



Title	味覚嫌悪学習に伴う嗜好性および摂取行動変化の神経機構
Author(s)	乾, 賢; 志村, 剛
Citation	大阪大学大学院人間科学研究科紀要. 2008, 34, p. 111-128
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/9074
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

味覚嫌悪学習に伴う嗜好性および摂取行動変化の神経機構

乾 賢・志 村 剛

目 次

1. はじめに
2. 味覚嫌悪学習の成立に伴う神経機能の変化
3. 味覚嫌悪学習に伴う嗜好性
および摂取行動変化に関する仮説モデル

味覚嫌悪学習に伴う嗜好性および摂取行動変化の神経機構

乾 賢・志 村 剛

1. はじめに

ヒトや動物が食物を口にすると味覚が生じ、それを手がかりとして、生体は摂食行動をさらに継続するか停止するかを選択している。一般に、甘味や塩味を呈する食物は積極的に摂取される。これは、エネルギー源となる蔗糖やブドウ糖などの糖類は甘味を呈し、細胞活動や体液浸透圧の維持に重要な役割を果たす塩化ナトリウムは塩味を呈するというように、これらの味は身体が取り入れるべき外部物質のマーカーとなっているためである。一方、強い酸味や苦味は忌避される。これは、植物毒の多くに含まれるアルカロイドは苦味を呈し、侵害刺激となりうる塩酸や腐敗した食物に多く含まれる乳酸は酸味を呈するというように、これらの味が身体にとって危険物にあたることを示すマーカーとなっているためである。このように、味覚は生命維持に必須である摂食行動において極めて重要な役割を果たしている。

味に対する好き嫌いを味覚嗜好性 (palatability) といい、上述のように基本的な嗜好・嫌悪のパターンはヒトや動物に共通に見られる生得的な機能である (Grill & Norgren, 1978; Steiner, 1974)。しかし、味覚嗜好性は永続的に保持されるものではなく、生後の経験や学習によって大きく変化する。例えば、食物を摂取した後で体調不良に陥り、腹痛や下痢などの内臓不快感を経験すると、その食物の味を嫌いになることがある。この現象は味覚嫌悪学習と呼ばれ (Garcia, Kimeldorf & Koelling, 1955)、味覚刺激を条件刺激 (conditioned stimulus, CS)、内臓不快感を無条件刺激 (unconditioned stimulus, US) とした古典的条件づけの一種である。味覚嫌悪学習を獲得した動物は、時間をおいてから CS を再呈示されても、嫌悪記憶を想起し CS を忌避する (図 1)。味覚嫌悪学習は一般的な古典的条件づけと異なり、CS と US の対呈示を 1 回行うだけで強固に成立するという特徴がある (Palmerino, Rusiniak & Garcia, 1980)。このように学習が比較的容易に成立することから、学習や記憶の神経機構の研究において、有用な実験パラダイムの一つであると考えられている (Dudai, 2002)。

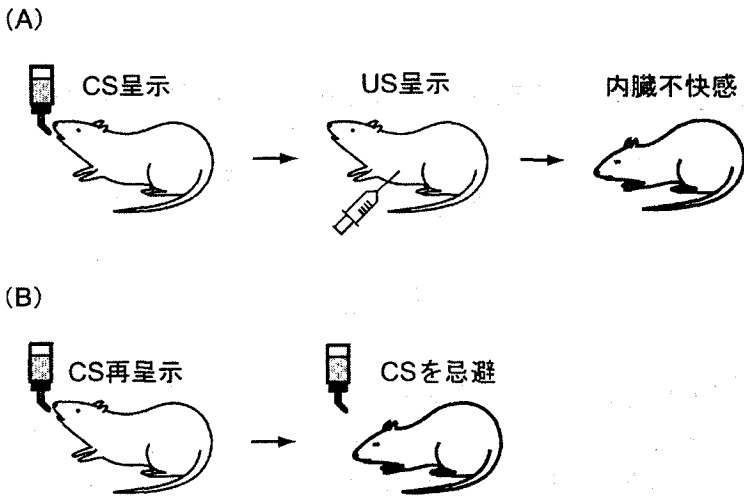


図1 味覚嫌悪学習の模式図。

(A) まず、CS として味溶液を呈示する。その後、US として塩化リチウムを腹腔内に注射し、人為的に内臓不快感を惹起する。(B) 条件づけの数日後に、CS を再呈示すると、動物は CS を忌避して摂取しない。

味覚嫌悪学習は、ヒトを含めた多くの動物種で共通して観察される現象である (Bernstein, 1978; Garcia, Hankins & Rusiniak, 1974; Gustavson, Kelly & Sweeney, 1976; Seligman & Hager, 1972)。系統発生的に新しい種は、脳機能がより発達しているので、味覚嫌悪学習に関与する神経機構もヒトに近い種ほど複雑化している可能性がある。しかし、味覚嫌悪学習は生体の生存に不可欠な機能なので、その獲得や記憶再生に関わるメカニズムは、むしろ種間で共通点が高いのではないかと推測される。したがって、げっ歯類などの実験動物を用いた味覚嫌悪学習の神経機構の解明は、ヒトの脳機能の理解に寄与することができると考えられる。

