択的に破壊した場合にも (Scalera et al., 1992)、同様の急性ナトリウム欠乏処置を受けた動物は正常動物に見られるような高濃度食塩水摂取を示さない。このことは、結合腕傍核を通過する線維ではなく、細胞体が実際に正常な食塩欲求には不可欠な役割を果たしていることを示す。

また、口部や顔面運動を指標とした味覚応答テストにおいても、孤束核や結合腕傍核破壊ラットは体内ナトリウム状態に依存した食塩に対する拒否から摂取パターンへの変化を示さない (Flynn et al., 1991)。

孤束核と結合腕傍核では上述したように食塩飢餓に対する影響がやや異なるが、どちらの部位も体内ナトリウム欠乏による食塩飢餓の発現には重要な役割を演じているといえる。さらに、食塩飢餓と同じく、味覚を手掛かりとした典型的な行動である味覚嫌悪学習の成立にも結合腕傍核は主要な役割を演じている (Spector et al., 1992)。

ナトリウム欠乏時に孤束核の神経細胞活動を調べると、鼓索神経に見られたのと同様に、食塩に最もよく応答する食塩ベスト細胞の活動性が減少する (Jacobs et al., 1988)。しかし、一方で糖ベスト細胞の発火パターンにも変化が生じ、ナトリウム欠乏時にはこれらの細胞が食塩水にも著明な応答を示す。したがって、この種のニューロンがナトリウム欠乏時の塩味受容とその摂取あるいは拒否の選択に重要な役割を果たしていると推定されている。

このように、下位脳幹の味覚中継核は、食塩欲求の発現にとって基本的な部位である。これらの下位脳幹と上位脳との連絡を遮断したいわゆる除脳動物においても、味覚応答テストを指標とした解析では、味質の相違に依存して正常動物とほぼ同様な摂取あるいは拒否反応が生じるので、基本的な味刺激の摂取・拒否の決定はこのレベルだけでも可能であると推察されている (Grill & Norgren, 1978b)。しかし、除脳ラットをナトリウム欠乏状態にして口腔内に高濃度食塩水を注入しても、正常動物で見られる摂取応答は現れない (Grill et al., 1986)。このことから、下位脳幹の回路だけでは正常な食塩欲求は発現せず、前脳に重要な機構が存在するこ

とが示唆される。

前脳の味覚路

ラットの場合、味覚投射路は結合腕傍核で二つに分かれ、一つは背側を通過して視床味覚野を経て大脳皮質に至る(Norgren, 1984)。しかし、視床味覚野を破壊しても(Flynn et al., 1991)、大脳皮質を摘除しても(Wolf et al., 1970)、食塩欲求はほとんど影響を受けないので、この経路はナトリウム飢餓にはあまり関与しないと考えられる。

これに対して、腹側路は結合腕傍核から扁桃体中心核、分界条床核、視床下部外側野などに投射し、のちに詳述するように、扁桃体中心核を破壊すると、著明な食塩欲求の障害が生じることから(Galaverna et al., 1993)、腹側の味覚投射路が食塩欲求の発現には重要であると考えられている。また、扁桃体や分界条床核からは結合腕傍核、孤束核に至る下行性の線維連絡があるので(Schwaber et al., 1982)、前脳の影響が下位脳幹の働きを調節している可能性もある。

5. 食塩欲求の神経回路

これまで述べたように、食塩欲求は末梢性にはナトリウム貯留効果を持つ2種類のホルモン、すなわち、アンギオテンシンIIあるいは電解質コルチコイドが脳に作用して発現すると考えられる。そこではじめに、これらのホルモンが脳内のどの部位に作用するのかについて述べる。

