

総説特集 うま味研究会 公開シンポジウム

「うま味と脳：うま味が脳を育てる」-4

味覚による快・不快情動の制御機構

渡部 文子

(東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・臨床医学研究所)

味覚は、嗅覚や温・痛覚と同様に、感覚的側面と情動的側面を有する。たとえば、疲れて元気が出ない時でも、とりあえず美味しいものを食べると、人は幸せな気持ちになる。食品科学や心理学の分野では、このような味覚の情動的側面について、知見が集まっている。一方でこのような情動には極めて個人差があり、環境や経験にも大きな影響を受ける。すなわち、味覚による嗜好性や嫌悪感などの情動は、無条件に誘発される生得的側面と、環境や経験によって制御される後天的側面とをあわせ持つ。味覚受容体遺伝子が初めて同定されてから20年近く経て、末梢での味覚受容に関しては、化学物質と受容体を介した神経伝達機構について、研究が進んできた。そこで本稿では、その先のステップとして、脳内の味覚情報神経回路について、現在までの知見を概説する。

キーワード：情動 味覚 快・不快 可塑性 神経回路

はじめに：

味覚には、甘味、苦味、酸味、塩味、うま味の5つが基本味として知られる。小さな子供が甘い味にはにっこりと微笑み、苦い味には思わず顔をしかめるのは、甘味やうま味は報酬信号として幸福感を無条件に誘発し、また、苦味や酸味は警告信号として嫌悪感を無条件に誘発するためと考えられる。このような生得的な幸福感や嫌悪感は、進化的には「毒物を忌避し、栄養価や熱量の高い食物を積極的に選ぶ」という個体の保存にとって重要な生物学的意義を持つのであろう。

一方で、銀杏や茗荷、秋刀魚のワタなど、子供の頃は苦い・渋いとしか思わなかった食べ物が、大人になると俄然美味に感じるものがしばしば経験される。また、世界中の文化圏で、チーズや納豆、アンチョビやキムチなど、独特の味や香りを持つ発酵食品が数多く知られるが、たとえば、留学して初めて

異文化の中で味わった時には苦手であった食べ物が、暮らしているうちにいつの間にかクセになり、帰国してからは懐かしくて無性に食べたくなる、という経験を持った人も少なくないだろう。このように、経験や年齢と共に味覚の好みが変わることは、英語圏でも「Acquired Taste」と呼ばれ、世界共通の認識であるといえる。

上記のように、味覚の好み、すなわち味覚情動価値の決定づけには、生得的および後天的制御があり、その理解は、豊かな食文化を背景とした伝統や食育の理解にも繋がると考えられる。にもかかわらず、味覚情動制御における神経回路機構、およびその生得的、後天的修飾機構には未だ不明な点が多い。そこで、本稿では味覚情報の伝達経路を概説し、それらの神経回路におけるシナプス伝達および可塑性制御についての知見を紹介する。

Neuronal circuits in the mammalian gustatory system

Ayako M. Watabe : Institute of Clinical Medicine and Research Jikei University School of Medicine, 163-1 Kashiwashita, Kashiwa City, Chiba 277-8567, Japan ; Tel : 04-7164-1111 (内線 : 6604) ; Fax : 04-7166-8638 ; E-mail : awatabe@jikei.ac.jp

渡部 文子

味覚情報の神経経路：

味覚情報が求心性神経を介して中枢へと伝えられる過程は、まず末梢の味蕾にある味細胞上の化学受容体刺激から始まる¹⁻³。味受容体細胞の活動は、鼓索神経、舌咽神経、大錘体神経を介して味信号として伝わり、三叉神経からの感覚信号と共に、味覚情報として脳幹の孤束核 (NTS; nucleus tractus solitarius) において二次ニューロンとシナプスを形成する (図 1)。孤束核からは腕傍核 (PB; parabrachial nucleus) を経て、視床味覚野 (VPMpc; parvocellular division of the ventroposterior medial nucleus of the thalamus) を介して大脳皮質一次味覚野 (GC; gustatory cortex) へと投射する。さらに、腕傍核からは扁桃体 (amygdala)、分界条床核 (BNST; bed nucleus of the stria terminalis)、腹側前頭葉 (PF; prefrontal cortex)、視床下部外側野 (LH; lateral hypothalamus) な

