



Title	味覚性新奇恐怖に関する研究動向と今後の展開
Author(s)	篠原, 恵介; 八十島, 安伸
Citation	大阪大学大学院人間科学研究科紀要. 2018, 44, p. 45-59
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/68290
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

味覚性新奇恐怖に関する研究動向と今後の展開

篠 原 恵 介・八十島 安 伸

目 次

1. はじめに
2. 味覚性新奇恐怖
 - 2-1 味覚性新奇恐怖に影響を及ぼす要因
 - 2-2 味覚性新奇恐怖の神経機構
3. 味覚性新奇恐怖の減弱
 - 3-1 新奇恐怖の減弱はどのようにして生じるのか
 - 3-2 新奇恐怖の減弱の神経機構
4. 今後の展開

味覚性新奇恐怖に関する研究動向と今後の展開

篠原 恵 介・八十島 安 伸

1. はじめに

飽食の時代と呼ばれる現代社会では、食物の安定供給が保証され、大抵の食品は場所や季節を問わず手に入るようになった。しかしながら、好きな食事を不自由なく摂れるようになったことで、特定の食品（特に野菜・果物類）を摂取しない偏食傾向を示す人が増加していることが問題となっている。偏食の原因にはさまざまな要因が考えられるが、食物新奇恐怖は重要な要因の一つと考えられ、そのことを示唆する研究結果も報告されている (Russell and Worsley, 2008)。

ヒトやある種の雑食性動物は、初めて経験する飲食物の摂取を控える傾向にある。これは、新奇な飲食物に対して警戒心を抱き、その摂取を躊躇しているからと解釈されている。このような現象は食物新奇恐怖 (food neophobia) と呼ばれている。摂取後に体調に問題が生じなければ、次回以降では摂取量が増加していき、やがて安定した摂取量を示すようになる。このように食物新奇恐怖が見られなくなる過程を新奇恐怖の減弱 (attenuation of neophobia) と呼ぶ。食物新奇恐怖は生体に悪影響を及ぼす飲食物を摂取してしまう危険性を回避するための一種の防衛機能ともいえるが、それが過剰に働くことは摂取できる飲食物の種類を制限することにつながり、適応的な栄養摂取を妨げる原因になりうる。ヒトにおける非健康的な食習慣の形成に食物新奇恐怖が深く関与している可能性も指摘されている (Demattè, Endrizzi, and Gasperi, 2014)。非健康的な食習慣は、食事のバランスや体重の維持に悪影響を及ぼし、肥満の原因になることもある (Capiola and Raudenbush, 2012)。このように、食物新奇恐怖は現代人の食習慣に影響を与えていることから、そのメカニズムを解明することは大変意義深いことであるといえる。

食物新奇恐怖に関する多くの研究、特に実験動物を対象とした研究では、食物の中でも味刺激の側面に注目していた場合では、それは味覚性新奇恐怖 (taste neophobia) と呼ばれている。本稿では、味覚性新奇恐怖の表出とその減弱される過程に関して、これまでの研究動向と今後の展開について述べる。

2. 味覚性新奇恐怖

動物は、今まで経験したことのないものや状況に対して、接近しようとする行動傾向と、反対に回避しようとする行動傾向をあわせ持っている。前者は新奇愛好 (neophilia; Cowan, 1977)、後者は新奇恐怖 (neophobia; Barnett, 1958) と呼ばれる。食物摂取の場面では両者のバランスが崩れると生体の生存に大きな影響が生じる。味覚性の新奇愛好を強く示すと、毒性の強い飲食物を摂取する可能性を高め、場合によっては生体を死に至らしめることもある。反対に味覚性の新奇恐怖を強く示すと、摂取する飲食物の種類が制限されるため、栄養不足に陥る可能性を高める。これら相反する行動傾向の間での葛藤状態は「雑食動物のジレンマ (omnivore's dilemma)」(Rozin and Vollmecke, 1986) と呼ばれる。文明化された現代では、特にヒトの場合、日常的に手に入る飲食物のほとんどはその安全性が保証されている。そのため、味覚性新奇愛好を示すことによる危険性を考慮することはほとんどないであろう。一方、味覚性新奇恐怖を過剰に示すことは、適応的な栄養摂取を妨げる大きな原因となりうる。ヒトにおける味覚性新奇恐怖を測定するための尺度として Food Neophobia Scale が開発されている (Pliner and Hobden, 1992; 日本語版: 今田・米山, 1998)。

げっ歯類では、古くから味覚性新奇恐怖の存在が確認されている。Barnett and Spencer (1949) は、野生のラットに対して殺鼠剤を含むエサを餌として仕掛けても、味覚性新奇恐怖による摂食抑制が生じるために結果として駆除に失敗することを報告している。その後、実験用のラット・マウスを対象とした味覚性新奇恐怖の研究も行われている (Barnett, 1958; Mitchell, Kirschbaum, and Perry, 1975; Rozin, 1968)。げっ歯類以外にも、乳牛などの家畜動物 (Herskin and Munksgaard, 2000) など様々な動物で報告されている。