アンギオテンシンの作用部位

脳内のアンギオテンシンII受容体は脳室周囲器官、視床下部、扁桃体、結合腕傍核や孤束核に分布している(McKinley et al., 1986)。一方、アンギオテンシン含有ニューロンや線維は、脳弓下器官、視床下部、不確帯、分界条床核、視索前野、扁桃体内側核および中心核、結合腕傍核外側部、孤束核尾側部に分布する(Lind et al., 1985)。アンギオテンシンIIは血液脳関門を通過しないので、脳に直接作用するとしたら、脳室に接した部位がもっとも可能性の高い部位である。事実、第3脳室前壁部を破壊すると、中枢性に投与したレニンやアンギオテンシンIIのナトリウム貯留効果を妨害し、動物はほとんど食塩を摂取しない(De Luca et al., 1991)。しかし、この処置はナトリウム欠乏による食塩欲求や電解質コルチコイドによる食塩欲求にはほとんど影響しない。また、アンギオテンシンIIを直接第3脳室前壁部に注入すると、食塩欲求を誘発するのに対し、同じくアンギオテンシンIIの受容体に富む脳弓下器官に注入しても、飲水は誘発するが、食塩摂取は生じない(Fitts & Masson, 1990)。第3脳室前壁部は体液の平衡状態を監視するのに都合のよい位置を占めており、体液平衡に関係する多くの脳部位と線維連絡をもつ(Saper et al., 1983)。したがって、アンギオテンシンIIによって始動するナトリウム飢餓は血液量や水代謝、電解質代謝と連動しているのだろう。

電解質コルチコイドの作用部位

第3脳室前壁部がアンギオテンシンⅡに応答して細胞外液やナトリウム平衡の調節にあずかる部位だとすると、電解質コルチコイドによる食塩欲求には別の脳部位が関与しているであろう。なぜなら、上述したように、第3脳室前壁部の破壊はアンギオテンシンⅡ誘発性の食塩飢餓は妨害するが、電解質コルチコイド誘発性の食塩欲求には影響しないからである。ステロイドホルモンである電解質コルチコイドは、血液脳関門には影響されず、血中から直接脳へ入り込むことができる。また、脳は電解質コルチコイドを合成しないので、副腎で分泌された電解質コルチコイドが直接脳の細胞に働きかけることになる。電解質コルチコイドの受容体を持つ部位として、海馬、扁桃体、内側視索前野・視床下部、分界条床核などが知られているが (Birmingham et al., 1984)、このうち、海馬はむしろ糖質コルチコイドとの親和性が高く、この部位を破壊してもナトリウム欲求には影響がない (Murphy & Brown, 1970)。

古くから、扁桃体の破壊で食塩欲求が妨害されることが報告されているが (Nachman & Ashe, 1974)、近年、扁桃体内側部に限局した破壊により、電解質コルチコイド投与で誘発した食塩欲求が消失したり減弱したりすることが明らかになった (Nitabach et al., 1989a; Schulkin et al., 1989)。イボテン酸を扁桃体の内側部に注入して、この部位の細胞体を選択的に破壊した場合にも、電解質コルチコイドによる食塩欲求は消失するが、アンギオテンシンⅡに依存した食塩欲求は障害されない (Zhang et al., 1993)、内側部に数多く分布する電解質コルチコイド受容体が食塩欲求の発現に重要な役割を演じている可能性が高い。

扁桃体内側部は電解質コルチコイドだけではなく、他のステロイドホルモンの標的部位でもあり (McEwen et al., 1979)、この部位には嗅覚、内臓感覚や体液平衡などの情報も投射する。さらに、視索前野、視床下部、皮質などとも連絡しているので、種々の情報を統合するのに適した部位である (De Olmos et al., 1985)。興味深いことに、扁桃体内側核、内側視索前野、分界条床核は、いずれもステロイド誘発性の雄型性行動に関係しており (Lehman et al., 1980)、しかも、これらの部位はいずれも電解質コルチコイドとも結合する (Birmingham et al., 1984)。したがって、これらの部位が食塩摂取パターンの性差に関係している可能性が高い。実際、扁桃体内側核を破壊すると、メスの食塩摂取が減少する (Nitabach et al., 1989a)。

アンギオテンシン系と電解質コルチコイド系の脳内での相互作用

このように、脳内には食塩欲求の発現に関して、アンギオテンシンⅡが作用する機構と、電解質コルチコイドが作用する機構の2つの系が想定される。前述したように、2つの系を同時に賦活すると、食塩欲求は加算的ではなく、相乗的に増加するので、脳内のどこかに相乗効果を生み出す機構が存在すると推定される。

扁桃体中心核はアンギオテンシン系と電解質コルチコイド系の相互作用が生じる部位として最も有力視されている部位のひとつである。この部位は、アンギオテンシン受容体を持ち