どにも投射し、また多くは双方向の繊維連絡を持つ。一次味覚野からは、体性感覚野や眼窩前頭野 (OFC; orbitofrontal cortex)、前帯状皮質 (ACC; anterior cingulate cortex) などにも投射する。これらの皮質領域や扁桃体、分界条床核など皮質下領域はまた、腹側被蓋野 (VTA; ventral tegmental area) や側座核 (NAc; nucleus accumbens) など報酬系の神経核にも直接、間接の投射を持ち、抑制性ニューロンやドーパミンなどの神経修飾物質を介した神経修飾にも関与することも知られる。

このように、味覚情報経路はトップダウン経路とボトムアップ経路による制御と統合、さらにはフィードバック、フィードフォワード抑制と相互抑制回路による脱抑制制御なども含んだ、複雑な神経回路ネットワークの中で処理され、この過程のどこかで味覚情動も担うことになる (図 1)。

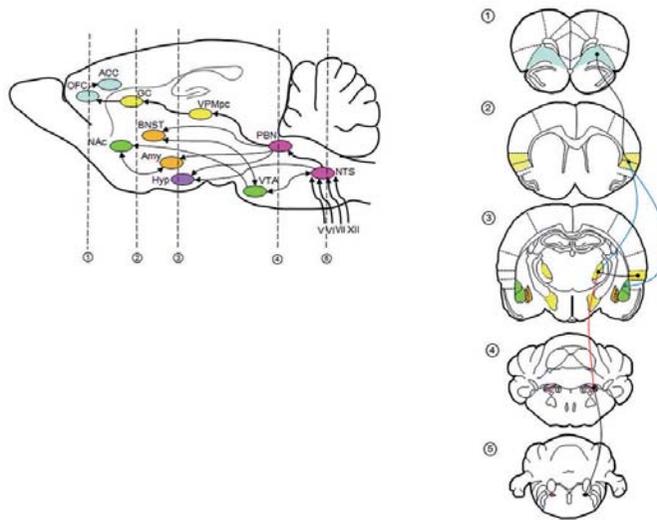


図 1 味覚情報の神経回路

マウス脳内の模式図。舌から孤束核に入った味覚情報は、他の感覚情報と同様に、視床-皮質経路を介して一次・高次味覚野へと投射する。一方で、この経路とは並列に、不安や防御行動を司る皮質下神経領域や、それを抑制する領域、さらには報酬系を司る領域とも、一方向あるいは双方向の投射を持つことが見て取れる。これらの神経回路は、興奮性ニューロン、抑制性ニューロン、カテコールアミンなどの神経修飾物質を持つニューロンなど多種多様な細胞群から構成され、ニューロペプチドの修飾も受ける複雑なニューロネットワークを形成している。孤束核 (NTS; nucleus tractus solitarius)、腕傍核 (PB; parabrachial nucleus)、視床味覚野 (VPMpc; parvocellular division of the ventroposterior medial nucleus of the thalamus)、大脳皮質一次味覚野 (GC; gustatory cortex)、扁桃体 (amygdala)、分界条床核 (BNST; bed nucleus of the stria terminalis)、腹側前頭葉 (PF; prefrontal cortex)、視床下部外側野 (LH; lateral hypothalamus)、眼窩前頭野 (OFC; orbitofrontal cortex)、前帯状皮質 (ACC; anterior cingulate cortex)、腹側被蓋野 (VTA; ventral tegmental area)、側座核 (NAc; nucleus accumbens)。