味覚嫌悪学習の成立によって、好ましく感じていた味が、なぜまずく感じられるようになるのだろうか。また CS が再呈示されたときに、どのような神経メカニズムによって摂取忌避反応が起こるのだろうか。

本論文では味覚嫌悪学習に伴う嗜好性および摂取行動の変化に関与する神経メカニズムについて、諸家の先行研究の知見に我々の実験成績を加えて仮説モデルを提案する。

2. 味覚嫌悪学習の成立に伴う神経機能の変化

図2に示した味覚伝導路の脳部位のうち、孤束核、結合腕傍核、扁桃体および島皮質は味覚嫌悪学習に深く関与することが多くの実験的知見から示唆されている。

ここでは、これらの部位に焦点を絞って、味覚嫌悪学習に伴う機能的変化に関する知見をまとめる。

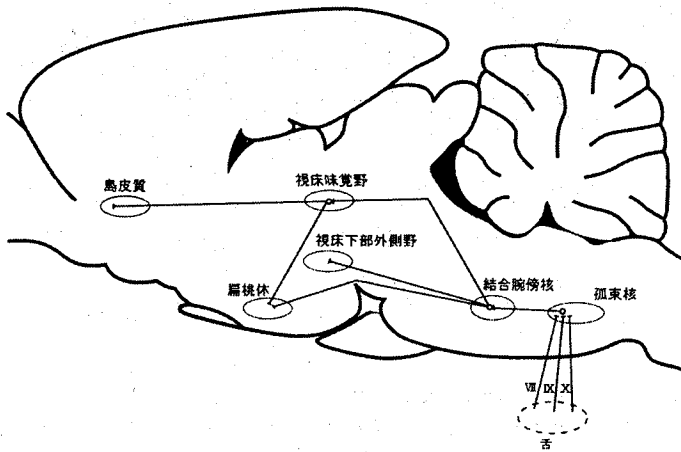


図2 ラット脳における味覚情報の投射経路。
ラットの脳を横から見た場合の経路を模式的に示している。

2. 1. 孤束核

サッカリン溶液と塩化リチウムの対呈示による条件づけを施したラットと、何も処置をしていない (naïve な) ラットで、サッカリン溶液を呈示したときの孤束核ニューロンの電気活動を記録すると、条件づけを経験したラットの方がニューロンの発火頻度が有意に高い (Chang & Scott, 1984)。

また、Swank と Bernstein (1994) は、細胞の活性化によって発現する最初期遺伝子 *c-fos* の転写産物である Fos タンパク質の発現を免疫組織化学的方法によって検出 (図3) することで、条件づけが孤束核ニューロンの活動性に及ぼす影響について検討した。その結果、条件づけを施したラットの孤束核における Fos タンパク質発現ニューロンの数は、naïve なラットより有意に多いことが分かった。また、片側の扁桃体あるいは島皮質を破壊したラットに条件づけを施した後で CS を再呈示すると、破壊部位と同側の孤束核における Fos タンパク質発現ニューロン数は減少するが、破壊部位と反対側の孤束核では減少しなかった (Schafe & Bernstein, 1998)。これらのことから、味覚嫌悪学習獲得による孤束核ニューロンの CS に対する応答性増強は、同側の扁桃体や島皮質からの下行性情報が入力することで起こると考えられる。

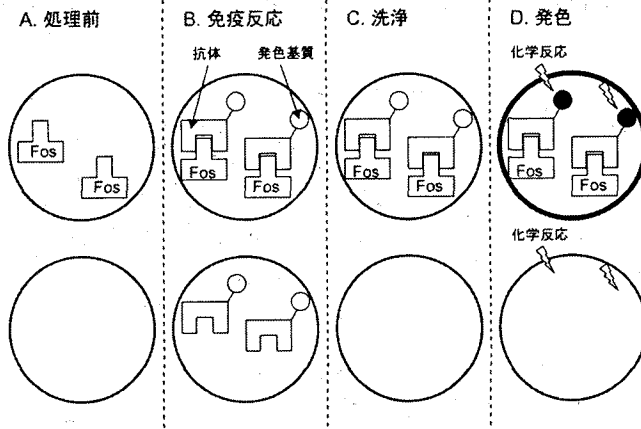


図3 免疫組織化学的方法の模式図。

それぞれの丸は細胞を示す。上段は Fos タンパク質発現細胞を、下段は非発現細胞を示す。(A) 処理前は Fos タンパク質が発現していても見えない。(B) Fos タンパク質と Fos 抗体を結合させる。このとき Fos 抗体を発色基質で標識しておく。(C) 洗浄することで、Fos タンパク質と結合しなかった抗体を除去する。(D) 発色基質に化学反応を加えることで呈色させる。この処置によって Fos タンパク質発現細胞が可視化され、顕微鏡下で発現細胞の数を数える。

2. 2. 結合腕傍核

Shimura ら (1997) は、0.1 M 塩化ナトリウム溶液 (CS) と塩化リチウム (US) の対呈示による条件づけを施したラットと、CS のみを経験させたラットで、結合腕傍核ニューロンの CS に対する電気生理学的応答を比較した (Shimura, Tanaka & Yamamoto, 1997)。CS である 0.1 M 塩化ナトリウムに対する神経応答は条件づけされたラットの方が有意に大きかった。条件づけによる CS に対する結合腕傍核ニューロンの応答増大は CS に他の味質 (0.01 M 塩酸溶液) を用いてもみられる (Shimura, Tokita & Yamamoto, 2002; Tokita, Karadi, Shimura & Yamamoto, 2004)。これらの結果から、味覚嫌悪学習の成立によって結合腕傍核ニューロンの CS に対する応答プロファイルが変化することが示唆される。

