The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	食物摂取行動を調節する情動性神経回路
Author(s)	篠原, 祐平; 志村, 剛
Citation	大阪大学大学院人間科学研究科紀要. 2011, 37, p. 341-359
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/7618
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

食物摂取行動を調節する情動性神経回路

篠原　祐平・志村　　剛

目　次

1. はじめに
2. 生理的欲求による摂食行動の調節とその神経機構
3. 快情動による摂食行動の調節
4. 嗜好性摂取行動に関わる神経機構
5. 負の情動による摂食行動の調節
6. まとめ

食物摂取行動を調節する情動性神経回路

篠原祐平・志村　剛

1. はじめに

飽食の時代と言われて久しい昨今、我々の食行動をめぐってさまざまな問題が噴出している。食料自給率の著しい低下や食品の安全性など、食品そのものに関する問題がクローズアップされてきた一方、2005 年に複合リスク型症候群が「メタボリックシンドローム」と定義されて以来、我々の健康を脅かす蓄積型脂肪、そして脂肪蓄積の原因となる過食行動にも注目が集まるようになってきた。

メタボリックシンドロームとは内臓脂肪型肥満を共通の原因として、高血糖、高血圧、脂質代謝異常などを呈する状態のことをいう。これらの症状が重複すると、心疾患、脳血管疾患の発症リスクを高める（厚生労働白書, 2007）。つまり、メタボリックシンドロームは重篤な疾患の発症に大きく関わっていると言える。では、なぜこのような状態に陥ってしまうのであろうか。肥満は単純には摂取カロリーが消費カロリーを持続的に上回るというアンバランスによってもたらされると考えられる。ヒトが、必要とする以上のエネルギーを摂取すると、膵臓から分泌されるインシュリンというホルモンは余剰分のエネルギーを体内に蓄えるように作用する。したがって慢性的に過剰なエネルギー摂取を行っていると、脂肪が蓄積され、メタボリックシンドロームの発症につながる。

ヒトの摂食行動は主に血中のブドウ糖濃度（血糖値）によって制御されている。ブドウ糖は重要なエネルギー源であり、血糖値が下がると、下がった血糖値を上昇させようとして摂食行動が起こる。しかし、そうした単純なメカニズムのみで摂食行動が制御されているわけではない。摂食行動が血糖値によってのみ調節されているならば、血糖値の上昇にともなって速やかに摂食行動は終了するはずであり、エネルギーの過剰摂取による肥満は起こらないはずである。近年の研究から、摂食行動における中枢神経系の役割が明らかになりつつあるが、特に摂食行動の際に活動性が高まる脳内報酬系の神経回路に注目が集まっている。摂食行動を行った際に、脳内報酬系では「快情動」が発現していると考えられる。エネルギーではなく、摂食時の快感を求めて食事を行うことが過食性の肥満の原因の一つであると考えられている（Erlanson-Albertsson, 2005; Mela, 2006）。このように、摂食行動を調節する基本的なメカニズムの概要は明らかにされつつあるが（Magni *et al.*, 2009）、上述のような過食行動がどのように生じるのかを十分に説明でき

る知見は得られていない。しかし近年、脳の視床下部を中心とする摂食行動の実行系に作用して摂食行動を多面的に調節するような神経回路が徐々に明らかになってきた。それらの神経回路は、摂食行動の開始、継続、終了の各段階でそれぞれ特定の「情動」を発現させ、摂取行動を調節していると考えられる。ヒトにおいて生ずる「おいしい」「まずい」といった主観的な情動体験は、摂食行動を直接的に左右する重要な要因であるが、動物においてもこのような嗜好性・嫌悪性情動は食物摂取の調節に不可欠な役割を果たしている。本稿では、「おいしい」「まずい」といった実際の飲食物に対して生じる快情動や不快情動だけでなく、もっと一般的な恐怖や不安など、摂食行動の発現を未然に抑えるような、負の情動をも含めて、摂食行動の調節に関わる情動性の神経回路について述べる。

2. 生理的欲求による摂食行動の調節とその神経機構

ヒトを含む動物では、血液や間質液の pH、イオン濃度、量、浸透圧、温度などがある一定の範囲内に保たれている。これらの値が正常に維持されないと、体調を崩し生命の維持が困難になる。そのため、体内の栄養が欠乏した場合には、生体は恒常性を維持しようとして摂取行動を起こす。この行動は生理的欲求に基づく摂取行動であり、我々の日常的な食事はほぼすべてこれに分類される。

生理的欲求に基づく食物摂取行動の制御には、間脳の視床下部が決定的な役割を担っている（Funahashi *et al.*, 2003）。視床下部外側野には、体内のエネルギー源であるグルコース濃度が増加すると活性が下がり、それによって摂食行動が抑制される「グルコース感受性ニューロン」が存在する（Oomura *et al.*, 1974）。このように視床下部の摂食中枢が血中のグルコース濃度を監視し、それを一定に保つために摂取行動が生じるとする説が糖定常説である（Mayer, 1955）。グルコースは摂食中枢に直接的に作用する物質であるが、その他にもレプチン（Zhang *et al.*, 1994）、グレリン（Erlanson-Albertsson, 2005）、コレシストキニン（Smith & Gibb, 1975）、ペプチド YY（上野と中里, 2006）、ニューロペプチド Y（Cone, 2005）、アグーチ関連タンパク（Cone, 2005）などの生理活性物質が直接的・間接的に視床下部に作用し、生理的欲求に基づく摂食行動を調節している。

以前は視床下部腹内側核を「満腹中枢」とみなし、摂食中枢と満腹中枢の 2 つの脳部位の活動性のバランスによって生理的欲求による摂食行動が調節されていると考えられていた。しかし、近年の追試によって（本間ら, 2003）、満腹中枢の破壊による摂食行動の亢進（Hetherington & Ranson, 1940; Marshall *et al.*, 1955）は、視床下部腹内側核を通る摂食抑制物質を投射する神経線維の破壊の影響だと考えられるようになり、「満腹中枢」の存在については否定的な見解が多い。

