OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	おいしさ発現と脳内物質
Author(s)	志村, 剛; 山本, 隆
Citation	大阪大学人間科学部紀要. 1998, 24, p. 249-269
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/9623
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

おいしさ発現と脳内物質

志村　剛
山本　隆

目　次

1．はじめに
2．おいしさの測定法
3．ベンゾジアゼピンとおいしさ発現
4．オピオイドとおいしさ発現
5．ドーパミンとおいしさ発現
6．脳内物質の相互作用
7．おわりに

おいしさ発現と脳内物質

志村　剛
山本　隆

1．はじめに

口に含んだ食べ物がおいしければ、ゴクリと呑み込むと同時に、もう一口とついつい手が伸びる。反対に、いやな味がしたら、それ以上食べようとはしないし、思わず吐き出してしまうこともある。このように、味の「おいしさ」あるいは「まずさ」は食行動の調節に本質的に関わっている。味覚情報処理には、「ほのかに甘い」というような、味の種類や強さを識別する過程と、「あっ、おいしい」と感じるような、味のもたらす快あるいは不快情動を発現する過程がある。通常、この2つの過程は同時進行し、我々の食行動を調節しているが、「おいしさ」が脳内のどのような機構に基づいて処理されているかについては、ごく最近までほとんど知られていなかった。

その最大の理由は、「おいしさ」「まずさ」のような主観的情動体験を客観的にとらえることが難しいためである。とくに、その脳機構を明らかにしようとすれば、動物実験の知見に基づかざるを得ないという事情があるため、この問題に関心を持っていても、積極的にそれに参入しようとする研究者が世界的に少なかったことが研究の遅れを招いている。

おいしさ発現の全般的な脳機構については、別のところで概略を述べた[75]ので、本稿では、おいしさ発現に関わる脳内物質に焦点を絞り、現在その重要性が指摘されている3種類の物質、すなわち、ベンゾジアゼピン、オピオイド、ドーパミンに関する知見を述べる。とくに、実験データが比較的豊富なベンゾジアゼピンの役割について詳しく考察する。最後に、我々が最近実施している実験から、これら物質間の相互作用の可能性について論ずる。

2．おいしさの測定法

「palatable」という英語は「tastes pleasant」と説明されている。その名詞形である「palatability」を日本語に訳せば、「味のよさ」すなわち「おいしさ」となる。

動物実験でこのおいしさを客観的に測定しようとすれば、伝統的に用いられている方法に頼らざるを得ない。たとえば、一定時間内にどれだけの餌や味溶液を摂取したかを

測定したり、種類の異なる複数の味刺激を呈示して、それらの中でどの味刺激に対して最も嗜好性が高かったかを調べたりする。あるいは、味刺激を報酬としたレバー押しなどのオペラント学習のパフォーマンスを観察する。これらの方法はいずれも、おいしさの評価という点では間接的であり、味刺激がおいしければ動物はそれだけたくさん摂取するだろうという前提に基づいていることに留意しなければならない。

これらの指標に対して、Grill と Norgren[27]によって開発された味覚応答テストは、種に固有でステレオタイプな運動パターンの出現様式を解析するものであり、より直接的に動物の味刺激に対する快・不快、つまり好き嫌いを評価できる指標として、この分野の行動研究では標準的な方法の一つとなっている。

雑食性のラットは味覚研究の動物モデルとして広く用いられているが、あらかじめ取り付けておいたチューブを通して口の中に少量の味溶液を入れてやると、その刺激の種類に応じて、口部や舌を中心とする定型的な運動応答が現れる（図1）。たとえば、甘い溶液を与えると、舌をリズミカルに動かすなどの摂取応答が出現する。反対に、苦い溶液を与えると、大きく口を開いたり、顎を床に擦りつけるなどの嫌悪応答が現れる。これらは味覚運動応答と呼ばれており、与えられた味刺激に対する動物の快情動あるいは不快情動を強く反映している。したがって、それらの出現パターンを解析することにより、その味に対する動物の好き嫌いを客観的に評価することができるのである。この味覚運動応答は、延髄や橋など脳の下位の部分が健全であれば、発現可能であることがわかっている[28]。人間でも、これと似た味刺激の種類に依存した顔面表情の変化が知られており[63]、甘い味にはにこやかな表情が、すっぱい味にはしかめっ面が現れる。しか

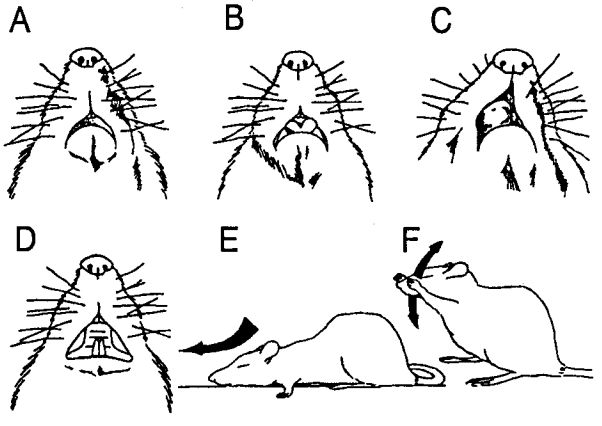

図1　ラットの味覚運動応答。A-C は摂取性、D-F は嫌悪性応答。A：律動的な口の運動、B：律動的な舌の突出、C：外側方向への舌の運動、D：大きく開口、E：下顎を床に擦りつける、F：頬をこする。(Grill & Norgren, 1978より)。

も、この反応は新生児や大脳皮質が十分に発達せずに生まれた障害児においても認められるので、生得的に備わった反応であり、人間においても脳の下位の部分が反応の主役となっていることがわかる。

3．ベンゾジアゼピンとおいしさ発現

ベンゾジアゼピンとは

代表的な抗不安薬として臨床的に広く応用されているジアゼパムなどの薬物は、化学的にはベンゾジアゼピン誘導体に分類される。ベンゾジアゼピン誘導体の臨床的有効性が確認されて以来、数多くの薬物が開発されているが、それらは中枢性に作用して、抗不安作用、静穏作用、催眠作用、筋弛緩作用および抗痙攣作用を示すことが知られている。これらの作用に加えて、ベンゾジアゼピンには動物の摂食量を増加させる作用があることが1960年代から、いくつか報告されている[47,48,68]。

ジアゼパムやクロルジアゼポキシドなどの物質は、ベンゾジアゼピンアゴニスト（作動薬）として知られている。アゴニストとは受容体に結合して生理的応答を引き起こす物質であり、ベンゾジアゼピンアゴニストはベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合する。ベンゾジアゼピン受容体は脳内の抑制性神経伝達に関与するγ－アミノ酪酸（GABA）の受容体の一つ、$GABA_A$受容体と共存しており、GABAによる抑制性情報

