

## 総説特集：おいしさのシグナルと肥満（ダイエット）の科学 - 2

おいしいとなぜ食べすぎてしまうのか？  
— 脳内報酬系の働き —\*

山本 隆\*\*

(大阪大学大学院人間科学研究科行動生理学研究分野)

おいしいと思うことはもっと食べたいという摂食欲の原動力で、摂食を促すアクセル役である。一方、満腹感は摂食行動に対するブレーキである。おいしさが強い程アクセルの作用は強くなり、ブレーキはその勢いを抑えきれないようである。脳内のアクセルペダルとしての報酬系と視床下部の働きを考察する。

キーワード：おいしさ、報酬系、ドーパミン、GABA、視床下部

## はじめに

おいしいものはエネルギーのもとになる糖分（甘味）や蛋白質のもとになるアミノ酸（うま味）、あるいは神経活動のもとになる食塩（塩味）など常に体が必要とするものである。このような、生きて活動をするために必要なものを摂取したときのおいしさ発現は、長い進化の過程で遺伝子に組み込まれた生得的なものである。これらの物質を含め体が必要とするものは、欠乏状態にあるときは特においしく感じる。そしてふつうは欠乏状態が解消されればおいしさは減弱するのであるが、体が溜め込むことのできる生得的においしいものは充足状態でもおいしい。すなわち、甘いものは常においしい傾向にあるが、保存のきかないナトリウムイオンなどは充足状態にあればおいしさの程度はそれ程強力なものではない。過去の経験によりおいしいと学習したのも甘いもの同様常においしい。とくにやみつきのなつたものは手放せない。

おいしさとは、飲食物摂取に伴う快感である。体は主として副交感神経の緊張状態になり、にこやかな表情とともに、活発な咀嚼運動や摂取のための行動が誘発される。このようなおいしさに基づく生体

反応（快の情動）は、おいしさの実感を反映したものであり、同時に、積極的に取り込もうとする行為を反映したものである。

## 1. おいしいとなぜ食べすぎるか？

おいしくても必要な量を摂取し、おいしさが減弱すれば食べすぎることはない。おいしさが摂取のためのアクセルとすれば食べる程にエンジブレーキがかかり、満腹感というブレーキの作用で、停止線前後で摂取がストップするのが正常である。

このアクセルとブレーキの綱引きで停止線の手前で止まるか、はみ出すかが決まる。食べ過ぎが問題となるのはアクセルが強いとき、すなわちおいしさが強烈で食欲中枢が働きすぎることと、ブレーキの利きが悪い、すなわち満腹中枢が十分働かないことに起因する。

## 2. おいしさの実感

ヒトに限らずほとんどの動物にとって甘いものは好まれる。言語的に意志の疎通のできない動物については、摂取量が水より多いことで好ましく感じていると判断する。味覚受容体においしさ受容体と定

\*Received June 1, 2006; Accepted June 7, 2006

Role of the brain reward system in overeating of palatable food.

\*\*Takashi Yamamoto, Division of Behavioral Physiology, Graduate School of Human Sciences, Osaka University 1-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; yamamoto@hus.osaka-u.ac.jp, Fax: +81-6-6879-8050

義するものはないので、甘味受容体が刺激を受け、味細胞が興奮すれば、その活動を伝える神経情報の中においしさ情報が含まれているはずである。

甘味情報は、脳に入ると中継核や最終的な大脳皮質第一次味覚野において局在化して他の味質とは異なった領域に情報を送る (chemotopy という)<sup>1,2)</sup>。その部位からは、大脳皮質第二次味覚野 (眼窩前頭皮質) や扁桃体に甘味情報が送られる。眼窩前頭皮質には甘味刺激に応じる細胞が多いと報告され<sup>3)</sup>、この部分が食嗜好性に関与するという知見<sup>4)</sup>とも一致する。チョコレートを一粒口にして「甘い」と感じるのは第一次味覚野、「おいしい」と思うのは第二次味覚野の細胞活動によるものと考えられる。

扁桃体への味覚情報は、ラットなどでは橋結合腕傍核や視床の味覚野 (後腹側内側核小細胞部) からの入力が多いが、ヒトなどの霊長類では第一次味覚野から入力する。扁桃体へは味覚情報を含め他の感覚種の入力も報告されているが<sup>5,6)</sup>、味覚情報に対する局在的な投射様式は明確ではない。扁桃体は、昔から情動の座といわれ<sup>7)</sup>、喜、怒、哀、楽の発現に関与するとされてきた。情動性の刺激に扁桃体が活動することも示されており<sup>8)</sup>、味覚についても味の質というよりは、快、不快に応じた活動をするとされている<sup>9)</sup>。