2-1. 味覚性新奇恐怖に影響を及ぼす要因

味刺激の特徴によって新奇恐怖の生じやすさは異なる。味刺激の形状という点では、味溶液に比べると固形飼料の方が、味覚性新奇恐怖が生じやすい傾向にある (Wong and McBride, 1993)。また、新奇恐怖は味の種類にも依存する (Miller and Holzman, 1981)。嗜好性の高いとされる甘味 (例: スクロース) と低濃度の塩味 (例: 塩化ナトリウム) であっても、初めて呈示した時の摂取量は水と比べて同程度、あるいは少なくなる。嗜好性の低い苦味 (例: キニーネ) では2回目に呈示した時の摂取量が初回での摂取量に比べてわずかに増加するものの、上記の嗜好性の高い味刺激や水の摂取量と比べると著しく少ない量で安定する。一方、酸味 (例: クエン酸) では複数回呈示しても少ない摂取量から増加することがない。人工甘味料であるサッカリンでは、新奇恐怖に関する実験に用いる刺激として最適な濃度が検討されており (Domjan and Gillan, 1976; Monk, Rubin, Keene, and Katz, 2014)、0.5% の濃度で新奇恐怖が最も強く生じ、個体差の影響が最小

限になることが示唆されている。そのため、多くの研究では0.5% サッカリン溶液を味刺激として利用されている。

新奇恐怖の程度は味刺激の特徴だけでなく、生体の内的状態にも依存する。フットショックによる身体的ストレスの呈示はサッカリン溶液に対する新奇恐怖を増加させて、結果としてその摂取量は少なくなる (Dess, 1992)。また、実験環境の違いも味覚性新奇恐怖に影響を及ぼす。新奇な実験装置に入れられたラットでは、馴染みの環境であるホームケージ内で呈示した時と比べてサッカリン溶液に対する新奇恐怖が増加する (De la Casa, Diaz, and Lubow, 2003)。このような新奇環境内で新奇食物を避けやすくなる傾向は新奇食物摂取抑制 (hyponeophagia) と呼ばれ、げっ歯類の恐怖や不安を測る指標の一つとして利用される (Deacon, 2011)。不安の低減が味覚性新奇恐怖を抑制させることも分かっている。例えば Fudge, Kavaliers, and Ossenkopp (2006) は抗不安薬アロプレグナノロン (allopregnanolone) をラットに投与するとスクロース溶液を初めて呈示した時の摂取量が統制ラットと比べて多くなることを示した。この実験では、投与による摂取量の増加が味溶液の嗜好性の変化による結果ではないことも確かめられている。スクロース溶液に嗜好性の低いキニーネを混合した溶液ではアロプレグナノロンを投与しても摂取量に影響が見られない。不安傾向と味覚性新奇恐怖の関連はヒトでも報告されている (Dovey, Staples, Gibson, and Halford, 2008)。

発達段階によって味覚性新奇恐怖の程度は異なる。ヒトでは2～6才児頃に最も味覚性新奇恐怖を引き起こしやすくなる (Blissett and Fogel, 2013; Raudenbush, Schroth, Reilley, and Frank, 1998)。身体機能の発達によって新奇な食物に接する機会が増加するためである。成長に伴って味覚性新奇恐怖を引き起こす割合が減少していき、成人になるまでに漸近値に達する (Schnettler, Crisostomo, Sepulveda, Mora, Lobos, Miranda, and Grunert, 2013)。しかしながら、高齢になると再び増加傾向を示す (Tuorila, Meiselman, Bell, Cardello, and Johnson, 1994)。老化による味覚性新奇恐怖の増加はラットでも見られる (Spangler, Chachich, Curtis, and Ingram, 1989)。

過去の摂取経験も味覚性新奇恐怖に影響を及ぼす。事前に高濃度 (3%) のサッカリン溶液を経験したラットではより低い濃度 (0.5%, 0.15%) に対する新奇恐怖が生じにくくなる (Domjan and Gillan, 1976)。一方、低い濃度を経験したラットではより高い濃度に対しては新奇恐怖を示す。異なる種類の味であっても、嗜好性の高い味刺激同士では般化が生じて新奇恐怖を抑制させることもある。Moron and Gallo (2007) は、事前に0.1% サッカリン溶液の呈示を繰り返したラットでは、未経験のラットに比べて、1% 塩化ナトリウム溶液に対する新奇恐怖が抑制されやすくなり、結果として摂取量が多くなることを報告している。

