

食嗜好の発現過程とその脳神経機序に関する研究

山 本 隆 (大阪大学人間科学部教授)

1. 本研究の目的

食物、食品に対して我々が示す好き嫌い、偏食などの食嗜好はどのようにして形成されるのだろうか？食嗜好は、過去の食体験にもとづいて自然に獲得されるものではあるが、脳の働きがもとになっていることに間違いはない。そのような食嗜好形成の基本となる脳神経系の働きを明らかにしようとするのが本研究のねらいである。まずはじめに、ヒトを対象とした調査研究により食物に対する嗜好性の実態を探り、嗜好形成に関与する因子を明確にする。次に、条件づけ味覚嫌悪学習法を実験モデルに用い、食嗜好性を決める因子が脳内でいかに作用するかを明らかにする。この方法では、動物にある食物を摂取させたあとで、中毒状態をひきおこすと、動物は両者の結びつきを学習し、以後その食物を嫌って摂取しなくなるといった、きわめて単純化された食物嫌悪行動が得られる。我々は、いろいろな角度からこの学習の形成前後の脳の活動を調べ、食嗜好形成の脳部位とその神経メカニズムを解明することを目的に本研究を行った。あわせて、食品開発に際して、単に食欲をそそる感覚要素にのみ重点を置くのではなく、食品の有する生体に対する作用も考慮しなくては、健全な食嗜好行動が発現しないという考え方に科学的な根拠を与えることも目標とした。

2. 調査研究

学生 (19-21歳) 299人 (男子143人, 女子156

人) に対して、「食品、くだもの、調理品など何を含めても結構ですが、あなたがもっとも嫌いな食べ物、うけつけない食べ物があれば書いて下さい。過去の記憶と結びつけて何か思いあたる理由があれば、それも書いて下さい。」という内容で調査を行った。その結果、男子学生の86%, 女子学生の89%に嫌いな食べ物があることがわかった。その内容は表1に示すように男女とも納豆をきら

表1 嫌いな食べ物ランキング

男		女	
納豆	13	納豆	13
セロリ	7	レバー	10
		魚	10
しいたけ	5		
なす	5	かき(蠣)	7
卵	5	貝	6
ピーマン	4	しいたけ	6
トマト	4		
かき(蠣)	4	肉の脂身	5
		とり肉の皮	5
たまねぎ	3	かに	4
山芋	3	うなぎ	4
レバー	3	あんこ(和菓子)	4
えび	3	チョコレート	4

う学生が多かったが、男子では野菜類、女子では肉、海産物をきらう傾向にあった。嫌いになった時期については表2に示すように、幼稚園、小学校低学年ですでに約80%の人に嫌いな食べ物が出ていて、それが大人になるまで続いていることを示している。嫌いになった理由としては、表3に示すように、食経験のないいわゆる食べず嫌いの人もかなりいるが、食べた後で気分が悪くなっ

表2 嫌いになった時期

	男	女
幼稚園以下	14 (29%)	17 (21%)
小学校低学年	25 (52%)	44 (55%)
小学校高学年	6 (13%)	11 (14%)
中学校	0 (0%)	4 (5%)
高校	2 (4%)	2 (3%)
大学	1 (2%)	2 (3%)
計	48	80

表3 嫌いになった理由

	食経験なし (食べず嫌い)	食経験あり
先入観	14	食後の不快感 73
においが悪い	14	まずかった 64
見た目が悪い	13	強制された (うち給食時26) 30
いやな思い出	12	いやな思い出 5
計	53	計 172

たためという回答がいちばん多く、次いで、食べたときまずかったため、食べたくなかったのに無理強いされたため嫌いになってしまったという回答が多かった。給食のとき強制されたという人が意外と多いことが注目される。例えば、ミックスジュースが嫌いと答えた学生は次のようにコメントしている。「幼稚園のころ、給食によく出て、あのドロドロした感じが嫌いで飲めなかった。昼休みになって、みんなが外に遊びにいってもジュースを飲むまで外に出してもらえなかった」。

次に、学生（18-23歳）188人（男子60人、女子128人）に対して、先程と同じ要領で好きな食べ物に関する調査を行った。その結果、男女とも全員に好きな食べ物があり、その内容は表4に示すように個人差が大きくある特定の食べ物に集中することはなかった。好きになった時期については表5に示すように、幼稚園、小学校のときに約70%の人に好きな食べ物ができあがるのがわかる。食経験の拡大とともに好きな食べ物が増えるため嫌いになった時期に比べてより高年齢にまで広