我々は、扁桃体は、次に述べる脳内報酬系や食行動の発現に直接関与する視床下部に情報を送るインターフェース (interface) の作用をするものと解釈している<sup>10)</sup> (図 1)。すなわち、味覚路を経由してきた味覚情報に対して、それが生体にとってどのような価値があるのかという評価を下し、行動発現をひきおこす脳部位にその判断結果を送り出すという任務を果たしているのが扁桃体であると考えている。

ラットの体内にベンゾジアゼピン誘導体のミダゾラムやモルヒネを注射し、すぐに溶液や水などを与えると、ショ糖やサッカリンなどの甘味溶液に対して有意にその摂取量が増大する<sup>11)</sup>。このことは、おいしいものの摂取にこのような物質が関与すること、おいしいものをよりおいしいと実感させることに関与することを強く示唆している。ミゾダラムに対応する内因性の脳内物質は特定されていないので、モルヒネに対応するそれとしての  $\beta$ -エンドルフィンに言及したい。 $\beta$ -エンドルフィンがおいしさに関係して体内に放出されることはすでに報告さ

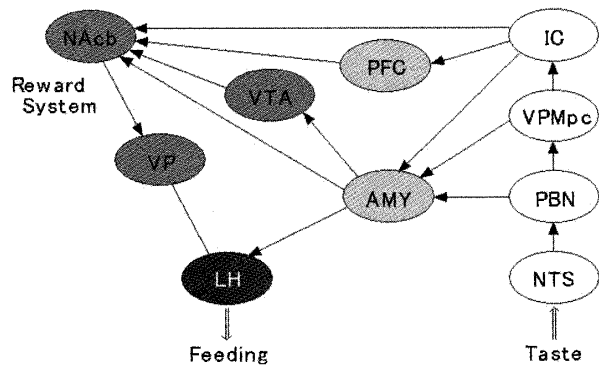


図 1 味覚性入力が報酬系 (reward system) を通り摂食中枢に至るルート (ラット)。  
NTS; 孤束核, PBN; 結合腕傍核, VPMpc; 視床後腹側内側核小細胞部 (視床味覚野) IC; 島皮質 (大脳皮質味覚野), PFC; 前頭前野, AMY; 扁桃体, VTA; 腹側被蓋野, NAc; 側坐核, VP; 腹側淡蒼球, LH; 視床下部外側野 (摂食中枢), (文献 24 より引用)。

れている<sup>12)</sup>。また、 $\beta$ -エンドルフィンのもとになる POMC (プロオピオメラノコルチン) の遺伝子活性が視床下部の弓状核においてサッカリンの刺激で発現することもすでに報告した<sup>13)</sup>。少なくとも  $\beta$ -エンドルフィンの放出がおいしさの実感につながるものと考えられるのである。そして弓状核に情報をもたらし、POMC の発現から  $\beta$ -エンドルフィン産生を促すのは扁桃体からの味覚性入力ではないかと考えられる。しかし残念ながらこのルートの証明は現在なされておらず扁桃体がおいしさの実感をもたらすインターフェースであることを示すためには、今後は是非とも明らかにすべき研究課題である。

### 3. 女性は誘惑に弱い?

男は誘惑するものであり、女は誘惑されるものである、と言うと知的な文章に俗な見識を持ち込んで多くの人から反発を買いそうである。この項で述べたいのは、男性に比べて女性はおいしいものに弱く (アクセルが強く) 自制心なく食べすぎてしまうか? ということである。ラットのオス・メスで味の嗜好性を調べると確かに差が認められ、メスの方が摂取量が多い<sup>14)</sup>。味覚神経の応答に性差が認められない<sup>14)</sup> ことから中枢での差であると考えられる。最近我々の行った研究では、図 2A に示すように、ショ糖溶液の摂取量はオスラットにくらべてメスラットの方が多量。両群ラットの脳室内にモルヒネを注入

