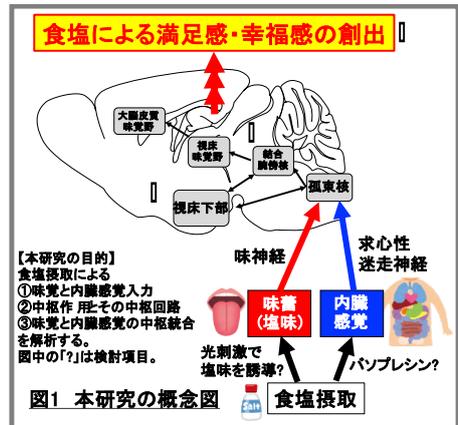


京都府公立大学法人両大学連携・共同研究支援事業研究成果報告書

	(所 属)	(職名・学年)	(氏 名)
研究者 (研究代表者)	京都府立大学	教授	岩崎 有作
研究の名称	食後の満腹・満足感を創出する味覚と内臓感覚の中樞統合システムの解明		
研究の キーワード	食塩、塩味、内臓感覚、満足感、幸福感		
研究の概要	<p>食事は、栄養素の摂取だけでなく美味しさ（味、香り）や人的交流から幸福感や楽しみを得ることができる、メンタルヘルスにとっても重要な生活習慣である。食塩には満足感や幸福感を増幅する作用が存在すると示唆されているが、その作用機序には不明な点が多い。本研究では、味覚（樽野陽幸、京都府立医科大学）と内臓感覚（研究代表者）とこれら感覚情報の中枢統合に着目し、食塩（塩化ナトリウム）のもたらず満腹・満足感・嗜好性の創出とその機序の解明を試みた（図1）。</p> <p>光刺激で塩味を誘導する動物実験モデルを作出し、光刺激による塩味刺激が幸福感を誘導すること明らかとした。そして、食塩の幸福感創出のために必須な脳領域を見出した。一方、高食塩水を胃内投与すると満足感（摂食量の低減作用）が誘導された。塩分摂取に伴って分泌される下垂体後葉ホルモンのバソプレシンは、内臓感覚神経（求心性迷走神経）を活性化し、摂食量を低減させた。本研究では、食塩の味覚と内臓感覚の独立した感覚神経経路を介した中枢神経作用（幸福感、満足感）を見出し、その神経機構の一部を明らかにした。本研究分野のさらなる発展が食塩の高次中枢機能を解明し、難しいとされている減塩指導に貢献する科学技術基盤の創出につながることを期待される。</p>		
研究の背景	<p>新型コロナウイルスのパンデミックによる自粛生活下の現在、メンタルヘルスの重要性がこれまで以上の注目を浴びている。栄養・美味しさ・人的交流を含む「食事」は、メンタルヘルスにとって重要な幸福感と楽しみを得る重要な生活習慣である。近年の研究から、食の“幸福感・楽しみ”の構成素子として、食品成分を舌で感じる“味覚”と腸で感じる“内臓感覚”の重要性が科学的に理解されつつある。しかし、味覚と内臓感覚を脳内で統合して食感覚を創出し、最終的にメンタルヘルス（満足感/幸福感/リラックス感）の向上をもたらす生理学的機構はほとんどわかっていない。</p>		



	<p>ユネスコ無形文化遺産に登録された「和食」は、健康的な栄養バランスと評価される。一方、日本人は高血圧の危険因子である「塩分」の摂取量が高く、問題である。減塩食は味気がなく、満足感が得られにくい。そして、日本人であれば食事に味噌汁・吸い物を足すことで満足感が得られるように、食塩には満足感・幸福感を増幅する作用があると示唆されるが、その作用機序には不明な点が多い。食塩が満足感・幸福感を創出する機序を解明することは、新たな減塩方法開発の基盤研究となることが期待される。</p> <p>本研究では、味覚と内臓感覚とこれら感覚情報の中枢統合に着目し、食塩（塩化ナトリウム）のもたらす満足感・幸福感・嗜好性の創出機序の解明を目指す。</p>
<p>研究手法</p>	<p><b>【塩味による幸福感（快楽・情動）の創出機構】</b></p> <p>塩味感覚はおいしさ（幸福感）をもたらすが、単純な塩味感覚から複雑な精神的価値を持つ『幸福感』を生む神経回路は大きな謎であり、従来の方法論での解明は不可能であった。そこでまず、舌への光照射で疑似的な塩味を生じさせることが可能な遺伝子改変マウス（光塩味マウス）を作出した。この光塩味マウスの解析から、実際の塩分摂取とは無関係に塩味感覚のみで幸福感を生じうるかを評価した。次に脳内で味覚情報の伝達をおこなう神経回路の各中継領域や、幸福感の創出に関わる領域の機能を各種神経活動操作技術を駆使して解析した。加えて、脳内で塩味の幸福感を生み出すニューロンの選択的単離技術の確立を行った。</p> <p><b>【塩分摂取による内臓感覚を介した満腹・満足感の創出とその機構解析】</b></p> <p>満足感（fulfillment）を形成する主たる因子として飽満感（satiation：一回食事を規程）と満腹感（satiety：食事間隔を規程）がある。本研究では、内臓感覚の観点から、高食塩摂取後の短期的な摂食抑制作用（飽満感、satiation）とその求心性迷走神経の役割を明らかにすることを目的とした。食塩溶液を味覚情報無しにゾンデを用いて胃内へ投与し、その後の摂食量を測定した。食塩摂取後分泌促進されるバソプレシン（AVP）に注目した。求心性迷走神経の細胞体が集合するnodose ganglionから単一神経を調製し、AVPの添加前後の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を測定した。AVPをマウスへ腹腔内投与しその後の経時的な摂食量を測定した。求心性迷走神経の関与を検証するため、横隔膜下迷走神経切断術を実施した。</p>
<p>研究の成果 (実現できた研究の質の向上又は地域振興の内容等)</p>	<p><b>【塩味による幸福感（快楽・情動）の創出機構】</b></p> <p>光塩味マウスの行動を解析した結果、内臓での食塩感知とは独立した塩味感覚単独の刺激で幸福感が生じることが明らかになった。そこで、塩味の幸福感を担う脳内メカニズムを明らかにするため、関連が予想される各種脳領域の機能を調べた。その結果、塩味が幸福感を創出するために必須の脳領域が明らかになった。塩は我々の体液量をコントロールする必須成分である。すなわち、塩の摂取促進を通じて体液恒常性の維持に寄与する感覚である『塩の幸福感』を生み出すニューロンの存在位置が明らかになった。さらに、このニューロンの性質をより詳しく解析すべく、塩味ニューロンを選択的に単離することにも成功した。</p>