3. 快情動による摂食行動の調節

3.1. 嗜好性摂取行動

摂取行動が栄養状態によってのみ制御されているならば、我々は必要な量だけを食べ、肥満になることはないだろう。しかし我々は、血糖値が正常で空腹感を感じていない状態でも摂食行動を行うことがある。食後の満腹状態でも目の前のデザートをつい食べてしまう行動は誰にでも身に覚えのあることではないだろうか。このように、栄養状態に関係なく好きなものを食べてしまう行動を嗜好性摂取行動と呼ぶ。メタボリックシンドロームは、過食などの理由で過度に蓄えられた脂肪に起因するが、この過食の最大の原因が嗜好性摂食だと考えられている（Erlanson-Albertsson, 2005; Mela, 2006）。

嗜好性摂取行動は、社会変化とヒトの進化のスピードの差によってできたギャップだと考えられる（桜井, 2003）。食物が身近にあり、いつでも摂取できるようになったのは、人類の歴史の中でもごく最近になってからである。ヒトは長い間、一度食物を手に入れても、次回はいつ摂食できるかわからないといった環境で生きてきた。そうした環境では、食べられる時にたくさん食べて、体内に栄養を蓄えることが生きる術だった。つまり、食物が手に入りにくい環境では、生理的には不必要でも眼前の食物を取り込むという嗜好性摂取行動は適応的な行動であった。しかし、乏しい食物環境下において適応的であったこの行動傾向は、食物が容易に手に入る現代社会では、皮肉なことに不健康な肥満をもたらす結果になっている。

3.2. 快情動

嗜好性摂取行動が、栄養状態による摂食行動の抑制を振り切り、過剰なエネルギーをもたらすことができるのはなぜだろうか。これには「快情動」が深く関わっている。仮に食事を摂っても「おいしい」という快情動が生じないと、食事は味気ないものになり、大変億劫な行動になってしまう。体内でエネルギーを産出することができない動物にとって、摂食行動を行わないことはエネルギーの欠乏を招き、生命の危機に直結する。したがって快情動は適切な摂食を維持するために必須の要素であるといえる。

摂食時の快情動は短期的にも変化する。たとえば、同じものを食べても、空腹時と満腹時ではおいしさが異なる。空腹時にはおいしかったものが満腹時には全くおいしくなく、むしろまずいと感じてしまうことは誰にも経験のあることだが、この現象は動物実験においても認められている（Berridge, 1991）。空腹時には欠乏したエネルギーを摂取する必要があるため、糖分や塩分などの必要な栄養素を含む食物をおいしく感じ、それが摂食行動を促進する。しかし、食事によってエネルギー状態が改善された後には、過剰な摂取を抑制しようとする機能が働き、食べ物のおいしさを低下させてしまう。このように体内の栄養状態に関連しておいしさが変化することにより、適切な摂取行動が起こり、エネルギー状態を一定に保つことができる。現在では、生理的摂取行動発現の直

接的な契機は、末梢から伝達される栄養欠乏に関する情報であるが、それを維持するのは摂取した飲食物による快情動であり、満腹になれば快情動は低下し、それによって摂取行動が停止するという説が有力である（Saper *et al.*, 2002）。

しかし、嗜好性摂取行動の場合には、体内のエネルギー状態による制御から逸脱した摂食行動が起こる。これはたとえ満腹でも、好きなものを食べた時には快情動が生じるためだと考えられる。つまり、嗜好性摂取行動は、エネルギーを取り入れるという摂取行動本来の目的を持たず、むしろ食物摂取時の快情動そのものを目的とした行動だと考えられる。

3.3. 快情動発現に関わる神経機構

メタボリックシンドロームを含む過剰な摂食行動を抑止するためには、快情動の発現を調整することが一つの方法だと考えられる。快情動をもたらす脳部位は古く 1950 年代に発見されている。脳内の特定の部位を電気刺激すると、ラットはその刺激が与えられた場所を好むようになり（Olds & Milner, 1954）、レバー押しをすると自身の脳に電気刺激が与えられる（脳内自己刺激）ようにすると、ラットは頻繁にレバー押しを行う（Olds, 1958）。ラットは、四肢に不快な電気ショックを受ける通路を通ってでも、脳内自己刺激が行える場所に行こうとするため、脳内自己刺激には非常に強い報酬効果があり、快情動が生じていると想像される（堀, 1991）。そのため脳内自己刺激が生じる脳部位を「脳内報酬系」と呼ぶ（図 1）。同様に、ヒトを被験者とした実験でも、脳内報酬系の電気刺激で快感が生じることが報告されている（Sem-Jacobson, 1965; Bishop *et al.*, 1963; Heath, 1972）。脳内報酬系の本来の機能は、個体や種族保存の観点で適応的な行動（摂食行動・性行動）を行った際に快情動を生み出し、その行動の発現頻度を上昇させることだと考えられる（堀、1991）。

