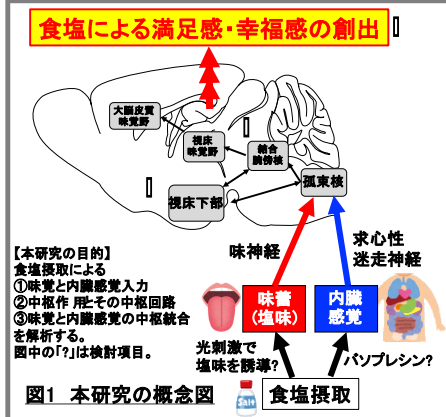


令和3年度京都府公立大学法人両大学連携・共同研究支援事業研究成果報告書

	(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樞統合に着目し、食塩（塩化ナトリウム）のもたらす満腹・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にした。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、その機序に関わるホルモン・内臓感覚神経（求心性迷走神経）・中枢神経との連関が明らかになった。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も求心性迷走神経の一部サブクラスを活性化し、摂食行動を調節する新規機序を見出した。</p> <p>本研究では、食塩が作用する味覚神経と内臓感覚神経の二つ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>		
	 <p>食塩による満足感・幸福感の創出</p> <p>【本研究の目的】 食塩摂取による ①味覚と内臓感覚入力 ②中枢作用とその中枢回路 ③味覚と内臓感覚の中樞統合を解析する。 図中の「？」は検討項目。</p> <p>味覚神経、内臓感覚、求心性迷走神経、塩味(塩味)、内臓感覚、バソプレシン、食塩摂取</p> <p>図1 本研究の概念図</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って自粛生活を強いられている現在、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>【塩味による幸福感（快楽・情動）の創出機構】</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、各種の神経活動操作技術および神経活動計測技術を駆使し、脳内で味覚情報の伝達をおこなう領域や、幸福感の創出に関わる領域の機能を解析した。加えて、単一細胞トランスクリプトーム技術と、ニューロンの選択的単離技術を組み合わせて、塩味情報を担うニューロンの同定を試みた。</p> <p>【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】</p> <p>満足感（fulfillment）を形成する主たる因子として飽満感（satiation：一回食事量を規程）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ホルモンに注目した。内臓感覚神経である求心性迷走神経の細胞体はnodose ganglionに集合し、ここから単一神経を調製し、ホルモンの添加前後の細胞内Ca²⁺濃度を測定した。マウスの摂餌量を経時的に測定し、飽満感・満腹感を評価した。求心性迷走神経の関与を検証するため、横隔膜下迷走神経を外科的に切断、もしくは化学的な除神経を実施した。</p>
<p>研究の成果</p>	<p>【塩味による幸福感（快楽・情動）の創出機構】</p> <p>我々はこれまでに、塩味による幸福感の創出に関わる脳領域を同定していた。そこで本研究ではまず、その領域の神経活動をリアルタイムに計測するためのイメージング技術を樹立した。加えて、単一細胞トランスクリプトーム解析を用いて個々の神経細胞の遺伝子発現パターンを読み解き、この領域に存在する多様な神経細胞の中から塩味応答細胞の候補となる神経細胞のグループを探索した。さらに、塩味</p>