表4 好きな食べ物ランキング

	男	女
寿司	9	くだもの 8
すきやき	3	ケーキ 6
お好み焼	3	
		カレーライス 5
カレーライス	2	
焼き肉	2	寿司 4
さしみ	2	スパゲッティ 4
メロン	2	メロン 4
ケーキ	2	りんご 4
		コロッケ 3
		フライドチキン 3
		ハンバーグ 3
		ぶどう 3
		いちご 3
		甘いもの 3

表5 好きになった時期

	男	女
幼稚園以下	9 (16%)	24 (25%)
小学校低学年	21 (36%)	32 (34%)
小学校高学年	10 (17%)	10 (11%)
中学校	6 (10%)	12 (13%)
高校	9 (16%)	8 (8%)
大学	3 (5%)	9 (9%)
計	58	95

がっている。好きになった理由としては、表6に示すように、食べたときおいしかったからという当然ともいえる回答が全員から得られた。そのときのコメントとして、母親の手作り、小さいころからよく食べた、楽しい思い出と結びついているといった食べ物の有する感覚要素と直接関係のない内容を述べた人が多かったことは注目に値する。次の文は父親との思い出とともにいちごが好きと答えた学生のコメントである。「父がよく日曜日に近くの喫茶店へ連れていってくれ、『お母さんにナイショやで』と言って、いちごジュースを飲ませてくれたのがすごくうれしかった」。

表6 好きになった理由

	男	女
おいしかったから	60 (全員)	128 (全員)
	男	女
<コメント>		
母の手作り	8	21
小さいころからよく食べた	19	18
楽しい思い出と結びついている	3	9
病氣 (入院) のとき食べた	3	6
計	33	54

3. 行動薬理学的実験

A. 味覚記憶の実験パラダイム

実験動物に対して、次のような方法で容易に味を記憶させることができる。未経験の味を有する溶液 (条件刺激, CS) を摂取させたあとで、胃腸障害を引き起こしたり、嘔吐中枢を刺激する薬物 (無条件刺激, US) を注射すると、動物はCSとUSの因果関係を学習し、CSの味を記憶する。次にCSを与えても覚えていた味を手掛りとしてそれを嫌って摂取しない。CSはUSに先行する必要がある、この学習は古典的な条件づけ学習と相同であることから、条件づけ味覚嫌悪 (conditioned taste aversion: CTA) とよばれる。この現象は、1回の食経験により獲得される学習効果であること、CSとUSの間を数時間あけても獲得可能であること、麻酔下や意識を失うほどの強い障害を受けても学習獲得が出来ることなど従来の古典的条件づけにはみられない特徴をもつ。

B. 学習・記憶の脳部位

我々は、脳のいかなる場所で味が学習、記憶されるのかを調べる目的で、あらかじめイボテン酸の微量注入により脳内局所を単独あるいは組み合わせで破壊しておいた動物が味覚嫌悪学習を獲得、保持できるか否かを調べた^{2,3)}。

実験にはラットを用い、CSとして0.01Mサッ

カリンを飲ませた後、USとして0.15M塩化リチウム (LiCl) を体重の2%量腹腔内に注射して、嫌悪条件づけを行った。この条件づけ操作の翌日から4日間をテスト日とし、20分間のサッカリン溶液摂取量を測定した。

我々のこれまでの実験結果をまとめると、味覚嫌悪学習を大きく障害する破壊部位は、結合腕傍核、視床内側部 (視床味覚野, 中心内側核, 髄板内核), 扁桃体の外側核群 (主に基底外側核) であった。大脳皮質味覚野や海馬の破壊でやや嫌悪条件づけ獲得に障害が認められたが、基底外側核以外の扁桃体、嗅内皮質、視床下部外側野、無名質、境界条床核、などの破壊は味覚嫌悪学習にほとんど影響を及ぼさなかった。大脳皮質味覚野、視床味覚野、扁桃体のいずれか2カ所を同時に破壊すると、ほぼ完全に味覚嫌悪条件づけの獲得はできなくなる。