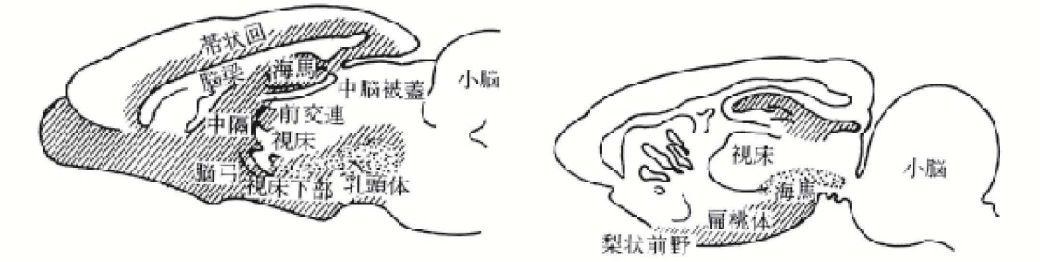

図 1　ラットの脳内報酬系（矢状断面、Olds, 1958 より一部改変）
脳内自己刺激が生起する脳部位を斜線で示している。

4. 嗜好性摂取行動に関わる神経機構

4.1. 快情動と欲求

Berridge & Robinson（1998）は、摂食に関わる快情動の発現機構を構成する概念を、大きく二つに分けた。一つは報酬刺激によってもたらされる快情動（liking）、もう一つは報酬刺激を求める欲求（wanting）である。快情動は報酬刺激を得た際に生じる主観的な満足感、充足感であり（Berridge, 2009）、味覚反応テストによって客観的に評価できる（Grill & Norgren, 1978a, b; Steiner, 1973）。味覚反応テストとは、食物あるいは味溶液摂取時の口腔顔面反応と全身性反応を、摂取性と嫌悪性の二つのカテゴリーに分類し定量化する方法である。嗜好性の高い溶液を摂取した場合には、下顎を動かす、舌を左右に突き出す、舌を前方に突き出す、前肢をなめるなどの摂取性味覚応答が見られ、嫌悪性の溶液を提示した場合には、口を大きくあける、口を床にすりつけて溶液を口腔外へ出そうとする、前肢を左右に激しく振る、顔面を激しく振るなどの嫌悪性味覚応答が観察される（図 2）。

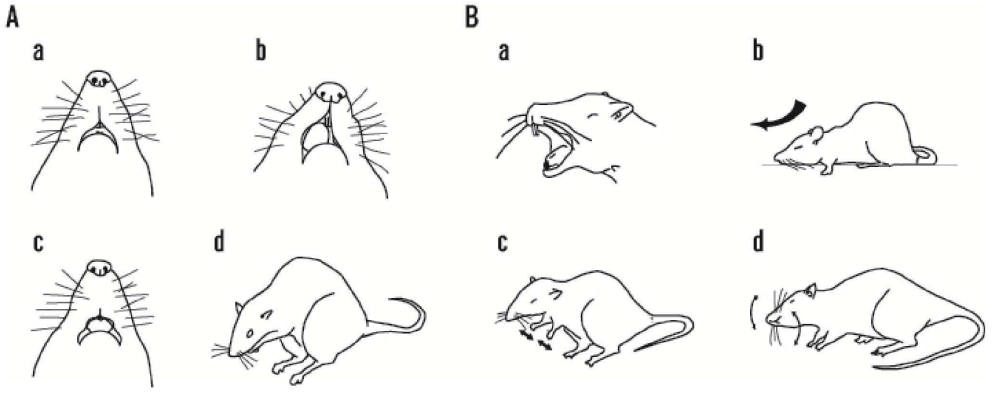

図 2　げっ歯類の味覚反応テストで観察される代表的な摂取性味覚応答（A）と嫌悪性味覚応答（B）
A: 高嗜好性の味刺激を摂取すると、下顎運動（a）、左右への舌の突出（b）、前方への舌の突出（c）、前肢をなめる（d）などの摂取性味覚応答を示す。
B: 嫌悪性の高い味刺激を摂取すると、口を大きくあける（a）、口を床にこすりつける（b）、前肢を激しく左右に振る（c）、顔面を激しく振る（d）などの嫌悪性味覚応答を示す。

Liking と wanting は、別々の神経科学的機構によって生じていると考えられている（Berridge & Robinson, 1998; Berridge, 2009）。脳内報酬系は、中脳腹側被蓋野からのドーパミン線維が投射する領域に広く分布しているため、古くはドーパミンが快情動の神経化学的基質だと考えられてきた（Cooper *et al.*, 1974; Phillips & Fibiger, 1973）。しかし、ドーパミンが快情動そのものであるならば、脳内自己刺激によるドーパミン放出で動物は満足感を覚え、自己刺激をやめるはずであるが、ドーパミン神経を破壊しても食物摂取

時の快情動は変化しないことから（Berridge *et al.*, 1989）、今日ではドーパミンは快情動ではなく、報酬刺激への欲求に関わっているとする考えが主流となっている（Berridge & Robinson, 1998; Berridge, 2009）。つまり、脳内自己刺激が起こるのは、快情動が発現しているからではなく、快情動を求める欲求が高まっているからだと考えられる。

4.2. 嗜好性摂取行動に関わる神経伝達物質

4.2.1. オピオイド類

近年では、liking に関わる神経伝達物質として、ドーパミンに変わって、オピオイドが筆頭に挙がっている。オピオイドは麻薬様物質の総称であり、代表的なものはアヘンやモルヒネなどの依存性薬物である。依存性薬物に関する研究からオピオイドは脳内報酬系である側坐核（図 3）に作用することが知られていたが（Dackis & O'Brien, 2005）、オピオイドは摂取行動時の快情動の発現にも関わることが明らかになってきた（Kelley *et al.*, 2002）。μ オピオイド受容体作動薬の D-Ala²-N-Me-Phe4-Glycol5-enkephalin（DAMGO）をラットの側坐核に投与すると、脂肪分を多く含んだ高嗜好性飼料の摂取量が増大し（Zhang and Kelley, 1997, 2000, 2002）、スクロース溶液に対する摂取性味覚応答数が増加する（Peciña and Berridge, 2005）。また、オピオイドは側坐核内の特定の領域においてのみ嗜好性上昇効果を持ち、その領域は“hedonic hotspot”と呼ばれる（Peciña and Berridge, 2005）。これらの研究結果から推測すると、嗜好性摂取行動においては、hedonic hotspot へのオピオイド伝達が重要な役割を果たしていると考えられる。

