The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	味覚嫌悪学習の生理機構
Author(s)	志村, 剛; 八十島, 安伸; 坂井, 信之 他
Citation	大阪大学人間科学部紀要. 1994, 20, p. 143-166
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/6320
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

味覚嫌悪学習の生理機構

志村　剛・八十島安伸・坂井信之・山本　隆

1．はじめに

動物にとって食物や水分などの摂取は自らの生命を維持していくために必要不可欠な行動である。しかし、自然界には生体の生命を脅かすような毒物も存在しており、動物は何らかの方法でそれらの毒物の摂取を未然に防がなければならない。その際、動物は主に味覚や嗅覚を手がかりとして、飲食物の摂取・拒否を選択しているものと考えられる。たとえば、動物が新奇な味刺激を呈する飲食物を摂取したあと、胃腸障害や吐き気などの体調異常を経験すると、次に同じ味刺激が与えられても、それを拒否して摂取しなくなる。この現象は条件づけ味覚嫌悪（conditioned taste aversion; CTA）あるいは味覚嫌悪学習（taste aversion learning; TAL）と呼ばれ、動物の生存にとってきわめて本質的な役割を果たすものである。

味覚嫌悪学習は、現象的に従来の古典的条件づけとは異なるいくつかの特徴を持つことから、その発見以来多くの心理学者の注目を集めてきた。すなわち、この学習は条件刺激（味刺激）と無条件刺激（体調異常）の間の時間間隔が12時間にも及ぶ長い場合にも、条件刺激と無条件刺激をたった1回対呈示した場合にも非常に強力に獲得される。また、味覚嫌悪学習は味覚条件刺激と体調異常を誘発させるようなある特定の無条件刺激の間にだけ生じる。これに対し、伝統的に心理学実験で用いられてきた電気ショックは味覚嫌悪学習の無条件刺激としては効果がない。したがって、動物は摂食に伴う手がかり刺激と摂食後の体調とのあいだに連合を形成させやすいような生理的機構を生得的に備えていると考えてよかろう。

このような味覚嫌悪学習の研究動向は、初期のこの学習の現象面そのものに関する研究から、このパラダイムを利用して他の現象を解明しようとする方向に移行してきた。すなわち、化学物質の薬理作用や毒性の研究、アルコール依存症の治療法、中枢神経系の研究、内分泌系や免疫系の研究、さらにはヒトの摂食行動の研究にも用いられている。

味覚嫌悪学習の行動レベルの研究に関しては莫大な数の報告がなされているが、この学習の

生理機構そのものを対象とした研究はきわめて限られている。その理由として、味覚嫌悪学習の獲得過程が複雑なことや、無条件刺激として選択される処置が多岐にわたることなどがあげられる。しかし、最近の方法論的発展に伴い、味覚嫌悪学習の生理機構、とくにその神経機構に関する理解は急速に深化しつつある。また、味覚嫌悪学習は、その生物学的重要性もさることながら、実験室で非常に簡便にしかも強力に獲得させることができるので、記憶や学習の神経機構を探る際の有力なモデルとなりうる。本稿では、味覚嫌悪学習が味覚と内臓感覚のどのような相互作用に基づいて生じるのかについて生理学的知見を中心に述べ、最後に、味覚嫌悪学習に関与する種々の内因性脳内物質について触れる。

2．味覚機能の行動学的評価法

ある味刺激が動物に受け入れられるか、拒絶されるかは、その刺激が動物にとって好ましいか嫌なものかに関わっている。つまり、動物がどれだけの味刺激を摂取したかを測定することによって、その味刺激がどれだけ好ましいものであるかを判断することができる。通常、動物を用いた研究では、水の摂取量をベースラインとして測定し、次いで味刺激の摂取量を測定して比較する。ベースラインより高い摂取量を示せば、その味は好ましく、逆にベースラインより低ければ、嫌悪的であるということになる。同様の方法で味刺激の絶対閾値を測定することもできる。

しかし、このような摂取テストでは、溶液摂取後の要因がその後の摂取量に影響する可能性があり、適正な評価が困難であるという批判がある。Grill et al.(1978a) は、口腔内に導いたカニューレにより、舌の上に直接味刺激を与え、それに対する口部を中心とした一連の運動をビデオ記録するという味覚応答テスト法を開発した。少なくともラットにおいては、口や舌などの定型的な運動を摂取・拒否の何れかのパターンに分類することができる。たとえば、甘味物質は舌舐めずりや舌の外側方向への運動をもたらし、結果的には嚥下動作に移行する。反対に、苦味物質に対しては、舌の突出しや開口を生じさせ、嚥下を阻み、かつ、口からその物質が排出されるようにする。下位脳幹と上位脳との連絡を遮断された動物では、行動レパートリーが極端に減少してしまい、自ら摂取行動を示すことができないので、人工給餌により生命を維持しなければならないが、このような動物に対してこの味覚応答テストを施行すると、正常動物と同様の応答が発現するので、ある味刺激に対する摂取や拒否という行動は、脳幹レベルの反射回路を基礎としていると考えられている（Grill et al., 1978b)。

3．内臓不快感

味覚嫌悪学習の無条件刺激として、放射線の照射（Garcia et al., 1955)、塩化リチウム（Garcia

et al., 1967)、アポモルヒネ (Garcia et al., 1966)、アンフェタミン (Cappell et al., 1971)、スコポラミン (Berger et al., 1972) などの化学物質の投与、さらには動物の体を急速に回転させて前庭神経を刺激する (Lasiter et al., 1981) など、実に多岐にわたる処置が採用されてきた。これらの処置はヒトでは重篤な胃腸障害や嘔吐を誘発するので、内臓不快感は味覚嫌悪学習のすべてではないが、きわめて共通した原因であると考えられている。しかし、明確な体調異常の兆候がなくても、味覚嫌悪学習を誘発する薬物が数多く報告されているし (Bures et al., 1989)、ある種の殺鼠剤のように、ほとんど致死量の投与によっても味覚嫌悪学習を形成しない物質もある (Nachman et al., 1975)。したがって、味覚嫌悪学習の無条件刺激として有効であると報告されている物質すべてに共通する作用機序を提唱することは不可能である。ここでは、比較的よく知られている嘔吐反射に関する機構について述べる。

内臓不快感あるいは嘔吐感は脳幹レベルの神経回路の反射的活動として捉えることができる。Borison et al. (1953) は嘔吐中枢が延髄の孤束核に近接した外側網様体にあることを見いだした。すなわち、この部位を電気刺激すると、一連の複雑な運動反応としての嘔吐を惹起することができる。

嘔吐中枢には2つの主要な入力がある (Borison et al., 1953)。一つは胃の刺激で、これは特別な化学物質によって引き起こされる。硫酸銅などの物質がイヌの消化管に注入されると、イヌは嘔吐を起こす。胃の不快感に関する情報は迷走神経と内臓神経によって運ばれる。迷走神経求心路は孤束核の尾側部に投射し、そこでシナプスする。迷走神経からの情報が最終的には嘔吐中枢に到達し、反射の引き金となるのであろう。もう一つの経路は血行性のもので、血液の中に混入した毒物が第4脳室底部の化学感受性領域・最後野で検出される。最後野は血液脳関門が希薄なため、血液や脳脊髄液の性状をモニターするのに都合のよい位置を占める。最後野が血液中の毒物を検知すると、嘔吐反射の引き金となる。因みに、最後野からは孤束核、結合腕傍核外側部への投射がある (Shapiro et al., 1985)。

嘔吐機構には二重解離があることが知られている (Teuber, 1955)。すなわち、食道直下で迷走神経を切断し、腸管の支配を無くしてしまうと、胃の中に硫酸銅を注入しても嘔吐反射を示さない。しかし、アポモルヒネのような血行性の毒物を投与した場合には迷走神経切断動物の嘔吐反射は抑制されない。これとは逆に、最後野を破壊すると、血行性の毒物による嘔吐は消失するが、腸管刺激による嘔吐には効果がない。迷走神経切断動物の静脈内に硫酸銅を注入すると嘔吐を誘発するが、これは血液中に入った硫酸銅が最後野で検出されたことを表している。

味覚嫌悪学習実験に広く用いられるラットは、イヌのような嘔吐反射を欠いているが、無条件刺激の作用機序として、上述の Borison et al. の嘔吐モデルとよく合致する知見が報告されている。すなわち、横隔膜下迷走神経切断を受けたラットに、サッカリン溶液を摂取させ、その後硫酸銅を胃に注入して体調異常を誘発しても、サッカリン溶液に対する嫌悪を学習しない。しかし、不快感が硫酸銅の静脈内投与に基づくものであるときには、明確な味覚嫌悪を示す

(Coil et al., 1978)。また、最後野を摘除したラットに硫酸銅を血行性に投与すると嫌悪学習が妨害され、サッカリン溶液を摂取するが、硫酸銅を胃に注入した場合には、サッカリン溶液に対する嫌悪は正常に獲得する (Coil et al., 1981)。

このように、迷走神経切断により、ある化学物質に対して通常生じる嘔吐反応が妨害されれば、その物質は胃を刺激して作用を表すと判断できる。反対に、最後野破壊により嘔吐反応がなくなれば、その物質はおそらく血行性に作用すると判断できる。嘔吐をしないラットのような動物では、嫌悪条件づけの成績を指標として毒物や薬物の作用機序を推定することが可能である。

