

総説特集 おいしさと健康 - 7

おいしさと生体反応*

—脳内物質の役割—

山本 隆**・山本 千珠子**・安藤 千穂**・今岡 寛之**

(大阪大学大学院人間科学研究科行動生態学講座行動生理学分野)

おいしいものをおいしく味わって食べる場面を想像してみよう。最初の一口からほんの数秒もすれば、目の輝きとともに多様なおいしさの生体反応が次々と生じる。そして、至福感を味わい、満足感とともに食事は終了する。食後しばらくしてゆったりすると眠気が出るかも知れないが、食事時の覚醒レベルは上昇している。生体反応は、脳内の生理活性物質が全身性に循環し標的器官に作用して生じる場合と、神経情報を介する場合がある。神経情報も脳内物質の修飾作用を受ける。おいしいとき生じる生体反応の背後にある脳内物質と神経系の作用メカニズムを探ることが本研究の目的である。

キーワード：脳内報酬系、脳内物質、摂食促進物質、免疫能、ストレス

1. おいしいときの反応

テレビの食べ物紀行番組を観ていたところ、着飾った女性タレントが世界の宮廷料理を食する場面がいくつも写し出されてきた。面白いことに、おいしく味わうときには顔面表情、しぐさ、発言などに共通するものがあることに気づいた。最初の一口をゆっくり口に含み、咀嚼を始めれば数秒後には、まず目を輝かせ、うなずき、にっこりほほ笑みを浮かべ、さらには、目を細めたり、閉じたり、やおら「おいしい」「しあわせ」といったことばを発するといった具合である。覚醒したり、鎮静化したり、喜んだり、うっとりしたりと多様な生体反応が生じていることが推察できる。

食物は複雑な物理的、化学的性状を備えていて、口にしたときは食感としてのテクスチャー、温度感覚、嗅覚、そして味覚などの感覚が生じる。それらの感覚情報の分析の結果、快と判断されればおいしいと感じて、主として副交感神経優位の活動状態となり摂食行動が誘発される。逆に不快と判断されれば、まずいと感じて嫌悪感、イライラ感、つまり交感神経緊張状態になる。おいしさまずさの生体反応のいくつかは、このような自律神経系の活動の結

果として生じるのである。自律神経の活動状態は、血圧、心拍数、発汗量、指尖脈波などの生理指標をもとに判断することができる。

2. 感覚、情動、感性

たとえば、雨上がりの青空にくっきり浮かぶ虹を見たときを考えてみよう。青い空、弧を描く虹の色どりなどは視覚情報としての「感覚認知」であり、それを見てきれいだなと思えば、それは「感情」である。そして、思わず「わぁきれい」と目を輝かせながら叫んだり、カメラを取り出して写真を撮ろうとすることは「行動発現」である。行動発現には、身体行動として客観的にわかる体の運動と心拍数、血圧、呼吸、発汗などの自律神経（交感神経、副交感神経）の活動がある。「感情」と「行動発現」を合わせて「情動」という。情動は大きく快情動と不快情動に分けられる。

以上の用語とともに「感性」ということばが近年よく使われる。山本¹⁾は、感性は感覚に行動発現が伴ったものと解釈している。つまり、感性とは、感覚認知と感情そして行動発現の総和である。「感性

*Received June 9, 2003; Revised Jun 19, 2003; Accepted June 19, 2003

Reactions to palatability: Roles of bioactive substances in the brain.

