

味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析

自然科学研究機構 生理学研究所 中島 健一郎

はじめに

摂食行動は動物にとって自身の生存や繁殖のため最も重要な本能行動の1つである。また、ヒトではこれに加え、高度な知能・技術を駆使することで豊かな食文化を築いてきた。食行動を規定する要因のうち、味覚は糖(甘味)・アミノ酸(旨味)など栄養豊富な食物を積極的に摂取し、腐敗物や有毒成分(苦味・酸味)を忌避するなど、食物の価値の判断基準として重要な役割を担う。

味覚情報は舌を起点として脳内の複数の中継点をリレーして最終的に認識されるが、過去20年の研究により、舌の上ではたらく味覚受容体が同定され、末梢における味覚受容のメカニズムがわかりつつある。その一方、脳内で味を伝える神経の特性や実体は未だ不明である。

また、味覚の興味深い特徴として味の感じ方が一定ではなく、空腹や満腹など生理状態に応じて変化することが知られている。例えば、空腹の時には甘味の感受性や嗜好性が高まるが、この現象はヒトだけでなく様々な種でも観察される。しかし、その原因はよくわかっていない。

そこで、筆者らはヒトと同じく味を識別する能力を持つマウスをモデルとして用いることで、脳内で味覚の伝達・調節を担う神経メカニズムを解明すべく、研究を行った。

1. 甘味とそれに伴う心地良さ(美味しさ)を選択的に伝える神経細胞の発見

ヒト同様、マウスにおいても味覚情報は舌→脳幹→視床→大脳皮質の順に脳後部から前部に向かって伝達され味として認識されることが知られている(図1)。そこで、その中の重要な中継点の1つである脳幹において味神経を探索した。過去に報告されている電気生理学実験や免疫組織染色の結果を参考にして検証したところ、脳幹の橋結合腕傍核の一部に味覚にตอบสนองする神経が偏在しており、その部位の神経が転写因子SatB2を発現している可能性が示唆された(以降、SatB2神経と記す)。

そこでSatB2が味神経の分子マーカーであると仮定し、この神経特異的にCreリコンビナーゼを発現する遺伝子改変マ

ウスの橋結合腕傍核に様々な分子ツールを搭載した組換えアデノ随伴ウイルスを微量導入することで、その味覚受容における役割を検証した。

はじめに、SatB2神経を選択的に除去したマウスを作成し、その味覚感受性をリック評価試験(10秒間の間に味溶液を舐める回数を計測し、その味に対する嗜好性を評価する方法)により解析したところ、旨味・苦味・酸味・塩味など他の味の感受性は正常なのに対し、甘味感受性だけが大きく欠損していた。

次に、味溶液摂取中のSatB2神経の活動を頭蓋装着型微小顕微鏡を用いたin vivoカルシウムイメージングにより計測したところ、大部分の神経は甘味にだけ応答することがわかった。

一方、光応答性チャンネルを用いたオプトジェネティクスにより、SatB2神経を人工的に活性化させると、マウスは無味の純水であっても、まるで甘味溶液のように好んで摂取するようになった。さらに行動試験を行ったところ、マウスはこの神経が活性化された状態を好むことが判明した。

以上の結果から、SatB2神経は甘味の「味」としての情報に加え、味わった際に生じる「心地良さ」(快情動:より具体的には、「美味しさ」)を伝える事が解明された。

本研究により、マウス脳幹においてSatB2神経は、甘味およびそれに伴う心地よさを伝える事が示された(図2)。橋結合腕傍核に味覚応答神経の存在が最初に報告されてから既に40年以上経過するが、哺乳類脳内で味覚伝達神経の特定に成功したのは、本研究が初めてである。また、脳内の味覚応答をカルシウムイメージングにより測定するシステムは、既存の味覚受容体の培養細胞評価系では測定が困難な異なる味同士の複合的な効果を評価する上でも有用であると考えられる。

