

【目的】 食物は栄養と感覚（味覚・嗅覚など）の両方の性質を併せ持つ。しかし、これらを統合してはじめて成立する課題—栄養・生理状態の変化によって味覚や食の嗜好性が変動する原因—は未だ不明な点が多い。この課題を解決するため、本研究では空腹になると甘味に敏感になるというショウジョウバエからヒトにいたるまで観察される現象に注目した。脳内で摂食調節を司る視床下部の活動を光遺伝学などの分子ツールにより制御し、いわば脳内に人工的に空腹や満腹を再現することで、中枢神経系がどのような神経ネットワークを利用して栄養状態依存的に味覚を調節するのか解明を試みた。

【方法】 視床下部に存在し様々な部位とネットワークを構築して、摂食を誘導するアグーチ関連ペプチド産生神経（AgRP 神経）は空腹時に脳内で最初に活動する神経である。そこで、この神経の活動を光遺伝学により操作するため、光応答性のイオンチャネルであるチャンネルロドプシン 2（ChR2）をコードする組換えアデノ随伴ウイルスを AgRP 神経特異的に Cre を発現する遺伝子改変マウスに導入した。このマウス（図中、AgRP-ChR2 マウス）の AgRP 神経を光刺激により活性化した場合に味覚嗜好性がどのように変化するかを brief access taste test（味溶液を 10 秒間に舐める回数を計測し、味覚嗜好性を評価する方法）により測定した。また、AgRP 神経の複数ある投射先のうち、どの部位が味覚の調節に関わるのかを AgRP 神経の軸索末端にある ChR2 を光刺激することで検証した。

【結果】 まず、1 絶食したマウスの味覚嗜好性を評価したところ、甘味など好ましい味に対する嗜好性が高まるのに対し、苦味など忌避性の味に対する嗜好性が低下することが判明した。そこで、通常状態のマウスにおいて AgRP 神経を光刺激により人工的に活性化させた場合の嗜好性を評価したところ、興味深いことに、生理的な空腹状態と同様の嗜好性の変化が観察された。そこで、AgRP 神経の投射先を 1 ヶ所ずつ光刺激したところ、特に外側視床下部に投射する AgRP 神経が味覚の調節を担うことが明らかになった。また、詳細な解析を行ったところ、外側視床下部にある興奮性神経の活動レベルによって味覚嗜好性が調節されることがわかった。

光遺伝学を用いた視床下部を起点とした味覚調節神経回路の探索