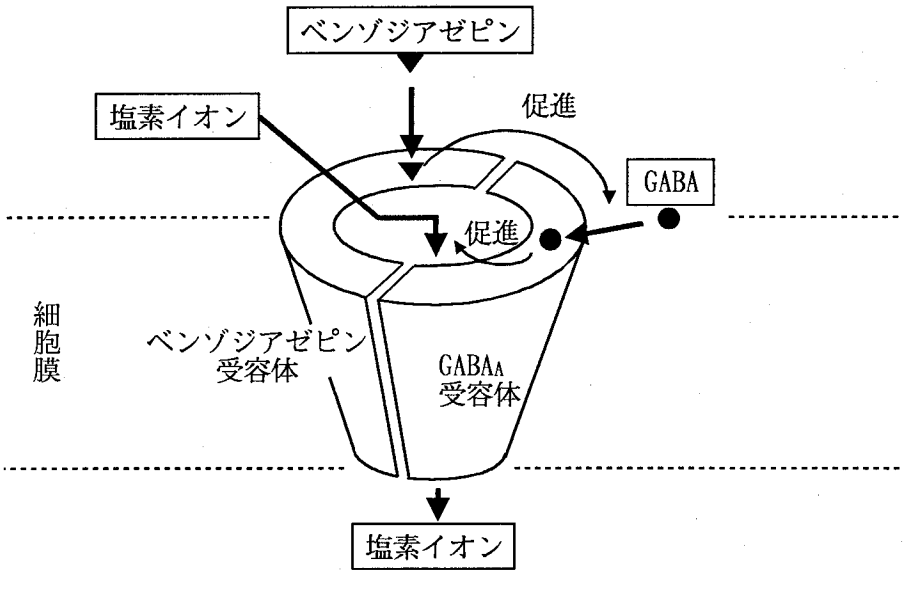

図2　GABA／ベンゾジアゼピン受容体複合のモデル

伝達を修飾する働きをもつ（図2）。すなわち、ベンゾジアゼピンアゴニストが作用すると、$GABA_A$受容体の活性が増強され、塩素イオンチャネルの開口時間が延長して、結果的にシナプス後膜の抑制性電位が増強する。一方、フルマゼニルという薬物は、ベンゾジアゼピンアンタゴニスト（拮抗薬）として知られている。アンタゴニストとは、受容体に結合して、アゴニストと受容体の結合を阻害する物質のことである。しかし、アンタゴニストが受容体に結合しても生理的応答は生じない。ベンゾジアゼピンという名称をもつ固有の物質が存在するわけではないが、本論文では、特記しない限り、そのアゴニストに属する物質を便宜上ベンゾジアゼピンと称することにする。

摂食促進効果の特異性

ベンゾジアゼピンによる摂食促進効果は、当初、抗不安作用や静穏作用の二次的影響だと解釈されていた[47]。ベンゾジアゼピン投与を受けた動物では、新奇な実験状況などによる不安や情動興奮が静穏化するため、摂食量が増加すると考えられたのである。しかし、行動薬理学的研究の結果、ベンゾジアゼピンによる摂食促進は、不安や覚醒などに対する影響の間接的結果ではないことが次第に明らかにされてきた。たとえば、繰返し同じベンゾジアゼピン系の薬物を投与すると、耐性が生じて鎮静効果は急速に現れにくくなるのに対して、摂食促進効果には耐性が形成されにくい[68]。また、最近開発されたベンゾジアゼピン受容体の部分アゴニスト（Ro 16–6028, Ro 17–1812, Ro 23–0364）を投与すると、動物の摂食量は増加するが、静穏効果は出現しない[19]。部分アゴニストとは、高濃度で受容体に作用させても、最大応答の一部しか活性を引き出すことができない物質である。その他にも、CGS 9895やCGS 9896という違ったタイプのベンゾジアゼピンを投与すると、不安は低減するが、摂食量は増加しないことが報告されている[15]。さらに、動物が良く慣れた実験状況下に置かれ、全くストレスがないと判断できるような場合にも、ベンゾジアゼピンは摂食量を増加させるので、抗不安ないし静穏作用と摂食促進作用は別々のベンゾジアゼピン系によって生じることが示唆されている[8]。

上記のとおり、ベンゾジアゼピンは$GABA_A$受容体と共役しているので、摂食促進効果が$GABA_A$受容体を介して生じている可能性も考えられる。しかし、$GABA_A$受容体に選択的なアゴニストやアンタゴニストを投与しても、摂食行動には変化が生じない[46]ので、ベンゾジアゼピンの効果は特異的であると言える。

ベンゾジアゼピンによるおいしさ増強効果

WiseとDawson[68]は、ベンゾジアゼピンが空腹感や満腹感を調節する神経機構に作用して摂食量を増加させることを示唆したが、その後の研究からベンゾジアゼピンは味の好ましさを特異的に高めることによって摂食を促進するという仮説が提唱されてきた[13]。

その根拠は、クッキーや甘味をつけた飼料、サッカリン水など、本来動物が好む味を持つ飲食物の摂取はベンゾジアゼピン投与により選択的に促進するのに対して、通常の

飼料や水の摂取量はほとんど変化しない[13,16,18,41]ことによる。つまり、ベンゾジアゼピンはすでにある味の好ましさを増強するがゆえに、摂取量を増加させるのだと解釈されている。もし、ベンゾジアゼピンにより空腹感や満腹感の調節機構が全体的に修飾されるとしたら、味の好ましさに依存するのではなく、全般に飲食物の摂取量が増加するであろうと予測されるからである。このように、本来好ましい味刺激に対して特異的に摂取量が増加する現象は、いろいろな種類のベンゾジアゼピン系の薬物について報告されており、ベンゾジアゼピンアゴニストに共通の結果である。さらに、このような選択的な摂取量増加が、摂取後の要因、すなわち、消化管に入った飲食物の情報により調節されている可能性を否定するために、sham feeding（偽食）条件でベンゾジアゼピンの効果が調べられている。動物の胃に導管をつけ、入ってきた飲食物が体外に出てしまうような手続きにおいても、ベンゾジアゼピンにより本来好ましい味の飲食物の摂取量は増加するが、通常の飲食物の摂取量は変化しないことが明らかになっている[17]。このことから、摂取量の選択的増加は、もっぱら口腔内における味刺激受容が原因となっていることが強く示唆される。