結合腕傍核は結合腕を取り囲む細胞群であり、複数の亜核に分けられる (図 4A)。Fos タンパク質の発現を指標として、結合腕傍核ニューロンの CS に対する応答を調べた研究では、naïve なラットにサッカリン溶液を呈示すると、背部外側亜核に Fos 発現が多くみられたが、味覚嫌悪学習を獲得したラットでは、塩化リチウム投与によって Fos タンパク質が多く発現する領域である外部外側亜核で Fos 発現がみられた (Yamamoto, 1993) (図 4B)。なぜ味覚嫌悪学習の成立によって Fos タンパク質発現領域が変化するかは不明であるが、条件づけによって、孤束核から結合腕傍核へと味覚情報を伝達するニューロンの配線が何らかのメカニズムによって変化するのかもしれない。

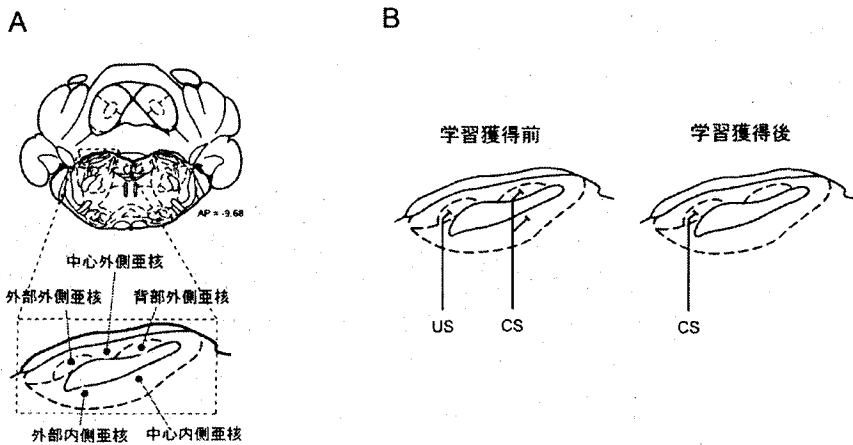


図4 (A) 結合腕傍核の構造. (B) 感覚情報の投射領域. 味覚嫌悪学習の獲得前は、味覚情報 (CS) が背部外側亜核と中心内側亜核に投射し、内臓感覚情報 (US) が外部外側亜核に投射する. 学習の獲得後に CS を再呈示すると、CS の情報は外部外側亜核に入力するようになる.

味覚嫌悪学習の獲得によって、CS に対する結合腕傍核ニューロンの電気生理学的応答が増大することは既に述べたが、扁桃体中心核を電気刺激するとその応答増大がさらに促進される (Tokita et al., 2004)。したがって、扁桃体中心核から結合腕傍核への下行性入力が味覚嫌悪学習による結合腕傍核ニューロンの機能的変化に影響すると考えられる。また、naïve なラットでは、島皮質から結合腕傍核へ軸索を伸ばす下行性投射経路が、結合腕傍核ニューロンの味覚刺激に対する電気生理学的応答を修飾する (Di Lorenzo & Monroe, 1992) が、この経路は味覚嫌悪学習には関与しない (Tokita et al., 2004)

2. 3. 扁桃体

扁桃体は複数の亜核から構成される部位である (図 5)。条件づけを施したラットの扁桃体にフグ毒であるテトロドトキシン (ナトリウムチャネルブロッカー) を注入して神経活動を一時的に停止させると、CS を再呈示しても忌避せずに摂取する (Gallo, Roldan & Bures, 1992)。また、細胞の活動維持に必須の cAMP 依存性タンパク質キナーゼ A (PKA) の活性をとめる薬物を、学習を獲得したラットの扁桃体に注入すると、ラットは CS を摂取してしまう (Koh & Bernstein, 2003)。また、神経伝達物質の一つであるグルタミン酸の放出量が CS の再呈示によって増加することから (Tucci, Rada & Hernandez, 1998)、条件づけによって扁桃体での情報伝達効率が向上すると考えられる。これらの結果は、味覚嫌悪学習の成立によって起こる CS 摂取忌避反応に扁桃体が関与することを示唆している。

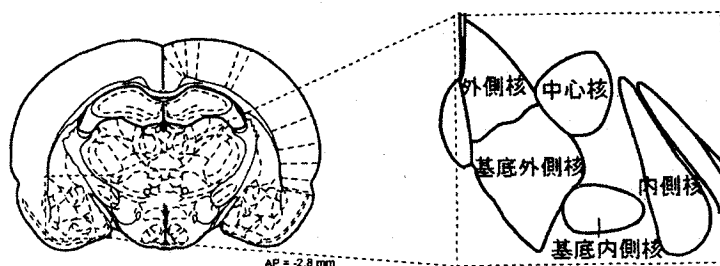


図5 扁桃体の構造。主に中心核と基底外側核に味覚情報が入力する。

味覚嫌悪学習を獲得したラットでは、naïve なラットと比較すると、CS に対する扁桃体ニューロン活動は抑制される (Buresová, Aleksanyan & Bures, 1979)。さらに、味覚嫌悪学習獲得後の中心核および基底外側核の CS に対する電気生理学的応答を調べると、中心核では抑制されるニューロンが多く、基底外側核では促進されるニューロンが多い (Yasoshima, Shimura & Yamamoto, 1995)。