塩化リチウムの腹腔内投与は、味覚嫌悪学習実験でもっとも広く用いられる処置である。その理由は、致死率が低い、症状の開始が早い、症状が長く続かない、入手が容易であるなどさまざまな利点をもつからである。標準的な実験では、ほぼ体液と等張の濃度 (3.0mEq/kg) で、最大の味覚嫌悪条件づけ効果が得られる (Nachman et al., 1973) ことから、0.15 M、体重の 2 % 量が用いられる。しかし、この物質がどのように内臓不快感をもたらすかについては、未だに充分な知見が得られていない。迷走神経切断ラットは、塩化リチウムの腹腔内投与 (Martin et al., 1978) によっても、胃内注入 (Kiefer et al., 1985) によっても正常に嫌悪を示す。一方、最後野破壊ラットでは塩化リチウムの腹腔内投与による味覚嫌悪が生じない (Ritter et al., 1980)。また最近、最後野の破壊によって、塩化リチウムを投与したときに典型的に現れる腹部の反応 (lying-on-belly) や体温低下がみられなくなることが報告されている (Bernstein et al., 1992)。これらの成績は、塩化リチウムが主に血行性に作用することを示唆するものであるが、内臓神経求心路など他の系の関与を否定するものではない。塩化リチウムの末梢作用機序に関する知見が早急に望まれるところである。

後述するように、味覚嫌悪学習は脳のある部位に特定の物質を直接注入することによっても獲得されるので、嘔吐に類した内臓不快感のみが味覚嫌悪学習の要件であるとは断定できない。

4．味覚嫌悪学習の神経機構

味覚の神経機構に関する詳細は他の総説 (山本，1991a,b) に譲り、ここでは味覚の中枢伝導路について簡単に触れ、それらの部位が味覚嫌悪学習にどのように関係するかを述べる。

図 1 にラットの味覚伝導路を示す。味覚情報は顔面神経、舌咽神経、迷走神経の 3 つの脳神経を介して中枢に送られる。これらの一次線維は延髄孤束核の吻側部にこの順番で投射する。孤束核からの線維は、サルでは直接視床に投射するが、ラットなどサル以下の動物では同側の橋結合腕傍核に投射する。橋からの味覚投射路には 2 つの経路があり、一つは、扁桃体中心核、視床下部外側部、分界条床核などの腹側の前脳を貫き、もう一つは視床の後内側腹側核小細胞部へ向かう。視床からは大脳皮質味覚野に投射するが、これはラットでは皮質の前外側部の島

皮質の一部にあたる。

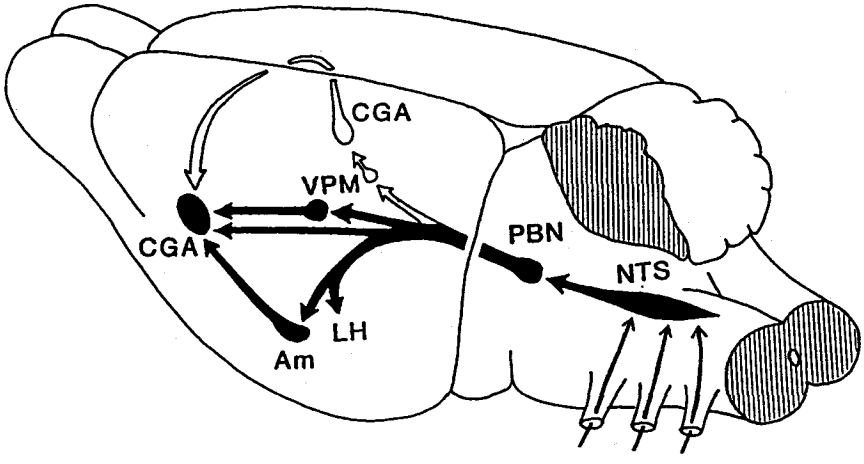

図1　ラットの味覚伝導路。NTS: 孤束核, PBN: 結合腕傍核, VPM: 視床後内側腹側核, CGA: 大脳皮質味覚野, Am: 扁桃体, LH: 視床下部外側部

学習性の連合は中枢神経系における収斂の結果生じると考えられている（Kandel et al., 1982)。収斂経路における活動性の増加は、以後の共通出力系への神経伝達を促進し、反対に活動性の減少は伝達を弱める。したがって味覚嫌悪学習は、味覚と内臓感覚が収斂する投射経路で、それぞれの感覚入力が特別の時間経過で入ってきたときに成立すると考えるのが妥当である。内臓感覚により伝えられる体調異常の信号が、味覚により賦活されたばかりの投射経路に送られると、味覚－体調異常の連合が確立され、その後、味覚条件刺激が呈示されると、嫌悪行動が生じるのであろう。

1）孤束核

味覚および内臓感覚情報は孤束核の近接した領域に投射する。しかし、このことは以前Garcia et al. (1968) が提唱したように、行動に現れる統合機能がこのレベルで完結していることを示すものではない。味覚情報と内臓感覚情報はもっと上位のレベルで密接な連絡をもつからである。孤束核内部でも、一部の部位では味覚情報と内臓感覚情報の収斂が明らかにされている（Norgren, 1983）が、内臓支配に関係する横隔膜下迷走神経の投射部位は最後野に近接した尾側内側部であり、ここには味覚情報は投射しない（Norgren, 1983)。

孤束核は味覚の第1次中継核であるにもかかわらず、この部位を破壊した場合に味覚機能にどのような変化が生じるかを調べた実験はきわめて少ない。味覚情報は孤束核の吻側部に投射

するが、それより尾側の孤束核には生命維持に本質的な中枢が存在するため、それらを傷つけずに味覚投射部位だけを選択的に破壊することが困難なためであると思われる。比較的古い報告（Blomquist et al., 1967）によれば、孤束核の味覚投射部位を破壊するとキニーネに対する閾値が約30倍も上昇するという。最近、Shimura et al.（1992）は孤束核の味覚応答領域を電気生理学的に同定したうえで、両側性に限局的に電気破壊し、種々の味溶液に対する感受性の変化の有無、味覚嫌悪学習獲得に及ぼす影響などを調べた。図２Ａは自動味覚計を用いて測定した種々の濃度の蔗糖溶液に対するリック応答を示したもので、孤束核の破壊前や偽手術群では0.06 M 以上の蔗糖溶液に対してリック数が著明に増加していることがわかる。これに対し、孤束核破壊群では濃度応答曲線がほぼ平坦で、これらの動物が蔗糖溶液に対する感受性を喪失していることを表している。甘味以外の味溶液についても、孤束核破壊群は対照群に比べて味覚感受性がきわめて乏しいことがわかった。これらの動物について甘味を呈するアミノ酸であるアラニンを条件刺激、塩化リチウムの腹腔内投与を無条件刺激として対呈示を３回行なった結果、孤束核破壊群においても、対照群に比べて獲得が遅いながら、味覚嫌悪学習が形成された（図２Ｂ）。口部の定型的運動を指標とした味覚応答テストを用いた場合にも、孤束核吻側部破壊動物では味覚嫌悪学習をほぼ正常に獲得する（Flynn et al., 1991）。このように、味覚中継核の破壊によって味覚感受性がきわめて乏しくなった動物においても、なお味覚嫌悪学習が獲得できることは、単に破壊を免れたニューロンの機能に帰するだけではなく、味覚嫌悪学習の獲得に、味覚以外の手がかりが関与している可能性を示唆するものである。

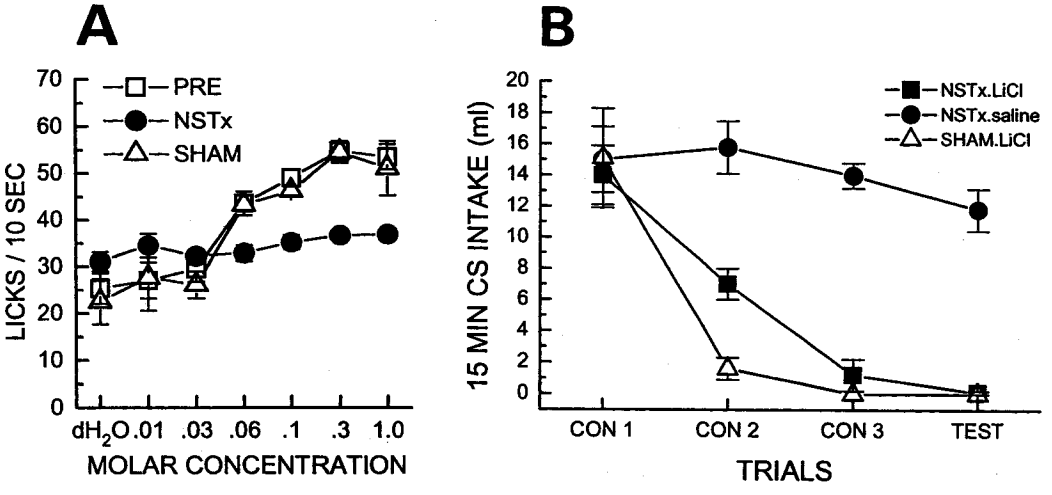

図２　**Ａ**：水および種々の濃度の蔗糖溶液に対するリック数。PRE: 手術前コントロール, NSTx: 孤束核破壊群, SHAM: 偽手術群。**Ｂ**：条件づけ日（CON 1−3）およびテスト日の条件刺激（アラニン）摂取量。NSTx.LiCl: 孤束核破壊動物, 塩化リチウムで条件づけ、NSTx.saline: 孤束核破壊動物, 食塩水で条件づけした群、SHAM.LiCl: 偽手術動物, 塩化リチウムで条件づけした群。（Shimura et al., 1992 より）