味覚による快・不快情動の制御機構

味覚情報のコーディング：

味細胞は、多様な電位依存性チャネルとGタンパク質共役型受容体(GPCR)を発現し、舌上皮膜側と基底膜側ではその細胞内局在も異なるパターンを示す、極性をもつ細胞である^{1,3}。5つの基本味のうち、苦味はT2R受容体群に、甘味はT1R2,T1R3受容体、うま味はT1R1,T1R3によって感知されると考えられている。また、その下流因子としてPLC β 2とTRPチャネル(TRPM5)も必須の役割を担う。一般に、味細胞は固有の受容体を発現し、それぞれ異なる味覚神経群に支配されることで、味質固有の情報を担うと考えられている^{3,4}。このような味覚情報のコーディングが、中枢においても味質固有の経路を保つのか、あるいは複数の細胞集団(アンサンブル)によって味質情報が担われるのかについては、中継核、一次・高次味覚野によっても異なり議論が分かれる。一方で、味細胞にはレプチン受容体やCB1受容体が発現し、たとえば甘味刺激に対する鼓索神経活動は、レプチンによって抑制され、カナビノイドによって亢進することなども報告されている^{5,6}。さらには、ニューロペプチドY、コレシストキニン(CCK)、ガラニンといった摂食行動に関与する様々な分子群も、末梢および中枢の各神経核において、味覚刺激に対する応答性や選択性を修飾することが知られる。すなわち、味覚情報は、末梢では味質固有の受容体による特定の味細胞によって厳密にコーディングされる一方で、動物の空腹状態や摂食行動など、内的・外的環境状態によって、その応答性や選択性は修飾されうること示唆する。

味覚情動の制御機構：

では、味覚情報のコーディングは、内的・外的環境などにより、どのような修飾を受けるのだろうか？甘味やうま味は報酬信号として嗜好性を惹起するが、その正の情動価値も、経験依存的に修飾されることが知られている。たとえば、牡蠣にあたるなどして、食べた後に腹痛や嘔吐などの不快感を経験すると、大好きだった食べ物に対して嫌悪感を抱く。これは味覚嫌悪学習という、ある種の条件付け連合学習である^{7,8}。実験的には、動物にショ糖液などを飲んだ直後に、腹腔内に塩化リチウムを投与することで、内臓不快感を誘導する。すると、ショ糖液が条件刺激、内臓不快感が無条件刺激として連合学習

が成立し、本来は好む味刺激であっても動物はショ糖液を忌避するようになるというものである。味覚嫌悪学習の神経機構については古くから研究が進められ、味覚情報の神経核・神経経路の関与が詳細に調べられてきた。

興味深いことに、図1に示した味覚情報に関する神経核はまた、温・痛覚や触覚といった異なるモダリティの感覚、および摂食行動や報酬系など、実に多様な感覚や高次機能の制御に関与することが知られている。さらにこれらの神経核は、高い可塑性を有する。可塑性とは、脳の本質である「外界からの情報に適応して神経機能を調節する」能力に直結する。神経細胞同士は、シナプスと呼ばれる構造を介してネットワークを形成しており、シナプス前終末から放出される神経伝達物質と、シナプス後部における受容体によってコミュニケーションをとっている。このシナプス伝達の効率は、必ずしも一定に固定されたものではなく、活動依存的に変化する、すなわち可塑性を有する。長期増強(LTP; long-term potentiation)や長期抑圧(LTD; long-term depression)といったシナプス可塑性は、記憶・学習などの高次脳機能を細胞レベルで解き明かすためのモデル系として、活発に研究がなされてきた⁹⁻¹¹。味覚嫌悪学習に伴い、扁桃体基底外側核(BLA; basolateral amygdala)からGCへの経路にLTPが誘導されること¹²、GCのLTDが味覚嫌悪学習の消去に必須なことが報告され¹³、GCでの可塑性と味覚嫌悪学習の相関関係が示唆された。さらに、味覚学習後にGCにおける感覚地図が可塑的に変化することも報告された¹⁴。これらの結果は、味覚嫌悪学習に伴い、味覚情報のコーディングも可塑的に制御されることを示すものである。一方、情動依存的な連合学習である恐怖条件付けに伴って、扁桃体の外側核でシナプス増強が誘導されることが以前から知られていたが^{15,16}、近年、扁桃体中心核においてもBLAおよびPBからの入力が入力がシナプス増強を示し¹⁷、PBが恐怖記憶形成に必須の役割を担うこと¹⁸も見出された。また、慢性疼痛モデルにおける扁桃体、CG、ACCでの可塑性や、薬物依存モデルにおけるBNSTでの可塑性など、疾患における可塑性制御破綻^{19,20}も報告されている。このような可塑性が、味覚情動修飾へどのように関与するのことは未だ不明であるが、相関関係から一歩踏み込んだ、味覚嫌悪や味覚嗜好を因