これらの先行研究に基づいて、我々は味覚嫌悪学習が成立する過程において、扁桃体ニューロンの活動性が促進するかどうかを調べた (乾, 2007)。ニューロン活動の経時的変化を組織学的に検出するために、*in situ hybridization* 法を用いて *c-fos* mRNA の発現解析を行った。*c-fos* mRNA が翻訳されることで先述の Fos タンパク質が産生されるが、mRNA はタンパク質より速く発現し分解されるため、その発現量を解析することはニューロン活動が時間とともにどのように変化するかを調べるのに適した方法である。また、*in situ hybridization* 法では mRNA 発現細胞の分布を解剖学的に調べることで脳部位ごとの発現細胞数の多寡を検出することも可能である。実験では CS (サッカリン) と US (塩化リチウム) の対呈示、CS 単独呈示、US 単独呈示のいずれかを行った直後から 4 時間後までの、扁桃体での *c-fos* mRNA 発現細胞数を調べた。その結果、刺激呈示 60 分後に、CS-US 対呈示群ではほかの群に比べて *c-fos* mRNA 発現が最も多くなった。一方、味覚嫌悪学習を獲得したラットに CS を再呈示し、扁桃体での Fos タンパク質発現ニューロンを免疫組織化学的方法で検出した実験では、基底外側核で Fos 発現が多くみられるが、中心核では発現レベルの増大はみられなかった (Navarro, Spray, Cubero, Thiele & Bernstein, 2000; Yasoshima, Scott & Yamamoto, 2006)。

扁桃体中心核と基底外側核は細胞構築学的に異なる構造をしており、機能的な相違があるが、味覚嫌悪学習における役割の違いについては、現在までのところよくわかっていない。上述の Fos 発現を指標とした研究から、CS が再呈示されると、中心核ニューロンの活動は抑制され、基底外側核ニューロンの活動は促進されると推測される。

2. 4. 島皮質

味覚嫌悪条件づけ後に島皮質を破壊すると、学習の獲得によって嫌いになったはずの CS を摂食してしまう (Cubero, Thiele & Bernstein, 1999; Ormsby, Ramírez-Amaya & Bermúdez-Rattoni, 1998; Yamamoto & Fujimoto, 1991; Yamamoto, Matsuo & Kawamura, 1980)。また、テトロドトキシによる島皮質ニューロンの一時的不活性化によって、嫌いな CS を摂食するようになる (Gallo, Roldan & Bures, 1992)。

条件づけ前後の島皮質ニューロンの CS に対する電気生理学的応答を記録すると、学習成立後に応答が増大したニューロンがあった。しかしその割合は記録したニューロンのうちの 11% とそれほど多くはなかった (Yasoshima & Yamamoto, 1998)。

上述のように島皮質の機能不全によって CS に対する摂食忌避反応の表出が阻害されるという報告はあるが、CS に対する島皮質ニューロンの応答変化を報告した研究は少ない。島皮質は下位から上位への味覚情報伝達の終止点であり、他の部位のように下行性入力を受けないために、神経活動の修飾がなされないのかもしれない。

2. 5. 扁桃体と島皮質の連絡

扁桃体基底外側核と島皮質の間には双方向の連絡があるが、これを遮断すると、味覚嫌悪学習の獲得が大きく阻害される (Yamamoto, Azuma & Kawamura, 1984)。また、扁桃体基底外側核を電気刺激すると、島皮質で長期増強 (long-term potentiation, LTP) が観察され (Escobar, Chao & Bermúdez-Rattoni, 1998)、味覚嫌悪学習の獲得が促進される (Escobar & Bermúdez-Rattoni, 2000)。LTP はシナプスにおける情報伝達効率が向上したことを示す現象であり (Bliss & Lomo, 1973)、Escobar らの結果は島皮質での信号伝達促進が学習の獲得に関与することを示唆している。

味覚嫌悪学習を獲得したラットに CS を再提示すると、島皮質での *bdnf* mRNA の発現量が増加する (乾, 2007)。*bdnf* mRNA が神経細胞の核内で発現すると、軸索終末まで運ばれて BDNF タンパク質に翻訳される。BDNF タンパク質は神経栄養因子の一種で、LTP の発生に関わる。島皮質ニューロンの投射先は複数存在するが、扁桃体基底外側核へ軸索を伸ばすニューロンで *bdnf* mRNA が発現すると仮定すると、島皮質での *bdnf* mRNA の発現量増加は味覚嫌悪学習の獲得によって島皮質から扁桃体基底外側核への情報伝達効率が促進したことを意味する。したがって、味覚嫌悪学習の成立によって、島皮質から扁桃体基底外側核への神経投射が強化される可能性が示唆される。

味覚増強性嗅覚嫌悪学習においても、島皮質から扁桃体への味覚情報伝達が重要である (Inui, Shimura & Yamamoto, 2006)。味覚嫌悪学習と同じ実験デザインで、嗅覚刺激を CS として単独で提示した場合には学習が成立しにくくなるが、味覚刺激と嗅覚刺激を同時に複合 CS として提示すると、嗅覚刺激に対しても強い嫌悪学習