(McKinley et al., 1986), アンギオテンシンII作動性細胞や線維も分布するし (Lind et al., 1985), 電解質コルチコイド受容体も分布する (Birmingham et al., 1984)。また, 下位脳幹からの味覚内臓感覚の主要な投射部位であり (Norgren, 1984), 循環系の調節にも関与している (De Olmos et al., 1985)。したがって, 2つのホルモン系が相互作用するには格好の部位であるといえる。

最近報告された破壊実験の成績は, この可能性を強く支持するものである (Galaverna et al., 1993)。すなわち, 扁桃体中心核を破壊すると, レニンを脳内投与して誘発したアンギオテンシンII性の食塩飢餓が阻害される。また, デオキシコルチコステロン投与による電解質コルチコイド誘発性の食塩飢餓も, この部位の破壊で妨害される。さらに, ナトリウム剥奪による食塩摂取も障害される。しかし, 扁桃体中心核を破壊しても, アンギオテンシン投与による飲水は正常に誘発される。これは, 第3脳室前壁部の破壊により, 摂水も食塩摂取も妨害されるのとは明らかに効果が異なる。つまり, 扁桃体中心核の破壊はナトリウム貯留効果のみを妨害したことを意味する。このように, 扁桃体中心核はナトリウム調節や体液調節に関係する多くの部位と相互連絡することにより, ナトリウム貯留ホルモンが行動へ効果を及ぼすのに本質的な働きをしていると考えることができる。

過剰食塩摂取に関係する脳部位

すでに述べたように, 動物を実験的にナトリウム欠乏状態に置いた時, 1回目の欠乏処置より2回目の欠乏処置の方が多量の食塩を摂取することが知られている (Falk, 1966)。また, このような欠乏処置の後に, 不足したナトリウムを補給して十分に回復させても, 動物は必要量以上の食塩を摂取する (Sakai et al., 1989)。このような現象の背景には, ナトリウム欠乏処置により食塩摂取を調節している脳機構に比較的長期的な構造的変化が生じている可能性がある。ステロイドホルモンは脳の構造的変化を誘導しやすいので (McEwen et al., 1979), ステロイドホルモンに感受性の高い扁桃体内側核や中心核をはじめとして, その可能性について実験的検討が始まっているが, 現在のところ一致した結果は得られておらず, この点は今後の重要な検討課題である。

食塩摂取の抑制

心房性ナトリウム利尿ホルモンは, 食塩摂取や細胞外液の増加により心房の筋肉中の分泌顆粒から分泌されるホルモンで, アンギオテンシンIIと正反対の作用を示し, ナトリウム排泄を促進し, 食塩摂取を抑制する。このホルモンは, 脳内にも存在し, 脳室周囲器官, 視索前野・視床下部, 結合腕傍核や孤束核など体液平衡や循環系の調節に関与する脳部位に局在分布する (Jacobowitz et al., 1985)。脳室内にこのホルモンを注入すると, ナトリウム欠乏による食塩欲求は減少するが (Fitts et al., 1985a), 電解質コルチコイド誘発性の食塩欲求には影響しない (Schulkin, 1992)。したがって, 心房性ナトリウム利尿ホルモンは, 中枢でもアンギオテン

シンⅡに拮抗し、食塩摂取に抑制的に作用していると考えられる。

サブスタンスPなどのタキキニン類は体液平衡や血圧調節に関係しており、タキキニンをラットの脳室内に投与すると、摂食には影響しないが、水分摂取や食塩欲求が抑制される (Massi et al., 1988)。タキキニンは扁桃体内側部、視索前野、分界条床核に分布しており、扁桃体に注入した時にナトリウム欠乏あるいはレニンで誘発した食塩飢餓を減弱させるので (Massi et al., 1990)、電解質コルチコイド誘発性ではなく、アンギオテンシン誘発性の食塩欲求の抑制に関係しているといえる。