渡部 文子

果的に制御しうるかの検討なども含めて、今後の発展が期待される。

おわりに：

以上、味覚に対する嗜好性や嫌悪感は、生物学的価値として生得的な神経回路を持つ一方で、後天的な修飾も受けることを概説した。味覚の正・負の報酬価値を担う神経回路は、末梢では味覚の化学物質と受容体という厳密な選択性を持つが、その情報処理に関する脳内メカニズムは、未だ不明な点が多く、今後のさらなる発展が期待される。味覚情動は、嗅覚や温・痛覚、触覚や視覚情報とも、様々な階層において相互作用を持つ。これらの研究は、将来的には味と香りや食感などの「相乗効果」のメカニズムとその応用、さらには気分障害に伴う快情動不全(アンヘドニア)の治療など、広く食品科学や医療への応用などへの発展も期待できる。

謝 辞：

第22回うま味研究助成、公開シンポジウム「うま味と脳：うま味が脳を育てる」において講演の機会を賜りましたうま味研究会の西条寿夫先生、西村敏英先生、宮本武典先生、ならびに事務局の方々に御礼申し上げます。また、本講演を日本味と匂学会誌に御推薦頂きました奥谷文乃先生ならびに学会事務局のみなさまに感謝いたします。

参考文献：

- 1 Carleton, A., Accolla, R. & Simon, S. A. Coding in the mammalian gustatory system. *Trends in Neurosciences* 33, 326-334, (2010).
- 2 宮本武典 味覚情報受容のメカニズム, 比較生理生化学 21(1), 2-21, (2004).
- 3 Yarmolinsky, D. A., Zuker, C. S. & Ryba, N. J. P. Common Sense about Taste: From Mammals to Insects. *Cell* 139, 234-244, (2009).
- 4 Barretto, R. P. J. *et al.* The neural representation of taste quality at the periphery. *Nature* 517, 373-376, (2014).
- 5 Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K., Miura, H. & Ninomiya, Y. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, (2000).

- 6 Yoshida, R. *et al.* Endocannabinoids selectively enhance sweet taste. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 935-939, (2010).
- 7 Garcia, J., Kimeldorf, D. J. & Koelling, R. A. Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science* 122, 157-158 (1955).
- 8 Fanselow, M. S. & Wassum, K. M. The Origins and Organization of Vertebrate Pavlovian Conditioning. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8, cshperspect. (2015).
- 9 Nicoll, R. A. A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron* 93, 281-290, (2017).
- 10 Malenka, R. C. The long-term potential of LTP. *Nat Rev Neurosci* 4, 923-926, (2003).
- 11 Abraham, W. C. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 9, 387, (2008).
- 12 Jones, M. W., French, P. J., Bliss, T. V. & Rosenblum, K. Molecular mechanisms of long-term potentiation in the insular cortex in vivo. *J Neurosci* 19, RC36 (1999).
- 13 Li, W. G. *et al.* ASIC1a regulates insular long-term depression and is required for the extinction of conditioned taste aversion. *Nat Commun* 7, (2016).
- 14 Accolla, R. & Carleton, A. Internal body state influences topographical plasticity of sensory representations in the rat gustatory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 4010-4015, (2008).
- 15 LeDoux, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23, 155-184, (2000).
- 16 Johansen, J. P., Cain, C. K., Ostroff, L. E. & LeDoux, J. E. Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 147, 509-524, (2011).
- 17 Watabe, A. M. *et al.* Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice. *Mol Brain* 6, 11, (2013).
- 18 Sato, M. *et al.* The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice. *Mol Brain* 8, 22, (2015).
- 19 Zhuo, M. A synaptic model for pain: long-term potentiation in the anterior cingulate cortex. *Mol*

味覚による快・不快情動の制御機構

Cells 23, 259-271, (2007).

to pain transmission and chronic pain. *Neuropharma-*

20 Zhuo, M. Ionotropic glutamate receptors contribute

cology 112, 228-234, (2017).

<著者紹介>

渡部 文子 (わたべ あやこ)

- 1988年 東京大学農学部農芸化学科栄養化学研究室 卒業
- 1988年 ヤクルト中央研究所 研究員
- 1996年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 医学部生理学科
修士・博士課程修了 博士 (医学) 号取得
- 1996年 UCLA 医学部神経科学科 ポストドクトラルフェロー
- 2001年 東京大学医科学研究所神経ネットワーク分野 助教
- 2009年 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター神経生理学研究室 講師
- 2013年 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター神経科学研究部 准教授
- 2017年 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所 教授