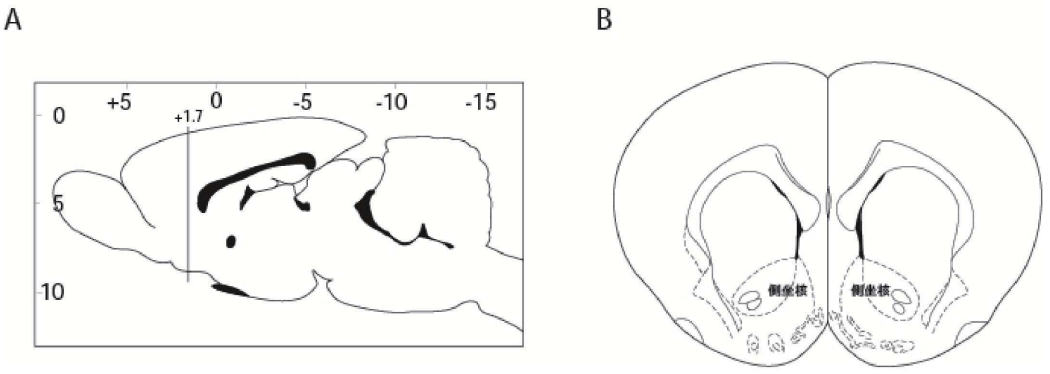

図 3　ラット脳における側坐核の位置（Paxinos & Watson, 1998 を一部改変）
ラットの脳の矢状断面（A）と冠状断面（B）の模式図。A の横軸はブレグマからの吻尾位置（mm）を、縦軸は深さ（mm）を示している。B は A 中の実線（ブレグマから吻側に 1.7 mm の位置）に沿った断面を示している。

4.2.2. カンナビノイド類

オピオイドと同様に嗜好性摂取行動を調節する物質として、カンナビノイド類が注目されている。カンナビノイドとは大麻様物質の総称であり、生体内のカンナビノイド 1 型

（CB1）受容体に作用して摂食行動を調節する（Cooper, 2004; Di Marzo & Matias, 2005; Matias & Di Marzo, 2007）。カンナビノイドはその発見当初、代謝性摂取行動に関与すると考えられていたが（Matias & Di Marzo, 2007）、近年の研究から嗜好性摂取行動にも関与することが示唆されている。我々は、内因性カンナビノイドである arachidonyl ethanolamide（anandamide）を側坐核に投与して、カンナビノイド作用を増強すると、嗜好性の高い甘味溶液の摂取量は増加するが、嫌悪性の苦味溶液の摂取量は変化しないことを見出した（Shinohara *et al.*, 2009; 篠原, 2010）。カンナビノイドによる甘味溶液の摂取量増大効果は、投与 60 分後から認められ、180 分後の時点では摂取量が 74%も増加した。また、カンナビノイド作用を阻害する N-（Piperidin-1-yl）-5-（4-iodophenyl）-1-（2,4-dichlorophenyl）-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide （AM251）を同じく側坐核に投与すると、甘味溶液の摂取量のみが減少し、苦味溶液の摂取量は変化しない（Shinohara *et al.*, 2009; 篠原, 2010）。AM251 の作用は anandamide に比べて早く、投与 30 分後からその効果が見られ、投与 180 分後の時点では摂取量が半減した。このように、側坐核のカンナビノイドは、本来嗜好性の高い飲食物の摂取行動に選択的に関わっていることが示唆された。さらに、側坐核に anandamide を投与して味覚反応テストを行うと、嗜好性の高い甘味溶液への摂取性味覚応答数は増加するが、苦味があり嫌悪的なキニーネ溶液への嫌悪性味覚応答数は変化しないことが報告されている（Mahler *et al.*, 2007）。これらの結果から、嗜好性の高い味刺激を摂取した場合にのみ、側坐核にカンナビノイドが伝達され、快情動が発現し、嗜好性摂取行動を維持するメカニズムが存在するのではないかと推測される。篠原（2010）の結果は、味覚嗜好性摂取行動の中枢メカニズムの一端を明らかにするとともに、人為的にカンナビノイド作用を阻害することによって、摂食行動の調節が可能であることを示し、応用の可能性を示唆するものである。

4.3. オピオイドとカンナビノイドの相互作用

オピオイドとカンナビノイドは、それぞれ単独でも嗜好性摂取行動を促進するが、それと同時に、両者による相互作用が存在すると考えられる。モルヒネを全身性に投与すると、嗜好性の摂取行動は促進するが、事前に CB1 受容体の阻害薬を投与しておくと、モルヒネによる摂取行動促進効果が減弱する（Verty *et al.*, 2003）。この相互作用は側坐核で生じている可能性がある。側坐核では μ オピオイド受容体と CB1 受容体が同一の神経細胞に共発現しており（Pickel *et al.*, 2004）、同じ細胞に同時に作用する基質が存在する。また、側坐核内にはオピオイドの hedonic hotspot が存在するが、カンナビノイドについても同様に、嗜好性摂取行動に特異的に作用する領域が存在し、その範囲はオピオイドの hedonic hotspot と重複している（Mahler *et al.*, 2007）。こうした状況証拠からも、側坐核内の hedonic hotspot において、オピオイドとカンナビノイドが相互作用し、嗜好性摂取行動を制御している可能性が高い。