	<p>情報からの幸福感の創出に関与すると考えられる神経回路を見出した。これらの結果から、塩の味覚情報から発せられる嗜好性・幸福感に関与する新たな中枢神経機序の一端が明らかとなった。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』を生み出すための情報伝達の仕組みの一部が明らかになった。さらに、このニューロンの性質を詳細に解析するために必要な大規模データである、単一細胞遺伝子発現データの取得にも成功した。</p> <p>【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】</p> <p>高食塩水を空腹状態のマウスに強制経口投与すると、その直後の摂食量が約7割まで低下した。従って、味覚と異なる経路で食塩による飽満感が誘導されることが示唆された。この作用に関与する消化管ホルモンと内臓感覚神経の関与を見出した。他方、食塩摂取後に分泌されるバソプレシン（AVP）もマウスの摂食量を低下させた。AVPの摂食量低減作用には、AVPの求心性迷走神経への直接作用と、視床下部のX神経が関与している事を明らかにした。以上より、摂取した食塩は、ホルモンと内臓感覚神経と脳とが連関することで、脳機能（飽満感など）が調節されていることが明らかとなった。</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が期待される。</p>
<p>研究発表</p>	<p>【学会発表(シンポジウム)】</p> <p>国際学会</p> <p>○Taruno A. Physiological roles of CALHM1/3 channels ~ Channel Synapse ~. The 73rd Korean Physiological Society Annual Meeting. 2021年10月27日; Online, Seoul.</p> <p>○Taruno A. Taste Coding and “Channel Synapse” in the Gustatory System. The 35th Joint Annual Conference of Biomedical Science. 2021年6月27日; Online, Taiwan.</p> <p>○Taruno A. Salt-responsive Cells – A Unique Cell Type? The 42nd Annual Meeting of the Association for Chemoreception Sciences. 2021年4月19-23日; Online, USA.</p> <p>国内学会</p>

- Taruno A. The channel synapse mediates epithelial chemosensory neurotransmission. 生理研シナプス研究会「シナプスの理解深化からの神経回路動態の再考」. 2022年度日本農芸化学大会. 2022年3月16日; 京都 (オンライン) .
- Soma S, Nomura K, Suematsu N, Murakami T, Taruno A. Central gustatory processing elucidated by optogenetic identification of the gustatory pathway. 第99回日本生理学会大会. 2022年3月18日; 仙台.
- Taruno A. The channel synapse mediates epithelial chemosensory neurotransmission. 第99回日本生理学会大会 国際連携シンポジウム CPS-KPS-JPS 合同シンポジウム. 2022年3月18日; 仙台.
- Taruno A. チャネルシナプス: シナプス小胞に依存しない化学神経伝達機構. 生理研シナプス研究会「シナプスの理解深化からの神経回路動態の再考」. 2021年11月29日; 岡崎 (対面) .
- Murakami T, Nomura K, Hayatsu N, Okazaki Y, Taruno A. Extra-oral distribution and function of the channel synapse. 日本味と匂学会第55回大会. 2021年9月22日; 福岡 (対面) .
- Taruno A. 塩味の細胞と分子のメカニズム. 生理研上皮膜研究会「上皮膜輸送の多様性・調和機構を基盤とする異分野融合研究の創出」. 2021年9月9日; 岡崎 (オンライン) .
- Taruno A. 光に照らし出された塩味受容の細胞分子メカニズム. 第92回日本動物学会大会. 2021年9月4日; 米子 (オンライン) .

【学会発表(一般発表)】

- 清水天幸、豊岡真悠、輿水崇鏡、矢田俊彦、岩崎有作 : 求心性迷走神経によるバソプレシンの受容と摂食抑制作用への関連、第42回日本肥満学会、ポスター発表、2022年3月26~27日、現地開催
- 岩崎有作、清水天幸、輿水崇鏡、矢田俊彦 : バソプレシンの末梢投与による求心性迷走神経を介した摂食抑制とその作用機序、第31回バソプレシン研究会、口頭発表、2022年1月8日、Web開催
- 岩崎有作、清水天幸、豊岡真悠、輿水崇鏡、矢田俊彦 : 求心性迷走神経による末梢オキシトシ・バソプレシンセンシングと摂食行動への関連、2021年自然科学研究機構生理学研究所研究会、運動器/代謝系関連による生体機能制御とその変容の仕組み、口頭発表、2021年12月18~19日、Web開催
- 清水天幸、輿水崇鏡、矢田俊彦、岩崎有作 : バソプレシンの求心性迷走神経への直接作用を介した摂食抑制と作用機序の解析、第48回自律神経生理研究会、口頭発表、2021年12月5日、現地開催