**Takashi Yamamoto, Chizuko Yamamoto, Chiho Ando and Hiroyuki Imaoka: Behavioral Physiology, Graduate School of Human Sciences, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan; yamamoto@hus.osaka-u.ac.jp, Fax +81-6-6879-8050

を磨く」という表現をすることがあるが、このことは知・情・意のすべての機能、つまり人間性そのものを向上させることにつながることを意味する。

フランスの美食家ブリア・サヴァラン²⁾は「君はどんなものを食べているか言ってみたまえ。君がどんな人であるかを言いあててみせよう。」と述べているが、おいしいときの振る舞いがその人の感性の表現と解釈すれば「君はおいしいものを食べたときどんな振る舞いをするのか見せてみたまえ。君の人間性を言いあててみせよう。」ということになる。

3. 脳内報酬系

食べ物を口に入れたときのおいしさは、それを飲み込んだあとも持続する。食事を終えてもおいしさの余韻は残り、満ち足りた幸せな気分となる。これらの気分は、神経回路網をインパルスが流れただけでなく、その持続性は脳内神経活性物質の作用によるものと考えざるを得ない。

食べ物に対するおいしさ、まずさの実感から摂取行動に至る過程において現在いくつかの脳内物質が知られている。おいしさを実感させる物質としてベンゾジアゼピン誘導体、麻薬様物質としての β -エンドルフィン、まずさに係わる物質として diazepam binding inhibitor などが示唆されている。これらの詳細については他の総説^{3,4)}を参照されたい。

おいしいと実感したあとは、そのおいしさをさらに期待してより多く摂取しようという前向きの姿勢になる。このとき働く脳内経路を報酬系 (reward system) という。図1はラットの脳における報酬系を模式的に示したものである。中脳腹側被蓋野からはドーパミン (DA) 含有線維が大脳辺縁系や大脳皮質に広汎に投射する。ドーパミンは摂食行動、とくに飲食物の報酬性に関係する物質であることも示唆されてきた。

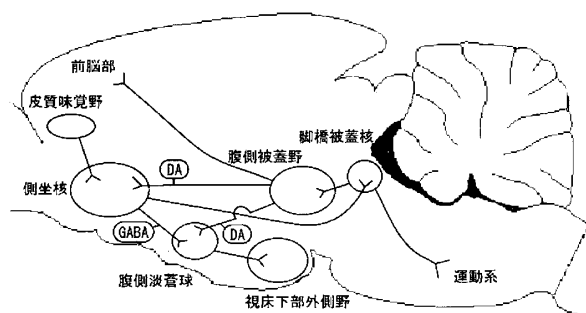


図1 ラット脳における脳内報酬系。

報酬系とは、歴史的には電気刺激によって快感 (報酬) がもたらされると考えられる脳部位に対して命名されたものである。報酬系は腹側被蓋野を起点とし、視床下部外側野を通る内側前脳束を中心とする領域であることがわかっているが、より具体的には、図1に示すように、側坐核、腹側淡蒼球から視床下部外側野に至る経路も含む。中脳腹側被蓋野は、脚橋被蓋核からも入力を受け、前頭部へも広く出力する。側坐核へは、大脳皮質味覚野の存在する島皮質からも入力を受ける。これらの報酬系がもたらす快情動は、摂食・飲水行動、性行動などの動機づけ行動に不可欠であると考えられている。

報酬系の機能の一端を明らかにする目的で、側坐核から腹側淡蒼球に作用する抑制性神経伝達物質である GABA (gamma-aminobutyric acid) の働きを調べた。すなわち、ラットの腹側淡蒼球に GABA 関連薬物を局所的に投与することにより、味溶液摂取行動に与える影響を検討した。

実験の結果、図2に示すように、腹側淡蒼球に抑制的に働く GABA 作動性神経の投射を拮抗薬ビキュキュリン (200 ng bicuculline) で遮断することによって腹側淡蒼球の活性を上昇させると、水の摂取量に変化はなかったが、サッカリン溶液の摂取量が有意に増加した。逆に GABA の作動薬ムシモール (200 ng muscimol) を投与し、腹側淡蒼球の活性を低下