味覚応答テストによるおいしさ増強仮説の検証

上記の実験例はベンゾジアゼピンがおいしさを増強するという仮説を間接的に支持するものであるが、Berridge と Treit[5]は前述の味覚運動応答を指標として、この仮説をより詳細に検討している。彼らは、ベンゾジアゼピンの一つであるクロルジアゼポキシドを投与してから30分後に、口腔内チューブを通じて蔗糖、塩酸、苦味を呈するキニーネの各溶液を１分間ずつ与えて、各味刺激に対する味覚運動応答の出現パターンを比較した。蔗糖溶液に対する舌の突き出しや前肢なめなどの快情動応答の出現数は、対照処置として生理食塩水を注射したときに比べて有意に増加したが、開口や頸ふりなどの不快情動応答の出現数は変化しなかった。また、キニーネ溶液に対する嫌悪性応答の出現数は、薬物投与の有無に関係なく高値を維持した。これらの結果は、快・不快に関わらず味覚運動応答が全般的に亢進したためではなく、味の好ましさが選択的に増加した結果、快情動の行動表出が促進したことを意味している。つまり、ベンゾジアゼピンは、もともと好ましい味をより好ましくするのであり、いやな味を好ましくするのではないと考えられる。このことは、おいしさとまずさを同一座標軸上に想定することが不適切であることを示唆している[4]。すなわち、ベンゾジアゼピンが作用する機構は、主においしさの評価に関与するものであり、いやな味の評価にはほとんど関与していないと言える。Parker[43]は甘い味のするサッカリン溶液を与えたあと塩化リチウムを注射して内臓不快感を引き起こす条件づけをして、ラットにサッカリン溶液に対する味覚嫌悪を十分に獲得させた。その後、ベンゾジアゼピンあるいは生理食塩水を前処置してから、口腔内チューブを通してサッカリン溶液を与え、味覚運動応答を分析した。動物はベンゾジアゼピンの有無によらず、サッカリン溶液に対して同程度の嫌悪性味覚運動応答を示した。

一方、同じサッカリン溶液に対する摂取性の味覚運動応答は、ベンゾジアゼピンを前処置したときに有意に増加した。この結果は、サッカリン溶液が条件づけを受けた動物にとっては二面性、すなわち好ましいと同時にいやな味であることを意味している。この場合にも、ベンゾジアゼピンはいやな味に対する行動表出にはほとんど関係せず、好ましい味の評価を促進していると解釈できる。

ベンゾジアゼピンアンタゴニストは単独では摂食行動に影響を及ぼさないが、アゴニストとともに投与すると、通常アゴニストによって誘発される摂食促進効果が阻害される[14]。したがって、アゴニストによる摂食促進効果はベンゾジアゼピン受容体に特異的であると結論されている。おいしさ評価の行動指標として利用されている味覚運動応答の場合にも、ベンゾジアゼピンアンタゴニストを単独で投与した場合には効果がないが、アゴニストと同時に投与すると、アゴニストによって通常引き起こされる摂取性応答の促進が阻害されることがわかった[65]。このことから、ベンゾジアゼピンによる摂取性味覚運動応答の促進もベンゾジアゼピン受容体の特異的作用であると理解されている。

ベンゾジアゼピンの中枢作用部位

それではベンゾジアゼピンは脳のどこに作用して味の好ましさを増強するのであろうか。上述の実験結果は、ベンゾジアゼピンを全身性に投与したものであり、薬物がどこに作用したかは不明である。この問題を解決するための近道は、当然のことながら、ベンゾジアゼピン受容体が存在する脳部位を追求していくことである。従来の実験から、ベンゾジアゼピン受容体は大脳皮質、海馬、扁桃体、側坐核などに高密度に存在することが知られている[49]。線条体、視床、視床下部も比較的多数のベンゾジアゼピン受容体を持つ。これに対して、延髄や橋などの下位脳幹におけるベンゾジアゼピン受容体の密度は低い。このような受容体分布の相違にも拘らず、ベンゾジアゼピンは前脳よりも下位脳幹に作用して味の好ましさを増強することが以下に述べるいくつかの実験から示唆されている。

中脳の前端にナイフを入れ、脳を前後に切り離す手術を行うと、動物は切り離された後方の脳に存在する神経回路を使って限られた行動しか示さなくなる。味覚運動応答はこの除脳と呼ばれる処置によっても維持される[28]ので、その基本的な神経回路は切断された後の部分、すなわち下位脳幹にあると考えられている。このような除脳動物にベンゾジアゼピンを投与し、蔗糖溶液を口腔内に注入すると、摂取性応答が著しく増加することが明らかになった[6]。このことから、少なくとも下位脳幹にはベンゾジアゼピンが作用して、味の好ましさを増強するような機構が存在することがわかる。しかし、これだけでは前脳が味の好ましさ発現に関与しているか否かは不明である。また、正常動物の場合にも脳幹がおいしさ発現に最も重要な部位であると結論することもできない。

薬物の中枢作用点を大まかに推定する目的で、脳室内に当該の薬物を投与し、行動への効果を調べる研究方法がある。Pecina と Berridge[45]は上述の除脳実験の結果を踏まえ、

ベンゾジアゼピンが前脳、下位脳幹のいずれに作用して味の好ましさが増強するのかを調べるために、前脳の側脳室あるいは下位脳幹の第4脳室にベンゾジアゼピンアゴニストのジアゼパムを微量注入して、味覚運動応答パターンを比較した。味刺激には動物に通常好まれる７％濃度の蔗糖溶液を用いた。同じ濃度のジアゼパムを注入した場合には、第４脳室注入の方が側脳室注入に比べて、摂取性の味覚運動応答が多数出現した。また、いくつかの用量を用いて摂取性味覚運動応答が有意に増加する閾値をテストすると、第４脳室注入の方が側脳室注入よりも閾値が低いことがわかった。これに対し、嫌悪性の味覚運動応答パターンには注入部位間の相違は認められなかった。これらの結果は、正常動物でもベンゾジアゼピンは主に下位脳幹に作用して味の好ましさを増強することを示している。さらに、第４脳室にベンゾジアゼピンを微量注入すると、動物の摂食量が増加し、その効果はベンゾジアゼピンアンタゴニストを全身性に投与したときには阻害されるので、下位脳幹にはベンゾジアゼピンが特異的に作用して摂食促進を引き起こす部位があると推定されている[29]。

そのような候補部位として、下位脳幹の２つの味覚中継核、すなわち孤束核と結合腕傍核は最も注目される部位である。なぜなら、これらの核にはベンゾジアゼピン受容体の存在が示唆されており、ベンゾジアゼピンが直接味覚情報を修飾するには都合のよい部位だからである。

孤束核の最前部には末梢からの味覚情報が投射しており、この部位を大きく破壊すると、細かな味の識別ができなくなる[55]。それだけではなく、味の快・不快の区別が味覚中枢路の出発点である孤束核ですでに始まっていることが示唆されている[12]。すなわち、味覚嫌悪条件づけによりサッカリンの味を嫌いにさせたラットでは、サッカリンに対する孤束核のニューロン応答が、苦いキニーネを与えたときのニューロン応答と類似してくることが示されている。このことは、孤束核では甘い、苦いという味の種類の他に、好ましい味、いやな味の区別が行われていることを物語っている。したがって、このようなニューロン応答の変化にベンゾジアゼピンが関わっている可能性が考えられるが、実証的な研究はまだ行われていない。

孤束核から味覚情報を受けるとる結合腕傍核は、味覚を手がかりとした摂取行動の調節に重要な役割を果たすことが明らかになっている[61]。この部位を破壊すると、味覚と内臓感覚の連合学習である味覚嫌悪条件づけの獲得がほぼ完全に阻害される[26,74]。また、破壊動物は体内のナトリウムが欠乏しても、正常動物で見られるような補償的な食塩水摂取の促進を示さない[51]。このような破壊実験の成績は、ニューロンレベルの成績とも良く一致する。すなわち、結合腕傍核の味刺激に対するニューロン活動は、動物の経験や生理状態によって特異的に変化する[56,57]。さらに、結合腕傍核では味質の違いだけでなく、味の快・不快に応じて活動するニューロンの空間的分布が異なることが示唆されている[73]。