が成立する。これが味覚増強性嗅覚嫌悪学習と呼ばれる現象である。島皮質から扁桃体基底外側核への味覚情報の入力によって、扁桃体基底外側核で嗅覚と内臓感覚との連合が促進され、味覚増強性嗅覚嫌悪学習が成立することが我々の実験から示唆された (Inui, Shimura & Yamamoto, 2006)。通常、摂食行動には味覚だけでなく嗅覚も伴う。したがって、扁桃体-島皮質間の情報伝達効率の向上は、摂食行動の調節において重要な役割を果たすと推察される。

3. 味覚嫌悪学習に伴う嗜好性および摂取行動変化に関する仮説モデル

3. 1. 味覚反応性テスト

味覚嫌悪学習が成立することによって CS を摂取しなくなるのは、CS の味を「まずい」と感じるためだろうか？味覚嫌悪学習に伴う嗜好性変化に関与する神経メカニズムと、摂取反応の変化に関わる神経メカニズムは異なるのだろうか？この問題を明らかにするためには、行動学的実験によって嗜好性の変化と摂取反応の変化を個別に捉える必要がある。しかし、実験動物を対象とした場合、この問題の解決は非常に難しい。ラットの味覚嗜好性を調べる方法として、Grill と Norgren が考案した味覚反応性テストがある (Grill & Norgren, 1978)。彼らは、口腔内に味溶液を注入したときのラットの行動をビデオ撮影し、好ましい味を呈示したときにみられる行動学的反応 (摂取性反応) と、嫌な味を呈示したときにみられる行動学的反応 (嫌悪性反応) を分類した。その後さらにそれらの反応の表出頻度を定量化する方法も確立した (Berridge, Grill & Norgren, 1981)。この味覚反応性テストを用いることで、味覚嫌悪学習による嗜好性の変化を調べることが可能である。しかし、観察される行動学的反応は、味が好ましいかどうかを意味するだけの反応ではなく、実際に溶液を摂取あるいは忌避するための行動でもある。したがって、嗜好性変化と摂取反応変化のメカニズムを区別して考えるよりも、同一のものとする方がモデルを構築しやすいと思われるので、本論文ではこのような視点から仮説モデルを提案する。

3. 2. 脳内報酬系の関与

仮説モデルでは脳内報酬系の関与を前提としているので、これについて簡単に論じておく。脳内報酬系とは、主に腹側被蓋野、側坐核、腹側淡蒼球によって構成される神経回路であり、腹側被蓋野から側坐核、側坐核から腹側淡蒼球へと直接投射するニューロンが存在する。従来、脳内報酬系は薬物嗜癖や食物報酬などのポジティブな刺激に対する情報処理に関与すると考えられてきた (Gong, Neill & Justice, 1997; Tindell, Berridge & Aldridge, 2004)。また、我々の実験から脳内報酬系は高嗜好性溶液の摂取行動にも関与することが明らかになっている (Shimura, Kamada & Yamamoto, 2002; Shimura, Imaoka & Yamamoto, 2006)。

近年、この脳内報酬系が味覚嫌悪学習に関与することが明らかになりつつある。我々は、味覚嫌悪学習に伴う嗜好性変化に、腹側淡蒼球の GABA (γ -アミノ酪酸) を介した神経伝達が果たす役割について検討した (Inui, Shimura & Yamamoto, 2007)。サッカリン (CS) に対する味覚嫌悪学習を獲得させたラットの腹側淡蒼球に GABA 受容体をブロックする薬物を注入し、直後に CS を再呈示して CS の摂取量を測定した。その結果、薬物を注入しない場合は CS をほとんど摂取しなかったのに対し、薬物を注入したラットは多くの CS を摂取した。また、味覚反応性テストを用いて、学習獲得後の CS に対する摂取性反応と嫌悪性反応の生起回数を調べたところ、GABA 受容体阻害薬投与によって、嫌悪性反応がみられなくなり、摂取性反応が多くみられるようになった。以上のことから、腹側淡蒼球の GABA 性神経伝達が、味覚嫌悪学習に伴う嗜好性および摂取行動の変化に関与することが示唆された。

一方、側坐核も味覚嫌悪学習に関与しているという報告がいくつかある。すなわち、学習獲得後のラットへの CS 再呈示は、側坐核のドーパミンを減少させ、アセチルコリンを増加させる (Mark, Blander & Hoebel, 1991)。CS の再呈示によって、側坐核で Fos 発現がみられるようになる (Yasoshima et al, 2006)。したがって、側坐核ニューロンの活動促進によって、CS に対する嫌悪反応や摂取忌避が起こる可能性が考えられる。

味覚伝導路に位置する脳部位に比べて知見は十分ではないが、このように脳内報酬系が味覚嫌悪学習の成立に関与する可能性は高いと思われる。

3. 3. 仮説モデル

図 6 に示した仮説モデルのように、味覚嫌悪学習の成立前は、扁桃体中心核に味覚情報が入力することで、そこから腹側被蓋野を起点とする脳内報酬系が機能し、視床下部外側野に信号が伝達されて摂取行動が惹起されるのであろう (図 6A)。

