

複数種の感覚を統合して食に対する嗜好性が生み出される仕組みと変化する仕組み

広津 崇亮

九州大学大学院理学研究院生物科学部門 助教

緒言

人間は食物について視覚・嗅覚・味覚・触覚を用いて情報を取得し、脳においてそれらの情報を統合・情報処理し、食に対して好き嫌いといった感情(嗜好性)を生み出す。そのような食に対する嗜好性は、効率よく食物を得ること、危険な食物を回避することに必要であり、動物の生存にとって重要な機能である。食に対する嗜好性がどのような仕組みによって生み出され、変化するかを理解するには、脳によって複数種類の感覚シグナルや記憶情報がどのように統合され、判断が下されるのかを解明する必要がある。したがって哺乳類の複雑な脳神経系では解析が非常に難しい。そこで本研究では、線虫 *C. elegans* をモデルとして、複数の感覚シグナルが統合されて、食に対する嗜好性が生み出され、変化する仕組みの解明を行うことにした。

さらに、本研究課題では、線虫の食に対する嗜好性についての研究成果を基盤として、その嗜好性行動を医療分野に活用する方法について開発を行った。

結果と考察

1. 複数の感覚シグナルが統合されて、食に対する嗜好性が生み出される仕組みの解明

(1) 味覚、嗅覚シグナルの統合

線虫は餌である大腸菌に対して正の化学走性(好きという嗜好性)を示す。そのとき、遠隔地にある食物の情報は、味覚と嗅覚によって受容されていると予想される。それでは、味覚・嗅覚からの情報は互いに影響を与えているだろうか? それを明らかにするために、匂い(嗅覚)、水溶性物質(味覚)を順に与えたときに、嗜好性に対して影響が現れるかを調べた。

まず、走性アッセイプレートに一樣に水溶性物質 NaCl を加えたときに(通常は NaCl なし)、匂いに対する走性を調べた。しかし、嗜好性に影響は見られなかった。反対に、匂い刺激を5分間与えた後に、NaCl に対する走性を調べると、有意に誘引行動が強くなった(図1)。このことは、先に嗅覚刺激が与えられると、味覚が鋭敏になることを示している。人間は先に食物の匂いを感じ、それによって食物への嗜好性が高まる。また食物の匂いを感じることで、味の感じ方が変化する。今

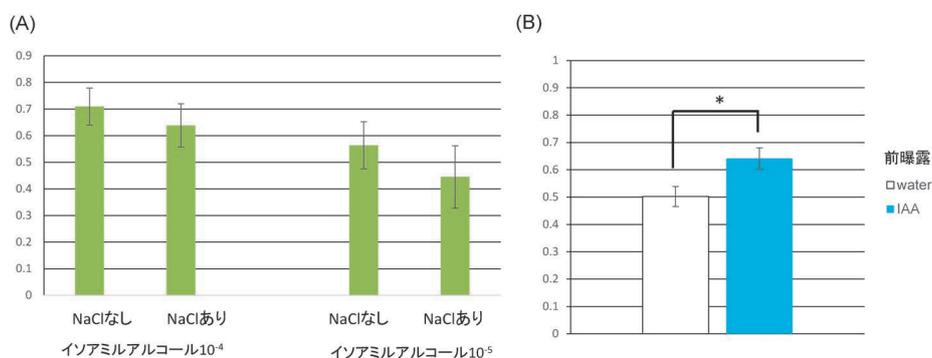


図1 味覚シグナルと嗅覚シグナルの統合

NaCl入りのアッセイプレートを用いたときの、イソアミルアルコールに対する走性。NaClの有無で有意差は見られなかった。(B) イソアミルアルコール (IAA) 刺激を5分間与えた後の、50 mM NaClに対する走性。匂い刺激後、NaClに対する走性が有意に上昇した。縦軸はchemotaxis indexで、(匂いによった個体数) - (匂いから逃げた個体数) を全体で割ったもの。エラーバーはそれぞれ標準誤差 (SEM) を示す。アスタリスクは有意差を表す (*; $p < 0.05$, t 検定)。試験数 $n = 6$ 。

回見出した線虫の現象は、それと一致しており、人間の食物に対する嗜好性のモデル解析系となりうる可能性がある。

(2) 食に対する嗜好性行動に関わる神経回路の同定

線虫では単純な脳として介在神経群が働いている。神経回路図によると、嗅覚神経AWA、AWCと味覚神経ASEの両者からシナプス入力を受ける介在神経として、AIA、AIB、AIYが存在する。これらの介在神経が味覚、嗅覚シグナルの統合に関与するかを明らかにするために、これらの神経特異的に*unc-103 (gf)* 遺伝子(恒常的活性化型カリウムチャネル)を発現させて、神経活動を阻害し、匂い刺激後の味覚の鋭敏化に影響が現れるかを観察した。

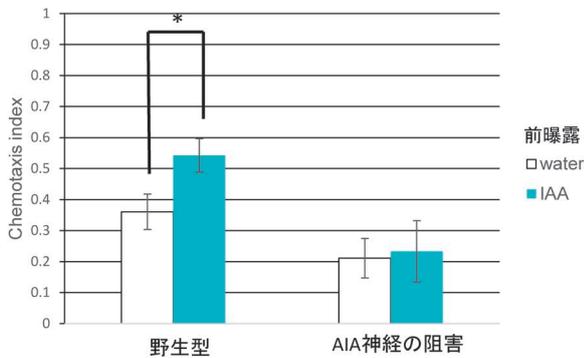


図2 匂い刺激後の味覚の鋭敏化にAIA神経が関わっている野生型が匂い刺激後に30 mM NaClに対する走性が有意に上昇するのに対して、AIA神経を阻害するとその効果が見られなかった。エラーバーはそれぞれ標準誤差 (SEM) を示す。