Chang et al.(1984) は、前もってサッカリン溶液を条件刺激として味覚嫌悪学習を獲得させたラットの孤束核ニューロン活動を調べ、サッカリン溶液に対する応答性が選択的に増大することを示した。この応答変化は刺激後およそ 900msec の潜時で生じることから、間脳あるいは終脳からの遠心性投射によって調節されると解釈されている。このような条件刺激に対する応答性の増加は、低濃度の条件刺激を検出してその摂取を回避するには好都合である。

2）結合腕傍核

ここ数年、結合腕傍核が味覚嫌悪学習にきわめて重要な働きを演じることを示した実験成績が相次いで報告されている。すなわち、結合腕傍核内側部の味覚投射領域を電気的に破壊すると、動物は味覚嫌悪学習を獲得しなくなる(Di Lorenzo, 1988; Flynn et al., 1991; Spector et al., 1992)。電気的破壊では、この部位を通過していくだけの線維も損傷され、結合腕傍核ニューロンが味覚嫌悪学習の獲得に本質的なのかどうかが不明であるため、Shimura et al. (1994) は神経細胞体だけを選択的に破壊するイボテン酸をこの部位に微量注入して味覚嫌悪学習に及ぼす効果を調べた。図 3 に示したように、結合腕傍核破壊動物は条件刺激であるアラニンに対して全く嫌悪を示さなかった。しかし、これらの破壊動物は、味覚神経ではなく三叉神経を介して知覚されると考えられているカプサイシン（唐辛子の辛味成分）溶液を条件刺激として塩化リチウムと対呈示すると、カプサイシン溶液に嫌悪を示したので、味覚嫌悪学習の障害は味覚刺激に特異的であり、また、後述するような内臓感覚情報の遮断にもとづくものではないと考えられる。

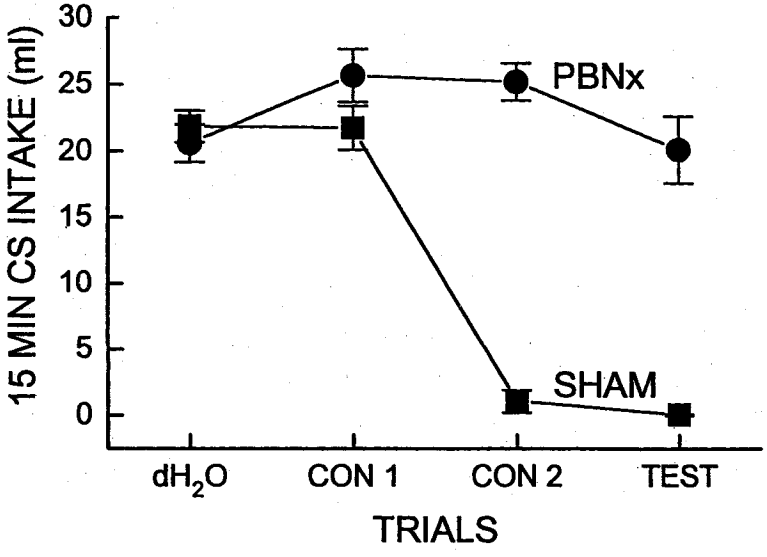

図 3　結合腕傍核イボテン酸破壊群（PBNx）と対照群（SHAM）の水およびアラニン摂取量。SHAM ではアラニンと塩化リチウムを対呈示すると（CON 1）、以後摂取量がほぼ 0 になるが、PBNx では摂取量はほとんど変わらない。(Shimura et al., 1994 より)

一方、結合腕傍核外側部には、味覚嫌悪学習形成に不可欠である内臓感覚情報が孤束核の尾側部から入力するが、外側部だけを限局的に破壊した場合にも、味覚嫌悪学習の獲得が障害されることが明らかになった（Sakai et al., 1994）。同様に、結合腕傍核外側部の破壊で、最後野の電気刺激を無条件刺激とする味覚嫌悪学習獲得が障害された（Aguero et al., 1993）。

Ivanova et al.（1990）は、電気的破壊や化学的破壊は不可逆的であり、味覚嫌悪学習のどの段階が障害されたのか不明確であるとして、一時的に当該部位の機能を麻痺させる方法を用いて味覚嫌悪学習に及ぼす効果を調べた。すなわち、条件刺激呈示後、直ちに動物を麻酔し、一時的に神経機能をブロックするテトロドトキシンを注入してから、塩化リチウムを投与すると、結合腕傍核付近にテトロドトキシンの注入を受けた動物はテスト時に条件刺激の拒否を示さなかった。テスト時にはこの部位の機能は正常に回復していると考えられるので、この部位は味覚嫌悪学習の獲得にとくに関係することが明らかになった。

Hermann et al.（1985）は、記録した結合腕傍核ニューロンの過半数が味覚神経の電気刺激にも迷走神経の電気刺激にも応答することを見出し、味覚情報と内臓感覚情報の収斂を電気生理学的に明らかにしている。また、Di Lorenzo et al.（1983）は結合腕傍核ニューロンの応答性が味覚嫌悪条件づけにより特異的に変化することを報告している。すなわち、サッカリン溶液に対して、はじめは興奮応答を示した結合腕傍核ニューロンは、嫌悪条件づけのあと非常に応答性が減少し、そのパターンは塩酸キニーネなどの嫌な味に対して通常みられる応答と類似するようになった。この知見は、行動観察から提唱されているように、味覚嫌悪学習が獲得されると、味溶液に対する応答性が嗜好性パターンから嫌悪性パターンへと移動するという仮説（Grill et al., 1985）を電気生理学的に実証したものである。

ところで、このような結合腕傍核において、味覚応答性ニューロンの局在分布（chemotopy）が認められることが、c-*fos* 様蛋白質の免疫組織化学的検出により、最近明らかになった（図４）（Yamamoto et al., 1992, 1993, 1994）。c-*fos* は、細胞性癌遺伝子の一つで、ニューロンが興奮し脱分極性のカルシウム流入が生じると急速に誘導され、核内に c-*fos* 蛋白質が産出される。脳内に発現した c-*fos* 様蛋白質を免疫組織化学的に検出することにより、刺激によって脳内のどの細胞が興奮したかを視覚的に検索できる。

結合腕傍核吻側部の中心外側亜核では、動物が、水、蔗糖溶液、食塩水、サッカリン溶液などを好んで摂取するときに、c-*fos* ニューロンが多く認められる。また、外部外側亜核では、腹腔内に塩化リチウムを注射したときに限って c-*fos* ニューロンが認められることから、この部位には、内臓性感覚情報が投射すると考えられる。さらに尾側部になると、味覚情報の局在投射が認められる。食塩水摂取時には内側亜核に、サッカリン溶液摂取時には、腹側外側亜核に c-*fos* ニューロンの局在がみられた。これに対し、動物が通常は摂取を拒否する嫌な味刺激を口腔内カニューレを通じて強制的に与えると、塩酸溶液では、外部外側亜核から外部内側亜核にかけて、キニーネ溶液では外部外側亜核に多くの c-*fos* ニューロンがみられた。以上の結

果は、味の質の違いに応じて結合腕傍核の異なった部位のニューロンが興奮することを示している。

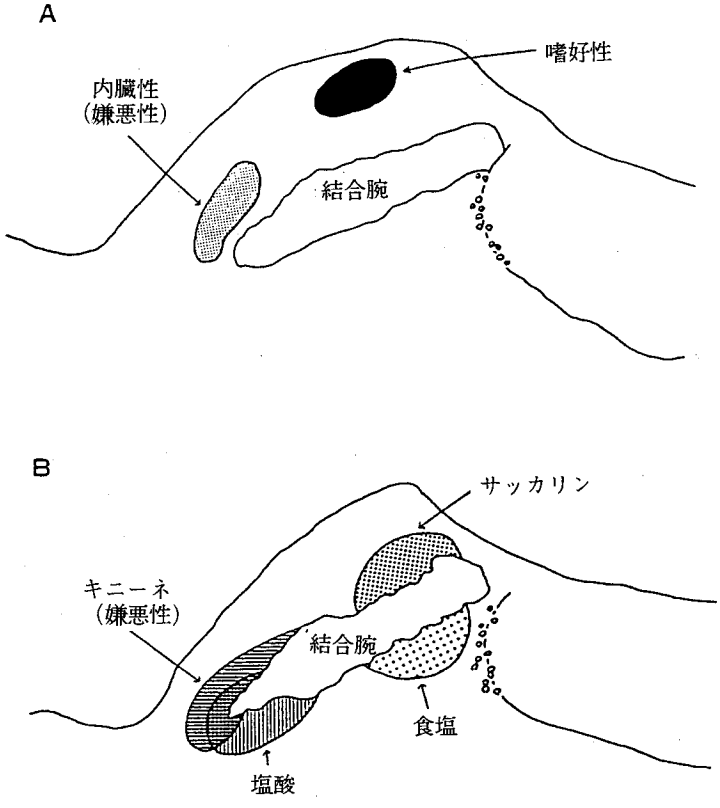

図4　C-*fos* 活性化を指標としたラット結合腕傍核吻側部（A）と尾側部（B）における機能分布。(Yamamoto et al., 1994 より)