ごく最近、結合腕傍核がベンゾジアゼピンの作用部位であることを示唆する成績が報

告されている[30]。すなわち、この部位にアゴニストのミダゾラムを微量注入すると、甘く味付けした餌や蔗糖溶液の摂取量が有意に増加する。アンタゴニストを全身性に投与した場合には、この効果は阻害される。また、歩行運動には薬物の効果は見られないので、この摂取促進効果は一般的な活動レベルの変化に起因するものではない。さらに、注入部位がこの核から外れると、摂取促進効果は見られない。前述のとおり、下位脳幹のベンゾジアゼピン受容体数は前脳に比べると少ないが、受容体の数がそのまま機能的な重要性を反映するわけではない。実際、結合腕傍核にもベンゾジアゼピン受容体の存在が証明されている[49]。したがって、ベンゾジアゼピンは結合腕傍核に特異的に作用して好ましい味刺激の摂取を促進すると考えられる。

ベンゾジアゼピン仮説の問題点

ベンゾジアゼピンによるおいしさ増強効果は上述の例のように、実験的に証明されているものであるが、それはあくまで薬理学的な効果であり、生理学的効果の有無、つまり、通常脳内で生じている過程であるかどうかには疑問が残る。たとえば、ベンゾジアゼピンの摂食促進効果は抗不安や静穏効果に比べると、高用量で薬物を投与しないと現れないと言われている[8]。実際、臨床的に用いられる用量のベンゾジアゼピンは、患者に抗不安作用、静穏作用を及ぼすが、食欲増強効果はあまり報告されていない。さらに重要な点は、ベンゾジアゼピンの受容体は脳内に証明されているものの、それに結合する物質すなわち内因性のリガンドの存在がほとんど明らかにされていないことである。わずかに、diazepam binding inhibitor などのペプチドが脳内に分布することが知られている[1]ものの、この物質はベンゾジアゼピン受容体に結合してアゴニストの作用を阻害するものである。将来、この方面の研究が発展し、ベンゾジアゼピンの内因性アゴニストが見つかれば、その物質こそおいしさの調節物質として重要視されるに違いない。

4．オピオイドとおいしさ発現

ケシの実からとれるアヘンや、それから抽出されるモルヒネなどの麻薬には、強力な鎮痛作用や陶酔作用がある。少なくとも紀元前3世紀頃から、人間はこのような麻薬を使っていたと言われるが、それが実際に脳に作用して効果をもたらすことがわかってきたのは、つい最近のことである。1970年代以降の研究により、動物の脳内では何種類ものアヘン類似物質、すなわちオピオイドが合成され、神経細胞の中にはそれらが特異的に結合するオピオイド受容体をもつものが存在することが明らかにされてきた。

オピオイドには良く知られた鎮痛作用や陶酔作用の他に、摂食を促進する作用もある。この現象をはじめて記載したのは Flowers ら[22]であり、彼らはラットにモルヒネを投与すると摂食量が増加することを報告している。以来、マウス、ヒツジ、サル、オオカミ、ネコ、ウサギなど多くの動物種において、いろいろな種類のオピオイドアゴニストの全

身性投与により摂食量増加が生じることが明らかにされてきた[33,38]。これに対し、オピオイドアンタゴニストを全身性に投与すると、動物の摂食量は一般に減少する[60]。さらに、食物を剥奪すると、視床下部において内因性オピオイドであるβ–エンドルフィンが減少することが知られている[34]。このように、内因性オピオイド、すなわち体内に存在するオピオイド系が摂食行動を促進することが広く認められている。

興味深いことに、オピオイドアゴニストは摂食量を全般に増加させるのではなく、より好ましい味をもつ餌の摂食量を特異的に増加させるという[59]。これに対し、オピオイドアンタゴニストは甘い味溶液の摂取量を減少させるが、味のない水道水の摂取量には影響しない[32]。したがって、オピオイドは好ましい味刺激の摂取に選択的に関わっていると考えられており、それは食物報酬の機構と関連していると示唆される。

いろいろなオピオイドアゴニストを脳室内に微量投与すると、食物摂取を促進するので、オピオイドによる摂食行動の調節は、末梢性の作用ではなく、中枢性すなわち脳への直接作用であると理解されている[24]。従来から問題となっているのは、オピオイドがどの脳部位に作用して摂食調節に関係しているかを明らかにすることである。

薬理作用の中枢作用点を同定するために、薬物を特定の脳部位に微量注入し、その効果を調べる方法がある。オピオイドによる摂食調節に関しても1970年代後半から、いろいろな部位を標的として研究が行われている。その中で、視床下部の室旁核や腹内側核にオピオイドアゴニストを微量注入すると摂食が促進され、同じ部位にオピオイドアンタゴニストを微量注入すると摂食が抑制されるという知見が一般に認められている[25,37,62,64,71]。さらに、腹側被蓋野[2,53]、側坐核[11,21]、腹側線条体[3]などもオピオイドの摂食調節作用に関連する部位であることが示唆されている。しかし、これらの実験では摂食量の変化が飲食物の味の好ましさの変化によるかどうかを直接的に調べていない。

ここ数年の間に、オピオイドによる摂取行動の促進が味の好ましさに起因することを示唆する実験がいくつか報告されている。すなわち、さきに述べた味覚運動応答を指標として、動物が味刺激をどのように評価しているかを調べる試みがなされてきた。

Parker ら[42]は、オピオイドアゴニストであるモルヒネを全身性に投与して味刺激に対する味覚運動応答を調べた。蔗糖溶液に対する快応答は変化しなかったが、苦いキニーネ溶液に対する嫌悪性応答が減少した。一方、オピオイドアンタゴニストのナルトレクソンを全身性に投与すると、蔗糖に対する快応答は減少したが、キニーネに対する嫌悪応答は変化しなかった。これらの結果から、彼女らはオピオイドが味の快・不快を変化させることによって摂食行動を調節することを示唆した。

Doyle ら[20]はモルヒネを全身性に投与し、蔗糖とキニーネの混合溶液を動物の口腔内に注入して味覚運動応答を調べた。対照の生理食塩水投与時と比較すると、混合溶液に対する快応答は増加したが、嫌悪応答には変化が見られなかった。この結果は、上述の Parker らの結果とやや相違するが、それは主に方法の相違に起因すると考えられる。実際、Parker のグループは、最近別の方法を用いて、モルヒネ投与により蔗糖に対する快

応答が増加することを示している[50]。

さらに、Pecina と Berridge[44]は、モルヒネを側脳室に微量注入すると、摂食量が増加すると同時に、蔗糖溶液に対する快の味覚運動応答が増加することを示した。この結果は、側脳室周辺の前脳部にモルヒネの作用点があることを示唆するものであるが、現在のところ、特定の脳部位へのオピオイド注入により味覚運動応答が変化するという報告はなされていない。