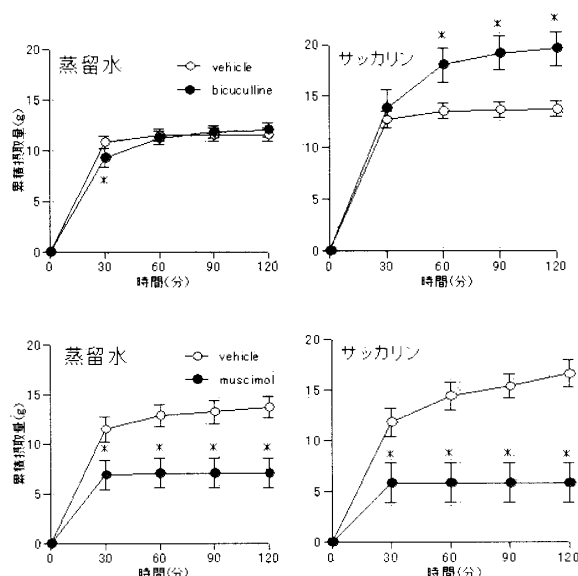


図2 ラットの腹側淡蒼球に GABA 拮抗薬 (ビキュキュリン)、GABA 作動薬 (ムシモール) を投与したときの溶液摂取量。横軸は投与直後からの時間、縦軸は累積摂取量を示す。平均値±SE。(HSD検定, * $P < 0.05$)

させると、水とサッカリンの摂取量が減少した。この結果から、腹側淡蒼球が味溶液摂取行動に関連すること、その行動の調節には GABA が重要であることがわかった。

ビキュキュリンの局所投与でサッカリンの摂取量が増えたのは、GABA の抑制がはずれたことによるものと考えられる。このことは、好ましい溶液を飲んでいても、腹側淡蒼球には抑制がかかっている可能性を示唆している。すなわち、溶液摂取行動は、興奮性神経と抑制性神経の入力のバランスによって調節されていることを示すものである。抑制性の入力側核からの GABA 作動性神経が、興奮性の入力側核は腹側被蓋野からのドーパミン作動性神経が働いていると考えられる。腹側淡蒼球の活動状態は摂食中枢である視床下部外側野に送られるので、最終的には視床下部外側野の活動性が影響を受け、摂取量が調節されるのである。

4. 摂食促進物質

おいしさのしくみを考えるには連動する摂食促進作用を無視するわけにはいかない。すなわち、おいしいものなら食が進み、大好物なら満腹でも食べることができる。

摂食促進物質の1つで、視床下部外側野のニューロンが分泌するオレキシンは甘くて好ましい溶液をより多く摂取させる脳内物質の1つの候補であると考えられる。オレキシンにより摂食、飲水が亢進するということは、消化管活動の亢進が付随している可能性がある。事実、オレキシンを麻酔下ラットの側脳室内に投与すると、数分の潜時で、胃の近心側での「受け入れ弛緩」、遠心側での律動的収縮が観察される⁵⁾。おいしいものを口にした時は、視床下部外側野に味覚情報が送られ、オレキシンが遊離し、覚醒作用とともに摂食行動が誘発され、消化管も活発に活動して積極的に食が進むのである。

我々は、このことを直接確かめるため、ラットに異なる味の食物を一定量摂取させ、150 分後の胃内食物残留量を測定した。食物としては、ラット用の粉末飼料1に液体を1の割合で混合した総量 8 g の練りエサとした。液体としては、蒸留水、塩酸キニーネ (10 mM)、サッカリン (100 mM) を用いた。ラットには前もって 8 g の練りエサを 30 分以内で食べ切るようにトレーニングを行った。実験日には、20 時間絶食したラットに3種類の練りエサのいずれかを与え、150 分後にネンブタール麻酔 (100 mg/kg)

下で、胃を摘出した。胃内容物は水分を蒸発させ、乾燥重量として計量した。その結果、図3に示すように、蒸留水で作成したコントロールのエサに比べて、甘いサッカリンのエサの残留量は有意に少なく、苦いキニーネのエサの残留量は有意に多いことがわかった。すなわち、甘いエサを摂取すると胃が活発に動いて小腸への排出量が促進されることが示唆された。