2-2. 味覚性新奇恐怖の神経機構

げっ歯類を対象とした多数の研究によって、味覚性新奇恐怖に関与する神経メカニ

ブムの検討がなされてきた。脳部位の局所破壊法、免疫組織化学的手法、マイクロダイアリシス法などのさまざまな実験手法が用いられてきた。扁桃体 (amygdala) と島皮質 (insular cortex) の働きが味覚性新奇恐怖の表出に重要な役割を果たすことは多くの研究で共通して示唆されている。また、近年では内側側頭葉の一領域である嗅周皮質 (perirhinal cortex) の関与も示唆されている。

扁桃体

恐怖や不安といったネガティブな情動の処理には大脳辺縁系の一領域である扁桃体が関与することは古くから示唆されてきた。扁桃体損傷の事例として有名なクリューバー・ビュシー症候群 (Klüver and Bucy, 1939 [1997]) では、扁桃体が損傷したサルやヒトにおいて恐怖感が著しく欠如することが報告されている。また、何でも口に入れようとする傾向も見られる。扁桃体を破壊されたマウスではオープンフィールド内に配置された新奇物体に接触するまでの潜時が短くなることも報告されている (Sargolini, Roullet, Oliverio, and Mele, 1999)。味覚性新奇恐怖における扁桃体の関与が初めて示唆されたのは Nachman and Ashe (1974) による報告である。扁桃体を広範囲に破壊されたラットではスクロース溶液を初めて呈示した時の摂取量が統制ラットに比べて多くなる傾向にあり、扁桃体破壊による味覚性新奇恐怖の抑制が示された。さらに、扁桃体の垂核の中でも基底外側核や内側核を局所的に破壊されたラットにおいて味覚性新奇恐怖が抑制されることも示されている (Burns, Annett, Kelley, Everitt, and Robbins, 1996; Lin, Roman, St Andre, and Reilly, 2009)。また、免疫組織化学的手法による実験では、サッカリン溶液を初めて呈示されたラットでは、事前に何度も呈示した後に再呈示されたラットに比べて、神経活動のマーカーである Fos 蛋白質の発現が扁桃体で多く見られることも示されている (Koh, Wilkins, and Bernstein, 2003; Lin, Roman, Arthurs, and Reilly, 2012)。

島皮質

島皮質の神経細胞を破壊すると、サッカリン溶液に対する新奇恐怖は抑制される (Lin et al., 2009; Moraga-Amaro, Cortés-Rojas, Simon, and Stehberg, 2014; Roman and Reilly, 2007)。マイクロダイアリシス法による実験において島皮質におけるアセチルコリン量を計測したところ、サッカリン溶液やキニーネ溶液を初めて呈示した時のアセチルコリン量が水を呈示した時と比べて多かった (Miranda, Ramirez-Lugo, and Bermúdez-Rattoni, 2000)。この実験では、同じ味溶液を複数回呈示すると島皮質でのアセチルコリン量が徐々に低下していくことも確かめられている。これらのことから、島皮質は味刺激における新奇性の検出において重要な役割を担っていると考えられる。

嗅周皮質

嗅周皮質は、海馬を中心とする内側側頭葉系の神経回路の入り口に相当する脳部位

であり、視覚刺激の新奇性の識別に関与することが知られている (Eacott, Machin, and Gaffan, 2001; Suzuki and Naya, 2014)。視覚刺激以外にも、嗅覚刺激 (Bartko, Winters, Cowell, Saksida, and Bussey, 2007)、触覚刺激 (Ramos, 2014) といったさまざまな種類の刺激における新奇性の検出に嗅周皮質が関与することも報告されている。また、扁桃体や島皮質との間に強固な相互連絡の存在が確認されている (Suzuki and Naya, 2014)。これらの知見から、味刺激における新奇性の検出にも嗅周皮質が関与している可能性が考えられる。Ramos (2015) は、嗅周皮質破壊ラットでは初めて呈示されたサッカリン溶液 (0.3%, 0.5%) の摂取量が統制ラットに比べて多くなることを報告している。一方、背側海馬を破壊したラットでは統制ラットと同様の摂取量を示す。新奇性の検出に背側海馬が関与しないことは視覚刺激での知見と一致する (Winters, Saksida, and Bussey, 2008)。しかしながら、Ramos (2015) の報告では比較的高い濃度 (0.7%) のサッカリンを用いた場合に嗅周皮質破壊による効果は顕著でなかったことから、味刺激の新奇性の検出というよりは、味刺激の弁別精度のような他の要因に嗅周皮質の破壊が影響した可能性は否定できない。そのため、嗅周皮質がこれら他の要因には関与しないことを直接確かめるための実験が求められる。