オピオイド受容体には、大別してκ, μ, δの3型がある。最近の知見によると、そのうちμ受容体が上記の摂食促進作用に影響している可能性が最も高い。たとえば、μ受容体アゴニストを全身性あるいは腹側線条体に投与すると摂食量が促進するのに対し、δ受容体アゴニストの投与では促進は弱く、κ受容体の投与では効果が見られない[3]。また、μ受容体アンタゴニストを側坐核に注入すると選択的に摂食量が減少する[11]。さらに、中脳腹側被蓋野にμ受容体アゴニストを微量注入すると、摂食量が増加する[2]。これらの結果は、μアゴニストが特定脳部位のμ受容体に結合し、味の好ましさを変容させて摂食を促進させていることを示唆する。

上記のように、モルヒネなどのオピオイドを投与すると、摂食行動の亢進や快応答の増加が生じるのであるが、実際に動物が好ましい飲食物を摂取しているときに脳内のオピオイド物質は増加するのであろうか？

最近の我々の研究で、体内に存在する強力なオピオイドであるβ–エンドルフィンは絶水などのストレス下でその血中濃度が増大すること、絶水のあとで水を飲ませても血中のβ–エンドルフィンは変化しないが、キニーネのようないやな味で減少し、サッカリンや糖などの甘味物質を摂取すると増大することが明らかとなった。この結果は、オピオイドの体内分泌特性の二面性を示している。すなわち、絶水負荷などのストレス下では、そのストレス状態を緩和させるためにオピオイドの分泌亢進が生じること、好ましい味でオピオイドの分泌が促進され、いやな味で抑制されるということである。一方、脳脊髄液中のβ–エンドルフィンは、味質間で差はあるものの、液体を摂取して絶水負荷から解放されるとその量が増加する。これは血液中のβ–エンドルフィンの振舞と異なることから、その起源、作用機作が異なるものと考えられる。

5．ドーパミンとおいしさ発現

代表的な神経伝達物質であるドーパミンも、摂食行動とくに飲食物の報酬性に関与する物質として研究が進められてきた。

その中で注目されるのは、ドーパミンの作用をアンタゴニストにより阻害すると、飲食物の報酬価が減弱するという説である[70]。ドーパミンアンタゴニストのピモジドを全身性に投与すると、甘味溶液の摂取量が減少する[23,72]。ラットに甘味溶液を報酬としてレバー押しのオペラント学習を獲得させたのち、ピモジドを投与すると、運動機能や覚

醒機能には影響なしに、レバー押しの回数が減少する[69]。これらの摂取量やレバー押し回数の減少は、ちょうど甘味溶液の濃度を薄めたときの減少と類似しているので、ドーパミンアンタゴニストにより、甘味報酬の快感が減少したためにパフォーマンスが低下したと説明されている。つまり、ドーパミンは通常では味刺激の快感に関与することが示唆される。

しかし、味覚運動応答を指標として動物の味刺激に対する快・不快を調べた結果から、ドーパミンが味の嗜好性発現に直接関わっている可能性は低いと言われている。TreitとBerridge[66]は、口腔内に注入した味溶液に対する運動応答パターンがドーパミンやベンゾジアゼピンでどのように変化するかを調べた。ベンゾジアゼピンは過去の報告と一致して、好ましい味溶液に対する快応答を増加させたが、ドーパミンアゴニストのアポモルフィンやアンフェタミンは味覚運動応答パターンに影響しなかった。また、ドーパミンアンタゴニストのハロペリドールを投与した場合にも、甘味刺激に対する快応答が減弱することはなかった。さらに、神経毒を用いた選択的破壊により、ドーパミン線維の投射部位である線条体や側坐核のドーパミンを95%以上枯渇させた場合にも、味溶液に対する運動応答には変化が生じなかった[7,9]。これらの知見に対し、味溶液の呈示時間を長くした場合には、ドーパミンアンタゴニストの投与で蔗糖に対する快の味覚運動応答が減弱すると報告されており[40]、結果の不一致を早急に解決する必要がある。

ある脳部位における化学物質の動態を調べるために、特殊なプローブを当該部位に刺入し脳内物質を取り出して検出するマイクロダイアリシスという方法が急速に普及している。Markら[36]はこの方法を用いて、条件味刺激を摂取したら自動的に胃の中に栄養物が注入されるような条件づけをラットに獲得させ、側坐核のドーパミンが条件味刺激の摂取だけで増加することを示した。しかし、条件味刺激後に栄養物ではなく水を胃の中に注入した場合には、そのような増加は見られない。したがって、味刺激そのものがドーパミン放出の原因なのではなく、その味刺激が生体に報酬の到来を予告することが重要な要因であると言える。ドーパミン系の活動はいろいろな自然報酬や条件刺激で活性化するが[10]、サルのドーパミンニューロンの中には、はじめ餌を摂取しているときにしか興奮しなかったものが、餌の到来をサルが予期するようになると、予期の期間だけ興奮するように変化するものがあるという[52]。また、電気化学的にドーパミン活性を調べると、動物が餌を予期している期間には高く、実際に摂取しているときには低くなる[31]。このような知見から、ドーパミンは報酬自体よりも予期や期待の過程に深く関係していると考えられている。

6．脳内物質の相互作用

おいしさ発現には少なくともおいしいと感じる過程と、それによって摂取を続ける過程の2つがあると言える。上述してきた種々の実験は、味覚運動応答を指標として判断

できる前者の過程を調べたものと、主に摂取量の測定を指標として両方の過程を調べたものに分けることができる。ベンゾジアゼピンとオピオイドは前者の過程に作用するのに対し、ドーパミンはおいしさ判断自体にはほとんど関与せず、むしろ後者の過程に関与すると考えられる。しかし、動物の食行動を考えた場合、2つの過程は別々に存在するのではなく、相互に影響しあっていることは当然であろう。ここでは、その背景にどのような神経機構があるのかを調べるために最近我々が行った実験成績の概略を述べる。

中脳腹側被蓋野（図3）は食行動や性行動などの動機づけに深く関わる脳内報酬系として位置づけられ、この部位から大脳辺縁系や大脳皮質に広範に投射するドーパミン線維が重要な役割を担っていると考えられている[67]。しかし、おいしさによる摂取行動の調節という観点からの研究はほとんど報告されていないので、我々ははじめにこの部位のドーパミン細胞が味覚行動にどのような影響を及ぼしているかを調べた[54]。

