

## 115. マウスの空腹状態依存的な食欲形成神経回路機構

楠本 郁恵

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 生体機能制御学講座 統合分子生理学分野

Key words : 食欲, 心拍数

### 緒言

風薫る初夏の外、熱い鉄板で焼ける肉の音や匂い、油が滴り落ち程よく焼き目のついた肉の様子、そして、家族や仲間と過ごす楽しい雰囲気、このような様子を想像するだけでも、食欲が掻き立てられる人が多いのではないだろうか。また、何時間もかけてたどり着いた山頂で食べるおにぎりがとてもおいしく感じられるように、血糖値や胃の充満感など、自らの体の中の状態も、食欲形成に欠かすことのできない情報である。このほかにも、おいしい食べ物を目の前にして唾液が出てきたり、気分が高揚したりという生体反応が起こる経験も多くの方にあると考えられるが、そのような生体反応もまた、食欲を促すシグナルになっている可能性が考えられる。人を対象とした実験では、報酬を予測・期待する状態を作ると、自律神経反応が起こることが示されており<sup>1)</sup>、特定の自律神経応答が報酬を求める心理状態を示唆する生理反応として考えられている。さらに、その自律神経応答の起こしやすさと報酬への依存しやすさの関係についても議論が行われている。また、特定の心理状態のときに起こったものと同じ生理反応が、外部の状況が異なっても同様の心理状態を引き起こすことも報告されている<sup>2)</sup>。これらの結果からも、体の内部で起こっている反応が、食への欲求に関与していることが示唆される。

それでは、おいしい食べ物を予測させる体の外からの情報と、体の内部の情報がどのように協調して食欲という1つの精神状態を作り上げているのだろうか？本研究では、食べ物がもらえることを予想して期待している状態を食欲が高まっている状態のモデルとして用いることで、当該状態を生じさせる神経メカニズムを探ることを大きな目標とした。そして、まず、動物が食べ物の予測行動（アプローチ行動）を示している際に生ずる生体反応を観察するところから取り掛かった。

### 方法

本研究は、鹿児島大学の倫理規定に則った方法で実験を行った。

動物は、C57BL/6系統の雄マウス（10週齢以上）を用いた。7時から19時までが明期、19時から7時までが暗期に設定され、餌と水が自由に摂取できる状態で飼育された。餌の予測行動は、以前の研究の方法の通り<sup>3)</sup>、オペラントチャンバー（Med Associates）（図1）内で餌と音・光を関連学習させることで表出させた。