興味深いことに、味覚嫌悪を学習したラットでは、本来内側部に認められるサッカリン溶液応答性ニューロンが、外側部の内臓感覚投射部付近に認められるようになる（Yamamoto et al., 1994)。すなわち、嫌悪条件づけ操作により、味覚性信号は内臓感覚伝導路にスイッチされて上行するようになることを示唆している。

このように、下位脳幹において味覚情報と内臓感覚情報の収斂がみられることから、Grill et al.（1978c）は、下位脳幹と上位脳との連絡を上丘より吻側のレベルで遮断した慢性除脳ラットにおいて、味覚嫌悪学習が獲得できるかどうかを調べた。慢性除脳動物は基本的な姿勢調節などを示すことはできるが、自発的な摂食や飲水は不可能であるため、口腔内に導いたカニューレを通じて味刺激を呈示した。すでに述べたように、この方法で呈示した場合にも、除脳動物の味刺激に対する摂取・拒否などを反映する行動的味覚応答は正常動物と全く異なることがな

かった。しかし、10回以上も条件刺激と無条件刺激の対呈示をしたにもかかわらず、除脳動物は条件刺激に対して摂取行動を示し、拒否するようにはならなかった。この知見は、残された下位脳幹だけでは味覚嫌悪学習が発現しないことを意味しており、下位脳幹と上位脳との密接な連絡が味覚嫌悪学習には必要であることを示唆している。

3）視床

結合腕傍核の味覚応答ニューロンは視床の後内側腹側核へ投射する（Saper et al., 1980)。視床後内側腹側核は孤束核の内臓感覚領野からも投射を受ける（Fukushima et al., 1979)。視床後内側腹側核のニューロンは味刺激にも迷走神経肝臓枝の電気的および化学的刺激にも応答する（Rogers et al., 1979)。つまり、解剖学的にも生理学的にも、視床味覚野は味覚および内臓感覚の収斂入力を受けていることになる。視床味覚野を電気的に破壊されたラットでは、サッカリン溶液と塩化リチウムの対呈示を経験したあとも、サッカリン溶液摂取があまり減少せず、味覚嫌悪学習が著明に障害された（Loullis et al., 1978)。しかし、口部の運動を指標とした味覚応答テストで視床味覚野破壊の効果を調べると、条件刺激のアラニンに対する味覚嫌悪学習は正常に獲得されるので（Flynn et al., 1991)、結果の評価には注意を要する。Yamamoto et al.（1991 c)はイボテン酸を視床内側部に注入して細胞体だけの選択的破壊を行ない、味覚嫌悪学習に及ぼす影響を調べている。視床後内側腹側核、中心内側核、髄板内核の破壊により味覚嫌悪学習は大きく障害された。したがって、視床味覚野を含む視床内側部は味覚嫌悪学習に重要な役割を果たしていると思われる。

4）大脳皮質味覚野

視床味覚野からは大脳皮質前外側部の島皮質へ投射がある。皮質味覚野を摘除してもラットの嗜好性・嫌悪性応答は比較的正常に近く、蔗糖溶液や低濃度の食塩水を水よりも多く摂取する。反対に、キニーネや酸は拒否する。このことから、Braun et al.（1982）は皮質味覚野は正常な味覚応答には不必要であると結論しているが、これは味覚嗜好性が除脳動物でも正常に発現する（Grill et al., 1978b)ことを考えれば至極当然である。

このように、破壊実験からみる限り、皮質味覚野は味覚嗜好性にはあまり関与していないようであるが、皮質味覚野を摘除すると味覚嫌悪学習が障害される。しかし、この場合、嫌悪学習が完全に不可能になるわけではなく、学習獲得の遅延がおもな障害である(Braun et al., 1972)。また、これらの動物では、安全な味刺激に対しても嫌悪を汎化させる傾向がみられるという（Kiefer et al., 1979)。皮質味覚野の神経細胞だけを化学的に破壊した場合にも、味覚嫌悪学習の獲得が障害される（Bermudez-Rattoni et al., 1991; Yamamoto et al., 1991c)。

皮質味覚野は、また、学習した味覚嫌悪の保持にも深く関わっている。ある味に対して嫌悪学習を生じさせた後に、味覚野を摘除すると、術後のテストでは実験動物は訓練を受けていな

い味覚野摘除ラットと同量の味溶液を摂取するので、保持はないと結論できる（Yamamoto et al., 1980; Braun et al., 1981; Kiefer et al., 1984）。これらの知見は皮質味覚野が味の記憶に重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

これ以外にも、皮質味覚野に関しては、比較的多数の破壊実験の成績が報告されているが、方法の相違のほかに、皮質味覚野の定義自体もまちまちなので、すべての実験結果を統一的に解釈することはほとんど不可能である。

5）扁桃体

視床味覚野からは扁桃体の中心核に投射がある（Turner et al., 1991）が、中心核を限局的に破壊しても味覚嫌悪学習には影響がない（Kemble et al., 1979）。一方、視床の正中核と髄板内核からは扁桃体外側核や基底外側核に投射がある（Turner et al., 1991）。基底外側核を電気破壊すると、動物は全く味覚嫌悪学習を獲得しなかった（Nachman et al., 1974）。また、味覚嫌悪学習を獲得したあとで、基底外側核を破壊した場合には、術後テストで条件づけの保持を全く示さなかった（Nachman et al., 1974）。イボテン酸を扁桃体の外側部（外側核と基底外側核）に注入して神経細胞を破壊したときにも、味覚嫌悪学習の獲得や保持が顕著に障害された（Yamamoto et al., 1991c）。したがって、扁桃体の外側部が味覚嫌悪学習に大きな役割を演じていると考えられる。

自由行動下のラットの大脳皮質味覚野や扁桃体からは、ある特定の味質溶液を摂取したときにのみ活動変化を示す「味質ニューロン」や、好みの溶液では促進応答、嫌な味に対しては抑制応答というように、動物の好む溶液と嫌う溶液の間ではっきりした応答の差を示す「味覚嗜好性ニューロン」が記録できる。味覚嫌悪を条件づけた条件刺激に対して、味質ニューロンの中には応答性が増大するものがあり、また、味覚嗜好性ニューロンの中には応答パターンが好ましい味から嫌な味に対するパターンに変化するものが認められた（Yamamoto et al., 1991c）。

6）その他の味覚経路

味覚嫌悪条件づけを獲得したラットの視床下部外側核を破壊し、回復後テストを行なうと、動物は嫌悪を保持していることが分かった（Schwartz et al., 1974）。しかし、新しい味刺激を用いて条件づけを行なうと、これらの動物は嫌悪学習を示さなかった。

この知見を除いて、上述した以外の味覚伝導路の味覚嫌悪学習における役割についてはほとんど報告がなく、無名質、分界条床核などをイボテン酸により破壊しても、味覚嫌悪学習には影響がない（Yamamoto et al., 1991c）。

7）味覚経路以外の味覚嫌悪学習への関与

海馬は記憶や学習との関連で注目を集めている脳部位の一つであるが、味覚嫌悪学習に関し

ては、比較的古い報告があるに過ぎない。後部腹側海馬を破壊すると、受動的回避学習は障害されるが、味覚嫌悪学習は影響を受けないのに対し、前部背側海馬を破壊すると、受動的回避も味覚嫌悪学習もどちらも障害される（Best et al., 1973)。また、海馬破壊により条件づけ獲得の遅延（Krane et al., 1976)、消去の延長（Kimble et al., 1979）が報告されている。おそらく海馬は非特異的に味覚嫌悪学習を調節しているのであろう。

視床下部腹内側核は、いわゆる満腹中枢として知られている部位であるが、この部位を破壊すると、味覚嫌悪学習が強まると報告されている（Weisman et al., 1972)。すなわち、同じように条件づけを受けた非破壊対照群に比べて、腹内側核破壊ラットでは完全に消去するまでの時間が延長した。

上述したように、味覚嫌悪学習の神経機構に関する知見は、多くが脳の局所的な破壊が行動にどのような影響を及ぼすかを調べた実験に基づいている。しかし、これらの破壊実験では実験方法が研究者ごとに異なっているため、ある部位の機能を適正に評価することが困難な場合もある。さらに、大きな問題は、破壊によって生じた効果が味覚嫌悪学習に特異的といえるかどうかという点である。海馬破壊に例をみるように、ある場合には破壊により味覚嫌悪学習も、全く別の種類の学習も同時に障害されることがある。したがって、破壊実験を行なう場合には可能な限り味覚嫌悪学習以外の学習や他の行動への効果も調べ、破壊効果がどの程度味覚嫌悪学習に特異的であるかを明らかにすることにより、当該部位の役割を評価していく必要があろう。

8）味覚嫌悪学習の神経機構のまとめ

以上の知見をもとに、現段階で我々が想定している味覚嫌悪学習の神経回路を模式化したのが図5である。味覚情報と内臓感覚情報は結合腕傍核、視床内側部を経由して扁桃体外側部に送られるものと推定される。先に述べた *c-fos* ニューロンの結果から、味覚嫌悪条件づけ操作によって、味覚性信号は点線で示すように内臓感覚伝導路にスイッチされて上行し、視床から扁桃体外側核、基底外側核に入力するようになると考えられる。