ラットの腹側被蓋野を広範に破壊し、蒸留水と味溶液を同時に与えて、それぞれの24時間摂取量を調べると、動物が本来好む濃度の蔗糖溶液や食塩水の摂取量が非破壊対照動物に比べて減少することがわかった。それ以外の味溶液や蒸留水の摂取量には破壊群と対照群で相違がなかったことから、破壊群における味溶液摂取量の減少は非特異的なものではなく、好ましい味溶液に特異的であることが示唆された。この結果は、ドーパミンアンタゴニストによってドーパミンの働きを阻害したときの成績[70]と類似している。どちらの場合も、ドーパミンを阻害することにより、当該の味刺激のおいしさ、すなわち報酬価が低減したために摂取量が減少したと解釈できる。しかし、前述のとおり、中脳からのドーパミン系を広く破壊しても、動物の快・不快の味覚運動応答は影響を受けないと報告されている[9]ので、味の好ましさが減少したために摂取量も減少したという解釈は適切でない。一つの可能性として、ドーパミンは報酬を積極的に得ようとする動機づけ、換言すると、おいしいものをより多く摂取しようとする過程に関わっていると考えられる。腹側被蓋野破壊を受けた動物は、おいしさは正常に評価できるが、それに基づいてより多く摂取することができないのである。

この仮説は、次の行動薬理学的な実験[58]からも支持される。すなわち、腹側被蓋野破壊動物と非破壊対照動物に、ベンゾジアゼピンアゴニストのミダゾラムあるいは生理食塩水を全身性投与し、本来動物が好む濃度の0.1M蔗糖溶液を与えて、2時間の摂取量を比較した。図4に示したように、ミダゾラムの投与量が上昇すると、対照群の蔗糖溶液摂取量はそれにつれて増加したが、破壊群では増加が見られず、1.0，3.0mg/kgの用量では、破壊群の摂取量は対照群より有意に低かった。これに対し、動物が本来嫌悪するキニーネ溶液の摂取量は、両群ともミダゾラムの影響を受けなかった。これらの結果は、対照群では従来の多くの報告と同様、ベンゾジアゼピンが味の好ましさを選択的に増強して、摂取量が促進することを示している。一方、破壊群ではベンゾジアゼピンによるおいしさ増強は生じるが、ドーパミン系が作動しないため、それを実際の摂取行動の促進に結びつけることができないと説明できる。

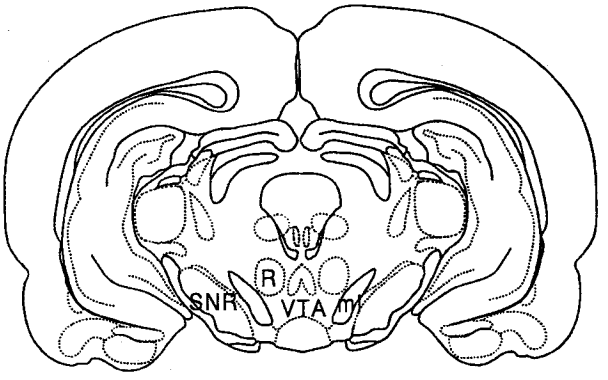

図3　ラットの中脳腹側被蓋野（VTA）の位置。中脳レベルの前額断面を示す。SNR，黒質網様部；R，赤核；ml，内側毛帯。

おいしさ増強効果が示唆されているオピオイドを全身性に投与した場合にも、これとほとんど同じ結果が得られている[58]。オピオイドアゴニストのモルヒネあるいは生理食塩水を全身性に投与して、腹側被蓋野破壊群と対照群の味溶液摂取量を比較すると、対照群ではモルヒネにより蔗糖溶液摂取量が著明に増加したのに対し、破壊群ではモルヒネ投与時と生理食塩水投与時とで摂取量に差がなかった。また、キニーネ溶液の摂取量には、両群ともモルヒネの影響は認められなかった。これらの結果も、ベンゾジアゼピンの場合と同様、腹側被蓋野破壊動物では、モルヒネ投与によるおいしさ増強は生じているが、ドーパミン系の損傷により、それを摂取行動の促進へと方向づけることができないためであると解釈できる。

しかし、このような解釈以外にも、他の可能性を考えることができる。一つは、従来から提唱されているように、ドーパミン自体が味の好ましさを調節している可能性である。Wise ら[70]はドーパミン阻害処置により摂取量が減少するのは、飲食物の好ましさが低減するためであると説明している。したがって、腹側被蓋野のドーパミン系が味の好ましさと直接関係しているかどうかを知るためには、上の実験のように摂取量によって間接的に評価するのではなく、味覚運動応答を指標として再吟味する必要があろう。二つめは、腹側被蓋野の細胞がベンゾジアゼピンやオピオイドの作用点である可能性である。実際、腹側被蓋野にはオピオイド受容体が比較的密に存在することが知られている[35]。また、腹側被蓋野にはベンゾジアゼピンの局所投与により活動が変化するニューロンの存在が報告されており[39]、受容体も存在する[49]。もし、腹側被蓋野に存在するこれらの受容体がおいしさ発現に不可欠であるなら、この部位を破壊すれば当然おいしさ発現が阻害されるであろう。

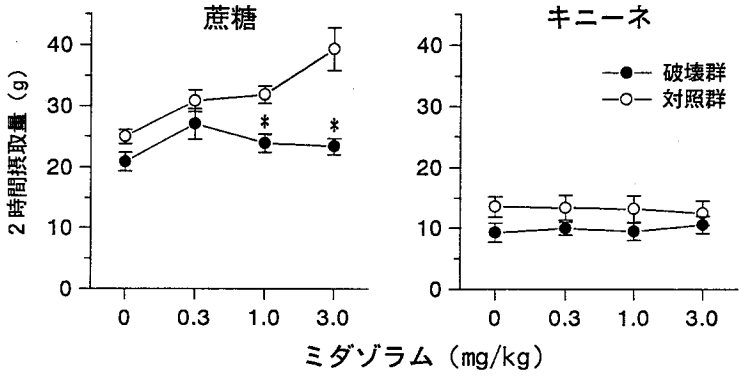

図4　腹側被蓋野破壊動物と対照動物の味溶液摂取に及ぼすベンゾジアゼピンアゴニスト（ミダゾラム）の効果。

7．おわりに

上述のように、おいしさの評価とそれに基づく摂取行動に関係する脳内物質として、現在のところ、本論文で紹介したベンゾジアゼピン、オピオイド、ドーパミンなどが主要な候補物質として考えられる。しかし、過去の研究が示すように、摂食や飲水行動の発現にはさまざまな過程で多数の脳内化学物質が関与しており、おそらく未知の物質も多数存在するであろう。Berridge[9]はごく最近、食物報酬には liking と wanting の二面性があると提唱している。我々の上記の研究も含めて考えると、おいしさの増強、つまり、liking の過程にはベンゾジアゼピンおよびオピオイドが関与し、それに基づく摂取行動の促進、つまり、wanting の過程にはドーパミン系が働くと整理することができる。ベンゾジアゼピンは主に下位脳幹に、オピオイドは主に前脳に作用することが示唆されているが、おいしさ発現に本質的に関与する脳内物質と神経回路網を解明するためには、さらに多くの研究が必要である。

文　献

1．Alho H, Harjuntausta T, Schultz R, Pelto-Huikko M, Bovolin P (1991) Immunohistochemistry of diazepam binding inhibitor (DBI) in the central nervous system and peripheral organs: its possible role as an endogenous regulator of different types of benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology* 30: 1381-1386