5. 負の情動による摂食行動の調節

5.1. 恐怖情動

快情動のように特定の行動の発現頻度を上昇させる情動とは対照的に、特定の行動を抑制する情動も存在する。恐怖や不安などのネガティブな情動は、おもに大脳辺縁系の扁桃体という脳部位で制御されていると考えられている。扁桃体の損傷例としてよく知られている「クリューバー・ビューシー症候群」では、扁桃体を損傷したサルやヒトは、本来なら脅威となるような刺激に対して、逃走などの恐怖反応を示さなくなる（Klüver & Bucy, 1939; Aggleton, 1992）。また、両側の扁桃体を損傷した患者は、恐怖や驚きの表情を示したヒトを描いた画像から受ける情動的印象が弱いことが報告されており（Adolphs *et al.*, 1994）、扁桃体損傷による恐怖反応の減弱は、刺激の情動的評価機能の低下によることが示唆される。このように、外界の刺激に対して適切な情動的意味づけがなされないと、適応的な行動がとれない。扁桃体の正常な活動は、個体維持に関して非常に重要な役割を担っていると考えられる。

5.2. 生得的な恐怖刺激による摂取行動の制御

扁桃体の亜核の一つである中心核は、味覚情報の中継部位である結合腕傍核（Bernard *et al.*, 1993; Norgren, 1976）、視床味覚野（Turner & Herkenham, 1991）、島皮質（Turner *et al.*, 1980）からの神経投射を持ち、腹側被蓋野や視床下部外側野など摂取行動に深く関連する部位へ投射線維を送っている（Zahm *et al.*, 1999）。こうした神経解剖学的研究から、味覚の情報処理や摂取行動の発現にも扁桃体が何らかの関与をしていることが推測されていたが、その詳細な機能については明らかになっていなかった。

我々は、ラットの扁桃体中心核に、γ アミノ酪酸（GABA）受容体に作用して神経細胞の働きを抑制する muscimol を投与すると、嗜好性摂取行動がほぼ完全に消失することを明らかにした（篠原ら, 2008, 2009; 篠原, 2010）。この実験では、人工栄養である高嗜好性流動食に対する嗜好性摂取行動を観察したが、自由摂取下のラットは 10 分間で一日に必要なカロリー量のおよそ 2/3 もの流動食を摂取した。つまり、この嗜好性摂取行動は非常に高い動因に基づく行動であるが、扁桃体中心核を不活性化すると、強力にその摂取行動が抑制されることがわかった。

また、扁桃体中心核を不活性化すると、恐怖情動によって惹起されると考えられている前肢を交互に突き出し床を擦る、forepaw treading 行動が観察された。これは、ラットが自然状況下で外敵に出会った際に、前肢で砂を巻き上げて相手の目隠しをし、逃走のための準備を行う行動である（Reynolds & Berridge, 2003）。したがって、扁桃体中心核の働きを阻害すると恐怖情動が発現し、それが摂取行動を強く抑制すると考えることができる。野生のげっ歯類は、餌を食べている最中でも、キツネやヘビなどの捕食者に出会った場合には、速やかに摂取行動を終了し、逃走をはかる必要があり、forepaw treading

行動が摂取行動に優先して生じるという事実は、個体維持の観点から理に適っている。さらに扁桃体中心核に muscimol を投与し、Fos タンパク質の発現を指標として、脳内活性を調べると、防御行動の発現に関与すると考えられる、中脳水道周囲灰白質と外側中隔の細胞活性が高まっていることがわかった（篠原ら, 2009; 篠原, 2010）。扁桃体中心核の働きを阻害すると、上述のさまざまな行動変化に加えて、不安関連行動である脱糞・排尿行動が頻発した（篠原, 2010）。十字型迷路で壁のない通路を通過する回数を指標として情動変化を調べた実験から、扁桃体中心核の働きを阻害すると、不安情動が減少することが示されている（Zarrindast *et al.*, 2008）。我々の実験でも（篠原, 2010）、扁桃体中心核を不活性化すると、摂食行動中においても、不安情動を惹起することが示唆された。不安情動が摂食行動を抑制することは、抗不安薬であるベンゾジアゼピン系の薬物が食欲促進効果を持つことと（Cooper, 1980; Cooper & Estall, 1985）呼応する。

このように、扁桃体中心核は、常時は不安行動や防御反応が起こらないように持続的に抑制をかけており、摂取行動の発現を保障するような情動状態の維持に関与していると推測される。

5.3. 学習性の恐怖情動による摂取行動の調節

恐怖情動は、外敵などに出会った際に生起するような生得的に備わったものだけでなく、後天的な学習によって獲得することもある。動物がある食物を摂取した後に腹痛などの内臓不快感を経験すると、それ以後その食物を摂取しなくなる現象が知られており（Garcia *et al.*, 1955）、味覚嫌悪学習もしくは味覚嫌悪条件づけと呼ばれている。味覚嫌悪条件づけは、たった一度の経験で獲得される学習であり、意識を失うほどの強い障害を受けても、強くかつ長く学習獲得ができることなどの特徴を持つ（山本, 1996）。この味覚嫌悪条件づけにも扁桃体が関与していると考えられる。

ラットに味覚嫌悪条件づけを獲得させ、扁桃体の亜核の一つである基底外側核の電気活動を記録すると、嫌悪を条件づけられた味刺激に対して、ニューロンの発火頻度が上昇する（Yasoshima *et al.*, 1995）。また、Fos タンパク質を指標とした実験から、条件づけられた味刺激の呈示により、基底外側核からの神経投射を受ける側坐核において、細胞活性が上昇することも報告されている（Yasoshima *et al.*, 2006）。こうした知見から、味覚嫌悪条件づけを獲得すると、条件づけられた味刺激に対する扁桃体基底外側核ニューロンの反応性が上昇し、側坐核の活性化を介して摂食行動を抑制していることが推測される。

篠原（2010）は、側坐核に投射する扁桃体基底外側核ニューロンの神経線維を電気刺激し、側坐核の単一ニューロンの電気活動をパッチクランプ法により記録し、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の伝達効率を調べた。その結果、味覚嫌悪条件づけを獲得しても、扁桃体基底外側核からの投射ニューロン内での活動電位の伝播速度や、シナプス後膜の受容体特性は変化しないが、一発の活動電位によって放出される神経伝達物