3. 味覚性新奇恐怖の減弱

新奇な飲食物を摂取した結果として体調に異変が見られなかった場合には、再び同じ飲食物に遭遇した際の新奇恐怖反応は減少し、摂取量は最初に比べて多くなる。このような現象は新奇恐怖の減弱 (attenuation of neophobia; AN) と呼ばれる。新奇な飲食物の摂取が少なくなる原因には、新奇恐怖以外にも、味刺激に対する生得的な好みや動機づけなど他の要因が考えられる。これら他の要因を排除するためには、同じ飲食物を複数回呈示した際に摂取量が増加することを確認する必要がある。そのため Reilly and Bornovalova (2005) は、味覚性新奇恐怖の表出を証明するためには同じ味刺激を複数回に渡って呈示して摂取量を比較することが必要であると主張している。

AN が生じるにはどの程度の長さの呈示間隔が必要であろうか。AN を扱った多くの研究では味溶液の呈示間隔を 24 時間以上に設定しているが、Green and Parker (1975) は AN を生じさせるのに有効な呈示間隔を調べており、90 分間の場合に初めて摂取量が増加して 6 時間で漸近値に達することを報告している。さらに Monk et al. (2014) は、溶液を含んだボトルの飲み口を舌でなめる回数 (リック数) を測定することで、初めて味溶液を呈示している間 (“real-time”) にも AN が生じることを見出している。

3-1. 新奇恐怖の減弱 (AN) はどのようにして生じるのか

AN が生じる背景として味覚に関する安全学習の成立が示唆されている。Bermúdez-Rattoni (2004) は、新奇な飲食物を摂取した動物は摂取後の経験に応じてその飲食物を

「既知であり安全 (familiar-safe)」または「既知であり嫌悪的 (familiar-aversive)」として認識するようになると仮定している。摂取後に体調不良を経験しなければ、動物はその飲食物を摂取しても安全であることを予測するようになり、次回以降では摂取量の増加、すなわち AN が生じる。一方、摂取後に体調不良に伴う内臓不快感 (おう吐、下痢など) を経験すれば、次回以降の摂取量は著しく減少する。この現象は味覚嫌悪学習あるいは味覚嫌悪条件づけ (conditioned taste aversion; CTA) と呼ばれる (Garcia, Kimeldorf and Koelling, 1955)。

実験場面において CTA は動物に新奇な味溶液を呈示してその摂取後に内臓不快感を引き起こす塩化リチウムを投与することで成立させることができる。味溶液が条件刺激 (conditioned stimulus; CS)、塩化リチウム投与が無条件刺激 (unconditioned stimulus; US) として考えられ、それらを対呈示した後に味溶液 CS を単独呈示すると摂取量の減少が見られる。また、CS の単独呈示を繰り返すと消去学習が成立して摂取量の回復が見られる。AN の場合、CTA における US に相当する明確な刺激が存在せず、したがって AN の消去学習を操作的に生じさせることはできない。このような特徴から、AN は連合学習というよりは味刺激への馴化 (habituation) として捉える方が適切といえるかもしれない。

AN による摂取量の増加は嗜好性の変化に依存せずに生じる。味溶液に対する嗜好性を測定する方法として、味覚反応性テスト (Grill and Norgren, 1978) が開発されている。このテストでは口腔内に味溶液を人為的に注入した時のラットの口腔顔面反応や全身性の反応が測定される。嗜好性の高い溶液と低い溶液に対してはそれぞれ特徴的な反応が観察され、前者は摂取性反応、後者は嫌悪性反応として分類される。例えば、塩化リチウムとの対呈示によって CTA が成立した場合には、味刺激を呈示した時には摂取性反応の出現頻度が減少して嫌悪性反応が増加する。新奇恐怖と嗜好性変化との関連を調べるための実験では、サッカリン溶液を何度も口腔内へと呈示しても摂取性反応の出現頻度は増加しないが、同じ濃度のサッカリン溶液を動物に自由摂取させるとその摂取量は呈示回数に伴って増加する (Neath, Limebeer, Reilly, and Parker, 2010)。

3-2. 新奇恐怖の減弱 (AN) の神経機構

AN は、上述のように味覚に関する安全学習の一つとされることから、学習や記憶の神経基盤とされる長期増強 (long-term potentiation; LTP) との関連が指摘されている。そのため、LTP の生起に関与するとされる分子メカニズムの薬理的な障害が AN に及ぼす影響について検討されてきた。特に、呈示した味溶液が新奇であった場合に島皮質におけるアセチルコリン量が増加するという知見から (Miranda et al., 2000)、アセチルコリン受容体の一種であるムスカリン受容体が初めに注目された。Gutiérrez, Rodríguez-Ortiz, De La Cruz, Núñez-Jaramillo, and Bermúdez-Rattoni (2003a) は、サッカリン溶液呈示第 1 試行の直前にムスカリン受容体阻害薬スコポラミン (scopolamine) を島皮質に