2. で述べたように、味覚嫌悪学習の成立によって、孤束核、結合腕傍核、扁桃体基底外側核では CS に対するニューロン応答が促進されるのに対し、扁桃体中心核のニューロン応答は抑制される。したがって、味覚嫌悪学習獲得後の CS の味覚情報は孤束核から結合腕傍核を介して扁桃体基底外側核へ増幅して伝達されるようになる一方で、結合腕傍核から扁桃体中心核への入力も抑制されるようになる。このような結合腕傍核から扁桃体への投射様式の変化は、2. 2. で述べた、CS 応答性結合腕傍核ニューロンの分布領域の変化を反映していると推測される。

また、扁桃体への入力様式の変化によって、扁桃体中心核から腹側被蓋野への入力なくなる代わりに、扁桃体基底外側核から側坐核や腹側淡蒼球へと信号が送られるようになるのであろう。脳内報酬系は興奮性と抑制性の両方の神経伝達物質によって信号処理を行っているため、腹側被蓋野に入力がある場合と側坐核に入力がある場合とで、どのような違いがあるのか現時点では明らかではない。おそらく側

坐核から視床下部外側野までの信号伝達が学習獲得前とは異なる動態を示すことによって、摂取が抑制されるのではないかと考えられる (図 6B)。

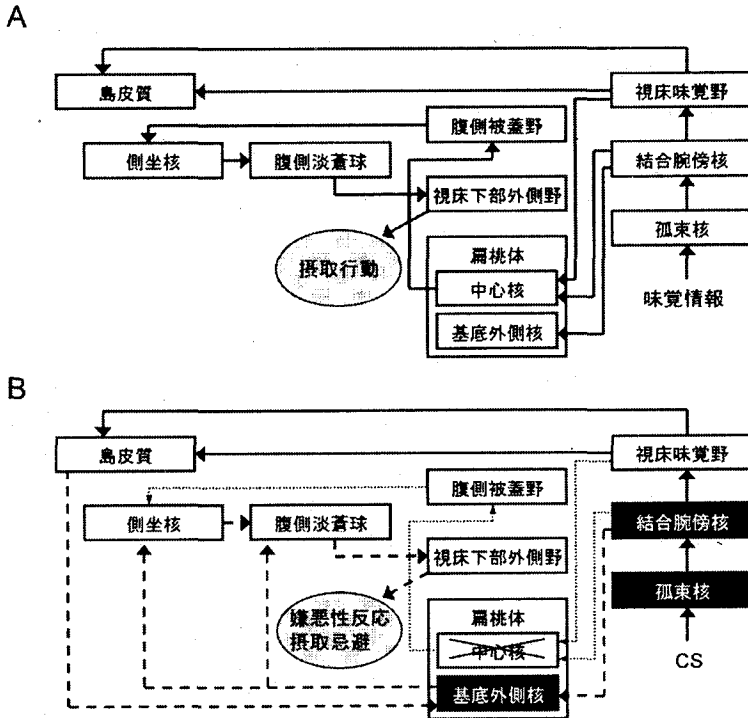


図 6 仮説モデルの模式図。

(A) 味覚嫌悪学習獲得前の摂取行動メカニズム。(B) 味覚嫌悪学習獲得後の嫌悪性反応および摂取忌避を引き起こす神経メカニズム。孤束核、結合腕傍核、扁桃体基底外側核の CS に対する神経応答が促進される一方で、扁桃体中心核ニューロンが抑制されることで、脳内報酬系の機能に変化が生じ、嫌悪性反応や摂取忌避が起こる。

このように、味覚嫌悪学習の成立による嗜好性と摂取行動の変化は、味覚伝導路のうち特に結合腕傍核と扁桃体を中心とした神経回路の機能的変化に伴って、脳内報酬系における情報伝達様式が変わることで起こるものと思われる。

本論文は 2006 年 12 月に大阪大学大学院人間科学研究科に提出した乾賢の博士学位請求論文「摂取行動を調節する味覚および嗅覚学習に関する神経科学的研究」の一部を抜粋し、再構成したものである。