このようなサッカリンとキニーネの相違が味覚効果によるのか否かを調べるため、エサを直接胃に投与する実験を行った。エサは、液体：粉末飼料=4：7のゲル状に作成した。各群のラットをジエチルエーテル吸入で麻酔し、ポリエチレンチューブを介し、3種のゲル状エサのいずれかを胃内に直接投与した。その結果、図3に示すように、3種の飼料間で胃内残存量に差は認められなかった。このことは、胃粘膜に対するサッカリンとキニーネの刺激効果は無視しうるものであることを示している。すなわち、味覚情報を介して、甘くておいしい食物は胃を活発に働かせるが、苦くてまずい食べ物には胃の活動を抑えることが示唆された。

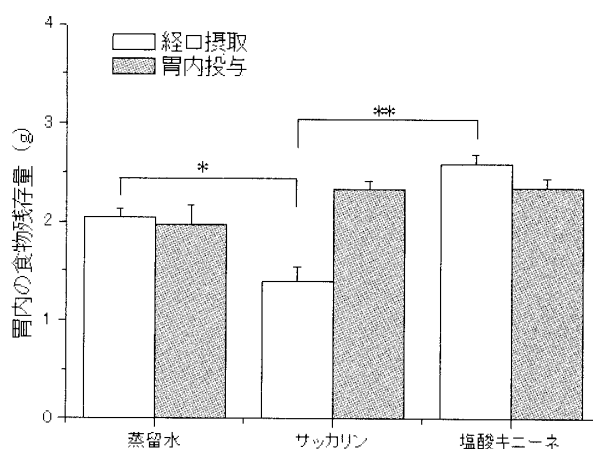


図3 3種の飼料をラットに与えた150分後の胃内残存量。3種の飼料は、粉末飼料を蒸留水、100 mM サッカリン、あるいは10 mM 塩酸キニーネにて混合して作成した。白抜き棒：経口摂取、黒塗り棒：胃内投与。平均値±SE。(Scheffe検定、* P<0.05, ** P<0.01)

ところで、もう1つの摂食促進物質であるニューロペプチド Y (NPY) は36個のアミノ酸からなるペプチドホルモンで、視床下部では弓状核の神経細胞体で産出され、室傍核などに放出される。最近、安藤ら⁶⁾は NPY をラットの側脳室に投与し、味溶液

摂取量に及ぼす効果を調べている。図4に示すように、絶水下のラット側脳室にNPYを投与することにより、サッカリンの摂取量は2時間後に有意に増加した。しかし、水の摂取量には変化がなかった。自由給水下のNPY投与実験でも甘味溶液の摂取量を選択的に増加させることがLynchら⁷⁾より報告されている。このようにNPYは絶水下、自由給水下に関係なく甘味溶液のみの摂取量を増加させることから、NPYはおいしさに基づいた溶液摂取量調節に関与している可能性が示唆される。

NPY投与によりおいしい溶液の摂取を増加させるなら、逆に、おいしい溶液を摂取したときにNPYが産出される可能性がある。ラットに水やサッカリンを摂取させたあとで視床下部弓状核を取り出し、NPY産生の為のmRNA (prepro-NPY) の発現量をRT-PCR法を用いて測定した。その結果、図5示すように、溶液を与えない0分に比較して、サッカリン摂取では30分後にprepro-NPY発現量が有意に増加したが、水の摂取ではむしろ90分後と210分後に発現量が有意に減少した。絶食・絶水のため0分ではprepro-NPYの発現量が増大していたものと思われる⁸⁾。30分以降、水摂取群よりもサッカリン摂取群のほうがprepro-NPY発現量は有意に多かった。

NPYに関する以上の結果はオレキシンの場合(古殿ら、未発表)と同じ傾向の結果であり、おいしいときの摂取量増加にはオレキシンとともにNPYも重要な役割を演じていることがわかった。しかし、同じく摂食促進物質として知られているグ