2．Badiani A, Leone P, Noel MB, Stewart J (1995) Ventral tegmental area opioid mechanisms and modulation of ingestive behavior. *Brain Res* 670: 264-276

3. Bakshi VP, Kelley AE (1993) Feeding induced by opioid stimulation of the ventral striatum: role of opiate receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 265 : 1253–1260
4. Berridge KC, Grill HJ (1983) Alternating ingestive and aversive consummatory responses suggest a two–dimensional analysis of palatability in rats. *Behav Neurosci* 97 : 563–573
5. Berridge KC, Treit D (1986) Chlordiazepoxide directly enhances positive ingestive reactions in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 24 : 217–221
6. Berridge KC (1988) Brainstem systems mediate the enhancement of palatability by chlordiazepoxide. *Brain Res* 447 : 262–268
7. Berridge KC, Venier IL, Robinson TE (1989) Taste reactivity analysis of 6–hydroxydopamine–induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci* 103 : 36–45
8. Berridge KC, Pecina S (1995) Benzodiazepines, appetite, and taste palatability. *Neurosci Biobehav Rev* 19 : 121–131
9. Berridge KC (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20 : 1–25
10. Blackburn JR, Pfaus JG, Phillips AG (1992) Dopamine functions in appetitive and defensive behaviours. *Prog Neurobiol* 39 : 247–279
11. Bodnar RJ, Glass MJ, Ragnauth A, Cooper ML (1995) General, μ and κ opioid antagonists in the nucleus accumbens alter food intake under deprivation, glucoprivic and palatable conditions. *Brain Res* 700 : 205–212
12. Chang FCT, Scott TR (1984) Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitarius. *J Neurosci* 4 : 1850–1862
13. Cooper SJ, McClelland A (1980) Effects of chlordiazepoxide, food familiarization, and prior shock experience on food choice in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 12 : 23–28
14. Cooper SJ, Moores WR (1985) Chlordiazepoxide–induced hyperphagia in non–food–deprived rats: effects of Ro 15–1788, CGS 8216 and ZK 93 426. *Eur J Pharmacol* 112 : 39–45
15. Cooper SJ, Yerbury RE (1986) Benzodiazepine–induced hyperphagia: stereospecificity and antagonism by pyrazoloquinolines, CGS 9895 and CGS 9896. *Psychopharmacology Berl* 89 : 462–466
16. Cooper SJ (1987) Chlordiazepoxide–induced selection of saccharin–flavoured food in the food–deprived rat. *Physiol Behav* 41 : 539–542
17. Cooper SJ, van der Hoek G, Kirkham TC (1988) Bi–directional changes in sham feeding in the rat produced by benzodiazepine receptor ligands. *Physiol Behav* 42 : 211–216
18. Cooper SJ, Yerbury RE (1988) Clonazepam selectively increases saccharin ingestion in a two–choice test. *Brain Res* 456 : 173–176
19. Cooper SJ, Green AE (1993) The benzodiazepine receptor partial agonists, bretazenil (Ro 16–6028) and Ro 17–1812, affect saccharin preference and quinine aversion in the rat. *Behav Pharmacol* 4 : 81–85
20. Doyle TG, Berridge KC, Gosnell BA (1993) Morphine enhances hedonic taste palatability in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 46 : 745–749
21. Evans KR, Vaccarino FJ (1990) Amphetamine– and morphine–induced feeding: evidence for involvement of reward mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 14 : 9–22
22. Flowers SH, Dunham ES, Barbour HG (1929) Addiction edema, and withdrawal edema in morphinized rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 26 : 572–574

23. Geary N, Smith GP (1985) Pimozide decreases the positive reinforcing effect of sham fed sucrose in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 22 : 787–790
24. Gosnell BA (1987) Central structures involved in opioid–induced feeding. *Fed Proc* 46 : 163–167
25. Grandison L, Guidotti A (1977) Stimulation of food intake by muscimol and beta–endorphin. *Neuropharmacology* 16 : 533–536
26. Grigson PS, Shimura T, Norgren R (1997) Brainstem lesions and gustatory function : III. The role of the nucleus of the solitary tract and the parabrachial nucleus in retention of a conditioned taste aversion in rats. *Behav Neurosci* 111 : 180–187
27. Grill HJ, Norgren R (1978) The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res* 143 : 263–279
28. Grill HJ, Norgren R (1978) The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Res* 143 : 281–297
29. Higgs S, Cooper SJ (1996) Increased food intake following injection of the benzodiazepine receptor agonist midazolam into the IVth ventricle. *Pharmacol Biochem Behav* 55 : 81–86
30. Higgs S, Cooper SJ (1996) Hyperphagia induced by direct administration of midazolam into the parabrachial nucleus of the rat. *Eur J Pharmacol* 313 : 1–9
31. Kiyatkin EA, Gratton A (1994) Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbens of rats lever–pressing for food. *Brain Res* 652 : 225–234
32. Levine AS, Murray SS, Kneip J, Grace M, Morley JE (1982) Flavor enhances the antidipsogenic effect of naloxone. *Physiol Behav* 28 : 23–25
33. Levine AS, Morley JE, Gosnell BA, Billington CJ, Bartness TJ (1985) Opioids and consummatory behavior. *Brain Res Bull* 14 : 663–672
34. Majeed NH, Lason W, Przewlocka B, Przewlocki R (1986) Brain and peripheral opioid peptides after changes in ingestive behavior. *Neuroendocrinology* 42 : 267–272
35. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ (1995) Opioid–receptor mRNA expression in the rat CNS : anatomical and functional implications. *Trends Neurosci* 18 : 22–29
36. Mark GP, Smith SE, Rada PV, Hoebel BG (1994) An appetitively conditioned taste elicits a preferential increase in mesolimbic dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 48 : 651–660
37. McLean S, Hoebel BG (1983) Feeding induced by opiates injected into the paraventricular hypothalamus. *Peptides* 4 : 287–292
38. Morley JE, Levine AS, Yim GK, Lowy MT (1983) Opioid modulation of appetite. *Neurosci Biobehav Rev* 7 : 281–305
39. O'Brien DP, White FJ (1987) Inhibition of non–dopamine cells in the ventral tegmental area by benzodiazepines : relationship to A10 dopamine cell activity. *Eur J Pharmacol* 142 : 343–354
40. Parker LA, Lopez N Jr (1990) Pimozide enhances the aversiveness of quinine solution. *Pharmacol Biochem Behav* 36 : 653–659
41. Parker LA (1991) Chlordiazepoxide nonspecifically enhances consumption of saccharin solution. *Pharmacol Biochem Behav* 38 : 375–377
42. Parker LA, Maier S, Rennie M, Crebolder J (1992) Morphine– and naltrexone–induced modification of palatability : analysis by the taste reactivity test. *Behav Neurosci* 106 : 999–1010
43. Parker LA (1995) Chlordiazepoxide enhances the palatability of lithium–, amphetamine–, and saline–paired saccharin solution. *Pharmacol Biochem Behav* 50 : 345–349

