

摂食行動リズムの変調に関わる嗅覚嗜好学習の脳機構の解明：扁桃体の関与

大阪大学大学院人間科学研究科

行動生理学研究分野

八十島 安伸

食べ物の「おいしさ」と現代の「食行動」

「おいしい」食べ物を食べたときには、多くの人は微笑んだり、満足感や幸せ（多幸福感）などを感じたりする¹⁾。また、おいしい食べ物を多くの人々とともに食することによって、人々間の社会的なつながりや親和性が増すという報告もある。現代社会の「食」には、「おいしい」という側面は常に要求され、注目される重要な要素である。「おいしい」食べ物にはそのような正の側面があるが、同時に「負」の側面もある。そのおいしさゆえに食べ過ぎたり、摂り過ぎたりしてしまうことが、過食とその結果である肥満を助長していると考えられている²⁾。「おいしい」食べ物を食べる行為は、多くの人々の日々の生活において行われている。そして、「おいしい」食べ物がどのくらいカロリーを持つのか、どんな栄養素を持つのか、そして、それらの摂取から生じる結果（カロリー摂取過多や肥満、歯への影響など）はどうなるのかという点には、多くの人々が関心を向けている。しかしながら、「おいしい」食べ物を食べるという行動そのものがヒトや動物の食や行動に及ぼす作用や影響への関心は少ない。そこで、我々は、「おいしい」食べ物を食べる時間タイミング（時刻）に着目し、そのタイミングが摂食行動の日内リズム（パターン）に及ぼす効果について、マウスを用いて調べることにした。なお、本研究成果については、国際学術ジャーナルにて報告するために、現時点では本稿には詳細を載せることを控えさせていただきたいが、興味をお持ちの方は直接著者にお問い合わせいただければ幸いです。

1. 本研究の学術的背景と研究目的

現代社会では、人々の生活の夜型化が進み、また、深夜業務や夜勤、シフトワークなどの生活形態が増えている。そのような夜型や不規則な生活習慣では、動物としてのヒトが本来行っている光同調性の概日リズムに基づいた食行動が困難になることが多い。食事のタイミングは肥満や生活習慣病の原因の一つとして近年注目されているため、現代での食事タイミングが本来の概日リズムに基づくものから逸脱していると危惧されている。そして、最近の研究から、食事そのものが、ヒトや動物でのさまざまな生理機能や行動のリズムを規定する要因となることが示唆されている³⁾。一日の中で決まった時刻での食事を繰り返すと、摂食行動や体温などがその食事のタイミングに同調し、それらの生理機能や行動の日内リズムが変動してしまい、それらの日内リズムが食事タイミングへと同調してくる。食事タイミングへ同調した摂食リズムを食餌同調性（food-entrainable）リズムと呼ぶ³⁾。

動物をモデルとして、食餌同調性もしくは給餌同調性の摂食リズムの形成や変調が調べ

られている³⁾。動物に給餌制限を行いつつ、一日の中のある時刻だけ給餌するという実験手続きを動物に施して、その給餌同調性を調べることが多い。一方、給餌制限は行わず、自由給餌条件下にて高カロリーの食べ物を一定時刻に動物に呈示する手続きを行うと、その高カロリー食の給餌タイミングに行動などが同調することが示されている⁴⁾。しかしながら、後者の実験手続きでは、自由給餌下においてカロリー摂取が引き金となって給餌同調が生じたのか、それとも呈示された食物の「おいしさ」そのものが給餌同調の原因となっているのかどうかは不明である。そこで、我々は、マウスを実験モデルとして、カロリー摂取の影響をできる限り低減させた行動手続きの下で給餌同調が生じるのかどうか、その同調を促す感覚要因として嗅覚が必要なのかどうか、そして、給餌同調に扁桃体が必要であるのかどうかを確かめるための実験を行った。

2. 方法

本実験の全ては、大阪大学大学院人間科学研究科の動物実験委員会による実験計画の承認を受けておこなった。野性型の雄性マウスを用いて以下の実験 1・2 を行った。

2-1 全体の実験スケジュール

マウスを以下の 2 群に分けた。明期の 2 時間のみ高シヨ糖含有飼料を呈示され、それ以外は通常飼料を呈示される群（高シヨ糖群）と 24 時間通常飼料を呈示された通常飼料群であった。まず、両群の明期 2 時間における通常飼料の摂取量を毎日計測し、それを 4 ~ 5 日間繰り返した（プレ訓練）。体重は飼料摂取量を計測する前に計測した。その後、高シヨ糖群には、その 2 時間に高シヨ糖含有飼料（シヨ糖含有量 50%以上）を呈示し、通常飼料群には通常飼料を呈示し、それぞれの摂取量を毎日計測した。この手続き（訓練）を 10 日間繰り返した。その後、両群に通常飼料を呈示し、その摂取量を計測した。なお、高嗜好性飼料と通常飼料の含有カロリーはほぼ同等であるものを用いた。

2-2 嗅覚の役割の検討

2-2-1 実験 1a： 嗅覚欲求行動の計測

プレ期間の直前にマウスを運動量測定箱に入れ、その行動をビデオ記録した。その測定箱には、高シヨ糖含有飼料もしくは通常飼料を充填した金属網製ボールを設置し、その周囲をゾーンと定義した。自由給餌下および一晩の給餌制限後において、測定箱での各ゾーンへの滞在時間およびゾーンへの進入回数を計測した。10 日間の訓練後、同様に、測定箱にてゾーン滞在時間とゾーンへの進入回数を計測した。