レリン (Ghrelin)、AgRP、ダイノルフィン (Dynorphin) などには、おいしさとの関連性は見出せなかった⁶⁾。

5. ストレスや免疫能に係わる物質

食べたときのおいしさ・まずさ(情動性)が3次機能を持つとしたら、おいしいとき体の機能は向上し、まずいときは逆に体調が悪くなる方に向かうと推察される。我々は、その指標として、体の免疫能とストレス状態を表すインターロイキン2と副腎皮質から分泌されるストレスホルモンとも称されるコルチコステロンの活性を測定している。

20時間絶食下のラットに3種の練りエサ(蒸留水、100mMサッカリン溶液、10mM塩酸キニーネのいずれかで同重量の粉末エサを練ったもの)のいずれかを与え、右心房より採血した。ラットは、エサの呈示30分後に採血する群、150分後に採血する群、そして、コントロールとしてエサを呈示する前の群に分けた。ELISA法にて血清コルチコステロン値を定量した。その結果は、図6に示すように、呈示30分後にキニーネ混入の飼料摂取によりコルチコステロン値は大きく上昇し、逆に、蒸留水で作成したコントロールの飼料摂取で低下した。両者の間には有意の差が認められた。サッカリンの味の飼料では呈示前のコルチコステロン値と差が認められなかった。呈示150分後には、コルチコステロン値は呈示前のレベルに戻った。

コルチコステロンはストレスにより分泌されることが知られているので、以上の結果は苦くてまずい

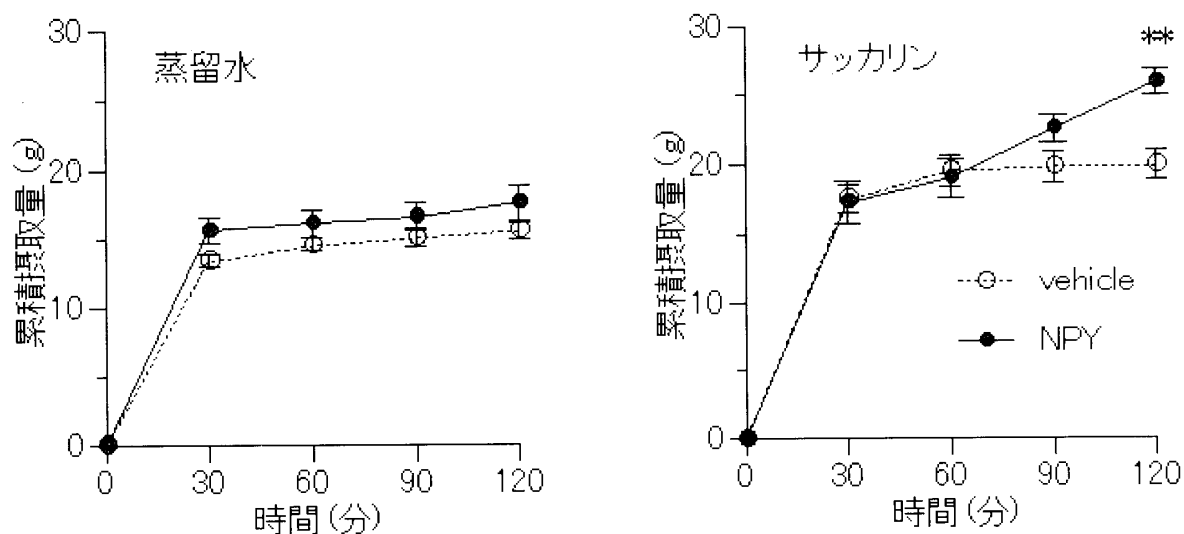


図4 ラットの側脳室にニューロペプチドYを投与したときの蒸留水と5mMサッカリンに対する摂取量⁹⁾。横軸は投与直後からの時間、縦軸は累積摂取量を示す。平均値±SE。(HSD検定, ** P<0.01)