コリン作動性神経機構は飲水行動に促進的に作用するが (Fitzsimons & Fuller, 1985)、食塩摂取には抑制的に作用する。アセチルコリンのアゴニストであるカルバコールを第3脳室に注入すると、ナトリウム欠乏ラットの食塩摂取が減少する (Fitts et al., 1985b)。視床下部に注入したときにも食塩摂取抑制が起こるが、これらの処置で摂水が促進され、摂食には影響がないことから、食塩摂取への影響は特異的であると考えられる (Chiaraviglio & Taleisnik, 1969)。

最後野を吸引摘除すると水代謝が障害されるとともに、食塩摂取を増加させ、正常動物と比べてより強い食塩欲求を生み出す (Contreras & Stetson, 1981)。したがって、通常、最後野は食塩摂取の飽和や抑制に関係すると考えられる。最後野や孤束核尾側部は内臓神経、迷走神経の門脈枝から投射を受けるので (Rogers et al., 1984)、食塩摂取の抑制にはこれらの肝臓からの求心路が関与しているものと想像される。

6. まとめ

食塩欲求は味覚を手掛かりとして発現する行動である。味覚神経によって中枢へ送られた情報は延髄孤束核、橋結合腕傍核へ送られるが、これらの部位を破壊すると、食塩欲求が著明に障害されるので、下位脳幹部は食塩欲求に重要な役割を演じているといえる。しかし、下位脳幹と前脳との連絡を遮断した除脳動物では、食塩欲求が消失するので、下位脳幹の神経回路だけではこの行動は発現せず、前脳に重要な行動調節機構があると推定される。ラットなどの動物では、味覚情報は結合腕傍核から2つの投射路に分かれるが、背側の視床腹内側部、島皮質への投射路は食塩欲求にはあまり関与しない。一方、腹側の扁桃体、分界条床核、視床下部などへの投射路は食塩欲求の発現にきわめて重要である。とくに、これらの部位は味覚情報だけでなく、同時に内臓感覚情報も受けており、2つの情報を統合するのに最適の位置を占めている。

体内のナトリウム量はいくつかのホルモンによって微妙に調節されているが、ナトリウム貯留ホルモンのアンギオテンシンⅡと電解質コルチコイドはそれぞれ別々に脳に作用して食塩欲求を誘発する。アンギオテンシンⅡは主に第3脳室前壁部に、電解質コルチコイドは主に扁桃体内側部に作用する。扁桃体中心核は両方の部位からの投射を受けると同時に、味覚及び内臓感覚信号を受け、食塩欲求の発現に統合的な役割を果たしていると考えられる。図3は、現時

点で想定される食塩欲求に関する神経回路を簡略化して示したものである。

食塩摂取行動の発現機構は、本稿で概観したように、おもに動物を対象とした食塩欲求を実験モデルとして研究が進められ、ようやくその神経回路の基本的な枠組が想定されるようになってきた。しかし、その根拠とされている知見の多くは、破壊実験に基づくものであり、実際にある部位の神経細胞がどのように活動してこの行動を生み出すのか、ホルモンがどのように神経細胞と相互作用するのかといった点についてはほとんど分かっていない。また、どのような脳内物質がこの行動に関与するのかについての知見も限られている。今後、新しい切り口から食塩欲求の発現に関する神経機構の動的側面を明らかにし、摂水・摂食や性行動など他の動機づけ行動の仕組みとの類似点や相違点をさらに検討して行く必要がある。