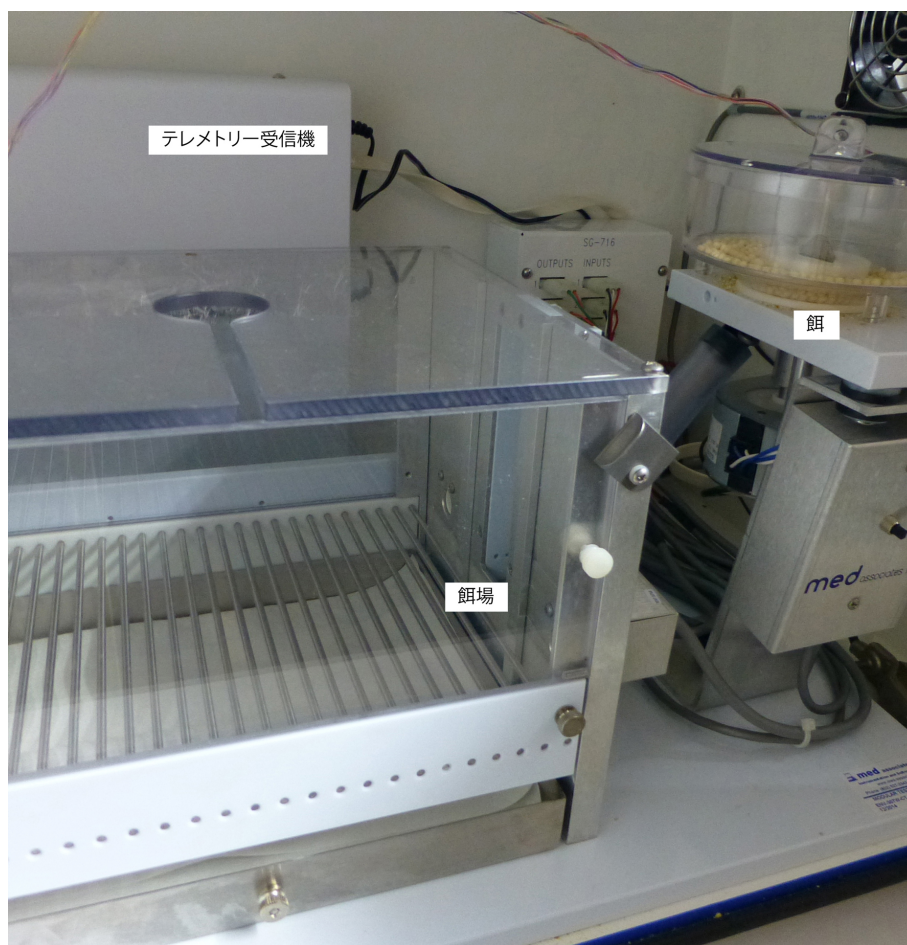


図1. オペラントチャンバー

マウスのアプローチ行動は、オペラントチャンバーを用いて訓練することで表出させた。マウスは、餌場に 20 mg の固形餌が提供されることと、スピーカーからの音とハウスライトの点灯を関連付けて学習する。

餌の cue である音・光刺激は、餌を与えられる 10 秒前から提示し、1 セッション 25 トライアルのトレーニングを最低 5 日間行い、cue 提示期間中の餌場へのアプローチ行動が安定して見られるようになるまで続けた。関連学習に用いた餌は、1 粒 20 mg の固形餌 (Bio Serv) で、本行動課題を行う前には、1 日 2 g の摂食制限を行った。訓練を終了したマウスに対し、心電図測定用の電極と送信機 (スターメディカル) を腹腔内に埋め込む手術を行った。1 週間の回復期間ののち、再度、関連学習の訓練を行い、アプローチ行動が手術前と同程度見られることを確認した。そして、アプローチ行動と心電図の同時計測実験を行った。データは、PowerLab4/26 (ADInstruments) を用いてコンピュータに記録し、Lab chart、spike2、excel を用いて解析した。

## 結 果

本研究では、マウスが餌を予測して起こす行動 (アプローチ行動) を食欲のモデルとして、アプローチ行動中に観察される生体反応を観察することを第一段階の目標として実験を行った。まず、餌を予測させる cue として用いた音と光の刺激によって十分アプローチ行動を示すように訓練されたマウスを用い、行動反応と心電図を同時に記録する実験を行った。その結果、当初の仮説と反して、アプローチ行動中であっても、心拍数に顕著な変動が見られないという結果が得られた (図 2、3)。