## おいしいとなぜ食べすぎてしまうのか？

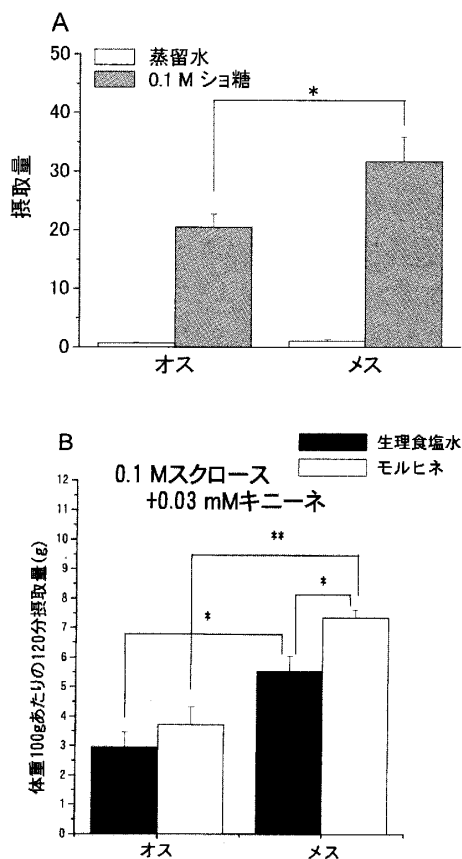


図2 甘味溶液に対する嗜好性の性差 (ラット)。  
 A, 0.1M ショ糖と水に対する1日あたりの摂取量 (\* $P < 0.05$ ) (文献 25 より引用)  
 B, 0.1M ショ糖と 0.03 mM キニーネの混合液に対する2時間あたりの摂取量の比較。コントロール群には脳室内に生理食塩水を注入し、実験群にはモルヒネを注入した (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ) (未発表)。

すると、コントロールとして脳室内に生理食塩水を注入した場合、共に甘味溶液の摂取量を増加させたが、オスに比べメスの方が増加の割合が有意に大きかった (図 2B)。すなわち、オスに比べメスの方がモルヒネ様物質に対する感受性が高いことが示唆された。

#### 4. 脳内報酬系の働き

報酬系が先に述べたアクセルの本態である。扁桃体からの味覚情報は視床下部への入力と並列的 (パラレル) に報酬系に送られ、おいしいと実感すると同時にもっと欲しいという意欲がわくのである。すなわち、結論的に言えば報酬系の働きは、報酬を期待 (予測) して対象物を得ようとする積極的な意欲と実際の行動を発現させることである。

報酬系の基本構造は図 1 に示すように腹側被蓋

野 (VTA) → 側坐核 → 腹側淡着球 (VP) → 視床下部外側野である。報酬系へは大脳皮質前頭前野や扁桃体を含む数多くの部位との入出力があり、その本態は実はきわめて複雑である<sup>15)</sup>。扁桃体での価値判断の結果、摂取すべきとなればその情報は VTA に送られる。VTA は A10 神経ともよばれるドーパミン産生細胞の集合するところで、その主な出力先は側坐核である。ドーパミン線維路を電気刺激すると自己刺激効果が生じるのでこの部位を快感中枢とよび、味についてはおいしさ発現のルートと考えられたこともあったが、現在はおいしさを求めようとする意欲に参与するとされている<sup>16)</sup>。

VTA のニューロン活動を記録しつつ、のどの乾いたラットにブザー音を聞かせて水を与えるトレーニングをするとブザー音だけで活動を示すようになる。ブザー音のあとで水を与えるのをやめると、ブザー音による活動は消失する<sup>17)</sup>。

この電気生理学的実験結果は VTA のニューロンが報酬を期待して活動すること、しかもその活動は学習によって獲得されるものであることを示している。

側坐核からマイクロダイアリス法により、VTA からのドーパミンを測定すると、ラットがショ糖を摂取するとその量が増加する。ところが、ショ糖に嫌悪条件づけ<sup>18)</sup>をしてその摂取を忌避させるとショ糖を口に入れてもドーパミン量は増加しない<sup>19)</sup>。この実験結果は、ふつうならおいしいショ糖を味わったときドーパミンが出てもっと欲しいという意欲が生じるのであるが、ショ糖の味の嗜好性が扁桃体での価値判断により嫌悪性に逆転するので VTA への興奮性入力が消失してドーパミンの放出がなくなり、飲みたいという意欲も出なくなったことを意味している。