質の量が増加することが明らかになった。この結果は、味覚嫌悪条件づけを獲得した場合には、扁桃体基底外側核の活動性が同じであっても、側坐核にはより多くの情報伝達が行われることを意味する。先行研究と合わせて考えると、味覚嫌悪条件づけの獲得によって、側坐核へのグルタミン酸伝達は、発火頻度（Yasoshima *et al.*, 1995）と放出確率（篠原, 2010）の積算効果として増強していると推測される。

5.4. 扁桃体による摂取行動抑制に関わる神経回路

扁桃体の亜核のうち中心核と基底外側核は恐怖情動を発現させて摂取行動を抑制する。これらの亜核は側坐核を介して摂取行動を調節すると推測される。篠原（2010）は、扁桃体中心核の活動を抑制すると、恐怖行動が発現し、摂取行動が大幅に減弱することを示したが、その際には側坐核が活性化する。また、前項で述べたように、扁桃体基底外側核は側坐核に興奮性の神経伝達を行っている（Kelley *et al.*, 1982）。したがって、中心核が不活性化した場合も基底外側核が活性化した場合も、どちらも側坐核は活性化する。側坐核は視床下部の摂食中枢に対して抑制性の神経投射を送っており（Heimer *et al.*, 1991）、側坐核の活性化は摂食中枢の不活性化を引き起こす。したがって生得的なものであっても、学習性のものであっても、扁桃体による恐怖情動の発現は側坐核の活性化を介して摂食中枢を抑制し、摂取行動を調節していると考えられる。

6. まとめ

摂食行動の調節には、体内の栄養状態に加えて、生体の情動が大きく影響する。オピオイドやカンナビノイドなどの快情動を発現させる薬物やその作用を阻害する薬物は、食欲増進剤や食欲減退剤の候補となっている。すでに欧米では、オピオイド受容体の阻害薬が食欲減退剤として、実際に臨床の場で処方されている。しかし、オピオイドは身体運動を抑制するなどの副作用もあり、慎重に用いられるべきである（Havemann *et al.*, 1983; Kalivas *et al.*, 1983）。その点、カンナビノイドは身体運動に対する影響は確認されておらず（Wenger *et al.*, 2003）、副作用の少ない食欲調節物質の候補として、実用に向けて今後より詳細に研究されるであろう。

また、オピオイドやカンナビノイドの作用部位である側坐核は、情動を行動発現に導くインターフェイスとして位置づけられ（Mogenson *et al.* 1980）、特に報酬などのポジティブな情動との関連が注目されてきたが、近年の研究から、この部位はポジティブな情動だけではなく、恐怖のようなネガティブな情動性情報処理にも重要な役割を果たしていることが示唆されている。これら扁桃体－側坐核を含む神経回路における情動性情報の伝達が、視床下部を中心とした代謝性摂食調節を修飾して、状況に応じた適切な摂取行動が保障されるのであろう（図 4）。

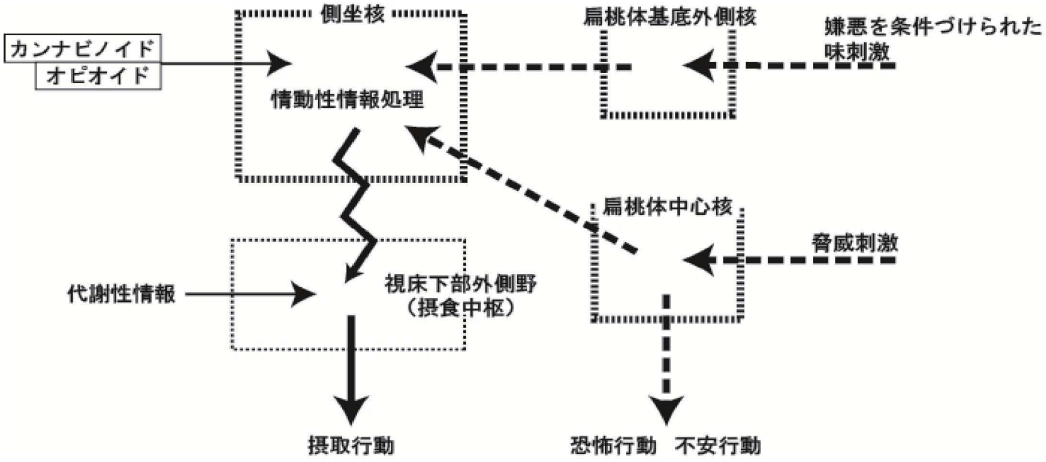

図 4　情動による摂取行動制御の模式図
実線の矢印が摂取行動を促進する情報、破線の矢印が摂取行動を抑制する情報を示している。

文献

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. & Damasio, A. R. (1994), Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature,* 372, 669-672.

Aggleton, J. P. (1992), The functional effects of amygdala lesions in humans: a comparison with findings from monkeys. In: *The Amygdala,* J. P. Aggleton ed., Wiley-Liss, New York, pp.485-504.

Bernard, J. F., Alden, M. & Besson, J. M. (1993), The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *Journal of Comparative Neurology,* 329, 201-229.

Berridge, K. C. (1991), Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite,* 16, 103-120.

Berridge, K. C. (2009), 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior,* 97, 537-550.

Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998), What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews,* 28, 309-369.

Berridge, K. C., Venier, I. L. & Robinson, T. E. (1989), Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behavioral Neuroscience,* 103, 36-45.

Bishop, M. P., Elder, S. T. & Heath, R. G. (1963), Intracranial self-stimulation in man. *Science,* 140, 394-396.

Cone, R. D. (2005), Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience,* 8, 571-578.

Cooper, B. R., Cott, J. M. & Breese, G. R. (1974), Effects of catecholamine-depleting drugs and amphetamine on self-stimulation of brain following various 6-hydroxydopamine treatments. *Psychopharmacologia,* 37, 235-248.