2. 空腹の際に食物の味を普段より美味しく感じさせる神経ネットワークの発見

「空腹は最高のスパイス」という諺があるように、空腹時に食物を普段より美味しく感じる現象は経験的には知られていたが、その原因はよくわかっていなかった。

近年、筆者らを含む多くのグループの研究により、脳基底の視床下部弓状核に局在するアグーチ関連ペプチド産生神経(AgRP神経)が空腹時に活性化することで食欲が生み出され

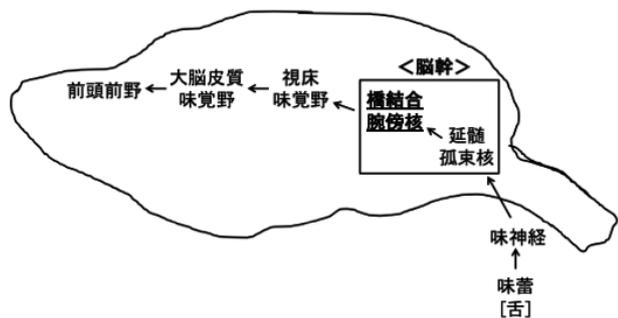


図1 マウス脳内で味覚情報を伝える経路

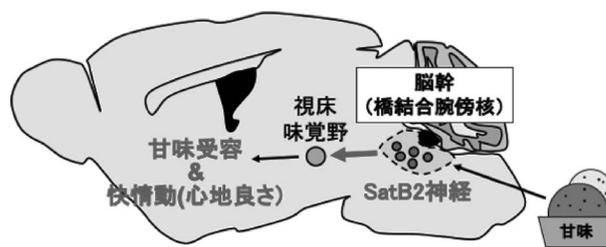


図2 甘味およびそれに伴う心地よさを選択的に伝える神経

ることが明らかになった。また、この神経は脳内の様々な部位と接続（投射）しており、これらの部位の活動を制御することで摂食行動を誘導することが知られている。

そこで、筆者らはAgRP神経が空腹時の味覚の変化に寄与するかどうかを検証した。

はじめに、空腹状態のマウスの味覚をリック評価試験により測定したところ、甘味に対しては通常時よりも嗜好するようになったのに対し、苦味など不快な味に対しては鈍くなるのがわかった。

次に、オプトジェネティクスによりAgRP神経を活性化させ脳内を人工的に空腹状態にして味覚を評価したところ、空腹時と同様に好きな味・嫌いな味それぞれで味覚の変化が生じた。この変化は、外側視床下部に投射するAgRP神経を活性化した場合のみ生じ、他の部位に投射するAgRP神経を刺激しても誘導されなかった。

また、外側視床下部には興奮性神経と抑制性神経の2種類の神経が存在するため、どちらが味覚の調節に関わるかを調べた。これまでの研究からAgRP神経は投射先の神経活動を抑制することで食欲を生み出すことが知られていたため、DREADD法（人工薬剤依存的に神経活動を制御できる人工GPCR）を用いて外側視床下部の神経活動を人工的に抑制して味覚を評価した。その結果、興奮性神経を抑制すると空腹時と同様に甘味や苦味の嗜好性に変化が起こった一方、抑制性神経を操作してもこのような効果はなかった。

最後に、外側視床下部の興奮性神経もAgRP神経同様、脳内の様々な部位に投射していることに注目し、各投射経路の活動をDREADDにより1つずつ抑制して味覚調節部位を調べた。その結果、不安中枢の1つとして知られる外側中隔核へ投射する神経を抑制すると、甘味嗜好性が高まったが、苦味の感受性には変化がなかった。一方、嫌悪情報の応答部位である外側手綱核に投射する神経を抑制すると、苦味の感度は低下したが、甘味嗜好性には有意な変化が生じなかった。以上、一連の実験により、図3に示すように空腹時の味覚の変化は視床下部弓状核AgRP神経を起点に好きな味と嫌いな味とで別経路を介して調節されることが示された（好きな味：AgRP神経→外側視床下部→外側中隔核。嫌いな味：AgRP神経→外側視床下部→外側手綱核）。

