OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	食物摂取行動に関与する情動性情報処理の神経機構
Author(s)	篠原, 祐平
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57716
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【12】

氏名	篠原祐平（しのはらゆうへい）
博士の専攻分野の名称	博士（人間科学）
学位記番号	第　23502　号
学位授与年月日	平成22年3月23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	食物摂取行動に関与する情動性情報処理の神経機構
論文審査委員	(主査) 教授　志村　剛 (副査) 教授　熊倉　博雄　　准教授　八十島安伸

論文内容の要旨

食物摂取行動は動物の生存にとって最も重要な行動の一つであり、さまざまな要因によって調節されている。基本的には視床下部を中心とする神経回路により、体内の栄養状態を最適に保つような代謝性調節がなされているが、個体の栄養状態や食物に対する好悪、経験なども食物摂取を調節する重要な要因である。食物が呈する味覚は、単に食物の化学的性状を符号化するだけでなく、嗜好や嫌悪などの情動を喚起して摂食行動に大きな影響を及ぼす。このような情動性味覚情報が代謝性摂食調節機構を修飾することによって、実際の摂食行動が発現するという仮説が近年優勢になっているが、実験的検討はまだまだ不十分で、多くの問題が未解明となっている。メタボリックシンドロームをはじめとする食行動の異常が社会問題化している今日、情動性情報に基づく摂食行動の調節メカニズムを解明することは緊急の課題である。そこで本研究ではラットを用いて、過食や肥満に導く、嗜好性に基づく摂取行動に関与する神経機構を行動薬理学的方法により検討するとともに、個体の食体験による情動記憶の形成に関与する神経機構を電気生理学的に明らかにすることを目的とした。

実験Ⅰ

カンナビノイド（脳内大麻）は食物の嗜好性を増強することによって摂食量を増加させるが、その脳内作用部位は明らかになっていない。本実験では、カンナビノイド受容体が存在し、味覚嗜好性発現に重要だとされるラットの側坐核殻部に、カンナビノイド受容体作動薬または阻害薬を微量注入し、高嗜好性の甘味溶液（サッカリン）と、嫌悪性の苦味溶液（塩酸キニーネ）の180分間の自発摂取量に及ぼす影響を調べた。カンナビノイド受容

体作動薬を側坐核殻部に投与すると、甘味溶液の摂取量のみが増え、苦味溶液の摂取量は変化しなかった。カンナビノイド受容体阻害薬を投与した場合には、甘味溶液の摂取量だけが減少し、苦味溶液の摂取量は変化しなかった。この結果から、側坐核殻部のカンナビノイドは、本来嗜好性の高い味刺激の嗜好性をさらに増強することが推測された。同様の効果は側坐核殻部のオピオイド（脳内麻薬）についても認められていることから、同部位における味覚嗜好性の増強は、カンナビノイドとオピオイドの相互作用に基づくことが示唆された。

実験Ⅱ

扁桃体は古くから不安や恐怖などの負の情動に重要な役割を果たす部位だとされている。一方、扁桃体には味覚情報の投射があること、扁桃体の一部を破壊すると嫌悪性の味刺激をさらに嫌悪するようになることなどから、飲食物の味覚嗜好性評価にも何らかの関与をしていると推測される。そこで本研究では、多数の亜核で構成される扁桃体のなかから、味覚情報が投射する中心核とその他多くの感覚情報の投射が確認されている基底外側核を対象に選び、行動薬理学的ならびに免疫組織化学的手法を用いて、嗜好性に基づく摂取行動における両部位の役割を調べた。

抑制性神経伝達物質であるγ－アミノ酪酸（GABA）受容体の作動薬を扁桃体基底外側核または中心核に微量注入し、それぞれの部位の神経細胞の働きを不活性化して、動物にとって嗜好性が高い甘味を呈する流動食（エンシュア・リキッド）の自発摂取量を測定するとともに、摂取時の表出行動をビデオ記録した。基底外側核を不活化してもエンシュア・リキッドの摂取量は変化しなかったが、中心核を不活化するとエンシュア・リキッドの摂取量も、対照として測定した蒸留水の摂取量も著明に減少した。これらの結果から、扁桃体中心核は嗜好性の高い食物の摂取行動だけでなく、摂取行動全般の制御に関与している可能性が高いと考えられる。一方、扁桃体基底外側核は嗜好性に基づく摂取行動にはほとんど関与しないことが示唆された。また、中心核を不活化した場合には、不安関連行動とされる排尿・脱糞や、恐怖情動の発現によって生じるとされる前肢を交互に踏み出すpaw treadingと呼ばれる防御反応が頻発した。この結果は、扁桃体中心核の不活化が、負の情動を生起させるため、通常の摂取行動が抑制されることを意味する。