側坐核は VTA からのドーパミン入力も受けるが、前頭前野や扁桃体からの入力も受ける。またオピオイド系の入力などもあり複雑な入力様式となっている。

側坐核からの出力路は VP へ向かうが、その主要なルートは抑制性の伝達物質である GABA (gamma-aminobutyric acid) を含んでいる。すなわち側坐核のニューロンの活動で VP ニューロンの活動は抑制されるのである。図 3 に示すように、VP への入力路も複雑で種々の伝達物質を含有する線維が投射する。

側坐核からは GABA 含有線維とともにオピオイド（麻薬様物質）含有線維の投射もある。

味溶液摂取における報酬系の機能の一端を明らかにする目的で、我々は側坐核から VP に作用する GABA の働きを調べた<sup>20)</sup>。実験の結果、図 4A に示すように、VP に抑制的に働く GABA 作動性神経の投射を拮抗薬ピキュキュリンで遮断すると、サッカリン溶液の摂取量が有意に増加した。このとき、水の摂取量には変化がなかった。逆に GABA の作動薬ムシモールを投与し、VP ニューロンの活動性を低下させると、サッカリンの摂取量が減少した（図 4B）。この結果から、VP 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。ピ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、VP には抑制がかかっている可能性を示唆している。ところが興味深いことに、ラットの行動を観察すると、ピキュキュリンの投与ではコントロールと同じようにサッカリンを与えたとき摂取性の行動（口のリズムカルな運動など）が生じ、嫌悪性の行動は認められなかったが（図 4C）、ムシモールを投与したあとのサッカリンに対しては摂取行動は消えて嫌悪性の行動（顎をこすりつけて溶液を口から出そうとする行動など）が顕著に出現することがわかった（図 4D）。このことは、ムシモール投与で好ましいはずのサッカリンを積極的に嫌がるようになったことを意味している。すなわち、報酬系が関与する溶液摂取行動は、興奮性入力（摂取性行動）と抑制性入力（嫌悪性行動）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。

我々はさらに VP に他の薬物を投与したときのサッカリン、キニーネ、水に対する摂取量を検討し

た。その結果、選択的  $\mu$ -opioid 受容体作動薬の DAMGO はサッカリンの摂取量を増加させ、ドーパミン  $D_1$  受容体作動薬の SCH-23390 はサッカリン摂取量を抑制した。しかし、それぞれの薬物はキニーネ、水に対する摂取にはほとんど影響を及ぼさなかった。一方、 $D_2$  受容体作動薬の sulpiride やグルタミン酸受容体作動薬の CNQX はいずれの液体の摂取量にも何ら影響を及ぼさなかった。これらの結果は、VP における GABA、オピオイド、 $D_1$  の各受容体が好ましい味の飲食物摂取の調節に関係することを示唆している。なお、前述のムシモールの効果と異なり、SCH-23390 の場合は、サッカリンに対する摂取性行動が嫌悪性行動に変化することはなかった。

VP の GABA ニューロンの活動が抑えられると、その次に VP からの入力を受ける視床下部外側野（摂食中枢）の活動は促進され、摂食行動は活発になる。すでに報告しているように摂食中枢の細胞からはオレキシンが産生され脳内に広く送られて覚醒作用、摂食亢進作用、消化管機能の促進などが生じる<sup>21, 22)</sup>。

食が進むにつれて血糖値の上昇、インスリンの分泌、そして白色脂肪組織からレプチンが分泌され、これらはすべて視床下部腹内側核（満腹中枢）の活動を高め満腹感というブレーキがかかる。一方で、ヒスタミン<sup>23)</sup>やセロトニン、そして  $\alpha$ -MSH、CART、AgRP などの摂食抑制性ニューロペプチドも分泌されて摂食はストップする。

以上述べた各種脳内物質の逐次的、連鎖的放出により必要量のエネルギー等を補充し終えたところで食行動は停止することになっているのだが、本稿のタイトルにもあるように、おいしいと食べすぎてしまうことは珍しくない。ヒトにとっての食事はクルマにとってのガソリンによく例えられるが、ガソリンは満タンになればそれ以上入らないのに対して、ヒトの場合満腹と思っても入ってしまう。ひとつの理由はヒトの場合、満腹かどうかの判断は胃内の食物容量ではなく脳の満腹中枢が決めるからである。多くの場合、満腹したといっても満タンのガソリンタンクのように胃が物理的に満杯ではない。すなわち満腹中枢を凌駕する程の強い刺激が摂食中枢を興奮させれば、摂食行動が生じて胃の中に食べ物が入りうる。これが別腹であり、その強い刺激とは「お