局所的に投与した。その結果、第1試行での摂取量には変化が見られなかったが、翌日の第2試行において摂取量に違いが見られた。統制ラットでは第1試行に比べて摂取量が増加した一方で、スコポラミン投与群のラットではそのような増加を示さなかった。試行間での摂取量を比較すると、投与群では同程度であり、増加も減少も見られなかった。試行間で摂取量の減少が見られなかったことから、スコポラミン投与がUSとして作用して味溶液に対するCTAが成立した可能性は考えにくい。これらのことから、ムスカリン受容体の働きが味覚性新奇恐怖の表出そのものよりも、その減弱(AN)に関与することが示唆される。更に、Gutiérrez et al. (2003a)は、第1試行直後の投与でも同様にANの抑制(第2試行での摂取量減少)が見られることから、ムスカリン受容体は味覚に関する安全記憶の固定(consolidation)に関与する可能性を示唆している。味溶液呈示とスコポラミン投与までの間隔が8時間以上離れるとANの抑制は見られないことも報告されている(Gutiérrez, Tellez, and Bermúdez-Rattoni, 2003b)。この時間間隔は、他の種類の記憶において薬物投与による記憶固定の失敗を生じさせるのに有効とされる期間とほぼ一致する(Izquierdo, da Cunha, Rosat, Jerusalinsky, Ferreira, and Medina, 1992)。

グルタミン酸受容体の一種であるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の働きもまたLTPの生起や記憶の形成に関与するとされている(Morris, Anderson, Lynch, and Baudry, 1986)。ANにおいてもNMDA受容体の働きに関与する可能性を示唆する結果が報告されている。Figuroa-Guzmán, Kuo, and Reilly (2006)は、毎回のサッカリン溶液呈示の直前にNMDA受容体阻害薬MK-801を島皮質に投与したところ、第1試行での摂取量には変化が見られなかったが、第2試行以降では統制ラットに比べて少ない摂取量を示したと報告している。同様の結果は、扁桃体基底外側核に投与しても見られる(Figuroa-Guzmán and Reilly, 2008)。しかしながら、これらの結果とは相反する結果も報告されている。上述のスコポラミン投与実験(Gutiérrez et al., 2003a; Gutiérrez et al., 2003b)において、NMDA受容体阻害薬AP5の島皮質内投与ではスコポラミン投与で示されたようなANの抑制が見られないことが報告されている。嗅周皮質への局所投与でも同様にスコポラミン投与でのみANの抑制が見られる(Gutiérrez, De la Cruz, Rodríguez-Ortiz, and Bermúdez-Rattoni, 2004)。

これらの先行研究におけるNMDA受容体阻害の効果が異なる理由として、Figuroa-Guzmán et al. (2006)は、阻害薬の種類(MK-801, AP5)が異なることやAP5濃度が低いことを挙げている。阻害薬の種類については、同じ課題でもAP5とMK-801で効果が異なる例が報告されていることから(Tonkiss and Rawlins, 1991)、可能性の一つとして十分に考えられる。しかしながら、Parkes, De la Cruz, Bermúdez-Rattoni, Coutureau, and Ferreira (2014)は味溶液呈示第2試行の直前に阻害薬を投与したかどうかを重要な点として指摘している。Figuroa-Guzmán et al. (2006)の実験は第2試行の直前にも投与していたため、NMDA受容体阻害が味覚に関する記憶の固定よりも想起・再生に影響した可能性が考えられる。近年では、NMDA受容体が記憶の形成や固定だけでなく、想起・

再生にも関与することを示唆する結果も報告されている (Yamada, Shimizu, Kawabe, and Ichitani, 2015)。ただし、味覚記憶の想起への関与を主張するためには、阻害薬の投与時点を第2試行の直前に限定した場合でも同様の結果（投与による摂取量の減少）が見られるかどうかを確かめる必要がある。