アスタリスクは有意差を表す (*; $p < 0.05$, t 検定)。試験数 $n=6$ 。

その結果、AIA神経の破壊により味覚の鋭敏化の効果がなくなることがわかった(図2)。この結果は、介在神経を介して嗅覚、味覚のシグナルが統合されている可能性を示唆している。その他の介在神経の関与については解析中である。

2. 記憶によって食に対する嗜好性が変化する仕組みの解明

筆者らは最近、線虫が直前の匂いの記憶により、匂いに対する嗜好性が逆転する現象を発見した。線虫はイソアミルアルコールなどの匂い物質に誘引されるが、それらの匂いをあらかじめ5分間嗅がせておくと忌避行動を示すようになり、嗜好性が「好き」から「嫌い」に変化する。これまでの解析により、この現象が脳(神経回路)を介して成立することがわかってきた。しかし、この嗜好性変化を担う神経回路機能の解明は遅れている。そこで本研究では、嗜好性変化に関わる神経について、その活性変化の観察およびその神経内で働く分子メカニズムの解析を行った。

これまでの解析によって、嗅覚神経から直接シナプス入力を受ける介在神経のうちAIA、AIY介在神経が重要な働きをすることがわかっている。そこで、カルシウムイメージングを用いてAIY、AIA介在神経の匂い刺激に対する応答を観察し、匂い経験前後で神経応答に変化が現れるかを調べた。匂い経験がない場合、これらの介在神経は匂い刺激に対して神経応答を示した。一方、5分間の匂い経験を与えた後に、新たな匂い刺激を与えても、これらの神経は応答を示さなかった(図3)。よって、匂い経験によりAIY、AIA介在神経が神経応

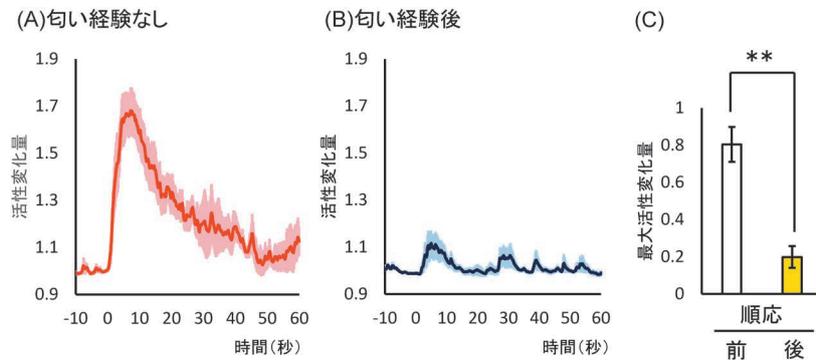


図3 匂い経験の有無によるAIA介在神経の匂い刺激に対する応答の変化

匂い経験なし(A)、匂い経験あり(B)のときの、イソアミルアルコール刺激に対するAIA神経のカルシウム応答と、最大活性変化量の平均値(C)。匂い経験により、神経応答が抑えられた。

エラーバーはそれぞれ標準誤差 (SEM) を示す。アスタリスクは有意差を表す (**; $p < 0.001$, t 検定)。試験数 $n=8$ 。

答を変化させ、それによって嗜好性変化が引き起こされることが示唆された。

この神経応答の変化の分子メカニズムを明らかにするために、ニューロペプチドシグナルに注目してさらなる解析を行った。その結果、ニューロペプチドレセプター NPR-11 が AIA 介在神経で、嗜好性変化に重要な働きをしていることがわかった。さらに、リガンド候補としてニューロペプチドを探索し、いくつかのニューロペプチドが嗜好性変化に関わることを見出した。

3. 線虫の匂いに対する嗜好性を指標としたがん検査

がんによる死亡を防ぐ最も有効な手段は、早期発見・早期治療である。しかし、がん検診は「面倒」「費用が高い」「痛みを伴う」「がん種ごとに異なる検査を受ける必要がある」などの理由から、我が国での受診率は低いままである。そこで、手軽に安価に高精度に早期にがんを診断できる技術の開発が望まれている。

がん患者には特有の匂いがあることが臨床現場では知られている。我々は、線虫 *C. elegans* の嗅覚に着目することとした。線虫は、嗅覚受容体を約 1,200 種（犬と同等）有する嗅覚の優れた生物であり、匂いに対する反応

も嗜好性行動（走性行動）を指標にして容易に調べることができる。我々は、線虫ががん患者の尿には誘引行動を、健常者の尿には忌避行動を示すことを見出した。嗅覚神経を破壊した線虫は誘引行動を示さなかったことから、尿中の匂いを感じていることがわかった。線虫の嗅覚神経 AWC は、がん患者の尿に対して強い神経応答を示した。

次に 242 検体（健常者 218、がん患者 207）を用いた試験により精度を調べたところ、感度は 95.8%、特異度は 95.0% であった。調べた約 10 種類のがん全てについて、ステージ 0、1 の早期がんでも高感度に判別できた。その感度は、既存の腫瘍マーカー（感度：16~25%）と比べても圧倒的であった。線虫嗅覚を用いたがん検査法は、①高感度、②簡便、③尿 1 滴を用いるため痛みを伴わない、④早期がんを発見できる、⑤低コスト、⑥早い、といった特徴を全てあわせ持つ画期的な手法であり、今後の実用化が期待される。

謝 辞

本研究をご支援下さいました公益財団法人三島海雲記念財団の関係者各位に深謝致します。