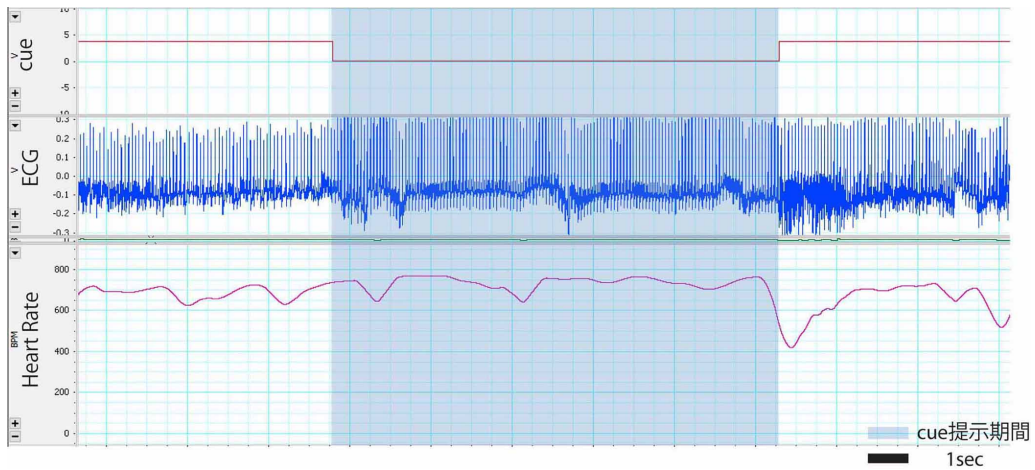


図2. cue 提示中の心拍数変動例

上から、cue、心電図、心拍数の変動を示す。青色の四角の部分が cue 提示時間。

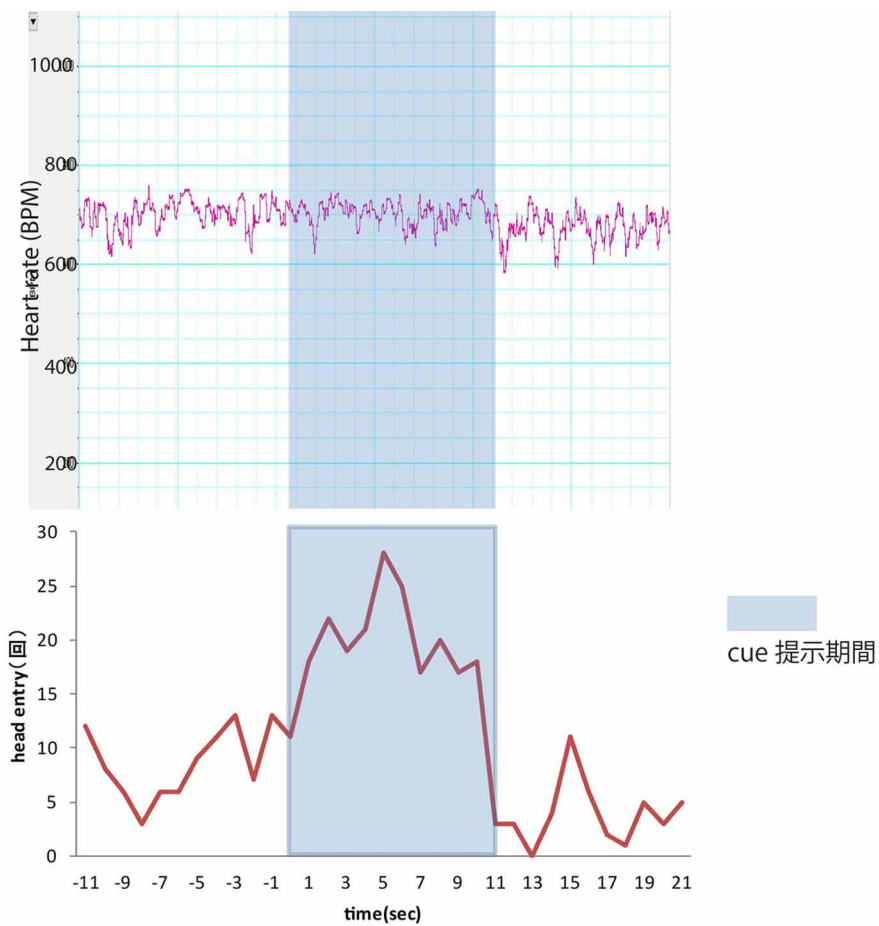


図3. アプローチ行動中の心拍数変動

上から、1セッション中の心拍数変動、アプローチ行動を示す。青四角が cue 提示時間。アプローチ行動の増加が観察できる。

図2に、実験を行った1匹のデータのうちの一つのトライアルのデータを示す。cueの提示の開始とともに、若干(20~30 bpm)の心拍数の上昇が観察された。しかしながらこの変動は、実験を行った25トライアルで毎回観察される現象ではなく、平均すると(図3) cueの提示前後の心拍数の平均値に変化は見られなかった。

このような結果が観察された原因の一つに、今回の実験の方法に問題がある可能性が考えられた。それは、今回実験に用いたマウスは、行動実験用のオペラントチャンバーの環境を1週間以上経験しているにも関わらず、実験開始直後の心拍数が700 bpm前後と安静状態のマウス<sup>4)</sup>に比べてすでに心拍数が高いという点であった。この事実は、今回のように、行動実験と心電図計測を同時に行わない限り見落としやすく、実際、心拍数が高い状態であっても、アプローチ行動の表出には問題が見られなかった。本研究の目的は、cue提示に伴う行動精神状態の変動を心拍数を指標とした生体反応でも観察できないかどうかを調べることであるため、すでに高まっている心拍数の状態では、cue提示に伴う変動を観察しにくいと考え、行動実験開始1時間前から、オペラントチャンバー内にマウスを入れ、その状態で心拍数が落ち着くのを待ってから行動実験を開始することにした。その結果、cue提示前の時間帯の心拍数は400~450 bpmに落ち着き、餌の提供を予測させるcueの提示による心拍数の上昇が観察できるようになった(図4、5)。