C. 目的

近年、学習・記憶の脳内機構の基盤としてシナプス可塑性が提唱され、それらの生化学的・薬理的・細胞生物学的研究によって多くの知見が集まりつつある¹⁾。例えば、海馬でのシナプス伝達効率の長期増強には、カルシウム依存性蛋白質キナーゼC (PKC) やカルシウム/カルモジュリン依存性蛋白質キナーゼIIなどの関与が示唆されている。

味覚嫌悪条件づけは、頑強でしかも保持時間の

長い味覚記憶の一つであるが、シナプス可塑性に関連した細胞内機構の役割は、現在までわずかな知見しか報告されておらず、依然として未知の部分が多い。本研究では、扁桃体や大脳皮質味覚野におけるPKC活性が条件づけ味覚嫌悪に関与する否かをPKC阻害剤の脳内微量注入実験によって検討した。

D. 方法

ウィスター系雄性ラット (250-360g) をネンブタール (50mg/kg) にて麻酔し、両側の扁桃体または大脳皮質味覚野に26ゲージのステンレス製パイプをガイドカニューレとして脳定位的に埋め込んだ。手術3日後からラットを約23時間の絶水条件で20分間のみ蒸留水を飲水させる訓練を施した。飲水量が安定した後、条件づけ操作・脳内薬物注入を行った。CSとして、0.005 M Na-サッカリンの摂取、USとして体重の2%量のLiClの腹腔内注入を用いた。ガイドカニューレに刺入した注入用カニューレによってPKC阻害剤溶液もしくは溶媒 (Tris-buffered saline, pH 7.3) の1 μ lを10分間かけて注入した。PKC阻害剤は、polymyxin B sulfate (PMXB), 1-5-(Isoquinolinesulfonyl)-2-methylpiperazinedihydrochloride (H-7) を用い、対照剤としてPKC

阻害作用の弱いN-(2-guanidinoethyl)-5-isoquinolinesulfonamide hydrochloride (HA1004) を用いた。CS, USの呈示および脳内微量注入は図1,2に示すパターンで行った。条件づけ後、4日間CSの摂取量を測定した。行動実験終了後、注入部位を組織学的に検索した。

CTAの獲得を定量化して比較するために、CTA指数を次式にて各処理ごとに求めた。CTA指数 = (1 - (条件づけ後第1日から第4日までのCSの摂取量/条件づけ前の蒸留水の平均摂取量の4倍)) $\times$ 100。CTA指数が100に近いほど、CSを摂取しなかったことを示し、CTAの獲得がなされたことを示す。

E. 結果

図1に扁桃体注入群における各手続きとそれぞれのCTA指数を示す。CS摂取直後にPMXBもしくはH-7を扁桃体注入し、30分後にUSを呈示した群では、溶媒注入群に比べてCTA指数は有意に小さかった (図1: Group A3 vs A1, $p < 0.01$; A7 vs A1, $p < 0.05$)。扁桃体注入したPMXBのCTAに対する阻害効果は用量依存的であった (図1: Group A1, A2, A3, $p < 0.01$)。一方、CS摂取の30分後にUSを対呈示し、その4時間後にPMXBを脳内注入した群においては、

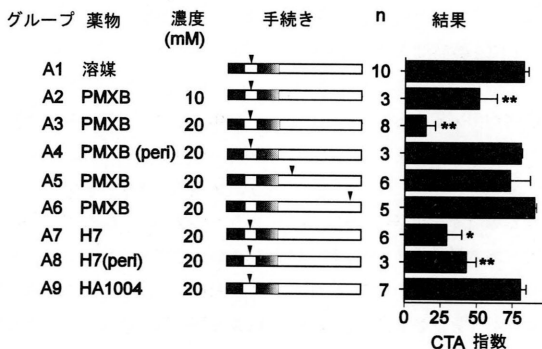


図1 条件づけ味覚嫌悪の獲得に対する扁桃体へのPKC阻害剤注入の効果。A1に対して有意差のあるものを* ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)で示す。

CTA指数は溶媒注入群と比べて有意差が認められなかった (Group A1 vs A5, $p=0.98$)。また、条件づけ当日にはCSとUSとの対呈示だけを行い、条件づけ後第1日目のCS呈示の30分前にPMXBを扁桃体に微量注入した群におけるCTA指数も、溶媒注入群のそれとは有意差が認められなかった (Group A1 vs A6, $p=0.54$)。さらに、HA1004をCS呈示直後に注入し、30分後にUSを対呈示した群においても溶媒注入群との有意差は認められなかった (Group A1 vs A9, $p=0.64$)。