おいしさと生体反応

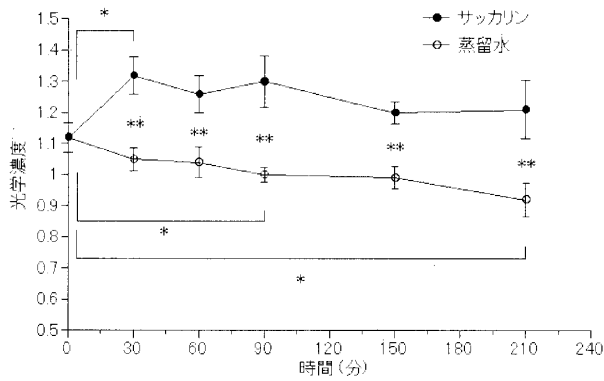


図5 ラットが蒸留水あるいは5 mM サッカリンを摂取したあとの prepro-NPY 発現量。平均値±SE。(0 分値との経時変化に対して t-検定, * P<0.05, サッカリン群と蒸留水群との比較に対して LSD 検定, ** P<0.01)

食べ物を摂取するときはストレス状態になっていることを示唆している。普段食べ慣れている味の食べ物にはストレス解消の状態になることも示されたが、甘くておいしいはずのサッカリンで味付けをした飼料に対してコルチコステロン値が低下しなかった理由は不明であり、今後の実験で明らかにする予定である。

3種の飼料を摂取させたときの血清インターロイキン値については現在分析中のためまだ最終的な結果を示すことができない。

6. おわりに

味細胞膜には化学物質を分子構造的特徴の観点から結合させる受容体は有するが、おいしさ・まずさを専用に受け取る受容体は存在しない。その一方で、5基本味の1つである甘味は濃度によらず基本的にすべての人に快感を呈することを考えれば、甘味物質が結合する受容体を持つ味細胞の活動を伝える神経線維には快(おいしさ)の神経情報を含んでいると考えざるをえない。しかし、その情報というのは、味覚神経を伝える神経インパルスの発火パターンを分析しても理解できるものではない。

甘味情報を専用に伝える神経(sucrose-best fibers)は脳幹部から大脳皮質にわたる味覚中枢内の甘味情報専用ニューロン(sucrose-best neurons)を興奮させる。脳幹部におけるこれらのニューロン情報は、大脳皮質味覚野に送られて甘いという感覚を生じさせるが、それと同時に、前脳部の種々の領域に並列的に

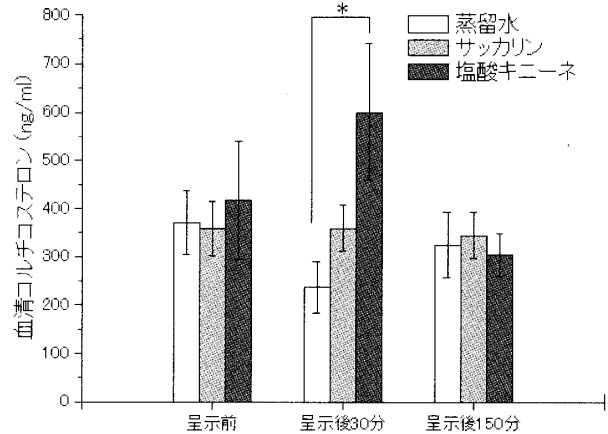


図6 3種の飼料をラットに呈示し摂取させたときの血清コルチコステロン値。コントロールとして呈示前の値も示す。3種の飼料は図3の説明文中と同じ。平均値±SE。(Scheffe 検定, * P<0.05)

送られる。扁桃体に送られて過去の記憶とも照合されて快と判断される。視床下部の外側野に送られて、副交感神経の活動を引き起こすと同時に、摂取行動も促進する。視床下部の弓状核へ送られるとNPYやβ-エンドルフィンを放出する。側坐核へ送られると報酬系を駆動し、ドーパミンを放出する。これら大脳皮質味覚野以外へ送られた情報はすべておいしいという快情動に関係する。免疫機能亢進に関与する脳部位も活動し、逆にストレスホルモンの分泌を抑制する。