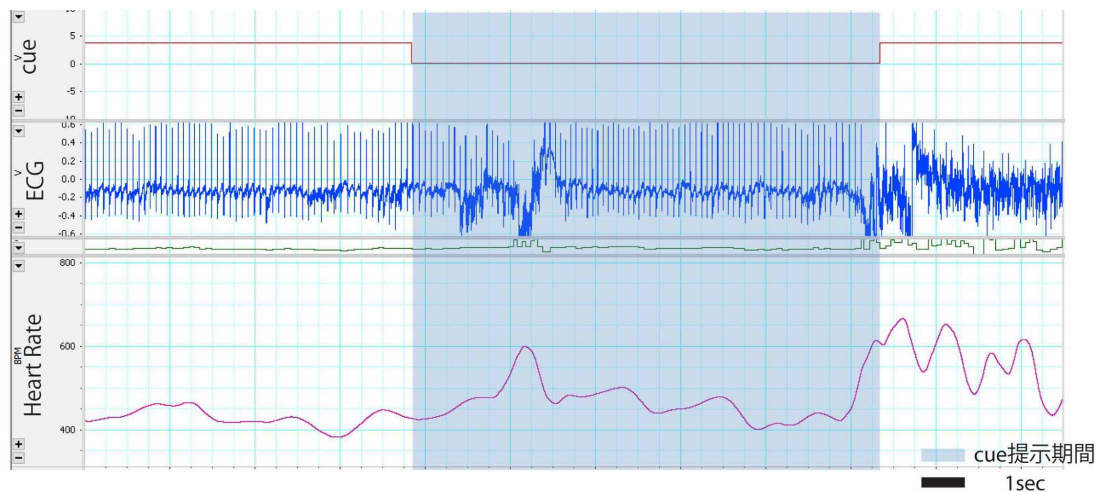


図4. 直前馴化後の cue 提示時間中の心拍数変動  
cue 提示中の心電図、心拍数変動を示す。

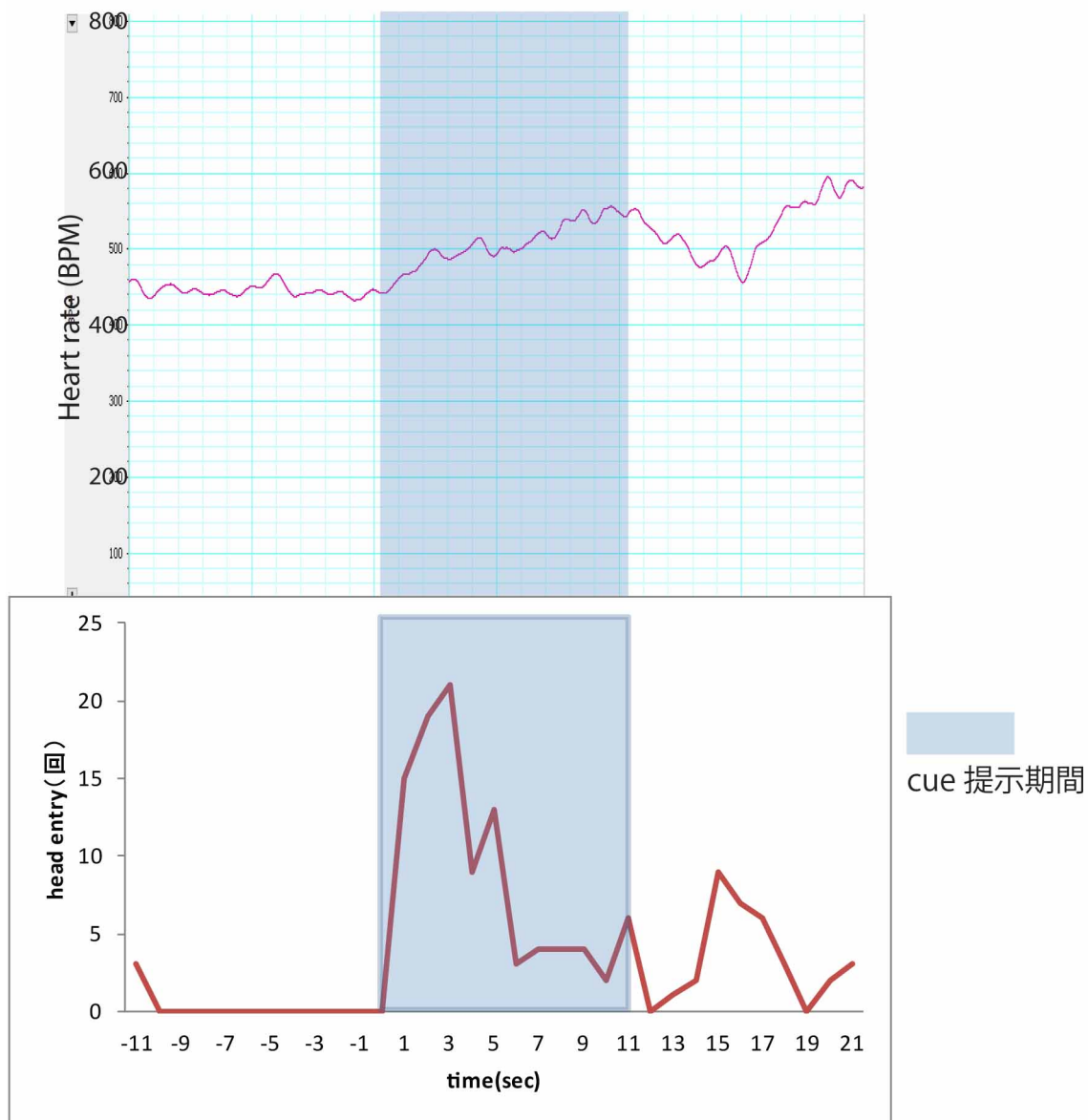


図5. アプローチ行動中の心拍数変動

直前1時間の馴化により、cue 提示前の心拍数が低くなり、cue 提示時間中の変動が観察できた。

図4に、実験を行った1匹のデータのうちの一つのトライアルのデータを示す。cueの提示の開始とともに、心電図のR波の頻度が上がっていること、また心拍数のグラフでも値の上昇が観察できた。この傾向は、実験を行った25トライアルで比較的再現よく観察され、図5に示した平均値にも反映される結果となった。さらには、アプローチ行動のデータでは、cue提示前の餌場へのアプローチ回数が減少し、アプローチ行動がよりcue提示中に限局される傾向が観察できた。以上の結果より、餌を予測させるcueの提示により、行動発現のみならず、心拍数という生体反応の発現も見られることが示唆された。

緒言にも言及した通り、体内の状態によって、本来であれば美味しいもの、食べたくなるものに対する魅力やそれらを得ようとする動機づけが異なることは、私たちの日常生活でも経験することである。それでは、今回の実験で観察された心拍数の変動は、通常の実験条件とは異なる摂食制限のない状態でも観察されるのだろうか？よく訓練してアプローチ行動を十分示す動物を用い、実験前の摂食制限をなくした状態で、同じ実験を行った。その結果、行動実験開始前

の1時間の安静期間をオペラントチャンバー内で取ったものの、cue 提示前の心拍数は、摂食制限ありの条件に比べて高い傾向が見られた。また、cue 提示前後の心拍数の変動も少なくなる傾向が見られた（図6、7）。