Cooper, S. J. (1980), Benzodiazepines as appetite-enhancing compounds. *Appetite,* 1, 7-19.

Cooper, S. J. (2004), Endocannabinoids and food consumption: comparisons with benzodiazepine and opioid palatability-dependent appetite. *European Journal of Pharmacology,* 500, 37-49.

Cooper, S. J. & Estall, L. B. (1985), Behavioural pharmacology of food, water and salt intake in relation to drug actions at benzodiazepine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 9, 5-19.

Dackis, C. & O'Brien, C. (2005), Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications. *Nature Neuroscience,* 8, 1431-1436.

Di Marzo, V. & Matias, I. (2005), Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience,* 8, 585-589.

Erlanson-Albertsson, C. (2005), How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,* 97, 61-73.

Funahashi, H., Takenoya, F., Guan, J. L., Kageyama, H., Yada, T. & Shioda, S. (2003), Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding. *Anatomical Science International,* 78, 123-138.

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

Grill, H. J. & Norgren, R. (1978a), The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Research,* 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 Research,* 143, 281-297.

Havemann, U., Winkler, M. & Kuschinsky, K. (1983), The effects of D-ala2, D-Leu5-enkephalin injections into the nucleus accumbens on the motility of rats. *Life Sciences,* 33, Suppl.1, 627-630.

Heath, R. G. (1972), Pleasure and brain activity in man. Deep and surface electroencephalograms during orgasm. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 154, 3-18.

Heimer, L., Zahm, D. S., Churchill, L., Kalivas, P. W. & Wohltmann, C. (1991), Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience,* 41, 89-125.

Hetherington, A. W. & Ranson, S. W. (1940), Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record,* 78, 149-172.

本間明子・川野仁・本間静・川野因 (2003), 金硫化グルコース（GTG）投与による視床下部の破壊と肥満誘導のメカニズム,『肥満研究』, 9, 108-113.

堀哲郎 (1991), 『脳と情動 －感情のメカニズム』, 共立出版.

Kalivas, P. W., Widerlöv, E., Stanley, D., Breese, G. & Prange, A. J. Jr. (1983), Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 227, 229-237.

Kelley, A. E., Bakshi, V. P., Haber, S. N., Steininger, T. L., Will, M. J. & Zhang, M. (2002), Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology & Behavior,* 76, 365-377.

Kelley, A. E., Domesick, V. B. & Nauta, W. J. (1982), The amygdalostriatal projection in the rat -- an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience,* 7, 615-630.

Klüver, H. & Bucy, P. C. (1939), Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry,* 42, 979-1000.

厚生労働白書　平成 19 年度 (2007), 『http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/07/index.html』

Magni, P., Dozio, E., Ruscica, M., Celotti, F., Masini, M.A., Prato, P., Broccoli, M., Mambro, A., Morè, M. & Strollo, F. (2009), Feeding behavior in mammals including humans. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1163, 221-232.

Mahler, S. V., Smith, K. S. & Berridge, K. C. (2007), Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances 'liking' of a sweet reward. *Neuropsychopharmacology,* 32, 2267-2278.

Marshall, N. B., Barrnett, R. J. & Mayer, J. (1955), Hypothalamic lesions in goldthioglucose injected mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine,* 90, 240-244.

Matias, I. & Di Marzo, V. (2007), Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology and Metabolism,* 18, 27-37.

Mayer, J. (1955), Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 63, 15-43.

Mela, D. J. (2006), Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite,* 47, 10-17.

Mogenson, G. J., Jones, D. L. & Yim, C. Y. (1980), From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology,* 14, 69-97.

Norgren, R. (1976), Taste pathways to hypothalamus and amygdala. *Journal of Comparative Neurology,* 166, 17-30.

Olds, J. (1958), Self-stimulation of the brain; its use to study local effects of hunger, sex, and drugs. *Science,* 127, 315-324.

Olds, J. & Milner, P. (1954), Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 47, 419-427.

Oomura, Y., Ooyama, H., Sugimori, M., Nakamura, T. & Yamada, Y. (1974), Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurone in the rat lateral hypothalamus. *Nature,* 247, 284-286.

Paxinos, G. & Watson, C. (1998), *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (4th ed.). Academic Press, San Diego

Peciña, S. & Berridge, K. C. (2005), Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *Journal of Neuroscience,* 25, 11777-11786.

Phillips, A. G. & Fibiger, H. C. (1973), Dopaminergic and noradrenergic substrates of positive reinforcement: differential effects of d- and l-amphetamine. *Science,* 179, 575-577.

Pickel, V. M., Chan, J., Kash, T. L., Rodriguez, J. J. & MacKie, K. (2004), Compartment-specific localization of cannabinoid 1 (CB1) and mu-opioid receptors in rat nucleus accumbens. *Neuroscience,* 127, 101-112.

Reynolds, S. M. & Berridge, K. C. (2003), Glutamate motivational ensembles in nucleus accumbens: rostrocaudal shell gradients of fear and feeding. *European Journal of Neuroscience,* 17, 2187-2200.

桜井武 (2003), 摂食関連ペプチドの生理,『日本薬理学雑誌』, 122**,** 236-242.

Saper, C. B., Chou, T. C. & Elmquist, J. K. (2002), The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron,* 36, 199-211.

Sem-Jacobsen, C. W. (1965), Depth electrographic stimulation and treatment of patients with Parkinson's disease including neurosurgical technique. *Acta Neurologica Scandinavica*, Suppl. 13, 365-377.

篠原祐平 (2010), 食物摂取行動に関与する情動性情報処理の神経機構 *大阪大学大学院人間科学研究科 博士学位論文*

Shinohara, Y., Inui, T., Yamamoto, T. & Shimura, T. (2009), Cannabinoid in the nucleus accumbens enhances the intake of palatable solution. *Neuroreport,* 20, 1382-1385.