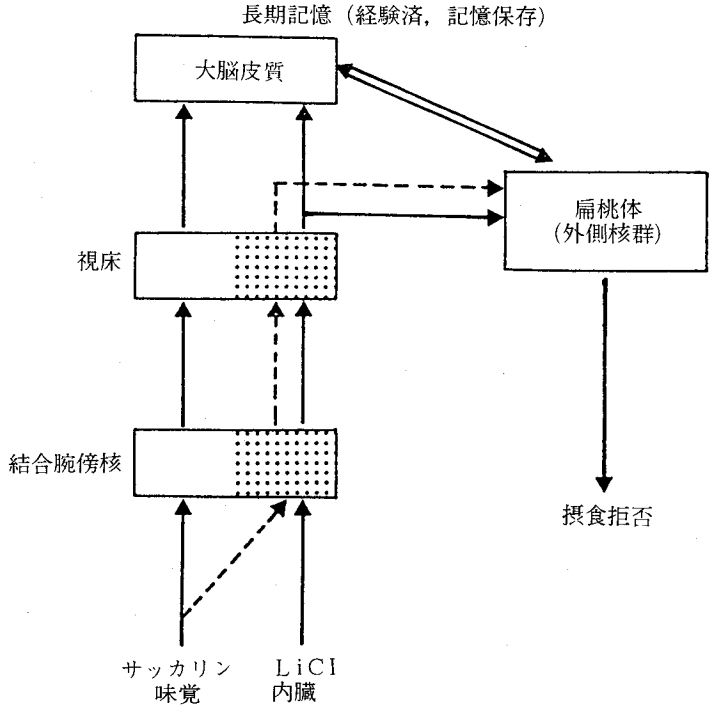

図 5　味覚嫌悪学習の獲得と保持に関与する脳部位と味覚性、内臓性信号の流れ。(Yamamoto et al., 1994 より)

5．生理活性物質と味覚嫌悪学習

味覚嫌悪学習の発現にどのような神経伝達物質が関与しているかについては、まだあまり研究が進んでいない。これまで行なわれてきたのは、伝達物質系を促進したり、抑制したりする物質それ自体が味覚嫌悪学習の無条件刺激となりうるのか、それらの物質が他の無条件刺激を用いた味覚嫌悪学習にどのように影響するのかという２つの方向からの研究である。ここでは、代表的な神経伝達物質について味覚嫌悪学習との関連をみる。

1）カテコールアミン系

ドーパミンやノルアドレナリンなどのカテコールアミン系の働きを上昇させるような物質を味覚条件刺激後に投与すると、これらの物質が無条件刺激として作用し、味覚嫌悪が成立する。カテコールアミンの脳内レベルを上昇させる物質には、受容体アゴニストのアポモルヒネ（D'Mello et al., 1981)、シナプス放出を促進させるアンフェタミン（Booth et al., 1977)、伝達物質

のシナプス前終末への再取込みを阻害するコカイン（D'Mello et al., 1981）などがある。

反対に、カテコールアミン系を抑制する物質の中では、ドーパミンアンタゴニストのクロルプロマジンが味覚嫌悪学習の無条件刺激となる（Berger, 1972）。

脳室内に 6－ヒドロキシドーパミン（6－OHDA）を注入してカテコールアミン系を抑制すると、ドーパミンが著明に減少したにもかかわらず、塩化リチウムを無条件刺激とした味覚嫌悪学習には効果がなかった（Stricker et al., 1974）。内側前脳束を 6－OHDA 破壊した場合にも、味覚嫌悪学習には効果がなかった（Smith et al., 1975）。これに対し、アンフェタミンを無条件刺激とした味覚嫌悪学習は 6－OHDA 処置により著明に減弱するが、これにはドーパミン、ノルアドレナリン双方の枯渇が関係する（Lorden et al., 1980）。

チロシン水酸化酵素阻害剤のα－メチルパラチロシンにより、脳内カテコールアミンレベルを減少させると、6－OHDA の場合と同様に、アンフェタミンを無条件刺激とした味覚嫌悪学習は減弱するが、塩化リチウムを無条件刺激とした味覚嫌悪学習には効果がない（Wagner et al., 1981）。

ドーパミン阻害剤のピモジドにより、アンフェタミンを無条件刺激とした味覚嫌悪学習は妨害されるが、塩化リチウムを無条件刺激とした味覚嫌悪学習には影響しない（Grupp, 1977）。

以上の知見は、アンフェタミンが脳内のカテコールアミン系に直接作用して味覚嫌悪学習の無条件刺激となることを示唆したものである。しかし、ドーパミンとノルアドレナリンのいずれが主要な役割を演ずるかについては依然不明である。

島皮質に 6－OHDA を注入すると、モルヒネを無条件刺激とした味覚嫌悪学習の獲得が妨害される（Zito et al., 1988）。したがって、島皮質のカテコールアミンがモルヒネの無条件刺激効果を媒介していると推察される。

2）セロトニン系

セロトニンそれ自身は血液脳関門を通過しないにもかかわらず、味覚嫌悪学習の無条件刺激となりうる（Carter et al., 1981）。血液脳関門を通過する前駆物質の 5－ヒドロキシトリプトファンも味覚嫌悪学習の無条件刺激として有効である（Zabik et al., 1983）。フェンフルラミンなどのセロトニン放出剤を投与しても味覚嫌悪学習は獲得されるし（Booth et al., 1973）、フルオクセチンのようなセロトニン再取込み阻害剤によっても味覚嫌悪学習は獲得される（Lorden et al., 1982）。このように、脳内セロトニン伝達を促進させるような薬物は、味覚嫌悪学習の無条件刺激として有効である。一方、脳内セロトニンを枯渇させるパラクロロフェニルアラニンも、味覚嫌悪学習の無条件刺激となりうる（Nachman et al., 1970）。

セロトニンの起始核である縫線核を、電気的に破壊したり、5,7－ジヒドロキシトリプタミンでセロトニンニューロンだけを特異的に破壊すると、塩化リチウム（Lorden et al., 1977）やフェンフルラミン（Lorden et al., 1979）を無条件刺激とした味覚嫌悪学習の消去が遅延する。

したがって、セロトニンは通常は味覚嫌悪学習の消去を早めるように作用していると考えることができる。

3）アセチルコリン系

ムスカリン性アゴニストのカルバコール（Myers et al., 1977）、ニコチン性アゴニストのニコチン（Kumar et al., 1983）は味覚嫌悪学習の無条件刺激となる。また、コリンエステラーゼ阻害剤のフィゾスチグミン（Parker, 1982）も味覚嫌悪学習の無条件刺激として有効である。このように、コリン性伝達を促進する物質は味覚嫌悪学習の無条件刺激となる。これに対し、アンタゴニストのアトロピン（Berger et al., 1972）やスコポラミン（Preston et al., 1981）は、アゴニストほど強力な味覚嫌悪学習誘発効果を持たない。

条件刺激の呈示直前にアトロピンを腹腔内に投与すると、塩化リチウムを無条件刺激とした味覚嫌悪学習獲得が妨害される（Deutsch, 1978）。また、扁桃体にフィゾスチグミンを注入すると、味覚嫌悪学習の形成が妨害される（Ellis et al., 1981）。これらの成績は、アセチルコリン系が味覚嫌悪学習獲得に関与することを示唆するが、その働きを特定するにはさらに多くの知見が必要である。

4）オピエート系

オピエートμ受容体アゴニストのモルヒネ(Cappell et al., 1973)やメサドン(Chipkin et al., 1978)は味覚嫌悪学習の無条件刺激として有効であるが、アンタゴニストのナロクソンやナルトレクソンを無条件刺激として投与しても味覚嫌悪学習は生じない（Stolerman et al., 1978）。

オピエート経路の一部である中脳水道周囲灰白質を破壊すると、モルヒネを無条件刺激とした味覚嫌悪学習が非常に減弱する（Blair et al., 1981）。また、ナロクソンはモルヒネを無条件刺激とした味覚嫌悪学習は弱めるが（LeBlanc et al., 1975）、アンフェタミンを無条件刺激とした味覚嫌悪学習には効果がない（Goudie et al., 1980）。サッカリン溶液を摂取させたあと、塩化リチウムを投与する直前にナルトレクソンを与えると、サッカリン溶液に対する嫌悪が生じなくなる（Lieblich et al., 1987）。しかし、これらの効果が味覚嫌悪条件づけのどの段階の障害に基づくものなのかは不明である。

5）その他の伝達物質

上述した伝達物質以外の系に関しては、あまり報告がない。

抗ヒスタミン剤は放射線照射を無条件刺激とした味覚嫌悪学習を妨害するが、塩化リチウムを無条件刺激とした味覚嫌悪学習には影響しない（Cairnie et al., 1982）。

最近、学習や記憶機能との関連からグルタミン酸の NMDA 型受容体が注目されているが、条件づけの前に NMDA 型受容体阻害剤のケタミンを投与すると、味覚嫌悪学習獲得が障害さ

れる（Welzl et al., 1990）。しかし、NMDA 型受容体アンタゴニストの MK801（Robinson et al., 1989）や D－APV（Willner et al., 1992）を条件づけ前に投与した場合には、味覚に対する嫌悪条件づけには影響がなく、味覚嗅覚複合刺激に対する嫌悪のみが障害された。