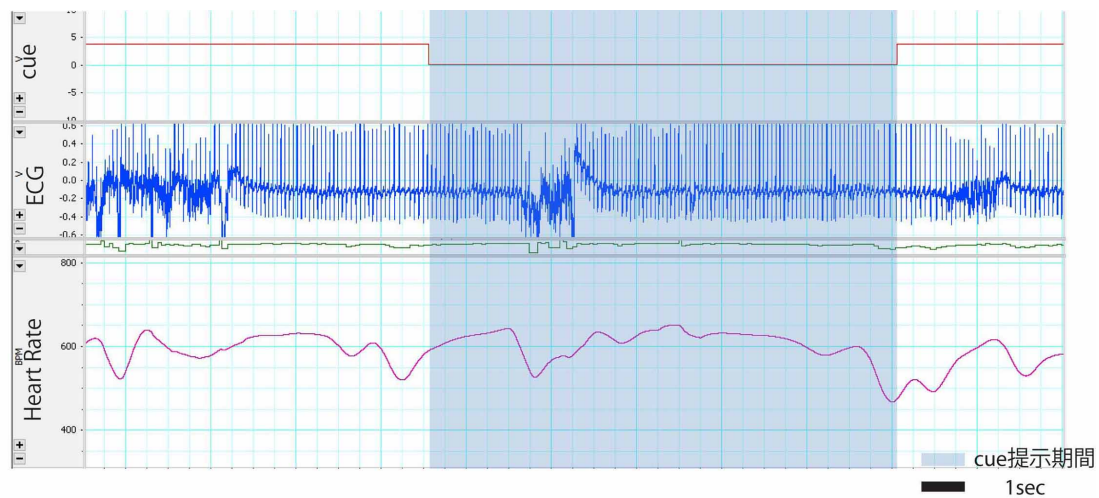


図6. cue 提示中の心拍数変動例（摂食制限なし）

摂食制限なしの状態で餌を予測させる cue を提示した場合の心電図、心拍数を示す。

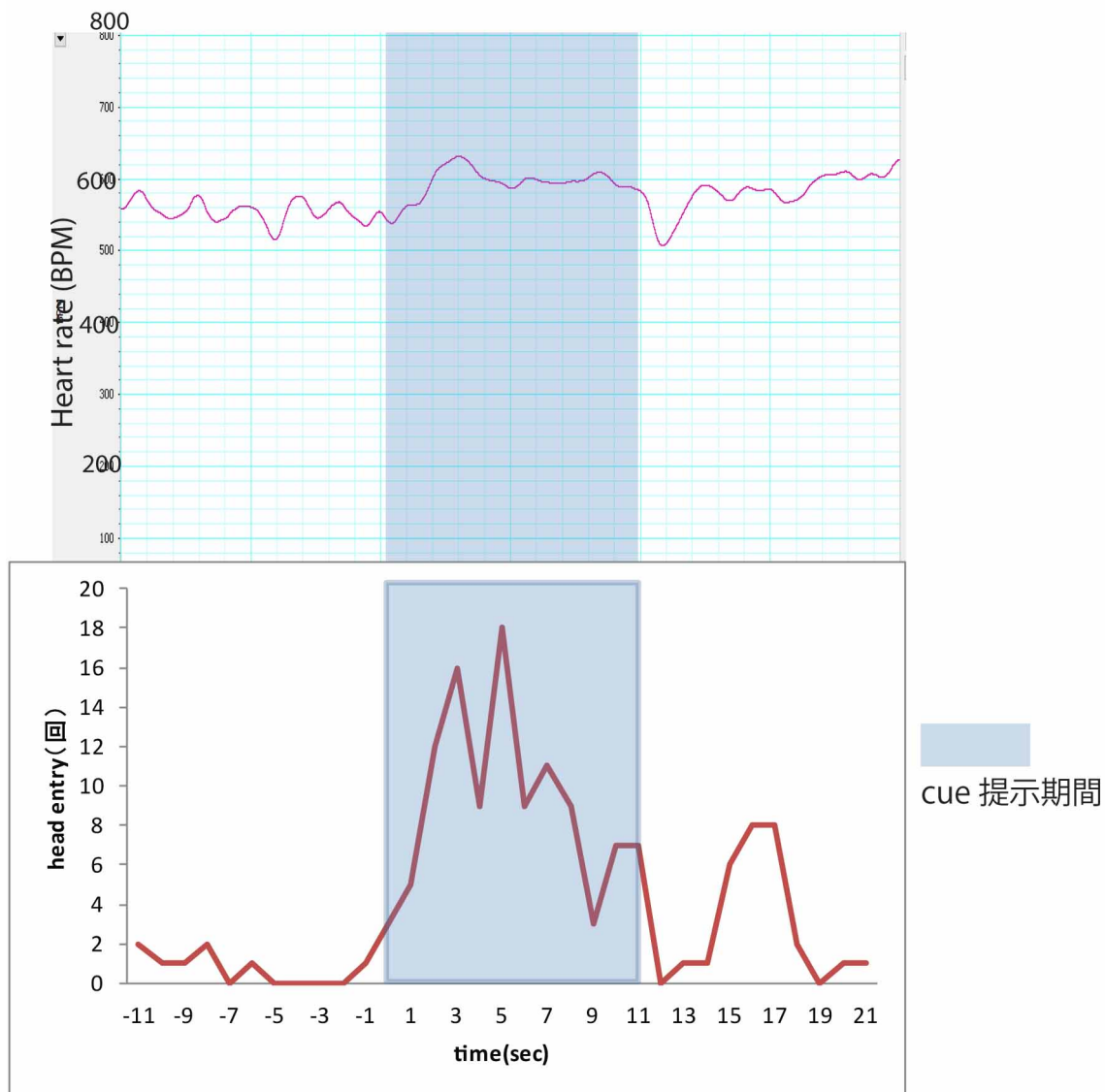


図7. アプローチ行動中の心拍数変動（摂食制限なし）

直前の摂食制限をなくした場合、アプローチ行動中の心拍数変動も少なくなる傾向が見られた。

## 考 察

今回私たちが行った実験により、餌を予測させる信号により、餌場にアプローチする行動の発現だけでなく、心拍数の上昇という生体反応も引き起こしている可能性を示唆するデータが得られた。また、この心拍数の変動は、満腹状態であるか、空腹状態であるかというマウスの体内の状態によって異なる反応を示すことも示唆された。これらの結果から、餌予測信号が引き起こす心拍数の変動が、餌を欲する動物の状態と相関している可能性が考えられる。餌を欲するアプローチ行動の表出には、島皮質の関与がこれまでに明らかにされているが、心拍数の変動に対する影響や、行動表出との関係性について、今後さらに調べていく必要がある。

当初予定していた実験結果に加えて、今回行った実験により、何度も経験しているオペラントチャンバー内の環境であっても、マウスは、移動直後には心拍数がしばらくの間高まっていることが明らかになった。この心拍数の上昇の動物心理学的な解釈は今後の研究が待たれるところであるが、これまで多くの行動学的研究では、ほとんど考慮に入られていない<sup>5)</sup>。私たちの実験でも、心拍数上昇が見られている最中の行動データでも、十分なアプローチ行動が観察さ

れてはいるが、今後、心拍上昇が落ち着いた後の行動実験を行うことで、より本来目的とする行動の表出とそれに伴う神経活動や生体反応の計測ができるのではないかと考えられた。

### 共同研究者

本研究の共同研究者は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の生駒葉子、インドネシアディポネゴロ大学の Nadia Delima Andini である。また、本研究の遂行にあたり、非常に有用な議論をしていただきました鹿児島大学大学院医歯学総合研究科統合分子生理学分野の皆様には深く御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Garland EL, Franken IH, Howard MO. Cue-elicited heart rate variability and attentional bias predict alcohol relapse following treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Jul;222(1):17-26. doi: 10.1007/s00213-011-2618-4. Epub 2011 Dec 28.
- 2) Garfinkel S, Minati L, Gray MA, Seth AK, Dolan RJ, Critchley HD. Fear from the heart: sensitivity to fear stimuli depends on individual heartbeats. *J Neurosci*. 2014 May 7;34(19):6573-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3507-13.2014.
- 3) Kusumoto-Yoshida I, Liu H, Chen BT, Fontanini A, Bonci A. Central role for the insular cortex in mediating conditioned responses to anticipatory cues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 27;112(4):1190-5. doi: 10.1073/pnas.1416573112. Epub 2015 Jan 12.
- 4) *The laboratory mouse* Edited by Hans Hedrich, Elsevier, ISBN 0-12-336425-6
- 5) Wahlsten D. *Mouse Behavioral Testing*  
*How to Use Mice in Behavioral Neuroscience*, ISBN: 978-0-12-375674-9