おいしさの実感は、脳のある特定の部位の活性化により生じるものではなく、このように脳全体が同時に活動すること自体の中に存在するのかもしれない。そして、そのとき体は生き生きと精気がみなぎるのである。

謝辞

本文で紹介した本研究室で得られた成績は、科研費(基盤研究(B) No.14370593)、三島海雲記念財団、ソルト・サイエンス研究財団(No.0244)、安藤スポーツ・食文化振興財団からの援助によりました。脳内報酬系の研究は志村 剛助教授の協力を、また事務的には藤本和美さんのサポートを得ましたので感謝致します。

文献

- 1) 山本 隆: おいしさの感性とその測定. 食品加工技術 22, 24-29 (2002)

- 2) ブリア・サヴァラン：美味礼賛（関根秀雄 訳）
白水社，東京，pp.21 (1984)
- 3) 山本 隆：おいしさを認知する中枢メカニズム.
日本味と匂学会誌 9, 169-176 (2002)
- 4) Yamamoto T, Nagai T, Shimura T and Yasoshima
Y：Roles of chemical mediators in the taste system.
Jpn. J. Pharmacol. 76, 325-348 (1998)
- 5) Kobashi M, Furudono Y, Matsuo R and Yamamoto
T：Central orexin facilitates gastric relaxation and
contractility in rats. *Neurosci. Lett.* 332, 171-174
(2002)
- 6) 安藤千穂，古殿雄一，山本 隆：摂食促進物質
の側脳室内投与が味溶液摂取量に及ぼす影響.
日本味と匂学会誌 9, 691-694 (2002)
- 7) Lynch WC, Grace M, Billington CJ and Levine AS：
Effects of neuropeptide Y on ingestion of flavored
solutions in nondeprived rats. *Physiol. Behav.* 54,
877-880 (1993)
- 8) Brady LS, Smith MA, Gold PW and Herkenham M：
Altered expression of hypothalamic neuropeptide
mRNAs in food-restricted and food-deprived rats.
Neuroendocrinology 52, 441-447 (1990)

<著者紹介>

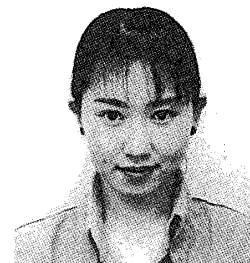
山本 隆（やまもと たかし）氏略歴

1968年 3月 大阪大学歯学部卒業
 1972年 3月 大阪大学大学院歯学研究科博士課程修了
 1972年 4月 大阪大学歯学部助手
 1977年 7月 大阪大学歯学部講師
 1986年 1月 大阪大学歯学部助教授
 1991年 4月 大阪大学人間科学部教授
 2000年 4月 大阪大学大学院人間科学研究科行動生態学講座行動生理学分野教授



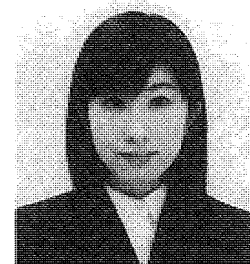
山本 千珠子（やまもと ちずこ）氏略歴

1999年 3月 徳島大学医学部栄養学科卒業
 2001年 3月 大阪大学大学院人間科学研究科博士前期課程修了
 2003年 4月 大阪大学大学院人間科学研究科博士後期課程在学中



安藤 千穂（あんどう ちほ）氏略歴

2002年 3月 奈良女子大学理学部生物科学科卒業
 2003年 4月 大阪大学大学院人間科学研究科博士前期過程在学中



今岡 寛之（いまおか ひろゆき）氏略歴

2003年 3月 大阪大学人間科学部人間科学科卒業
 2003年 4月 大阪大学大学院人間科学研究科在学中