本研究は財団法人日産科学振興財団の助成を受けた。

文 献

- Antunes-Rodrigues, J., McCann, S.M. & Samson, W.K. (1986) Central administration of atrial natriuretic factor inhibits saline preference in the rat. *Endocrinology*, 118: 1726-1728.
- Beauchamp, G.K., Bertino, M., Burke, D. & Engelman, K. (1990) Experimental sodium depletion and salt taste in normal human volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 51: 881-889.
- Bernstein, I.L. & Hennessy, C.J. (1987) Amiloride-sensitive sodium channels and expression of sodium appetite in rats. *Am. J. Physiol.*, 253: R371-R374.
- Berridge, K.C. & Schulkin, J. (1989) Palatability shift of a salt-associated incentive during sodium depletion. *Q. J. Psychol.*, 41B: 121-138.
- Birmingham, M.K., Sar, M. & Stumpf, W.E. (1984) Localization of aldosterone and corticosterone in the central nervous system, assessed by quantitative autoradiography. *Neurochem. Res.*, 9: 333-350.
- Buggy, J. & Fisher, A.E. (1974) Evidence for a dual central role for angiotensin in water and sodium intake. *Nature*, 250: 733-735.
- Chiaraviglio, E. & Taleisnik, S. (1969) Water and salt intake induced by hypothalamic implants of cholinergic and adrenergic agents. *Am. J. Physiol.*, 216: 1418-1422.
- Coirini, H., Marusic, E.T., De Nicola, A.F., Rainbow, T.C. & McEwen, B.S. (1983) Identification of mineralocorticoid binding sites in rat brain by competition studies and density gradient centrifugation. *Neuroendocrinology*, 37: 354-360.
- Contreras, R.J. (1977) Changes in gustatory nerve discharges with sodium deficiency: a single unit analysis. *Brain Res.*, 121: 373-378.
- Contreras, R.J. & Stetson, P.W. (1981) Changes in salt intake after lesions of the area postrema and the nucleus of the solitary tract in rats. *Brain Res.*, 211: 355-366.
- Contreras, R.J., Kosten, T. & Frank, M.E. (1984) Activity in salt taste fibers: peripheral mechanism for mediating changes in salt intake. *Chem. Senses*, 8: 275-288.
- Danielsen, J. & Buggy, J. (1980) Depression of ad lib and angiotensin-induced sodium intake at oestrus. *Brain Res. Bull.*, 5: 501-504.
- De Luca, L.A.Jr., Galaverna, O., Schulkin, J., Yao, S.-Zh. & Epstein, A.N. (1991) The anteroventral wall of the third ventricle and the angiotensinergic component of need-induced sodium intake in the rat. *Brain Res. Bull.*, 28: 73-87.
- De Olmos, J., Alheid, G.F. & Beltramino, C.A. (1985) Amygdala. In: G.Pavinos (ed.), *The Rat Nervous System*, Academic Press, New York, pp.223-334.
- Denton, D.A. (1984) *The hunger for salt: An anthropological, physiological and medical analysis*. Springer-Verlag, New York.
- Denton, D.A., Coghlan, J.P., Fei, D.T., McKinley, M., Nelson, J., Scoggins, B., Tarjan, E., Tregear, G.W., Tresham, J.J. & Weisinger, R. (1984) Stress, ACTH, salt intake and high blood pressure. *Clin. Exp. Hypertension*, A 6: 403-415.
- Falk, J.L. (1966) Serial sodium depletion and NaCl solution intake. *Physiol. Behav.*, 1: 75-77.
- Findlay, A.L.R. & Epstein, A.N. (1980) Increased sodium intake is somehow induced in rats by intravenous angiotensin II. *Horm. Behav.*, 14: 86-92.