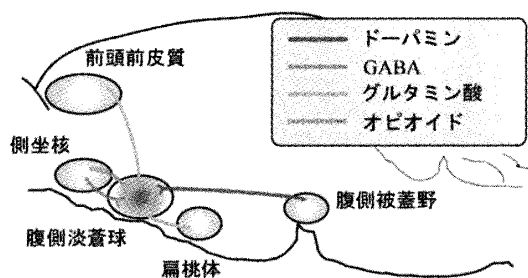


図3 腹側淡蒼球(VP)への入力路(ラット)。

## おいしいとなぜ食べすぎてしまうのか？

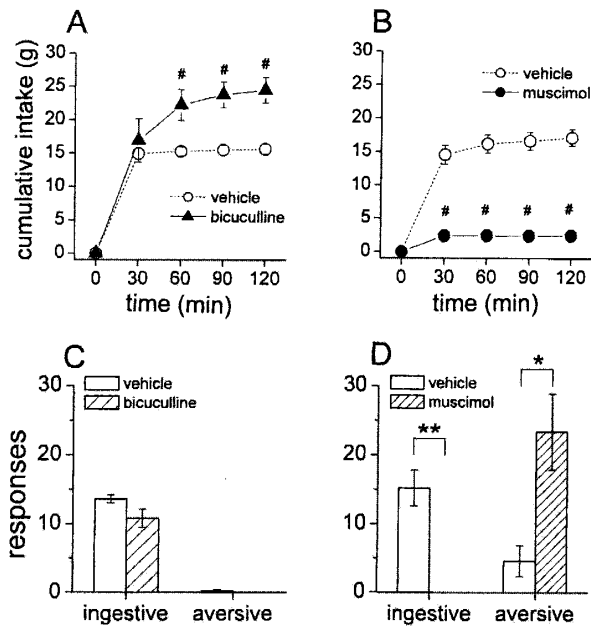


図4 ラットの腹側淡蒼球にビキュキュリン (bicuculline)、ムシモール (muscimol)あるいは溶媒 (vehicle) を注入したときのサッカリン溶液の摂取量 (A, B)と摂取性および嫌悪性の行動発現の頻度 (C, D) (文献 24 より引用)。

いしそう」という視覚情報、「甘い」という味覚である。上述のように VTA からドーパミンが放出され食欲を高め、オレキシンが出て消化管が活発な活動を開始する。

### おわりに

おいしいものを積極的に摂取するのは自然の摂理であり、すでに述べたように脳にはそういう行動をひきおこすしくみが備わっている。食べすぎるのは食べ物がおいしすぎるからである。食品会社はこぞっておいしさを追求し商品として売り出している。β-エンドルフィンをより多く出させるものでありドーパミンをより多く出させるものである。その結果、GP での GABA 放出が抑制されて摂食中枢がより強く働き食べすぎてしまう。満腹中枢はブレーキをかけるのであるが、摂食中枢と満腹中枢の間には相反的拮抗作用があるから、摂食中枢が強く働くときには満腹中枢は抑えられてしまう。

食べすぎを防ぐもう一つのブレーキは脳からの抑制である。強い意志により意図的に摂食をストップさせる働きである。しかし、ヒトは快楽に溺れ、誘惑に弱い。それではキリンやライオンなどの野生動物にはなぜ肥満体がないのだろうか。ヒト以上

に意志が強いとは思えない。満腹中枢のブレーキが強いのだろうか。ヒトと違ってあまりに食のレパートリーが狭いから、単によりおいしい食べ物を知らないという理由で食べすぎがおこらないのだろうと筆者は考えている。「知らぬが仏」ということなのだが、おいしい物の味を知ってしまうと太ったイヌやネコを街中で時折見かけることからわかるように、動物であっても食べ過ぎてしまう。動物園で檻の前に「食べ物を与えないで下さい」という標示が出ている意味を考えてみよう。本来は前頭葉の発達した人間だからこそ強い意志で食べすぎを抑えることができるはずなのだが。