6）味覚嫌悪学習と性ホルモン

上述した伝達物質の比較的急速な作用に比べ、性ホルモンはよりゆっくりした時間経過で生体の種々の生理機能に影響を及ぼしている。従来から味覚嫌悪学習研究に用いられるのは大部分が雄性動物であるが、味覚嫌悪学習の消去過程には雌雄差が認められ、これには性ホルモンレベルの違いが関係している。すなわち、オスラットとメスラットを比較すると、同一の条件で味覚嫌悪学習を学習させた場合、味覚嫌悪学習の獲得には雌雄間で相違はないが、オスはメスに比べて消去に要する時間が長い（Chambers, 1976）。オスを去勢すると消去期間がメスと同等になることや、メスにテストステロンを投与すると、消去期間が延長することなどから、テストステロンが存在すると味覚嫌悪からの回復が遅延すると考えてよい（Chambers, 1979）。これらの成績は、味覚嫌悪学習を媒介している神経回路の一部に性的二型性が存在することを示唆するもので、興味深い知見であるといえる。

7）マイクロダイアリシス法による知見

従来の伝達物質に関する研究は、伝達物質の薬理作用に重点がおかれていたが、最近新しく開発された方法を用いて、味覚嫌悪学習と伝達物質の関係を調べた研究が報告されるようになってきた。ここではそのような知見をいくつか紹介する。

味覚嫌悪学習は味覚を主要な手がかりとして成立するものであるから、味覚情報処理にどのような伝達物質が関与しているのかを知る必要があるのはいうまでもない。しかし、現在のところ、この問題に関しては不明の点が多い。近年の神経化学的研究の進展により、味覚伝導路にも種々の生理活性物質が存在することが明らかにされてきているが、その多くは味覚機能との対応から得られたものではないので、それらの物質がどのような味覚機能に関与するのかはほとんどわかっていない。

従来、脳のどの部位でどのような伝達物質が放出されているかを知るには、in vitro すなわち試験管内で脳組織の化学的性状を調べることしかできなかったが、1980年代後半から脳内マイクロダイアリスシス法という画期的な方法が急速に発展してきた。この方法は、脳の局所に刺入したプローブにゆっくりと灌流液を流し、特殊な透析膜を介して細胞間隙から微量の物質を回収して、精度のきわめて高い高速液体クロマトグラフィーにより目的の物質の放出量を時間経過を追いながら測定する方法である。この方法の利点は、動物が自由に行動している最中でも目的の物質の回収が可能な点であり、まさに物質の動態を時々刻々知ることができる。従来、脳におけるマイクロダイアリシス研究の主眼は神経薬理学的研究にあり、行動との関連に

ついてはまだまだ未開拓の分野であるといっても過言ではない。

Hoebel et al. (1989) は摂食・飲水などの行動と関連した伝達物質の動態を調べている数少ないグループの一つであるが、最近、味覚嫌悪学習パラダイムを用いた実験成績を報告している。すなわち、サッカリン溶液に対して味覚嫌悪を学習したラットでは、口腔内にサッカリン溶液を強制的に注入すると、側坐核のドーパミン放出量が40%減少するのに対し、条件づけを受けていないラットでは37%増加することが分かった (Mark et al., 1991)。また、視床下部外側野では、味覚嫌悪を学習した動物に条件刺激のサッカリン溶液を呈示すると、セロトニン放出が増加したが、海馬では条件づけの有無にかかわらず、サッカリン溶液の呈示によりセロトニン放出量が増加した (West et al., 1991)。これらの知見は、種々の伝達物質が実際に味覚嫌悪学習の過程と連動して変化することを示唆したもので非常に興味深い。しかし、先に述べた味覚嫌悪学習に主に関係する脳部位でどの種の物質が特異的に変化するのかは不明であり、我々もこの問題の解明に向けてマイクロダイアリシス法を用いた研究にすでに着手している。

8) 脳の移植実験

Bermudez-Rattoni et al. (1987) は皮質味覚野を対象に、脳組織の移植が味覚嫌悪学習に及ぼす影響を調べている。彼らはまず、成熟ラットの皮質味覚野を破壊し、サッカリン溶液と塩化リチウムの対呈示を行なった。破壊群で味覚嫌悪学習がほとんど生じないことを観察した後、破壊部位に両側性に胎児の皮質味覚野組織を移植した。8週後に再びサッカリン溶液と塩化リチウムの対呈示を行なうと、移植を受けた群では味覚嫌悪学習獲得能が回復したが、移植を受けなかった群では依然として味覚嫌悪学習獲得は生じなかった。また、HRP (horseradish peroxidase)を用いて線維連絡を調べると、味覚嫌悪学習獲得能が回復した動物では、移植された皮質味覚野の組織と扁桃体および視床との連絡が観察された (Escobar et al., 1989)。さらに、味覚嫌悪学習を獲得した動物では、移植片のアセチルコリン活性が高い (Lopez-Garcia, 1990) ことから、味覚嫌悪学習には皮質味覚野におけるアセチルコリンが重要な役割を果たしていることを示唆している。

6. おわりに

本稿では、味覚嫌悪学習に焦点を絞って述べたが、動物の摂食行動の手がかりとなるのは味覚だけではなく、嗅覚もまた重要な情報を与えている。実際、動物が摂取する飲食物は多くのものが味覚と嗅覚の両方の刺激特性を備えているので、味覚嫌悪学習の枠組を拡大し、フレーバー嫌悪学習、つまり味覚も嗅覚も含めた嫌悪学習として研究を行なっているグループもある。フレーバー嫌悪学習の場合、味覚系に加えて嗅覚系が関与するので、その神経機構も味覚嫌悪学習の場合より複雑であろうと推察される。たとえば、前述したように、グルタミン酸の

NMDA 型受容体アンタゴニストを投与すると、味覚や嗅覚単独の嫌悪条件づけには影響しないが、味覚刺激と嗅覚刺激を複合してフレーバーとして呈示すると嫌悪条件づけが障害されると報告されている。味覚嫌悪学習とフレーバー嫌悪学習がどの程度共通の神経機構を持つのかについては、今後の研究を待たねばならない。

味覚嫌悪学習が初めて報告されて以来、膨大な数の研究が行われているにもかかわらず、その生理学的機構についてはまだまだ不明な点が多い。本稿で述べたように、味覚嫌悪学習形成に本質的と考えられる味覚と内臓感覚の連合が中枢神経系のどの部位で生じるかについては、最近、橋の結合腕傍核をめぐって興味深い知見が多数報告されるようになってきた。しかし、味覚嫌悪学習の形成やその保持に関する神経機構の全体像を把握するには、今後とも多方面からのアプローチにより知見を集積する必要があり、我々も、この目標に向けて、破壊行動実験、電気生理学的実験、神経解剖学的実験、神経化学的実験などを推進中である。

文献

Agüero, A., Arnedo, M., Gallo, M. and Puerto, A. (1993) Lesions of the lateral parabrachial nuclei disrupt aversion learning induced by electrical stimulation of the area postrema. *Brain Res. Bull.*, **30**: 585–592.

Berger, B. D. (1972) Conditioning of food aversions by injections of psychoactive drugs. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **81**: 21–26.

Bermudez-Rattoni, F. and McGaugh, J. L. (1991) Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition on inhibitory avoidance and conditioned taste aversion. *Brain Res.*, **549**: 165–170.

Bermudez-Rattoni, F., Fernandez, J., Sanchez, M. A., Aguilar-Roblero, R. and Drucker-Colin, R. (1987) Fetal brain transplants induce recuperation of taste aversion learning. *Brain Res.*, **416**: 147–152.

Bernstein, I. L., Chavez, M., Allen, D. and Taylor, E. M. (1992) Area postrema mediation of physiological and behavioral effects of lithium chloride in the rat. *Brain Res.*, **575**: 132–137.

Best, P. J. and Orr, J. Jr. (1973) Effects of hippocampal lesions on passive avoidance and taste aversion conditioning. *Physiol. Behav.*, **10**: 193–196.

Blair, R. and Amit, Z. (1981) Morphine conditioned taste aversion reversed by periaqueductal gray lesions. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **15**: 651–653.

Blomquist, A. J. and Antem, A. (1967) Gustatory deficits produced by medullary lesions in the white rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **63**: 439–443.

Booth, D. A. and Simson, P. C. (1973) Aversion to a cue acquired by its association with effects of an antibiotic in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **84**: 319–323.

Booth, D. A., D'Mello, G. D., Pilcher, C. W. T. and Stolerman, I. P. (1977) Comparative potencies of amphetamine, fenfluramine and related compounds in taste aversion experiments in rats. *Br. J. Pharmac.*, **61**: 669–677.

Borison, H. L. and Wang, S. C. (1953) Physiology and pharmacology of vomitting. *Pharm. Rev.*, **5**: 193–230.

Braun, J. J., Kiefer, S. W. and Ouellet, J. V. (1981) Psychic ageusia in rats lacking gustatory neocortex.

Exp. Neurol., **72**: 711–716.

Braun, J. J., Lasiter, P. S. and Kiefer, S. W. (1982) The gustatory neocortex of the rat. *Physiol. Psychol.*, **10**: 13–45.

Braun, J. J., Slick, T. B. and Lorden, J. F. (1972) Involvement of gustatory neocortex in the learning of taste aversions. *Physiol. Behav.*, **9**: 637–641.

