

味覚の脳内伝達とその調節に寄与する神経機構の解明

中 島 健一朗

自然科学研究機構生理学研究所 准教授

緒 言

食欲はヒトを含め動物にとって最も重要な本能の1つである。この摂食の調節は脳でなされ、栄養素の摂取によるエネルギー恒常性と味・匂いなど感覚成分の摂取による嗜好性（美味しさ）のバランスにより規定される。また、このバランスが何らかの原因で破綻することで過食やそれに伴う肥満・糖尿病が誘導される。その一方、高齢者においては食欲不振の原因にもなると考えられており、その詳細なメカニズムの解明は社会的に非常に注目されている。

摂食を規定する因子の中で味覚は、食物の価値の判断基準としてはたらくことから、「食と健康」の関係の中で重要な役割を担うと考えられている。

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認識されるが、近年、舌の上で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¹⁻⁵⁾。一方、脳内で味を伝える神経の特性や実体は不明な点が多いままとなっていた。

また、西洋に「空腹は最高のスパイス」という諺があるように、味覚は常に一定ではなく、空腹や満腹など生理状態に応じて変化することが経験的に知られている。しかし、その原因は不明であった。

そこで、本研究ではヒトと同じく味を感じられるマウスをモデルとして、脳内で味覚の伝達・調節を担う神経メカニズムの解明を目的に実験を実施した。

実験の方法と結果

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。その結果、橋結合腕傍核の一部に味覚に応答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神経と記載する）。

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（SatB2-Cre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（AAV）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、Cre依存的に神経を除去することのできるAAVをSatB2-Creマウスの橋結合腕傍核に導入することで、SatB2神経を選択的に除去したマウスを作出し、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。

そこで、AAVを用いてSatB2神経に蛍光カルシウムセンサーを導入したマウスにおいて、味溶液摂取中のSatB2神経の活動を頭蓋装着型微小顕微鏡による*in vivo*カルシウムイメージングで計測したところ、大部分の神経は甘味にだけ応答し、他の味に対してはほとんど反応しないことがわかった。

次に、オプトジェネティクス（光応答性イオンチャネルをAAVにより導入し、光ファイバーを通して光を照射することで神経を興奮させる方法）により、SatB2神経を人工的に活性化させたところ、マウスは無味の純水

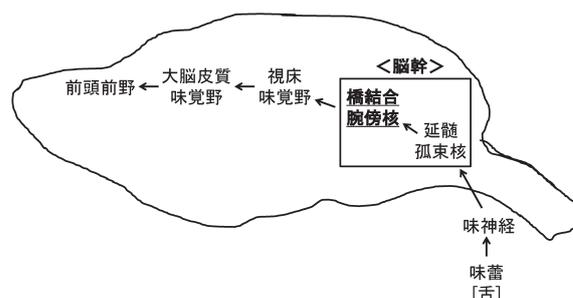


図1 マウス脳内で味覚情報を伝える経路

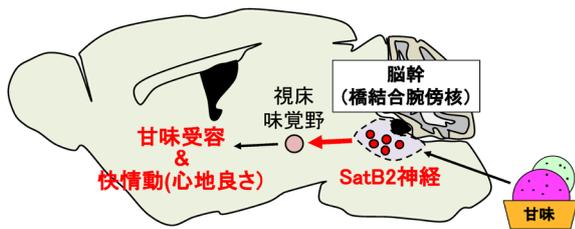


図2 甘味およびそれに伴う心地良さを選択的に伝える神経

でも、まるで甘味溶液のように好んで摂取するようになった。

最後に、行動実験を行ったところ、マウスはこの神経が光刺激で人工的に活性化している状態を心地よいと感じていることが判明した。

以上より、図2に示すように、脳幹のSatB2神経は甘味の「味」としての情報に加えて、味わった際に生じる「心地よさ」(快感動)を伝える事が判明した⁶⁾。本研究により脳内の味覚伝達神経が初めて特定され、その活動測定により甘味の「美味しさ」を定量的に計測する新たな方法を構築できた。

2: 空腹の際に食物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」という西洋の諺があるように、空腹時に食物を普段より美味しく感じる現象は古来より知られている。また、この現象はヒトに限らず、マウスやショウジョウバエなど異なる種で見られることが報告されていた。しかし、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、脳基底部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ることが明らかになった⁷⁾。また、この神経は様々な脳部位と接続 (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、本研究ではAgRP神経の活動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行動試験により評価したところ、甘味は通常時よりも嗜好するようになるのに対し、苦味や酸味など不快な味に対する感度が低下した。