4. 今後の展開

本稿では、味覚性新奇恐怖に焦点を当てて、主にげっ歯類を対象とする動物実験での知見を中心に紹介してきた。味覚性新奇恐怖に関する研究の大きな目標は、ヒトの食物新奇恐怖の背景にあるメカニズムを解明することにある。上述のように、恐怖や不安に関連するとされる扁桃体は味刺激に対する新奇恐怖においても重要な役割を果たすことがわかっている。一方で、扁桃体を介さずに食物新奇恐怖を引き起こすメカニズムが存在する可能性も示唆されている。Lin et al. (2009) は、バナナに似た匂いを呈する酢酸アミル溶液（嗅覚刺激）や辛味を呈するカプサイシン溶液（三叉神経刺激）の場合、サッカリン溶液と異なり、扁桃体基底外側核または内側核を破壊されたラットでも統制ラットと同様の摂取傾向を示すことを報告している。これらの刺激に対する新奇恐怖に関与するメカニズムは未だ明らかではないが、扁桃体を介さずに摂取溶液に対する新奇恐怖が生じるということは興味深い。実際のところ、飲食物は味だけでなく、匂いや食感（体性感覚刺激）などの多様な刺激を含んだ複合刺激といえる。ヒトにおける食物の味覚の評定に匂いの知覚が重要な役割を果たすことも示唆されている (Yeomans, 2006)。新奇恐怖を引き起こす脳内メカニズムが刺激のモダリティによって異なるとすれば、味覚刺激での知見だけでは食物新奇恐怖を十分に説明できないと考えられる。そのため、今後の研究課題として、食物に関連した嗅覚刺激や体性感覚刺激に対する新奇恐怖の神経基盤を解明する必要がある。

引用文献

- Barnett, S. A. (1958). Exploratory behaviour. *British Journal of Psychology*, 49(4), 289-310.
- Barnett, S. A., and Spencer, M. M. (1949). Sodium fluoracetate (1080) as a rat poison. *The Journal of Hygiene*, 47(4), 426-430.
- Bartko, S. J., Winters, B. D., Cowell, R. A., Saksida, L. M., and Bussey, T. J. (2007). Perceptual functions of perirhinal cortex in rats: zero-delay object recognition and simultaneous oddity discriminations. *The Journal of Neuroscience*, 27(10), 2548-2559.
- Bermúdez-Rattoni, F. (2004). Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(3), 209-217.
- Blissett, J., and Fogel, A. (2013). Intrinsic and extrinsic influences on children's acceptance of new foods. *Physiology and Behavior*, 121, 89-95.

- Burns, L. H., Annett, L., Kelley, A. E., Everitt, B. J., and Robbins, T. W. (1996). Effects of lesions to amygdala, ventral subiculum, medial prefrontal cortex, and nucleus accumbens on the reaction to novelty: implication for limbic-striatal interactions. *Behavioral Neuroscience*, 110(1), 60-73.
- Capiola, A., and Raudenbush, B. (2012). The effects of food neophobia and food neophilia on diet and metabolic processing. *Food and nutrition sciences*, 3(10), 1397.
- Cowan, P. E. (1977). Neophobia and neophilia: new-object and new-place reactions of three *Rattus* species. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 91(1), 63.
- De la Casa, L. G., Diaz, E., and Lubow, R. E. (2003). Effects of post-treatment retention interval and context on neophobia and conditioned taste aversion. *Behavioural Processes*, 63(3), 159-170.
- Deacon, R. M. (2011). Hyponeophagia: a measure of anxiety in the mouse. *Journal of Visualized Experiments*(51).
- Demattè, M. L., Endrizzi, I., and Gasperi, F. (2014). Food neophobia and its relation with olfaction. *Frontiers in Psychology*, 5, 127.
- Dess, N. K. (1992). Divergent responses to saccharin vs. sucrose availability after stress in rats. *Physiology and Behavior*, 52(1), 115-125.
- Domjan, M., and Gillan, D. (1976). Role of novelty in the aversion for increasingly concentrated saccharin solutions. *Physiology and Behavior*, 16(5), 537-542.
- Dovey, T. M., Staples, P. A., Gibson, E. L., and Halford, J. C. (2008). Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite*, 50(2-3), 181-193.
- Eacott, M. J., Machin, P. E., and Gaffan, E. A. (2001). Elemental and configural visual discrimination learning following lesions to perirhinal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, 124(1), 55-70.
- Figuroa-Guzmán, Y., Kuo, J. S., and Reilly, S. (2006). NMDA receptor antagonist MK-801 infused into the insular cortex prevents the attenuation of gustatory neophobia in rats. *Brain Research*, 1114(1), 183-186.
- Figuroa-Guzmán, Y., and Reilly, S. (2008). NMDA receptors in the basolateral amygdala and gustatory neophobia. *Brain Research*, 1210, 200-203.
- Fudge, M. A., Kavaliers, M., and Ossenkopp, K. P. (2006). Allopregnanolone produces hyperphagia by reducing neophobia without altering food palatability. *European Neuropsychopharmacology*, 16(4), 272-280.
- Garcia, J., Kimeldorf, D. J., and Koelling, R. A. (1955). Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science*, 122(3160), 157-158.
- Green, K. F., and Parker, L. A. (1975). Gustatory memory: incubation and interference. *Behavioral Biology*, 13(3), 359-367.