Bures, J. and Buresova, O. (1989) Conditioned taste aversion elicited by intracerebral administration of drugs. *Acta Physiol. Hung.*, **74**: 77–93.

Cairnie, A. B. and Leach, K. E. (1982) Dexamethasone: A potent blocker for radiation-induced taste aversion in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **17**: 305–311.

Cappell, H. and LeBlanc, A. E. (1971) Conditioned aversion to saccharin by single administrations of mescaline and *d*-amphetamine. *Psychopharmacologia*, **22**: 352–356.

Cappell, H., LeBlanc, A. E. and Endrenyi, L. (1973) Aversive conditioning by psychoactive drugs: Effects of morphine, alcohol and chlordiazepoxide. *Psychopharmacologia*, **29**: 239–246.

Carter, R. B. and Leander, J. D. (1981) Comparison of serotonergic agonists as inducers of taste aversions. *Fed. Proc.*, **40**: 266.

Chambers, K. C. (1976) Hormonal influences on sexual dimorphism in rate of extinction of a conditioned taste aversion in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **90**: 851–856.

Chambers, K. C. and Sengstake, C. B. (1979) Temporal aspects of the dependency of a dimorphic rate of extinction on testosterone. *Physiol. Behav.*, **22**: 53–56.

Chang, F.-C. T. and Scott, T. R. (1984) Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitarius. *J. Neurosci.*, **4**: 1850–1862.

Chipkin, R. E. and Rosecrans, J. A. (1978) Aversiveness of oral methadone in rats. *Psychopharmacology*, **57**: 303–310.

Coil, J. D. and Norgren, R. (1981) Taste aversions conditioned with intravenous copper sulfate: Attenuation by ablation of the area postrema. *Brain Res.*, **212**: 425–433.

Coil, J. D., Rogers, R. C., Garcia, J. and Novin, D. (1978) Conditioned taste aversions: Vagal and circulatory mediation of the toxic unconditioned stimulus. *Behav. Biol.*, **24**: 509–519.

D'Mello, G. D., Goldberg, D. M., Goldberg, S. R. and Stolerman, I. P. (1981) Conditioned taste aversion and operant behavior in rats: Effects of cocaine, apomorphine and some long-acting derivatives. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*, **219**: 60–68.

Deutsch, R. (1978) Effects of atropine on conditioned taste aversion. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **8**: 685–694.

Di Lorenzo, P. M. (1988) Long-delay learning in rats with parabrachial pontine lesions. *Chem. Senses*, **13**: 219–229.

Di Lorenzo, P. M. and Garcia, J. (1983) Taste responses of parabrachial units to NaCl and saccharin in rats that were pretrained to avoid saccharin. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **9**: 1023.

Ellis, M. E. and Kesner, R. P. (1981) Physostigmine and norepinephrine: Effects of injection into the amygdala on taste associations. *Physiol. Behav.*, **27**: 203–209.

Escobar, M., Fernandez, J., Guevara-Aguilar, R. and Bermudez-Rattoni, F. (1989) Fetal brain grafts induce recovery of learning deficits and connectivity in rats with gustatory neocortex lesion. *Brain Res.*, **478**: 368–374.

Flynn, F. W., Grill, H. J., Schulkin, J. and Norgren, R. (1991) Central gustatory lesions: II. Effects on sodium appetite, taste aversion learning, and feeding behaviors. *Behav. Neurosci.*, **105**: 944–954.

Fukushima, T. and Kerr, F. W. L. (1979) Organization of trigeminothalamic tracts and other thalamic afferent systems in the rat: Presence of gelatinosa neurons with thalamic connections. *J. Comp. Neurol.*, **183**: 169–184.

Garcia, J. and Ervin, F. R. (1968) Gustatory-visceral and telereceptor-cutaneous conditioning — Adaptation in internal and external milieus. *Comm. Behav. Biol.*, Part A, **1**: 389–415.

Garcia, J. and Koelling, R. A. (1967) A comparison of aversions induced by X rays, toxins, and drugs in the rat. *Radiation Res.*, Suppl. **7**: 439–450.

Garcia, J., Ervin, F. R. and Koelling, R. A. (1966) Learning with prolonged delay of reinforcement. *Psychon. Sci.*, **5**: 121–122.

Garcia, J., Kimeldorf, D. J. and Koelling, R. A. (1955) Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science*, **122**: 157–158.

Goudie, A. J. and Demellweek, C. (1980) Naloxone fails to block amphetamine-induced anorexia and conditioned taste aversion. *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**: 653–656.

Grill, H. J. and Berridge, K. C. (1985) Taste reactivity as a measure of the neural control of palatability. *Prog. Psychobiol. Physiol. Psychol.*, **11**: 1–61.

Grill, H. J. and 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. and 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. and Norgren, R. (1978c) Chronically decerebrate rats demonstrate satiation but not bait shyness. *Science*, **201**: 267–269.

Grupp, L. A. (1977) Effects of pimozide on the acquisition, maintenance, and extinction of an amphetamine-induced taste aversion. *Psychopharmacology*, **53**: 235–242.

Hermann, G. E. and Rogers, R. C. (1985) Convergence of vagal and gustatory afferent input within the parabrachial nucleus of the rat. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, **13**: 1–17.

Hoebel, B. G., Hernandez, L., Schwartz, D. H., Mark, G. P. and Hunter, G. A. (1989) Microdialysis studies of brain norepinephrine, serotonin, and dopamine release during ingestive behavior. Theoretical and clinical implications. *Ann. NY Acad. Sci.*, **575**: 171–191.

Ivanova, S. F. and Bures, J. (1990) Acquisition of conditioned taste aversion in rats is prevented by tetrodotoxin blockade of a small midbrain region centered around the parabrachial nuclei. *Physiol. Behav.*, **48**: 543–549.

Kandel, E. R. and Schwartz, J. H. (1982) Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release. *Science*, **218**: 433–443.

Kemble, E. D., Studelska, D. R. and Schmidt, M. K. (1979) Effects of central amygdaloid nucleus lesions on ingestion, taste reactivity, exploration and taste aversion. *Physiol. Behav.*, **22**: 789–793.

Kiefer, S. W. (1985) Neural mediation of conditioned food aversions. *Ann. NY Acad. Sci.*, **443**: 100–109.

Kiefer, S. W. and Braun, J. J. (1979) Acquisition of taste avoidance habits in rats lacking gustatory neocortex. *Physiol. Psychol.*, **7**: 245–250.

Kiefer, S. W., Leach, L. R. and Braun, J. J. (1984) Taste agnosia following gustatory neocortex ablation:

Dissociation from odor and generality across taste qualities. *Behav. Neurosci.*, **98**: 590–608.

Kimble, D. P., Bremiller, R. and Schroeder, L. (1979) Hippocampal lesions slow extinction of a conditioned taste aversion in rats. *Physiol. Behav.*, **23**: 217–222.

Krane, R. V., Sinnamon, H. M. and Thomas, G. J. (1976) Conditioned taste aversions and neophobia in rats with hippocampal lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **90**: 680–693.

Kumar, R., Pratt, J. A. and Stolerman, I. P. (1983) Characteristics of conditioned taste aversion produced by nicotine in rats. *Br. J. Pharmac.*, **79**: 245–253.

Lasiter, P. S. and Braun, J. J. (1981) Shock facilitation of taste aversion learning. *Behav. Neural Biol.*, **32**: 277–281.

LeBlanc, A. E. and Cappell, H. (1975) Antagonism of morphine-induced aversive conditioning by naloxone. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **3**: 185–188.

Lieblich, I. and Yirmiya, R. (1987) Naltrexone reverses a long term depressive effect of a toxic lithium injection on saccharin preference. *Physiol. Behav.*, **39**: 547–550.

Lopez-Garcia, J. C., Fernandez-Ruiz, J., Bermudez-Rattoni, F. and Tapia, R. (1990) Correlation between acetylcholine release and recovery of conditioned taste aversion induced by fetal neocortex grafts. *Brain Res.*, **523**: 105–110.

Lorden, J. F. and Margules, D. L. (1977) Enhancement of conditioned taste aversions by lesions of the midbrain raphe nuclei that deplete serotonin. *Physiol. Psychol.*, **5**: 273–279.

Lorden, J. F. and Nunn, W. B. (1982) Effects of central and peripheral pretreatment with fluoxetine in gustatory conditioning. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **17**: 435–443.

Lorden, J. F., Callahan, M. and Dawson, R. Jr. (1979) Effects of forebrain serotonin depletion on fenfluramine-induced taste aversions. *Physiol. Psychol.*, **7**: 97–101.

Lorden, J. F., Callahan, M. and Dawson, R. Jr. (1980) Depletion of central catecholamines alters amphetamine- and fenfluramine-induced taste aversions in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **94**: 99–114.

Loullis, C. C., Wayner, M. J. and Jolicoeur, F. B. (1978) Thalamic taste nuclei lesions and taste aversion. *Physiol. Behav.*, **20**: 653–655.

Mark, G. P., Blander, D. S. and Hoebel, B. G. (1991) A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion. *Brain Res.*, **551**: 308–310.

Martin, J. R., Cheng, F. Y. and Novin, D. (1978) Acquisition of learned taste aversion following bilateral subdiaphragmatic vagotomy in rats. *Physiol. Behav.*, **21**: 13–17.