図2に大脳皮質味覚野注入群における結果を示す。CS摂取直後にPMXB, H7を注入した場合、CTA指数は溶媒注入群に対して有意に小さかった (Group G1 vs G2, $p<0.01$; G1 vs G4, $p<0.01$)。しかし、PMXBを条件づけ操作の4時間後に注入したときのCTA指数には、溶媒注入群のそれと有意差が認められたが、CTA指数はそれぞれ50%以上であった (G1 vs G3, $p<0.05$)。

以上、本実験結果から、PKC阻害剤であるPMXB, H-7を扁桃体または大脳皮質味覚野へ注入することによってCTA獲得に障害が認められた。すなわち、CTA獲得に対しては、扁桃体や大脳皮質味覚野内のPKC活性化が強く関与し

ている可能性が大きいことが示された。

4. 電気生理学的実験

A. 目的

CTA獲得前後において、CSに対する神経応答性が変化するニューロンが扁桃体、大脳皮質味覚野にて観察されている^{2,4)}。しかし、これらの変化がどのような機構で生じるのか、また、CTAに対して直接的・間接的にどのような関連性を持つのかということは明確ではない。さらに、このような変化がいつから始まるのか、いつまで続くのか、また、それらが行動上の変化とどのような関係を持つのか不明である。そのような疑問点を調べることで、さまざまな脳部位が、どのような機構で協調・関連してCTA獲得のために機能するのかを解明する手がかりが得られるだろう。本研究では、扁桃体、大脳皮質味覚野における神経活動を自由行動下のラットから記録し、CTA条件づけ操作前後で行動上の変化とともに神経応答の変化を経時的に記録して、各味刺激に対する応答性変化の時間特性を調べた。

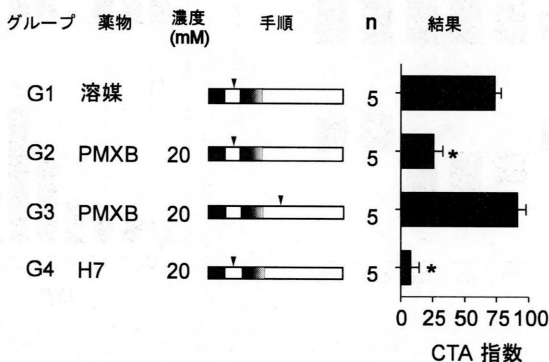


図2 条件づけ味覚嫌悪の獲得に対する大脳皮質味覚野へのPKC阻害剤注入の効果。G1に対して有意差のあるものを* ($P<0.05$)で示す。

B. 方法

Wistar系雄性ラット75匹を用いた。ネブタール麻酔下にてステンレスワイヤー電極を扁桃体または大脳皮質味覚野に脳定位的に刺入し、口腔内カニューレとともに頭蓋骨に固定した。口腔内カニューレから0.005M サッカリン, 0.2 M NaCl, 0.03 M HCl, 0.001 M 塩酸キニーネ (QHCl) を注入し、そのときの行動と神経活動を記録した。その後、サッカリン (CS) を5分間口腔内に注入し、その5分後に体重の2%量の0.15 M LiCl (US) を腹腔内投与した。LiCl投与10分後から各味刺激に対する行動と神経応答の記録を再開し、約6時間にわたり経時的に記録を繰り返した。

C. 結果

扁桃体ニューロン ($n=44$) の中で条件づけ前においては、1個の中心核ニューロンがサッカリン (CS) に応答するだけであった。しかし、条件

づけ後においては、11個のニューロンでCSに対する増強型または抑制型の有意な応答性変化が観られた。基底外側核では増強型 (21%, 5/24) だけを認め、中心核では増強型 (5%, 1/21), 抑制型 (25%, 5/20) が観られた。全ての増強型ニューロンにおける有意な増強効果 ($P<0.01$, LSD-test) は条件づけ操作の30分後から約6時間にわたって認められた (図3-A)。一方、抑制型のニューロンの有意な抑制効果 ($P<0.01$, LSD-test) は条件づけ操作後の約2時間だけ認められ、その後は条件づけ前の応答レベルに戻った (図3-B)。CSに対する応答性変化を認めたニューロンにおいて、他の味刺激に対する応答には、条件づけ前後において有意な変化は認められなかった。