2-2-2 実験 1b： 嗅神経の切断実験

別群のマウスにおいて、適切な麻酔剤（非ペントバルビツール系麻酔とミダゾラムの混合液の投与；投与量は）を適量投薬した後、嗅神経を嗅球直前にて物理的に切断した。切

断群マウスは通法に従って適切に回復させた。偽切断群マウスでは嗅神経を切開しなかった。両群とも回復後、プレ期間と訓練 を経験させた。

2-3 実験 2：扁桃体破壊実験

上記と同様の麻酔剤を投与した後、脳定位固定装置にマウスを固定した。脳定位的に扁桃体に微小ガラス管を刺入し、それに充填した興奮性神経毒をイオン電気泳動的に扁桃体に微量投与した⁵⁾。偽破壊群には電流を流さないが、それ以外は同様の方法を施した。両群とも回復後に、プレ期間と訓練を経験させた。

3. 結果

3-1-1 実験 1a

通常飼料群では、高シヨ糖含有飼料ゾーンへの進入や滞在時間は訓練の経験の前後では変化なかった。一方で、高シヨ糖群では、ゾーンへの進入や滞在時間が訓練の前後で変化した。

3-1-2 実験 1b

偽切開群では、訓練期間中における高シヨ糖含有飼料の摂取は増加したが、嗅神経切開群では増加しなかった。

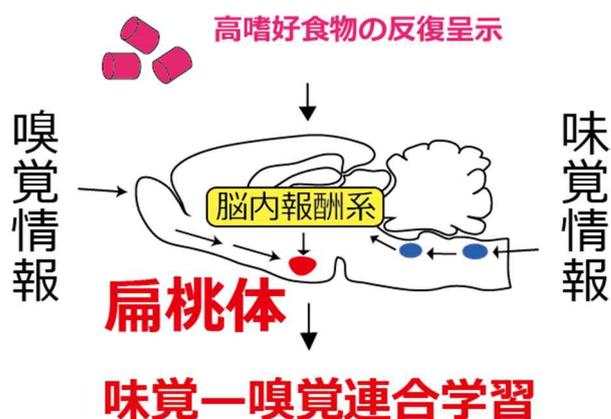
3-2 実験 2

扁桃体破壊を受けたマウスでは、偽破壊群マウスに比べて、高シヨ糖含有飼料の摂取が増加しなかった。偽破壊群では高シヨ糖含有飼料の摂取は増加した。

4. 考察

高嗜好性飼料の间歇的呈示を受けた後、マウスはその飼料への接近行動を有意に増やすことがわかった。一方、その高嗜好性飼料の摂食経験を持たないマウスは、例え、同一区画にその飼料があり、それから発せられる嗅覚刺激があっても、その匂い源への接近行動を増やさなかった。この相違は摂食経験の有無に基因すると考えられる。また、高嗜好性飼料の摂取増大には、嗅覚情報が関わっていることが嗅神経切断実験の結果から示唆された。

以上を総合すると、高嗜好性飼料の摂取経験に基づいて、その飼料の持つ嗅覚刺激とその味覚刺激が持つ報酬価値（「おいしさ」など）とが脳内にて連合学習され、嗅覚への嗜好



学習が成立している可能性がある（右上図を参照）。そして、その嗅覚学習によって、高嗜好性飼料のもつ嗅覚刺激への生物学的価値の変容が生じることで、その飼料の摂食増大が生じたのではないだろうか。この仮説を検証するための実験を行う必要がある。マウスにおいて嗅覚刺激は概日リズムに影響を及ぼす⁶⁾ことから、嗅覚の脳過程と給餌同調性摂食リズムの脳機構との関係がどのようになっているのかは興味深い。また、扁桃体はその飼料の摂食増大に必要であることが示唆されたが、扁桃体機能がその嗅覚学習に必要なのか、摂食増大そのものの行動変容に必要なのか、それとも両者に必要なのかは不明である。扁桃体は風味嗜好学習に寄与すると示唆されている⁷⁾ので、本研究での摂食リズム変調における嗅覚学習への扁桃体の寄与を今後の実験で明らかとしたい。

未だ不十分ではあるが、以上の結果から、おいしい食べ物の「おいしさ」がヒトや動物の摂食リズムへと大きく作用することでそれを変調させること、その変調にはマウスの場合には嗅覚情報処理が関わっていることが示唆された。マウスでは、嗅覚刺激が外発的摂食²⁾を促す手がかり刺激となっていると示唆される。ヒトでは、摂食は視覚刺激によって誘発されやすいため、ヒトでの摂食リズムの変調には視覚刺激が手がかりとなると考えることができる。今後は、機会があれば、その可能性の検証にも取り組みたい。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人サッポロ生物科学振興財団より研究支援を賜りましたこと深く感謝申し上げます。

6. 引用文献

- 1) 山本 隆, 美味の構造—なぜ「おいしい」のか, 講談社, 2001
- 2) 今田純雄編著, 食べることの心理学—食べる、食べない、好き、嫌い, 有斐閣, 2005.
- 3) R.E. Mistilberger, *Physiol. Behav.* 104, 535-545, 2011.
- 4) J. Mendoza, et al., *Eur. J. Neurosci.* 22, 2855-2862, 2005.
- 5) Y. Yasoshima, et al., *Neuroscience* 291:203-215, 2015.
- 6) U. Abraham, et al., *J. Biol. Rhythms* 28, 26-37, 2013
- 7) K. Touzani, et al., *Neurobiol Learn Mem.* 106:95-101, 2013.