Myers, R. H. and de Castro, J. M. (1977) Learned aversions to intracerebral carbachol. *Physiol. Behav.*, **19**: 467–472.

Nachman, M. and Ashe, J. H. (1973) Learned taste aversions in rats as a function of dosage, concentration, and route of administration of LiCl. *Physiol. Behav.*, **10**: 73–78.

Nachman, M. and 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.

Nachman, M. and Hartley, P. L. (1975) Role of illness in producing learned taste aversions in rats: A comparison of several rodenticides. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **89**: 1010–1018.

Nachman, M., Lester, D. and LeMagnen, J. (1970) Alcohol aversion in the rat: Behavioral assessment of noxious drug effects. *Science*, **168**: 1244–1246.

Norgren, R. (1983) Afferent interactions of cranial nerves involved in ingestion. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, **9**: 67–77.

Parker, L. A., Hutchison, S. and Riley, A. L. (1982) Conditioned flavor aversions: A toxicity test of the anticholinesterase agent, physostigmine. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **4**: 93–98.

Preston, K. L. and Schuster, C. R. (1981) Conditioned gustatory avoidance induced by three cholinergic agents. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **15**: 827–828.

Ritter, S., McGlone, J. J. and Kelley, K. W. (1980) Absence of lithium-induced taste aversion after area postrema lesion. *Brain Res.*, **201**: 501–506.

Robinson, G. S. Jr., Crooks, G. B. Jr., Shinkman, P. G. and Gallagher, M. (1989) Behavioral effects of MK-801 mimic deficits associated with hippocampal damage. *Psychobiol.*, **17**: 156–164.

Rogers, R. C., Novin, D. and Butcher, L. L. (1979) Electrophysiological and neuroanatomical studies of hepatic portal osmo- and sodium-receptive afferent projections within the brain. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, **1**: 183–202.

Sakai, N., Tanimizu, T., Sako, N., Shimura, T. and Yamamoto, T. (1994) Effects of lesions of the lateral parabrachial nucleus on acquisition and retention of conditioned taste aversion. In: *Olfaction and Taste XI*, in press.

Saper, C. B. and Loewy, A. D. (1980) Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res.*, **197**: 291–317.

Schwartz, M. and Teitelbaum, P. (1974) Dissociation between learning and remembering in rats with lesions in the lateral hypothalamus. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **87**: 384–398.

Shapiro, R. E. and Miselis, R. R. (1985) The central neural connections of the area postrema of the rat. *J. Comp. Neurol.*, **234**: 344–364.

Shimura, T., Grigson, P. S., Reiley, S. and Norgren, R. (1994) Parabrachial lesions disrupt conditioned taste and odor aversions, but not learned capsaicin aversion or flavor preference. In: *Olfaction and Taste XI*, in press.

Shimura, T., Grigson, P. S. and Norgren, R. (1992) Gustatory function after lesions of the rostral nucleus of the solitary tract in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **18**: 1040.

Smith, G. P., Levin, B. E. and Ervin, G. N. (1975) Loss of active avoidance responding after lateral hypothalamic injections of 6-hydroxydopamine. *Brain Res.*, **88**: 483–498.

Spector, A. C., Norgren, R. and Grill, H. J. (1992) Parabrachial gustatory lesions impair taste aversion learning in rats. *Behav. Neurosci.*, **106**: 147–161.

Stolerman, I. P. and D'Mello, G. D. (1978) Amphetamine-induced hypodipsia and its implications for conditioned taste aversion in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **8**: 333–338.

Stricker, E. M. and Zigmond, M. J. (1974) Effects on homeostasis of intraventricular injections of 6-hydroxydopamine in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **86**: 973–994.

Teuber, H. -L. (1955) Physiological psychology. *Ann. Rev. Psychol.*, **6**: 267–296.

Turner, B. H. and Herkenham, M. (1991) Thalamoamygdaloid projections in the rat: A test of the amygdala's role in sensory processing. *J. Comp. Neurol.*, **313**: 295–325.

Wagner, G. C., Foltin, R. W., Seiden, L. S. and Schuster, C. R. (1981) Dopamine depletion by 6-hydroxydopamine prevents conditioned taste aversion induced by methylamphetamine but not lithium chloride. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **14**: 85–88.

Weisman, R. N., Hamilton, L. W. and Carlton, P. L. (1972) Increased conditioned gustatory aversion following VHM lesions in rats. *Physiol. Behav.*, **9**: 801–804.

Welzl, H., Alessandri, B. and Bättig, K. (1990) The formation of a new gustatory memory trace in rats is prevented by the noncompetitive NMDA antagonist ketamine. *Psychobiol.*, **18**: 43–47.

West, H. L., Mark, G. P. and Hoebel, B. G. (1991) Effects of conditioned taste aversion on extracellular serotonin in the lateral hypothalamus and hippocampus of freely moving rats. *Brain Res.*, **556**: 95–100.

Willner, J., Gallagher, M., Graham, P. W. and Crooks, G. B. Jr. (1992) *N*-Methyl-D-aspartate antagonist D-APV selectively disrupts taste-potentiated odor aversion learning. *Behav. Neurosci.*, **106**: 315–323.

山本　隆 (1991a) 味覚［I］ブレインサイエンス, **2**: 469–475.

山本　隆 (1991b) 味覚［II］ブレインサイエンス, **2**: 589–599.

Yamamoto, T. and Fujimoto, Y. (1991c) Brain mechanisms of taste aversion learning in the rat. *Brain Res. Bull.*, **27**: 403–406.

Yamamoto, T., Matsuo, R. and Kawamura, Y. (1980) Localization of cortical gustatory area in rats and its role in taste discrimination. *J. Neurophysiol.*, **44**: 440–455.

Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N. and Sakai, N. (1994) A neural model for taste aversion learning. *Olfaction and Taste XI*, in press.

Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N., Azuma, S., Bai, W. -Zh. and Wakisaka, S. (1992) C-*fos* expression in the rat brain after intraperitoneal injection of lithium chloride. *NeuroReport*, **3**: 1049–1052.

Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N., Sakai, N., Tanimizu, T. and Wakisaka, S. (1993) C-Fos expression in the parabrachial nucleus after ingestion of sodium chloride in the rat. *NeuroReport*, **4**: 1223–1226.

Zabik, J. E. and Roache, J. D. (1983) 5-Hydroxytryptophan-induced conditioned taste aversion to ethanol in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **18**: 785–790.

Zito, K. A., Bechara, A., Greenwood, C. and van der Kooy, D. (1988) The dopamine innervation of the visceral cortex mediates the aversive effects of opiates. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **30**: 693–699.

◇

Physiological mechanisms of taste aversion learning

Tsuyoshi SHIMURA, *Yasunobu* YASOSHIMA, *Nobuyuki* SAKAI and *Takashi* YAMAMOTO

When the consumption of a taste substance is immediately followed by a toxin such as lithium chloride that elicits visceral malaise, animals avoid ingesting this substance on future presentations. This radically alteration in behavior is referred to as conditioned taste aversion (CTA) or taste aversion learning (TAL). Since the early publications of Garcia et al. (1955), CTA has been used extensively in a variety of disciplines. Although CTA is a vital adaptive reaction, physiological

mechanisms of CTA are poorly understood. Neuroscientists have employed CTA to provide them with information about the underlying neural mechanisms of learning and memory. In this article, we examined the physiological basis of two important aspects of CTA: taste and illness.

Various treatments such as radiation, injection of chemicals, or body rotation have been used to establish a CTA. Because these treatments produce severe gastrointestinal distress and emesis in human, visceral malaise is thought to be sufficient to produce a CTA. There are two major ways of producing illness. The first is by gastric irritation, which can be produced by particular chemicals. The information about the gastric distress is conveyed by the vagus nerve. Vagal afferents project and synapse in the caudal region of the nucleus of the solitary tract (NST). The second route is blood borne. Toxins that enter the blood are detected by a chemosensitive region, the area postrema. The area postrema also projects to the NST. Although lithium chloride is one particular chemical used frequently for CTA studies, how lithium chloride produces illness is not entirely clear.

Taste and visceral afferent neurons make their first central synapse within adjacent areas of the same nucleus, the NST. However, there are no behavioral data to support an integration of taste and visceral afferent signals that is sufficient to produce behavioral aspects of CTAs within the NST. Taste and visceral projections of the NST co-terminate within the parabrachial nucleus (PBN). Lesions of the PBN severely disrupt the acquisition of CTA. C-*fos* immunoreactivity studies suggest that the recipient zone for saccharin taste (conditioned stimulus) shifts from the central lateral to ventral lateral subnucleus of the PBN after the acquisition of CTA. Thus, the PBN seems to be one of the most critical regions to produce CTA. Among more rostral taste pathways, the medial thalamus and lateral part of the amygdala are intensively involved in the formation of CTA. Furthermore, lesion experiments suggest that the cortical taste area is critically implicated in the retention of CTA.

Although a number of pharmacological studies showed that agonists and antagonists of several neurotransmitters are capable of producing CTAs, only limited neurochemical studies on CTA are available. Among them, it is suggested that acetylcholine in the cortical taste area plays a role in some aspects of CTA.

Whereas concentrated effort has established the fundamental properties of CTA at the behavioral level, analysis of the relevant physiological mechanisms has progressed more slowly. Further studies using recently developed as well as traditional techniques are needed to understand physiological mechanisms of CTA.