- Fitts, D.A. & Masson, D.B. (1990) Preoptic angiotensin and salt appetite. *Behav. Neurosci.*, 104: 643-650.
- Fitts, D.A., Thunhorst, R.L. & Simpson, J.B. (1985a) Modulation of salt appetite by lateral ventricular infusions of angiotensin II and carbachol during sodium depletion. *Brain Res.*, 346: 273-280.
- Fitts, D.A., Thunhorst, R.L. & Simpson, J.B. (1985b) Diuresis and reduction of salt appetite by lateral ventricular infusions of atriopeptin II. *Brain Res.*, 348: 118-124.
- Fitzsimons, J.T. & Fuller, L.M. (1985) Effects of angiotensin or carbachol on sodium intake and excretion in adrenalectomized or deoxycorticosterone-treated rats. *J. Physiol.*, 359: 447-458.
- Fitzsimons, J.T. & Moore-Gillon, M.J. (1980) Drinking and antidiuresis in response to reductions in venous return in the dog: neural and endocrine mechanisms. *J. Physiol.*, 308: 403-416.
- Fluharty, S.J. & Epstein, A.N. (1983) Sodium appetite elicited by intracerebroventricular infusion of angiotensin II in the rat: II. Synergistic interaction with systemic mineralocorticoids. *Behav. Neurosci.*, 97: 746-758.
- Flynn, F.W., Grill, H.J., Schulkin, J. & Norgren, R. (1991) Central gustatory lesions: II. Effects on sodium appetite, taste aversion learning, and feeding behaviors. *Behav. Neurosci.*, 105: 944-954.
- Flynn, F.W., Schulkin, J. & Havens, M. (1993) Sex differences in salt preference and taste reactivity in rats. *Brain Res. Bull.*, 32: 91-95.
- Formaker, B.K. & Hill, D.L. (1988) An analysis of residual NaCl taste response after amiloride. *Am. J. Physiol.*, 255: R1002-R1007.
- Galaverna, O.G., Seeley, R.J., Berridge, K.C., Grill, H.J., Epstein, A.N. & Schulkin, J. (1993) Lesions of the central nucleus of the amygdala. I. Effects on taste reactivity, taste aversion learning and sodium appetite. *Behav. Brain Res.*, 59: 11-17.
- Grill, H.J. & Bernstein, I.L. (1988) Strain differences in taste reactivity to NaCl. *Am. J. Physiol.*, 255: R424-R430.
- Grill, H.J. & Norgren, R. (1978a) The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res.*, 143: 263-279.
- Grill, H.J. & Norgren, R. (1978b) The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Res.*, 143: 281-297.
- Grill, H.J., Schulkin, J. & Flynn, F.W. (1986) Sodium homeostasis in chronic decerebrate rats. *Behav. Neurosci.*, 100: 536-543.
- Grill, H.J., Schwartz, G.J. & Travers, J.B. (1992) The contribution of gustatory nerve input to oral motor behavior and intake-based preference. I. Effects of chorda tympani or glossopharyngeal nerve section in the rat. *Brain Res.*, 573: 95-104.
- Heck, G.L., Mierson, S. & DeSimone, J.A. (1984) Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science*, 223: 403-405.
- Jacobowitz, D.M., Skofitsch, G., Keiser, H.R., Eskay, R.L. & Zamir, N. (1985) Evidence for the existence of atrial natriuretic factor-containing neurons in the rat brain. *Neuroendocrinology*, 40: 92-94.
- Jacobs, K.M., Mark, G.P. & Scott, T.R. (1988) Taste responses in the nucleus tractus solitarius of sodium-deprived rats. *J. Physiol.*, 406: 393-410.
- Krecek, J., Panek, M., Salatova, J. & Zicha, J. (1975) The pineal gland and the effect of neonatal administration of androgen upon the development of spontaneous salt and water intake in female rats. *Neuroen-*