次いで、このような中心核の不活化が脳内のどの部位に影響して、情動表出行動が生じたのかを探るために、Fosタンパク質の免疫反応を指標とした免疫組織化学的検索を行った。扁桃体中心核に留置したカニューレから$GABA_A$受容体作動薬投与し、通法に従ってFosタンパク質の免疫染色を行った。中心核を不活化すると、側坐核殻部、外側中隔野、中脳水道周囲灰白質、結合腕傍核、孤束核の各部位で有意にFos様免疫反応陽性細胞の発現数が増加した。これらの結果から、扁桃体中心核の不活化による摂取行動の抑制には、側坐核殻部が関与していることが示唆された。また、結合腕傍核の一部である外部外側亜核や孤束核尾側部は、従来から内臓不快感によって活性化することが知られているため、本実験の場合には中心核の不活化が、結果として内臓不快感を惹起し摂取行動を抑制した可能性も考えられる。また、中脳水道周囲灰白質は防御反応の生起に関与すると示唆されているので、行動実験で頻発したpaw treading行動の発現はこの部位の活性化と関連している可能性がある。

このように、扁桃体のなかでも中心核は、負の情動生起に重要な神経回路の一部として作用し、通常の摂取行動発現に際してはGABA系が作動しにくい状態となっているものと推測される。

実験Ⅲ

味刺激の嗜好性は生体の経験によって変化する。そのような学習の典型例として、味覚嫌悪条件づけがある。すなわち、ある味刺激を摂取したあと体調不良を経験すると、以後

その味刺激に対する嫌悪が生じる現象である。この条件づけを獲得すると、その味刺激に対する扁桃体基底外側核および側坐核のニューロン応答が亢進することが知られている。本実験では、この応答変化がどのような神経生理学的機構で生じるのかを明らかにするため、側坐核の単一神経細胞の電気生理学的特性をパッチクランプ法により調べた。扁桃体基底外側核からのグルタミン酸作動性神経線維束を電気刺激し、誘発される興奮性シナプス後電流を測定した結果、味覚嫌悪学習を獲得した個体の側坐核単一神経細胞では、グルタミン酸放出確率が上昇することが明らかになった。

結論

側坐核は、情動を実際の行動発現に導くインターフェイスとして位置づけられ、とくに報酬などの正の情動との関連が注目されてきたが、本研究からこの部位は正の情動だけではなく、獲得した嫌悪のような負の情動情報処理にも重要な役割を果たしていることがわかった。また、扁桃体中心核は、従来から示唆されているように負の情動発現に深く関与していることが再確認されたほか、食物摂取行動の発現には同部位の正常な機能が必要であることが示唆された。このように本研究から、扁桃体と側坐核を含む神経回路における情動性情報が、視床下部以下の代謝性摂食調節を修飾する機構の一端であることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

飲食物の摂取は生命維持に不可欠の行動であり、基本的には体内の栄養素や水分の過不足を検知する視床下部の代謝性調節機構によって自律的に制御されている。実際の摂取行動は、飲食物の嗜好性や動物の食経験などに起因する情動性情報が代謝性調節機構を修飾することによって発現すると考えられているが、未解明の問題が多い。本論文は、このような情動性情報処理に関わる神経機構を明らかにするため、ラットを用いて行動薬理学的、神経解剖学的、電気生理学的実験を行い、前脳部の側坐核および扁桃体の機能について検討したものである。実験１では、モルヒネなどの脳内麻薬様物質（オピオイド）と並んで、味覚嗜好性増強効果が示唆されている脳内大麻様物質（カンナビノイド）の作用部位を調べた。側坐核殻部にカンナビノイドを微量注入すると、嗜好性の高い甘味溶液の摂取量だけが有意に増加し、この部位のカンナビノイドがオピオイドとともに、味覚嗜好性増強に重要であることが示唆された。実験２では従来からさまざまな情動発現への関与が報告されている扁桃体に着目し、中心核という亜核の神経活動をγ－アミノ酪酸（GABA）作動薬を微量注入して一時的に不活性化すると、高嗜好性の食物だけでなく、水分の摂取も著明に減少すること、不安行動や防御行動が頻発することを明らかにした。また、このとき脳内では側坐核殻部や脳幹の内臓感覚投射部位が活性化していることがわかった。実験３ではホールセルパッチクランプ法という電気生理学的手法を用いて、ある味に対する嫌悪を学習したときに、側坐核の神経細胞でグルタミン酸による神経伝達が亢進することを見出した。本研究から側坐核が正の情動だけでなく、経験により獲得した嫌

悪のような負の情動にも関与すること、食物摂取の発現には扁桃体中心核の正常な機能が必要であることが示唆された。扁桃体と側坐核を含む神経回路における情動性情報処理が、視床下部以下の代謝性調節を修飾することを示した本研究は、食行動の理解と改善に寄与するところが大きく、博士（人間科学）の学位にふさわしいと判断するものである。