大脳皮質味覚野ニューロン ($n=54$) の内、14個 (26%) のニューロンでは、条件づけ前後でのCSに対する応答性に2種類の変化 (長期的促進型, 短期的促進型) を認めた。長期的促進型 ($n=6$)

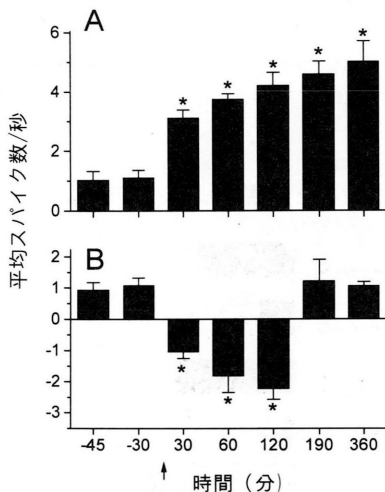


図3 扁桃体ニューロンの応答性変化。矢印は、LiCl投与時点を示す。星印は、条件づけ前のコントロール応答値に比べて有意差 ($P<0.01$) があることを示す。A: 増強型, B: 抑制型。

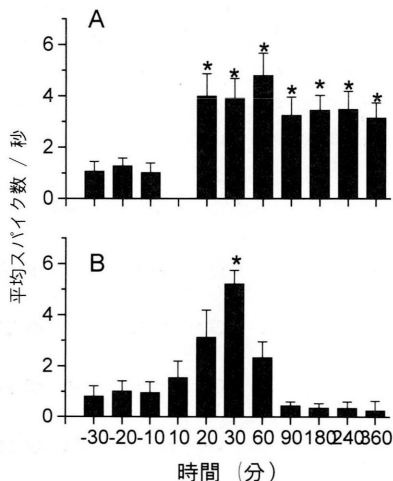


図4 大脳皮質味覚野ニューロンの応答性変化。矢印は、LiCl投与時点を示す。星印は、条件づけ前のコントロール応答値に比べて有意差 ($P<0.01$) があることを示す。A: 長期的促進型, B: 短期的促進型。

においては、CSに対する増強効果が20分後から認められ始め、30分後には有意に増強されており ($P < 0.01$, LSD-test), その有意な増強効果が約6時間にわたり認められた(図4-A)。一方、短期的増強型 ($n=8$) においては、30分後において有意な増強 ($P < 0.01$, LSD-test) を認めたが、その増強効果は約1時間30分以降においては消失していた(図4-B)。

大脳皮質味覚野における長期的促進型ニューロンの全て ($n=6$) は、条件づけ前にQHClに最も大きな応答を示すQHCl-bestニューロンであった。一方、短期促進型GCニューロンには、NaCl-best ($n=3$), HCl-best ($n=4$), QHCl-best ($n=1$) が混在していた。長期的促進型ニューロン、および短期的促進型ニューロンにおいて、CS以外の他の味溶液に対する応答性には有意な変化が観られなかった。各ニューロンの記録部位は、長期的促進型ニューロンは味覚野内のより尾側に存在し、短期的促進型ニューロンは、より吻側に位置していた。

以上の結果から、扁桃体および大脳皮質味覚野には、CTA獲得前後においてCSに対する応答性が長期的・短期的に変化するニューロンが存在することがわかった。扁桃体の基底外側核には、長期増強型ニューロンが存在していた。また、扁桃体の中心核では、抑制型ニューロンが主に存在していた。このような基底外側核と中心核における応答性変化の相反的な分布傾向が観られた。つまり、神経応答レベルにおいて、基底外側核と中心核の機能的役割に差異があることを示している。

大脳皮質味覚野においては、CSに対する応答の増強が条件づけ操作日の翌日においても維持されていたニューロンが存在すると示唆されている⁴⁾。そのようなニューロンは、CTAの長期的な保持に関与する可能性がある。つまり、CTAに関連した記憶過程、特に保持の機構の一部が大脳