- ocrinology*, 18: 137-143.
- Lehman, M.N., Winans, S.S. & Powers, J.B. (1980) Medial nucleus of the amygdala mediates chemosensory control of male hamster sexual behavior. *Science*, 210: 557-560.
- Lind, R.W., Swanson, L.W. & Ganten, D. (1985) Organization of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. *Neuroendocrinology*, 40: 2-24.
- Massi, M. & Epstein, A.N. (1990) Angiotensin/aldosterone synergy governs the salt appetite of the pigeon. *Appetite*, 14: 181-192.
- Massi, M., Gentili, L., Perfumi, M., de Caro, G. & Schulkin, J. (1990) Inhibition of salt appetite in the rat following injection of tachykinins into the medial amygdala. *Brain Res.*, 513: 1-7.
- Massi, M., Perfumi, M., de Caro, G. & Epstein, A.N. (1988) Inhibitory effect of kassinin on salt intake induced by different natriorexigenic treatments in the rat. *Brain Res.*, 440: 232-242.
- McCance, R.A. (1936) Medical problems in mineral metabolism: III. Experimental human salt deficiency. *Lancet*, 230: 823-830.
- McEwen, B.S., Davis, P.G., Parsons, B. & Pfaff, D.W. (1979) The brain as a target for steroid hormone action. *Ann. Rev. Neurosci.*, 2: 65-112.
- McKinley, M.J., Allen, A., Denton, D.A., Clevers, J., Mendelsohn, F.A.O. & Tarjan, E. (1986) Localization of angiotensin II receptors in rabbit and sheep brain by *in vitro* autoradiography. *Appetite*, 7: 280.
- Murphy, H.M. & Brown, T.S. (1970) Effects of hippocampal lesions on simple and preferential consummatory behavior in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 72: 404-415.
- Nachman, M. & Ashe, J.H. (1974) Effects of basolateral amygdala lesions on neophobia, learned taste aversions, and sodium appetite in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 87: 622-643.
- Nitabach, M.N., Schulkin, J. & Epstein, A.N. (1989a) The medial amygdala is part of a mineralocorticoid-sensitive circuit controlling NaCl intake in the rat. *Behav. Brain Res.*, 35: 127-134.
- Nitabach, M., Schwartz, G., Spector, A. & Grill, H. (1989b) The anterior tongue receptive field specifies sodium taste in the rat. *Chem. Senses*, 14: 734-735.
- Norgren, R. (1984) Central neural mechanisms of taste. In: I. Darian-Smith (ed.), *Handbook of Physiology, The Nervous System, Sensory Processes, III*, Am. Physiol. Soc., Bethesda, pp. 1087-1128.
- Pfaffmann, C. & Bare, J.K. (1950) Gustatory nerve discharges in normal and adrenalectomized rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 43: 320-324.
- Quartermain, D. & Wolf, G. (1967) Drive properties of mineralocorticoid-induced sodium appetite. *Physiol. Behav.*, 2: 261-263.
- Quirk, S.J., Gannell, J.E. & Funder, J.W. (1983) Aldosterone-binding sites in pregnant and lactating rat mammary glands. *Endocrinology*, 113: 1812-1817.
- Rice, K.K. & Richter, C.P. (1943) Increased sodium chloride and water intake of normal rats treated with desoxycorticosterone acetate. *Endocrinology*, 33: 106-115.
- Richter, C.P. (1936) Increased salt appetite in adrenalectomized rats. *Am. J. Physiol.*, 115: 155-161.
- Richter, C.P. (1939) Salt taste thresholds of normal and adrenalectomized rats. *Endocrinology*, 24: 367-371.
- Richter, C.P. (1941) Sodium chloride and dextrose appetite of untreated and treated adrenalectomized rats. *Endocrinology*, 29: 115-125.
- Richter, C.P. & Barelare, B.Jr. (1938) Nutritional requirements of pregnant and lactating rats studied by

- the self-selection method. *Endocrinology*, 23: 15-24.
- Rogers, R.C., Kahrilas, P.J. & Hermann, G.E. (1984) Projection of the hepatic branch of the splanchnic nerve to the brainstem of the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 11: 223-225.
- Sakai, R.R., Chow, S.Y. & Epstein, A.N. (1990) Peripheral angiotensin II is not the cause of sodium appetite in the rat. *Appetite*, 15: 161-170.
- Sakai, R.R., Frankmann, S.P., Fine, W.B. & Epstein, A.N. (1989) Prior episodes of sodium depletion increase the need-free sodium intake of the rat. *Behav. Neurosci.*, 103: 186-192.
- Saper, C.B., Reis, D.J. & Joh, T. (1983) Medullary catecholamine inputs to the anteroventral third ventricular cardiovascular regulatory region in the rat. *Neurosci. Lett.*, 42: 285-291.
- Scalera, G., Grigson, P.S., Shimura, T., Reilly, S. & Norgren, R. (1992) Excitotoxic parabrachial nucleus lesions disrupt conditioned taste aversion, conditioned odor aversion, and sodium appetite in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18: 1039.
- Schulkin, J. (1992) *Sodium hunger: the search for a salty taste*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Schulkin, J., Arnell, P. & Stellar, E. (1985) Running to the taste of salt in mineralocorticoid-treated rats. *Horm. Behav.*, 19: 413-425.
- Schulkin, J., Marini, J. & Epstein, A.N. (1989) A role for the medial region of the amygdala in mineralocorticoid-induced salt hunger. *Behav. Neurosci.*, 103: 178-185.
- Schwaber, J.S., Kapp, B.S., Higgins, G.A. & Rapp, P.R. (1982) Amygdaloid and basal forebrain direct connections with the nucleus of the solitary tract and the dorsal motor nucleus. *J. Neurosci.*, 2: 1424-1438.
- Shimura, T., Grigson, P.S. & Norgren, R. (1992) Gustatory function after lesions of the rostral nucleus of the solitary tract in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18: 1040.
- Spector, A.C., Norgren, R. & Grill, H.J. (1992) Parabrachial gustatory lesions impair taste aversion learning in rats. *Behav. Neurosci.*, 106: 147-161.
- Spector, A.C., Schwartz, G.J. & Grill, H.J. (1990) Chemospecific deficits in taste detection after selective gustatory deafferentation in rats. *Am. J. Physiol.*, 258: R820-R826.
- Steiner, J.E. (1974) Innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann. NY Acad. Sci.*, 237: 229-233.
- Stellar, E., Hyman, R. & Samet, S. (1954) Gastric factors controlling water- and salt-solution-drinking. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47: 220-226.
- Thompson, C.I. & Epstein, A.N. (1991) Salt appetite in rat pups: ontogeny of angiotensin II-aldosterone synergy. *Am. J. Physiol.*, 260: R421-R429.
- Weisinger, R.S., Denton, D.A., Di Nicolantonio, R., McKinley, M.J., Muller, A.F. & Tarjan, E. (1987) Role of angiotensin in sodium appetite of sodium-deplete sheep. *Am. J. Physiol.*, 253: R482-R488.
- Weisinger, R.S., Denton, D.A., McKinley, M.J. & Nelson, J.F. (1978) ACTH induced sodium appetite in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 8: 339-342.
- Weisinger, R.S., Denton, D.A., McKinley, M.J., Muller, A.F. & Tarjan, E. (1986) Angiotensin and Na appetite of sheep. *Am. J. Physiol.*, 251: R690-R699.
- Wilkins, L. & Richter, C.P. (1940) A great craving for salt by a child with cortico-adrenal insufficiency. *JAMA*, 114: 866-868.