### 文献

- 1) Yamamoto T, Yuyama N, Kato T and Kawamura Y: Gustatory responses of cortical neurons in rats. II. Information processing of taste quality. *J. Neurophysiol.* 53, 1356-1369 (1985)
- 2) Yamamoto T, Shimura T, Sakai N and Ozaki N: Representation of hedonics and quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. *Physiol. Behav.* 56, 1197-1202 (1994)
- 3) Rolls ET: Information processing in the taste system of primates. *J. Exp. Biol.* 146, 141-164 (1989)
- 4) O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R and McGlone F: Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J. Neurophysiol.* 85, 1315-1321 (2001)
- 5) Azuma S, Yamamoto T and Kawamura Y: Studies on gustatory responses of amygdaloid neurons in rats. *Exp. Brain Res.* 56, 12-22 (1984)
- 6) Scott TR, Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Plata-Salaman CR, Lenard L, Giza BK and Aou S: Gustatory neural coding in the amygdala of the alert macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 69, 1810-1820 (1993)
- 7) 時実利彦: 脳の話. 岩波書店, 東京 (1962)
- 8) Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ and Dolan RJ: A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383, 812-815 (1996)
- 9) Zald DH, Hagen MC and Pardo JV: Neural correlates of tasting concentrated quinine and sugar solutions. *J.*

- Nerurophysiol.* 87, 1068-1075 (2002)
- 10) Yamamoto T and Shimura T: Role of taste in feeding and reward. *In: Handbook of the Senses, Olfaction of Taste*, (Firestein S and Smith DV eds) Elsevier, San Diego, 2006 (in press)
- 11) Shimura T, Kamada Y and Yamamoto Y: Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats. *Behav. Brain Res.* 134, 123-130 (2002)
- 12) Yamamoto T, Sako N and Maeda S: Effects of taste stimulation on  $\beta$ -endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma. *Physiol. Behav.* 69, 345-350 (2000)
- 13) 深堀良二, 山本 隆: 甘味刺激による視床下部 POMC mRNA 発現の解析. 日本味と匂学会誌 7, 581-584 (2000)
- 14) 東松裕子, 山本千珠子, 山本 隆: 味覚嗜好学習の性差について. 日本味と匂学会誌 12, 349-352 (2005)
- 15) Saper CB, Chou TC and Elmquist JK: The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36, 199-211 (2002)
- 16) Berridge KC: Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 20, 1-25 (1996)
- 17) 金森弓枝: 味覚の脳内機序に関する電気生理学的研究. 平成 14 年度修士論文 (2002)
- 18) 山本 隆: 味覚学習・記憶のメカニズム. 臨床科学 33, 1485-1494 (1997)
- 19) Mark GP, Blander DS and Hoebel BG: A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion. *Brain Res.* 551, 308-310 (1991)
- 20) Shimura T, Imaoka H and Yamamoto T: Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1596-1604 (2006)
- 21) Kobashi M, Furudono Y, Matsuo R and Yamamoto T: Central orexin facilitates gastric relaxation and contractility in rats. *Neurosci. Lett.* 332, 171-174 (2002)
- 22) Furudono Y, Ando C, Kobashi M, Yamamoto C and Yamamoto T: The role of orexigenic neuropeptides in the ingestion of sweet-tasting substances in rats. *Chem. Senses* 30, i186-i187 (2005)
- 23) Treesukosol Y, Ishizuka I, Yamamoto C, Senda K, Tsutsumi S, Yamatodani A and Yamamoto T: Hypothalamic histamine release by taste stimuli in freely moving rats: Possible implication of Palatability. *Behav. Brain Res.* 164, 67-72 (2005)
- 24) 山本 隆: 味の認知と情動の脳機構. 脳 21 9, 187-191 (2006)
- 25) 山本 隆: 味覚と食行動: (4) 甘味の嗜好性に男女差はあるのか?. 臨床栄養 105, 559 (2004)

### <著者紹介>

山本 隆 (やまもと たかし) 氏略歴

1968 大阪大学歯学部卒業

1972 大阪大学大学院歯学研究科 博士課程修了

1972 大阪大学歯学部助手

1977 大阪大学歯学部講師

1986 大阪大学歯学部助教授

1991 大阪大学人間科学部教授

2000 大阪大学大学院人間科学研究科行動生理学分野教授

1997-2003 うま味研究会会長

2000-2006 日本味と匂学会会長

2003 安藤百福賞基礎部門優秀賞

2006 安藤百福賞大賞