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

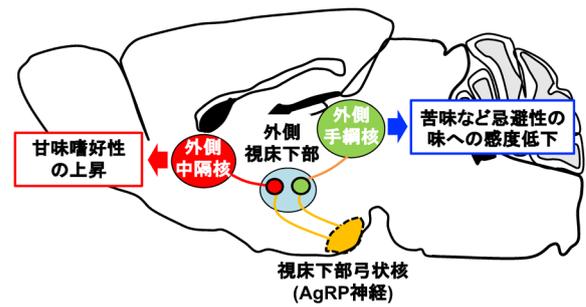


図3 空腹に伴い味覚を変化させる神経ネットワーク

ところ、空腹時と同様の味覚の変化が生じた。この変化は、AgRP神経の多くの投射先のうち、外側視床下部に投射するAgRP神経を活性化した場合にのみ生じた。

最後に、AgRP神経の投射先である外側視床下部の神経も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、DREADD法 (人工薬剤依存的に神経活動を制御できるGPCR^{7,8)}を用いて各投射経路の活動を人工的に抑制して、その役割を調べた。その結果、不安中枢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、空腹時と同様に甘味嗜好性が高まったが、苦味に関しては変化がなかった。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、甘味は変化がなかった。

以上より、図3の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制御されることが示された⁹⁾。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より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られるようにはたらくと考えられる。また、現代のヒトにおいては空腹時に食物を美味しく感じる現象の神経基盤と言える。

考 察

過去約20年間にわたり、味覚研究は味覚受容体の同定など舌における味覚受容機構の解析を中心に行われた。一方、電気生理学実験により橋結合腕傍核の味覚神経の存在が最初に報告されてから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筆者らが初である⁶⁾。この成果は、脳における味覚伝達機構の解析が進展するとして味覚研究分野で大きく注目された。

また、AgRP神経は飢餓時に活性化しエネルギー摂取

を促す神経としてよく知られている。しかし、本研究では、この神経はエネルギー恒常性の調節に加え、図3に示すように外側視床下部を中継点として味覚の調節を行うことを明らかにした⁹⁾。また、味の種類によって嗜好・忌避でそれぞれ異なる神経ネットワークが存在することを示した。摂食中枢の研究と味覚の脳内メカニズムの研究はこれまで独立に実施されてきたが、本研究の両者を融合する新たな取り組みにより、生理状態と感覚受容の間の新たな調節機構が見出された。このような成果は世界的にも独創的なものであり両方の研究分野に大きなインパクトを与えた。

本研究では最新の分子ツールとマウス行動実験を駆使することで、脳内の味覚伝達・調節の仕組みの一端を解明した。肥満や老化に伴う味覚の変化は過食や食欲不振を引き起こす可能性があるがその原因はわかっていない。本研究はこのような疾患や体調不良時の摂食・味覚中枢の機能を解明していく上でも重要な知見であり、今後、「味覚と健康」の関係を解明していく上で役立つと思われる。

要 約

味覚は糖（甘味）やアミノ酸（旨味）などの栄養素を豊富に含む食物の積極的な摂取を促進する一方、腐敗物や有毒成分（苦味・酸味）の摂取の拒絶を引き起こし、食物の価値の判断基準としてはたらく。味覚情報は舌を起点に高次中枢まで伝達されるが、舌に比べて脳内の味受容機構は不明な点が多かった。また、味の感じ方は一定ではなく空腹時に変化するが、その原因はわかっていなかった。そこで、本研究ではヒトと同じく味を識別で

きるマウスをモデルとして、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。その結果、甘味とその美味しさを選択的に伝える神経細胞を発見した。また、食欲を生み出すはたらきのある視床下部の神経を起点として、空腹時に味覚を調節する神経ネットワークを見出した。これらの成果は美味しさの神経基盤の解明を通して「食と脳」の関係の理解を深め、食の科学の進展に大きく貢献することが期待される。

謝 辞

本研究を第10回三島海雲学術賞に選出いただいた選考委員の先生方および同財団の関係者の皆様に御礼申し上げます。また、本賞に推薦してくださいました生理学研究所長鍋倉淳一先生に感謝いたします。本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科生物機能開発化学研究室（三坂研究室）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。三坂巧准教授・箕越靖彦教授をはじめとする共同研究者の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) K. Masuda, et al: *PLoS One*, **7**, e35380, 2012.
- 2) A. Koizumi, et al: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **108**, 16819–16824, 2011.
- 3) K. Nakajima, et al: *PLoS One*, **6**, e19448, 2011.
- 4) K. Nakajima, et al: *FASEB J.*, **22**, 2323–2330, 2008.
- 5) D. A. Yarmolinsky, et al: *Cell* **139**, 234–244, 2009.
- 6) O. Fu, et al: *Cell Rep.*, **27**, 1650–1656, 2019.
- 7) K. Nakajima, et al: *Nat. Commun.* **7**, 10268, 2016.
- 8) M. Rossi, et al: *Methods Mol. Biol.* **1335**, 205–221, 2015.
- 9) O. Fu, et al: *Nat. Commun.*, **8**, 4560, 2019.
- 10) O. Fu, et al: *Front Neural Circuits*, **15**, 609824, 2021.

著者紹介



中島 健一朗 (ナカジマ ケンイチロウ)

東京都出身
 2003年3月 東京大学 農学部卒
 2008年3月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 博士課程修了
 2008年3月 博士（農学）の学位取得（東京大学）
 2009年3月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任助教
 2011年3月 アメリカ国立衛生研究所 日本学術振興会海外特別研究員
 2014年7月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任助教
 2017年6月 生理学研究所 生殖・内分泌系発達機構研究部門 准教授
 趣味：読書、子供と虫捕りに行くこと