- Wolf, G., Dicara, L.V. & Braun, J.J. (1970) Sodium appetite in rats after neocortical ablation. *Physiol. Behav.*, 5: 1265-1269.
- Wong, R. & Kraintz, L. (1977) Desalivation and saline ingestion in rats. *Behav. Biol.*, 19: 130-134.
- Zhang, D.-M., Epstein, A.N. & Schulkin, J. (1993) Medial region of the amygdala: Involvement in adrenal-steroid-induced salt appetite. *Brain Res.*, 600: 20-26.
- Zhang, D.-M., Stellar, E. & Epstein, A.N. (1984) Together intracranial angiotensin and systemic mineralocorticoid produce avidity for salt in the rat. *Physiol. Behav.*, 32: 677-681.

Central mechanisms of salt intake

Tsuyoshi SHIMURA

Maintenance of sodium balance is crucial to mammals. When animals are deficient in body sodium, they ingest excessive amounts of salty solution and consume considerable quantities of concentrated salty solutions that are normally avoided at such high concentrations. The phenomenon is referred to as salt hunger or salt appetite. This compensatory behavior is thought to result from a centrally induced change in taste responsiveness.

The facial, glossopharyngeal and vagal nerves transmit taste information to the anterior region of the solitary nucleus (NTS). From the NTS there is a projection to the medial parabrachial nucleus (PBN). Lesions of either the taste areas of the NTS or PBN severely disrupt salt intake following sodium depletion. These two brainstem taste relays, therefore, are essential for salt appetite. But, while the lower brainstem is involved in salt appetite, the forebrain is also critical for the behavior. The dorsal pathway from the PBN to thalamic and neocortical sites is not essential for the expression of salt appetite. On the other hand, the ventral pathway from the PBN to the lateral hypothalamus, the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis is important for salt appetite. Since these projection sites also receive visceral information from the lower brainstem, they are suited to integrate taste and visceral signals.

Two major natriorexigenic hormones are involved in salt intake: mineralocorticoids and angiotensin II. These two hormones seem to act on separate neuroanatomical systems in the brain. The anteroventral third ventricle region is important to the angiotensinergic contribution in salt appetite. The medial amygdala is a prime target of mineralocorticoids for salt appetite. The central nucleus of the amygdala is rich in angiotensin receptors and mineralocorticoid receptors. Also, it is the major terminal of the taste-visceral pathway from the lower brainstem. Therefore, this region seems to be essential for the natriorexigenic hormones to elicit their behavioral effects.

However, there are real species differences in the physiological and neurological substrates for eliciting the behavior. Further studies are needed to understand neurohormonal mechanisms for salt intake.