篠原祐平・八十島安伸・乾賢・志村剛 (2008), 嗜好性味刺激摂取行動における扁桃体中心核の役割 『日本味と匂学会誌』, 15, 303-306.

篠原祐平・八十島安伸・乾賢・志村剛 (2009), 扁桃体の一時的不活化が高嗜好性味刺激の自発的摂取に及ぼす影響 『日本味と匂学会誌』, 16, 381-384.

Smith, G. P. & Gibbs, J. (1975), Cholecystokinin: a putative satiety signal. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 3, 135-138.

Steiner, J. E. (1973), The gustofacial response: observation on normal and anencephalic newborn infants. *Symposium on Oral Sensation and Perception,* pp. 254-278, US Government Printing

Office: Washington DC.

Turner, B. H. & Herkenham, M. (1991), Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing. *Journal of Comparative Neurology*, 313, 295-325.

Turner, B. H., Mishkin, M. & Knapp, M. (1980), Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *Journal of Comparative Neurology,* 191, 515-543.

上野浩晶・中里雅光 (2006), NPY と関連神経ペプチドの機能的相互作用と摂食調節 『日本薬理学雑誌』, 127, 73-76.

Verty, A. N., Singh, M. E., McGregor, I. S. & Mallet, P. E. (2003), The cannabinoid receptor antagonist SR 141716 attenuates overfeeding induced by systemic or intracranial morphine. *Psychopharmacology,* 168, 314-323.

Wenger, T., Moldrich, G. & Furst, S. (2003), Neuromorphological background of cannabis addiction. *Brain Research Bulletin,* 61, 125-128.

山本隆 (1996),『脳と味覚－おいしく味わう脳のしくみ』, 共立出版.

Yasoshima, Y., Scott, T. R. & Yamamoto, T. (2006), Memory-dependent c-Fos expression in the nucleus accumbens and extended amygdala following the expression of a conditioned taste aversive in the rat. *Neuroscience,* 141, 35-45.

Yasoshima, Y., Shimura, T. & Yamamoto, T. (1995), Single unit responses of the amygdala after conditioned taste aversion in conscious rats. *Neuroreport,* 6, 2424-2428.

Zahm, D. S., Jensen, S. L., Williams, E. S. & Martin, Jr. 3rd. (1999), Direct comparison of projections from the central amygdaloid region and nucleus accumbens shell. *European Journal of Neuroscience,* 11, 1119-1126.

Zarrindast, M. R., Solati, J., Oryan, S. & Parivar, K. (2008), Effect of intra-amygdala injection of nicotine and GABA receptor agents on anxiety-like behaviour in rats. *Pharmacology,* 82, 276-284.

Zhang, M. & Kelley, A. E. (1997), Opiate agonists microinjected into the nucleus accumbens enhance sucrose drinking in rats. *Psychopharmacology,* 132, 350-360.

Zhang, M. & Kelley, A. E. (2000), Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience,* 99, 267-277.

Zhang, M. & Kelley, A. E. (2002), Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology,* 159, 415-423.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. & Friedman, J. M. (1994), Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature,* 372, 425-432.

Emotional brain circuits regulating feeding behavior

Yuhei SHINOHARA and Tsuyoshi SHIMURA

Hyperphagia and its resultant metabolic syndrome are major risk factors for many diseases and urgent problems faced by the modern society. The brain mechanisms for regulating the homeostatic drive to eat have been documented for many years. However, the central mechanisms for the hedonic control of feeding, another important modulation of feeding, remain unclear. In this article, we describe our experimental results on the emotional control of feeding and discuss the neural mechanisms responsible for the hedonic regulation of feeding.

Taste palatability is one of the most important factors that facilitate food intake. Recently, it has been suggested that opioids (morphine-like substances) and cannabinoids (marijuana-like substances) in the brain reward system increase positive hedonic emotion and facilitate food intake. In our experiment, microinjections of a cannabinoid agonist into the nucleus accumbens, the pivotal region of the brain reward system, selectively increased the intake of palatable tastants. The taste reactivity test revealed that the cannabinoid exclusively increased the palatability of normally preferred tastes. Thus, both endogenous opioids and cannabinoids are involved in the positive hedonic control of feeding.

Negative emotions such as fear and anxiety are also implicated in the regulation of feeding. It is well documented that the amygdala is one of the most important regions for the expression of fear and anxiety. Recent evidence suggests that the amygdala is involved in the emotional modulation of feeding behavior. We show that the transient inactivation of the central nucleus of the amygdala by microinjecting the GABA (gamma-aminobutyric acid) receptor agonist clearly suppressed the intake of palatable food. In addition, inactivation of the central nucleus of the amygdala frequently elicited fearful forepaw treadings and anxiety-related behaviors (urination and defecation). These results show that the central nucleus of the amygdala may normally suppress negative emotions to sustain feeding behavior.

Moreover, the amygdala is involved not only in inherent negative emotions but also in acquired fear. Conditioned taste aversion (CTA) is a robust associative learning that is only acquired by one paired presentation of a conditioned taste stimulus with visceral malaise. Our neurophysiological experiment using the patch-clamp method showed that the efficacy of excitatory neurotransmission from the basolateral amygdala to the nucleus accumbens was augmented after the acquisition of CTA. It is supposed that the stronger information transmitted to the nucleus accumbens functions to suppress the feeding behavior.

The nucleus accumbens has been considered to be a key interface from emotion to action. Recent evidence suggests that the nucleus accumbens is involved in the expression of not only

positive but also negative emotions. It is assumed that the emotional neural circuits including the amygdala-accumbens axis modulate the homeostatic control of feeding, mainly regulated by the hypothalamus, to enable appropriate feeding in accordance with the situation.