	<p><b>【塩分摂取による内臓感覚を介した満腹・満足感の創出とその機構解析】</b></p> <p>高食塩水（5.4%食塩水、200 μL）を空腹状態のマウスの胃内へ投与すると、投与後0.5時間の摂食量を約7割まで低下させた。食後分泌されるバソプレシン（AVP）をマウスに投与しても、投与直後から摂食量を低下させ、食塩水投与と類似の効果であった。AVPは、バソプレシン受容体（V1a受容体）を発現した一部の求心性迷走神経サブクラスを活性化した。そして、AVPの摂食抑制作用は迷走神経の切断により消失した。さらに、AVPによる摂食抑制作用に関与する視床下部神経の候補を見出した。以上より、食塩摂取後分泌されるAVPの投与は、求心性迷走神経を介して摂食抑制（飽満感）が誘導されることを明らかにした。</p>
<p>今後の期待</p>	<p>本研究により、食塩のおいしさを担う中枢神経機構と内臓感覚による摂食調節作用が明らかになった。これは、食塩摂取制限を通じた循環器疾患予防や飲水制限が必要な透析患者のQOL改善にも繋がる重要な科学的情報基盤となる。将来的には、臨床応用に向けた両大学間内での研究協力の活性化によって研究の質の向上を実現化し、京都府内の食品・創薬企業における研究開発を活性化させることによって地域へも貢献できると考えている。さらに、本研究を発展させることで、食塩の高次中枢機能を解明し、難しいとされている減塩指導に貢献する科学技術基盤の創出につながることを期待される。</p>
<p>研究発表</p>	<p><b>【総説論文】</b></p> <p><b>Taruno A*</b>, Nomura K, Kusakizako T, et al.: Taste transduction and channel synapses in taste buds. <i>Pflugers Arch</i> 2020, 473:3-13. (*,責任著者)</p> <p>樽野陽幸: 味覚受容の分子メカニズム / <i>CLINICAL NEUROSCIENCE</i> 39(2),159-162, 2021.</p> <p><b>【学会発表(シンポジウム)】</b></p> <p>○<b>Taruno A.</b> All-electrical signal transduction and "channel synapses" mediate sodium taste、第43回日本神経科学学会大会、2020年7月29日～8月1日</p> <p>○<b>Taruno A.</b> All-electrical signal transduction and "channel synapses" mediate sodium taste、The 18th international symposium on olfaction and taste、2020年8月5日</p> <p>○<b>Taruno A.</b> Transduction and coding of sodium taste in taste buds、日本味と匂学会第54回大会、2020年10月22日</p> <p>○<b>Taruno A.</b> Cellular and molecular mechanisms underlying sodium taste in taste buds、第98回日本生理学会大会、2021年3月29日</p> <p><b>【学会発表(一般発表)】</b></p> <p>○清水天幸、興水崇鏡、矢田俊彦、<b>岩崎有作</b>：バソプレシンの求心性迷走神経を介した摂食抑制作用、第10回京都4大学連携研究フォーラム、2020年11月30日～12月13日、優秀賞受賞</p> <p>○清水天幸、豊岡真悠、興水崇鏡、矢田俊彦、<b>岩崎有作</b>：バソプレシンのV1a受容体と求心性迷走神経を介した摂食抑制作用、第98回日本生理学会大会、2021年3月28～30日</p>