AgRP神経を起点とした味覚調節システムは、飢餓が身近な野生環境において、糖など栄養価の高い食物を普段以上に好むように嗜好を変化させ、多少悪くなった食物でも妥協して食べるようにするはたらきがあると考えられる。このような調節は、少しでもエネルギーを摂取して生き延びるために存在して

いると推定される。また、この神経ネットワークが不安・嫌悪など感情に関わる脳部位の活動を制御することが、空腹時に味をより美味しく感じる現象の神経基盤であると考えられる。

おわりに

本研究において筆者らは最新の分子ツールとマウス行動実験を組み合わせることで、脳内の味覚伝達・調節の仕組みの一端を解明した。直近の目標としては橋結合腕傍核において甘味以外の味情報を伝達する神経細胞を特定すること、外側中隔核や外側手綱核の神経がどのような脳内ネットワークを構築し味覚を制御しているかを解明することが挙げられる。今後、これらの研究を端緒として、これまでヒト官能試験などの心理科学的アプローチでは記述的にしか評価できなかった「美味しさ」の神経基盤の実体解明が期待される。

また、味覚は舌を起点に味神経を介して脳内へとその情報がリレーされていくのに対して、栄養情報の伝達は腸管を起点として迷走神経を介して味覚とよく似た脳部位・神経経路を経て行われることが知られている。今後は、本研究で用いた手法を用いることで、味覚の脳内伝達機構の研究に加え、様々な栄養成分の伝達機構についても研究を行い、より包括的に食と脳の関係の解明を目指したい。

謝 辞 本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻生物機能開発化学研究室および自然科学研究機構生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門（箕越研究室）において実施されたものです。はじめに、日々応援してくれ、支えにもなっている家族、特に妻に感謝いたします。また、一連のプロジェクトの技術的・学術的基礎となるマウス視床下部の摂食中枢研究を行う機会を与えてくださったアメリカ国立衛生研究所のJurgen Wess博士およびZhenzhong Cui博士に感謝いたします。また、アメリカ留学から帰国後に実験を開始するにあたり、多くのサポートをしていただいた生物機能開発化学研究室准教授・三坂巧先生および成川真隆先生に感謝の意を申し上げます。生理学研究所移動後には、研究を迅速かつ継続的に行えるようにご配慮いただき、多くの議論をしていただいた教授・箕越靖彦先生に御礼申し上げます。また、本研究は東京大学大学院生であった傅欧博士・岩井優氏をはじめとする東京大学の大学院生・スタッフの方々、箕越研究室の近藤邦生先生をはじめとするメンバーの協力により達成されたものです。この場を借りて感謝いたします。また、共同研究者である東京大学の東原和成先生、村田健先生、石井健太郎博士、生理学研究所の吉村由美子先生および石川理子先生（現慶應大学）にも御礼申し上げます。両施設においてマウスの飼育管理スタッフの方々の協力なしに研究は成し得ませんでした。この場を借りて御礼申し上げます。栄養化学や食品科学研究の歴史的な流れや基礎についてご指導いただきました東京農業大学総合研究所客員教授・荒井綜一先生に感謝いたします。最後になりましたが、様々な機会にご助言・激励をいただき、本奨励賞に推薦してくださいました東京大学名誉教授・阿部啓子先生に厚く御礼申し上げます。

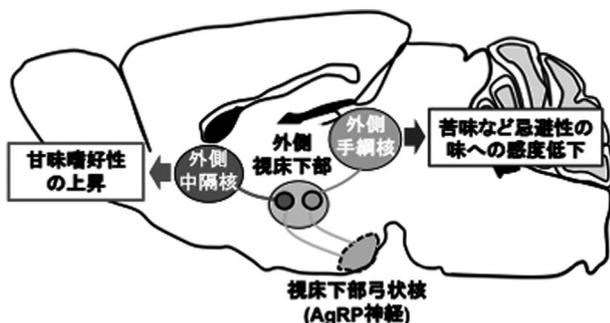


図3 空腹に伴い味覚を変化させる神経ネットワーク