- Grill, H. J., and Norgren, R. (1978). The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Research*, 143(2), 263-279.
- Gutiérrez, R., De la Cruz, V., Rodríguez-Ortiz, C. J., and Bermúdez-Rattoni, F. (2004). Perirhinal cortex muscarinic receptor blockade impairs taste recognition memory formation. *Learning and Memory*, 11(1), 95-101.
- Gutiérrez, R., Rodríguez-Ortiz, C. J., De La Cruz, V., Núñez-Jaramillo, L., and Bermúdez-Rattoni, F. (2003a). Cholinergic dependence of taste memory formation: evidence of two distinct processes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80(3), 323-331.
- Gutiérrez, R., Tellez, L. A., and Bermúdez-Rattoni, F. (2003b). Blockade of cortical muscarinic but not NMDA receptors prevents a novel taste from becoming familiar. *European Journal of Neuroscience*, 17(8), 1556-1562.
- Herskin, M. S., and Munksgaard, L. (2000). Behavioral reactivity of cattle toward novel food: effects of testing time and food type of neighbors. *Journal of Animal Science*, 78(9), 2323-2328.
- 今田純雄・米山理香 (1998). 食物新奇性恐怖尺度の標準化：食行動に関する心理学的研究 (4) 広島修大論集. 人文編, 38(2), 493-507.
- Izquierdo, I., da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B., and Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58(1), 16-26.
- Klüver, H., and Bucy, P. C. (1997). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(4), 606-620.
- Koh, M. T., Wilkins, E. E., and Bernstein, I. L. (2003). Novel tastes elevate c-fos expression in the central amygdala and insular cortex: implication for taste aversion learning. *Behavioral Neuroscience*, 117(6), 1416-1422.
- Lin, J. Y., Roman, C., Arthurs, J., and Reilly, S. (2012). Taste neophobia and c-Fos expression in the rat brain. *Brain Research*, 1448, 82-88.
- Lin, J. Y., Roman, C., St Andre, J., and Reilly, S. (2009). Taste, olfactory and trigeminal neophobia in rats with forebrain lesions. *Brain Research*, 1251, 195-203.
- Miller, R. R., and Holzman, A. D. (1981). Neophobia: generality and function. *Behavioral and Neural Biology*, 33(1), 17-44.
- Miranda, M. I., Ramirez-Lugo, L., and Bermúdez-Rattoni, F. (2000). Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Research*, 882(1-2), 230-235.
- Mitchell, D., Kirschbaum, E. H., and Perry, R. L. (1975). Effects of neophobia and habituation on the poison-induced avoidance of exteroceptive stimuli in the rat. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1(1), 47-55.

- Monk, K. J., Rubin, B. D., Keene, J. C., and Katz, D. B. (2014). Licking microstructure reveals rapid attenuation of neophobia. *Chemical Senses*, 39(3), 203-213.
- Moraga-Amaro, R., Cortés-Rojas, A., Simon, F., and Stehberg, J. (2014). Role of the insular cortex in taste familiarity. *Neurobiology of Learning and Memory*, 109, 37-45.
- Moron, I., and Gallo, M. (2007). Effect of previous taste experiences on taste neophobia in young-adult and aged rats. *Physiology and Behavior*, 90(2-3), 308-317.
- Morris, R. G. M., Anderson, E., Lynch, G. S., and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776.
- Nachman, M., and Ashe, J. H. (1974). Effects of basolateral amygdala lesions on neophobia, learned taste aversions, and sodium appetite in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87(4), 622-643.
- Neath, K. N., Limebeer, C. L., Reilly, S., and Parker, L. A. (2010). Increased liking for a solution is not necessary for the attenuation of neophobia in rats. *Behavioral Neuroscience*, 124(3), 398-404.
- Parkes, S. L., De la Cruz, V., Bermúdez-Rattoni, F., Coutureau, E., and Ferreira, G. (2014). Differential role of insular cortex muscarinic and NMDA receptors in one-trial appetitive taste learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 116, 112-116.
- Pliner, P., and Hobden, K. (1992). Development of a scale to measure the trait of food neophobia in humans. *Appetite*, 19(2), 105-120.
- Ramos, J. M. (2014). Essential role of the perirhinal cortex in complex tactual discrimination tasks in rats. *Cerebral Cortex*, 24(8), 2068-2080.
- Ramos, J. M. (2015). Differential contribution of perirhinal cortex and hippocampus to taste neophobia: effect of neurotoxic lesions. *Behavioural Brain Research*, 284, 94-102.
- Raudenbush, B., Schroth, F., Reilly, S., and Frank, R. A. (1998). Food neophobia, odor evaluation and exploratory sniffing behavior. *Appetite*, 31(2), 171-183.
- Reilly, S., and Bornova, M. A. (2005). Conditioned taste aversion and amygdala lesions in the rat: a critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(7), 1067-1088.
- Roman, C., and Reilly, S. (2007). Effects of insular cortex lesions on conditioned taste aversion and latent inhibition in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 26(9), 2627-2632.
- Rozin, P. (1968). Specific aversions and neophobia resulting from vitamin deficiency or poisoning in half-wild and domestic rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 66(1), 82-88.
- Rozin, P., and Vollmecke, T. A. (1986). Food likes and dislikes. *Annual Review of Nutrition*,