44. Pecina S, Berridge KC (1995) Central enhancement of taste pleasure by intraventricular morphine. *Neurobiology Bp* 3 : 269–280
45. Pecina S, Berridge KC (1996) Brainstem mediates diazepam enhancement of palatability and feeding : microinjections into fourth ventricle versus lateral ventricle. *Brain Res* 727 : 22–30
46. Petry NM, Heyman GM (1997) Bidirectional modulation of sweet and bitter taste by chlordiazepoxide and Ro 15–4513 : lack of effect with GABA drugs. *Physiol Behav* 61 : 119–126
47. Poschel BPH (1971) A simple and specific screen for benzodiazepine–like drugs. *Psychopharmacologia* 19 : 193–198
48. Randall LO, Schallek W, Heise GA, Keith EF, Bagdon RE (1960) The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *J Pharmacol Exp Ther* 129 : 163–171
49. Richards JG, Möhler H (1984) Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology* 23 : 233–242
50. Rideout HJ, Parker LA (1996) Morphine enhancement of sucrose palatability : analysis by the taste reactivity test. *Pharmacol Biochem Behav* 53 : 731–734
51. Scalera G, Spector AC, Norgren R (1995) Excitotoxic lesions of the parabrachial nuclei prevent conditioned taste aversions and sodium appetite in rats. *Behav Neurosci* 109 : 997–1008
52. Schultz W, Romo R (1990) Dopamine neurons of the monkey midbrain : contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *J Neurophysiol* 63 : 607–624
53. Segall MA, Margules DL (1989) Central mediation of naloxone–induced anorexia in the ventral tegmental area. *Behav Neurosci* 103 : 857–864
54. 志村剛，国重陽子，山本隆 (1996) ラットの味覚行動に及ぼす中脳腹側被蓋野破壊の効果．日本味と匂学会誌 3 ：492–495
55. Shimura T, Grigson PS, Norgren R (1997) Brainstem lesions and gustatory function : I. The role of the nucleus of the solitary tract during a brief intake test in rats. *Behav Neurosci* 111 : 155–168
56. Shimura T, Komori M, Yamamoto T (1997) Acute sodium deficiency reduces gustatory responsiveness to NaCl in the parabrachial nucleus of rats. *Neurosci Lett* 236 : 33–36
57. 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
58. 志村剛，山本隆 (1997) おいしさ(palatability)発現における中脳辺縁ドーパミン系の役割．日本味と匂学会誌 4 ：389–392
59. Shor–Posner G, Azar AP, Filart R, Tempel D, Leibowitz SF (1986) Morphine–stimulated feeding : analysis of macronutrient selection and paraventricular nucleus lesions. *Pharmacol Biochem Behav* 24 : 931–939
60. Simone DA, Bodnar RJ, Goldman EJ, Pasternak GW (1985) Involvement of opioid receptor subtypes in rat feeding behavior. *Life Sci* 36 : 829–833
61. Spector AC (1995) Gustatory function in the parabrachial nuclei : implications from lesion studies in rats. *Rev Neurosci* 6 : 143–175
62. Stanley BG, Lanthier D, Leibowitz SF (1988) Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opioid agonists : a cannula–mapping study. *Pharmacol Biochem Behav* 31 : 825–832
63. Steiner JE (1973) The gustofacial response : observation on normal and anencephalic newborn infants. *Symp Oral Sens Percept* 4 : 254–278
64. Tepperman FS, Hirst M (1983) Effect of intrahypothalamic injection of [D–Ala^2, D–Leu^5] enkephalin on feeding and temperature in the rat. *Eur J Pharmacol* 96 : 243–249

65. Treit D, Berridge KC, Schultz CE (1987) The direct enhancement of positive palatability by chlordiazepoxide is antagonized by Ro 15–1788 and CGS 8216. *Pharmacol Biochem Behav* 26 : 709–714
66. Treit D, Berridge KC (1990) A comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste–reactivity paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 37 : 451–456
67. Wilson C, Nomikos GG, Collu M, Fibiger HC (1995) Dopaminergic correlates of motivated behavior : importance of drive. *J Neurosci* 15 : 5169–5178
68. Wise RA, Dawson V (1974) Diazepam–induced eating and lever pressing for food in sated rats. *J Comp Physiol Psychol* 86 : 930–941
69. Wise RA, Spindler J, deWit H, Gerber GJ (1978) Neuroleptic–induced "anhedonia" in rats : pimozide blocks reward quality of food. *Science* 201 : 262–264
70. Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior : the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci* 5 : 39–87
71. Woods JS, Leibowitz SF (1985) Hypothalamic sites sensitive to morphine and naloxone : effects on feeding behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 23 : 431–438
72. Xenakis S, Sclafani A (1981) The effects of pimozide on the consumption of a palatable saccharin–glucose solution in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 15 : 435–442
73. Yamamoto T, Shimura T, Sakai N, Ozaki N (1994) Representation of hedonics and quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. *Physiol Behav* 56 : 1197–1202
74. Yamamoto T, Fujimoto Y, Shimura T, Sakai N (1995) Conditioned taste aversion in rats with excitotoxic brain lesions. *Neurosci Res* 22 : 31–49
75. 山本隆, 志村剛, 硲哲崇 (1997) 食べ物のおいしさと脳の科学. **日本味と匂学会誌** 4 : 143–150

Palatability and Neurochemicals.

Tsuyoshi SHIMURA and Takashi YAMAMOTO

Palatability, taste pleasantness, is one of the most important factors that regulate food and fluid intake in animals. Although our knowledge about neural mechanisms underlying palatability is quite limited, recent evidence suggests that some neurochemicals are specifically involved in consumption of palatable foods and fluids. In this article, we discussed the possible roles of three neurochemicals, benzodiazepine, opioid and dopamine, in taste palatability.

Benzodiazepine agonists facilitate feeding in animals. The growing body of evidence suggests that benzodiazepine–induced feeding is due to a specific enhancement of the perceived palatability of foods and fluids. Recent microinjection studies indicated that benzodiazepine receptors located in the lower brainstem may be important site of action for the effects of benzodiazepines specifically on taste palatability.

Opioid agonists also facilitate feeding in animals. Taste reactivity tests revealed that opioids stimulate feeding by enhancing the perceived palatability. Microinjection studies indicated that parts of the forebrain, especially the hypothalamus, are important components of the opioid feeding system.

Dopamine antagonists decrease intake of palatable foods, suggesting that dopamine is implicated in a palatability shift. Taste reactivity tests, however, showed that dopamine does not directly modulate palatability. Instead, dopamine is thought to be essential for anticipation of food reward.

Recently, we found that lesions of dopamine neurons in the ventral tegmental area disturb the benzodiazepine– or opioid–induced overconsumption of palatable fluids. This result, together with earlier observations, suggests that the dopamine system mediates the motivation to consume a palatable tastant. Benzodiazepine and opioid seem to be more directly related to positive palatability shift.