皮質味覚野に書き込まれている可能性がある。本研究で記録した長期的促進型ニューロンが、いつまでその増強効果を示すのか、また、それらが直接的に上述の保持機構に関与するの否かは不明である。また、大脳皮質味覚野にはCTA獲得過程に平行してCSに対する応答性が増強するニューロンが存在することが今回示された。このことは、大脳皮質味覚野にはCTA獲得過程に何らかの関与を持つニューロンが存在することを示唆する。

5. 免疫組織化学的実験

A. 目的

本研究は、ラットの第二次味覚中継核である結合腕傍核において、味質応答性ニューロンの局在分布が認められるか否か、味覚嫌悪条件づけによりその応答分布パターンが変化するか否かを調べることを目的としたものである。細胞活動の機能的マッピング法には、発癌遺伝子のひとつである *c-fos* の誘導するFOS蛋白質を免疫組織化学的に検出する方法を用いた。*c-fos* は細胞性癌遺伝子のひとつで、ニューロンが興奮し、脱分極性のカルシウム流入が生じると、この *c-fos* が急速に誘導され、核内にFOS蛋白質の産生をみる。また、*c-fos* は、中枢神経系において、刺激に対する短期の細胞性応答を長期の細胞応答に転換する際に働く、つまり、学習や記憶に関する遺伝子としても関心を集めている。本研究では、脳内における *c-fos* 様蛋白質を免疫組織化学的に局在化することにより、味刺激により活動した細胞の指標とした。

B. 方法

ウィスター系雄性ラット(200~250g)を用いた。動物には、0.5M蔗糖、0.01~1.0M食塩水、0.01M塩酸、0.1~10mMの塩酸キニーネ、0.1M

MSGと0.01M IMPの混合物のいずれかを自由に摂取させるか、あらかじめ取りつけておいたカニユーレを介して口腔内に溶液を注入した。固型飼料を自由に食べさせた動物、水を摂取させた動物、無処置動物などは、味溶液摂取動物に対する比較対照動物とした。

摂取開始1-2時間後に、動物をペントバルビタールで麻酔し、4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定した。脳を取り出し、同固定液で4-24時間固定した後、30%蔗糖液で一晩洗浄し、50 μ mの切片を作成した。c-fos様免疫活性は一次抗体として家兎免疫c-fos抗体(0.2 μ g/ml; Oncogene Sci., Inc. USA)を用い、PAPにて染色した。なお、最終反応は硫酸ニッケルで増強した。反応した切片はニュートラルレッドで対比染色を施した。

C. 結果

結合腕傍核における味刺激の種類によるc-fosニューロン(FOS蛋白質免疫活性を示す細胞を以後このように称することとする)の分布の相異を検索した。0.5M蔗糖の刺激により、図5-Aに示すように、中心外側(central lateral)亜核に多数のc-fosニューロンが認められ、0.2M食塩の刺激では、図5-Bに示すように、内側(medial)亜核に、

また、0.1M MSGと0.01M IMPの混合液の刺激では、図5-Cに示すように、中心外側亜核と内側亜核の両方にc-fosニューロンが認められた。このような味刺激によるc-fosニューロンの二重分布は、ラットにおけるうま味物質の刺激効果が、Naイオンと甘味刺激の複合効果であるとする行動学的、電気生理学的結果と相関するものであり、興味深い。

キニーネ刺激に対しては、図5-Dに示すように、外部外側(external lateral)亜核にc-fosニューロンが認められた。塩酸の刺激では、外部外側亜核に加えて、外部内側亜核(external medial)亜核にも、c-fosニューロンが認められた。

NaClを蒸留水、もしくは、 5×10^{-5} Mのアミロライド溶液で0.2Mとなるように作製し、1時間自由に摂取させたあとのc-fosニューロンの分布を調べた。その結果、アミロライド液の場合は、内側亜核のc-fosニューロンがほとんど認められないが、中心外側亜核と外部外側亜核では、両溶液間で差は認められなかった。アミロライドはNaイオンの味刺激作用をブロックすることが知られているので、以上の結果は、内側亜核にNaイオンの味覚情報が投射することを示唆する。中心外側亜核では、0.2M NaCl, 蔗糖, サッカリ