- 6, 433-456.
- Russell, C. G., and Worsley, A. (2008). A population-based study of preschoolers' food neophobia and its associations with food preferences. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 40(1), 11-19.
- Sargolini, F., Roullet, P., Oliverio, A., and Mele, A. (1999). Effects of lesions to the glutamatergic afferents to the nucleus accumbens in the modulation of reactivity to spatial and non-spatial novelty in mice. *Neuroscience*, 93(3), 855-867.
- Schnettler, B., Crisostomo, G., Sepulveda, J., Mora, M., Lobos, G., Miranda, H., and Grunert, K. G. (2013). Food neophobia, nanotechnology and satisfaction with life. *Appetite*, 69, 71-79.
- Spangler, E. L., Chachich, M. E., Curtis, N. J., and Ingram, D. K. (1989). Age-related impairment in complex maze learning in rats: relationship to neophobia and cholinergic antagonism. *Neurobiology of Aging*, 10(2), 133-141.
- Suzuki, W. A., and Naya, Y. (2014). The perirhinal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 39-53.
- Tonkiss, J., and Rawlins, J. N. (1991). The competitive NMDA antagonist AP5, but not the non-competitive antagonist MK801, induces a delay-related impairment in spatial working memory in rats. *Experimental Brain Research*, 85(2), 349-358.
- Tuorila, H., Meiselman, H. L., Bell, R., Cardello, A. V., and Johnson, W. (1994). Role of sensory and cognitive information in the enhancement of certainty and liking for novel and familiar foods. *Appetite*, 23(3), 231-246.
- Winters, B. D., Saksida, L. M., and Bussey, T. J. (2008). Object recognition memory: neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(5), 1055-1070.
- Wong, R., and McBride, C. B. (1993). Flavour neophobia in gerbils (*Meriones unguiculatus*) and hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Quarterly Journal of Experimental Psychology. B: Comparative and Physiological Psychology*, 46(2), 129-143.
- Yamada, K., Shimizu, M., Kawabe, K., and Ichitani, Y. (2015). Hippocampal AP5 treatment impairs both spatial working and reference memory in radial maze performance in rats. *European Journal of Pharmacology*, 758, 137-141.
- Yeomans, M. R. (2006). Olfactory influences on appetite and satiety in humans. *Physiology and Behavior*, 87(4), 800-804.

Research Trends and Future Directions in Taste Neophobia

Keisuke SHINOHARA and Yasunobu YASOSHIMA

Taste or food neophobia is a phenomenon whereby animals tend to hesitate in consuming a novel food or drink. This behavioral attitude protects animals from ingesting potentially dangerous substances, and has an evolutionary importance. However, it can increase the risk of developing fussy eating habits, which can have serious negative consequences on health. Taste neophobia is observed in various omnivorous animals. In this paper, we review the research trends in taste neophobia.

The magnitude of the neophobic response an animal expresses is affected by the form, quality and concentration of the taste stimulus. In addition, neophobia depends on individual factors including internal state, developmental stage, and experience of intake. In rodent studies, the effects of brain lesions imply the insular cortex (IC) and amygdala, especially basolateral (BLA) and medial (MeA) amygdala, in the expression of taste neophobia. In the past decade, the perirhinal cortex (Prh), one region of the medial temporal lobe, is also regarded as a putative substrate of taste neophobia. The literature indicates that this region plays an important role in the detection of the novelty of a stimulus.

An animal consumes a small amount of a novel tastant during its first exposure; however, when the taste is not followed by negative gastrointestinal consequences, its intake gradually increases. This phenomenon is referred to as the attenuation of neophobia (AN). AN has been explained as the safe taste memory, which depends on the association of the new taste with the absence of malaise, suggesting that AN is one of associative learning. Furthermore, several studies have focused on the neurotransmitters underlying memory formation. For example, muscarinic receptor activity in the IC and Prh immediately after the experience of a new taste is important in the formation of safe taste memory. Several studies indicated the possibility that N-methyl-D-aspartate type glutamate receptors in the IC and BLA relate to the retrieval of safe taste memory, although others suggested that these type receptors are not involved in AN.

Interestingly, lesions of IC, BLA, or MeA do not affect neophobic response to olfactory and trigeminal cues. These cues can be crucial in terms of the sensory evaluation of a food. Therefore, in future studies, the neural mechanisms of olfactory and trigeminal neophobia should be elucidated to advance the understanding of food neophobia.