謝辞

本論文で述べた我々の実験成績は、平成 19 年 3 月をもって大阪大学大学院人間科学研究科を定年退職された山本隆名誉教授 (現大阪大学大学院歯学研究科 COE

特任教授)の御指導のもとに行われたものであり、ここに深甚なる感謝の意を表します。

文献表

- Bernstein, I. L. 1978 Learned taste aversions in children receiving chemotherapy. *Science* 200 1302-1303
- Berridge, K. C., Grill, H. J. & Norgren, R. 1981 Relation of consummatory responses and preabsorptive insulin release to palatability and learned taste aversions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 95 363-382
- Bliss, T. V. & Lomo, T. 1973 Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232 331-356
- Buresová, O., Aleksanyan, Z. A. & Bures, J. 1979 Electrophysiological analysis of retrieval of conditioned taste aversion in rats. Unit activity changes in critical brain regions. *Physiologia Bohemoslovaca* 28 525-536
- Cechetto, D. F. & Saper, C. B. 1987 Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 262 27-45
- Chang, F. C. & Scott, T. R. 1984 Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitarius. *Journal of Neuroscience* 4 1850-1862
- Cho, Y. K., Li, C. S. & Smith, D. V. 2003 Descending influences from the lateral hypothalamus and amygdala converge onto medullary taste neurons. *Chemical Senses* 28 155-171
- Cubero, I., Thiele, T. E. & Bernstein, I. L. 1999 Insular cortex lesions and taste aversion learning: effects of conditioning method and timing of lesion. *Brain Research* 839 323-330
- Di Lorenzo, P. M. & Monroe, S. 1992 Corticofugal input to taste-responsive units in the parabrachial pons. *Brain Research Bulletin* 29 925-930
- Dudai, Y. 2002 *Memory from A to Z: Keywords, Concepts, and Beyond*. Oxford University Press, Tokyo
- Escobar, M. L. & Bermúdez-Rattoni, F. 2000 Long-term potentiation in the insular cortex enhances conditioned taste aversion retention. *Brain Research* 852 208-212
- Escobar, M. L., Chao, V. & Bermúdez-Rattoni, F. 1998 In vivo long-term potentiation in the insular cortex: NMDA receptor dependence. *Brain Research* 779 314-319
- Fulwiler, C. E. & Saper, C. B. 1984 Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Research* 319 229-259
- Gallo, M., Roldan, G. & Bures, J. 1992 Differential involvement of gustatory insular

- cortex and amygdala in the acquisition and retrieval of conditioned taste aversion in rats. *Behavioural Brain Research* 52 91-97
- Garcia, J., Hankins, W. G. & Rusiniak, K. W. 1974 Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science* 185 824-831
- Garcia, J., Kimeldorf, D. J. & Koelling, R. A. 1955 Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science* 122 157-158
- Gong, W., Neill, D. & Justice, J. B. Jr. 1997 6-Hydroxydopamine lesion of ventral pallidum blocks acquisition of place preference conditioning to cocaine. *Brain Research* 754 103-112
- Grill, H. J. & Norgren, R. 1978 The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Research* 143 263-279
- Gustavson, C. R., Kelly, D. J. & Sweeney, M. 1976 Prey-lithium aversions. I: coyotes and wolves. *Behavioral Biology* 17 61-72
- Hamilton, R. B. & Norgren, R. 1984 Central projections of gustatory nerves in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 222 560-577
- Herbert, H., Moga, M. M. & Saper, C. B. 1990 Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 293 540-580
- 乾 賢 2007 摂取行動を調節する味覚および嗅覚学習に関する神経科学的研究
平成 18 年度大阪大学大学院人間科学研究科博士学位論文
- Inui, T., Shimura, T. & Yamamoto, T. 2006 Effects of brain lesions on taste-potentiated odor aversion in rats. *Behavioral Neuroscience* 120 590-599
- Inui, T., Shimura, T. & Yamamoto, T. 2007 The role of the ventral pallidum GABAergic system in conditioned taste aversion: effects of microinjections of a GABAA receptor antagonist on taste palatability of a conditioned stimulus. *Brain Research* 1164 117-124
- Jones, L. M., Fontanini, A. & Katz, D. B. 2006 Gustatory processing: a dynamic systems approach. *Current Opinion in Neurobiology* 16 420-428
- Koh, M. T. & Bernstein, I. L. 2003 Inhibition of protein kinase A activity during conditioned taste aversion retrieval: interference with extinction or reconsolidation of a memory? *Neuroreport* 14 405-407
- Li, C. S., Cho, Y. K. & Smith, D. V. 2005 Modulation of parabrachial taste neurons by electrical and chemical stimulation of the lateral hypothalamus and amygdala. *Journal of Neurophysiology* 93 1183-1196
- Lundy, R. F. Jr. & Norgren, R. 2004 Activity in the hypothalamus, amygdala, and cortex generates bilateral and convergent modulation of pontine gustatory neurons. *Journal of Neurophysiology* 91 1143-1157

- Mark, G. P., Blander, D. S. & Hoebel, B. G. 1991 A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion. *Brain Research* 551 308-310
- Nakashima, M., Uemura, M., Yasui, K., Ozaki, H. S., Tabata, S. & Taen, A. 2000 An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. *Neuroscience Research* 36 297-309
- Navarro, M., Spray, K. J., Cubero, I., Thiele, T. E. & Bernstein, I. L. 2000 c-Fos induction during conditioned taste aversion expression varies with aversion strength. *Brain Research* 887 450-453
- Norgren, R. 1974 Gustatory afferents to ventral forebrain. *Brain Research* 81 285-295
- Norgren, R. 1976 Taste pathways to hypothalamus and amygdala. *Journal of Comparative Neurology* 166 17-30
- Norgren, R. 1978 Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience* 3 207-218
- Norgren, R. & Leonard, C. M. 1971 Taste pathways in rat brainstem. *Science* 173 1136-1139
- Norgren, R. & Leonard, C. M. 1973 Ascending central gustatory pathways. *Journal of Comparative Neurology* 150 217-237
- Ormsby, C. E., Ramirez-Amaya, V. & Bermúdez-Rattoni, F. 1998 Long-term memory retrieval deficits of learned taste aversions are ameliorated by cortical fetal brain implants. *Behavioral Neuroscience* 112 172-182
- Ottersen, O. P. 1982 Connections of the amygdala of the rat. IV: Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology* 205 30-48
- Palmerino, C. C., Rusiniak, K. W. & Garcia, J. 1980 Flavor-illness aversions: the peculiar roles of odor and taste in memory for poison. *Science* 208 753-755
- Saper, C. B. 1982 Reciprocal parabrachial-cortical connections in the rat. *Brain Research* 242 33-40
- Saper, C. B. & Loewy, A. D. 1980 Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Research* 197 291-317
- Schafe, G. E. & Bernstein, I. L. 1998 Forebrain contribution to the induction of a brainstem correlate of conditioned taste aversion. II. Insular (gustatory) cortex. *Brain Research* 800 40-47
- Seligman, M. E. & Hager, J. L. 1972 *Biological boundaries of learning*. New York: Appleton-Century-Crofts.

- Shimura, T., Imaoka, H. & Yamamoto, T. 2006 Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *European Journal of Neuroscience* 23 1596-1604
- Shimura, T., Kamada, Y. & Yamamoto, T. 2002 Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats. *Behavioural Brain Research* 134 123-130
- Shimura, T., Tanaka, H. & Yamamoto, T. 1997 Salient responsiveness of parabrachial neurons to the conditioned stimulus after the acquisition of taste aversion learning in rats. *Neuroscience* 81 239-247
- Shimura, T., Tokita, K. & Yamamoto, T. 2002 Parabrachial unit activities after the acquisition of conditioned taste aversion to a non-preferred HCl solution in rats. *Chemical Senses* 27 153-158
- Steiner, J. E. 1974 Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 237 229-233
- Swank, M.W. & Bernstein, I. L. 1994 c-Fos induction in response to a conditioned stimulus after single trial taste aversion learning. *Brain Research* 636 202-208
- Tindell, A. J., Berridge, K. C. & Aldridge, J. W. 2004 Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes. *Journal of Neuroscience* 24 1058-1069
- Tokita, K., Karadi, Z., Shimura, T. & Yamamoto, T. 2004 Centrifugal inputs modulate taste aversion learning associated parabrachial neuronal activities. *Journal of Neurophysiology* 92 265-279
- Tucci, S., Rada, P. & Hernandez, L. 1998 Role of glutamate in the amygdala and lateral hypothalamus in conditioned taste aversion. *Brain Research* 813 44-49
- Yamamoto, T. 1993 Neural mechanisms of taste aversion learning. *Neuroscience Research* 16 181-185
- Yamamoto, T., Azuma, S. & Kawamura, Y. 1984 Functional relations between the cortical gustatory area and the amygdala: electrophysiological and behavioral studies in rats. *Experimental Brain Research* 56 23-31
- Yamamoto, T. & Fujimoto, Y. 1991 Brain mechanisms of taste aversion learning in the rat. *Brain Research Bulletin* 27 403-406
- Yamamoto, T., Matsuo, R. & Kawamura, Y. 1980 Localization of cortical gustatory area in rats and its role in taste discrimination. *Journal of Neurophysiology* 44 440-455
- 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
- Yamamoto, T., Shimura, T., Sakai, N. & Ozaki, N. 1994 Representation of hedonics and

quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. *Physiology & Behavior* 56 1197-1202

Yasoshima, Y., Shimura, T. & Yamamoto, T. 1995 Single unit responses of the amygdala after conditioned taste aversion in conscious rats. *Neuroreport* 27 2424-2428

Yasoshima, Y. & Yamamoto, T. 1998 Short-term and long-term excitability changes of the insular cortical neurons after the acquisition of taste aversion learning in behaving rats. *Neuroscience* 84 1-5

The neural mechanisms of change in taste palatability and ingestive behavior in conditioned taste aversion.

Tadashi INUI and Tsuyoshi SHIMURA

Taste plays an important role in ingestive behavior. Sweet and salty tastes indicate the presence of calorie and sodium, respectively, whereas sour and bitter tastes represent the potential presence of toxins. Animals innately prefer sweet and salty foods to sour and bitter foods. The preference of taste stimulus is referred to as "taste palatability". Innate taste palatability is easily altered by postnatal experience and learning. For example, when animals drink a taste solution followed by malaise, the animals learn to avoid that taste solution (conditioned taste aversion, CTA). CTA is a type of classical conditioning, in which a taste stimulus is a conditioned stimulus (CS) and malaise is an unconditioned stimulus (US). Although several factors alter intake behavior in CTA, it is thought that the perceived taste palatability of CS turns from appetitive to aversive after the acquisition of CTA. The neural mechanism of the palatability shift in CTA remains a matter of debate. Previous studies have shown that, when animals were presented with the taste CS after the establishment of CTA, the neural activity of the nucleus tractus solitarius (NTS), parabrachial nucleus (PBN) and basolateral amygdaloid nucleus (BLA) were amplified. However, neurons of the central amygdaloid nucleus (CeA) were suppressed by the acquisition of CTA. Recently, we found that the nucleus accumbens (NAc) and ventral pallidum (VP) might be involved in the palatability shift in CTA. There are direct projections from CeA to the ventral tegmental area (VTA) which sends axons to the NAc. In addition, the BLA neurons terminate in the NAc and VP. From these results, we proposed a hypothesis that activation of BLA and inhibition of CeA by the CS presentation after acquisition of CTA might cause functional change in the NAc and VP neurons, inducing alterations in taste palatability of CS and ingestive behavior as a result of CTA.