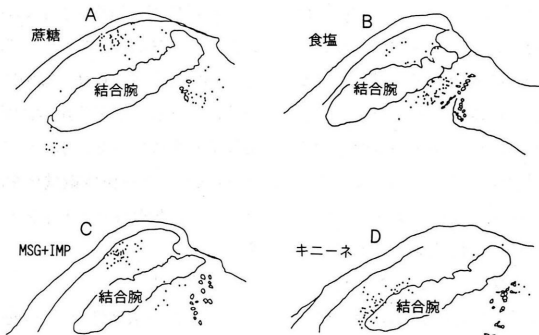


図5 ラットが各種味溶液を摂取したときの結合腕傍核におけるc-fosニューロンの分布。

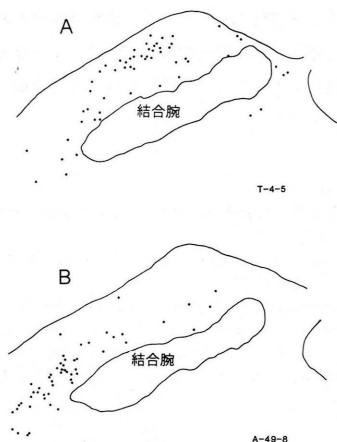


図6 サッカリン味刺激に対する結合脳傍核におけるc-fosニューロン分布。A, 嫌悪条件づけを受けていないラットがサッカリンを摂取したとき; B, サッカリンに対して嫌悪条件づけを受けたラットにサッカリン味刺激を与えたとき。

なラットが好んで摂取する味刺激でより多くのc-fosニューロンが出現することから、快情報にも関係し、外部外側亜核のc-fosニューロンは、内臓感覚情報の投射部とほぼ一致することから、消化管に溶液が入ったことによる内臓からの求心性情報により興奮したものと考えられる。

サッカリンに嫌悪条件づけたラットの口腔内に強制的にサッカリンを注入し、刺激すると、c-fosはキニーネなど嫌悪性味刺激などと同じように外部外側亜核に出現するようになった(図6)。この結果は、サッカリンの投射部位が、条件づけにより、嗜好性味覚情報が投射する背側外側亜核から嫌悪性味覚情報が投射する外部外側亜核にスイッチされたことを意味している。

結合脳傍核における味覚情報の投射の分布は四丘体前端で除脳した動物でも生じるので、上位中枢からの影響で生じるのではないことが分かる。しかし、除脳動物でサッカリンに対して条件づけ操作をしても、サッカリン刺激に対するc-fos発

現部のスイッチングはほとんど生じない。これは、除脳動物は味覚嫌悪学習を獲得できないという結果と一致するものであり、スイッチングには上位中枢からの影響が大いに関与しているものと考えられる。

6. 要約

食嗜好の発現には食べ物が持つ味覚をもとに判断する「おいしさ」「まずさ」に基づくものがあり、これは生得的であり、すべての動物にそなわった生理機構によるものである。これ以外に学習機構に基づくものがあり、これは獲得性のものであり、個人差が大きい。後者の中では、ある食物を経験したあと体調が悪くなったため、その食物の味を長期的に記憶し、その味を手掛りとして2度と同じ食物を摂取しなくなる学習があり、これを味覚嫌悪学習とか条件づけ味覚嫌悪という。学生を対象とした我々の調査研究でも、ある食べ物を嫌いになった理由の約40%はこの学習によるものであることが示された。

味覚嫌悪学習の脳のしくみを解明するため、ラットを用いて多面的な研究を行い、次のような点が明らかとなった。

- (1) 味覚嫌悪学習に関与する脳部位は扁桃体(中心核、基底外側核)と大脳皮質味覚野である。
- (2) 両部位に前もって蛋白キナーゼCの阻害剤を投与しておくこと、学習獲得が障害されることから、脳細胞内の蛋白キナーゼを介する長期増強効果がこの学習の基盤となっていることが示唆される。
- (3) 両部位から慢性的にニューロン活動を記録すると、味覚嫌悪学習の獲得により、条件刺激のサッカリンに対する応答性が増大するようになるもの、むしろ抑制されるようになる

ものなどがみられた。扁桃体の中心核と基底外側核ではその応答性に差がみられることから、この学習の形成に異なった役割をもつものと推察される。

- (4) *c-fos*遺伝子発現を指標に、味覚嫌悪学習獲得により脳内いずれの細胞の応答性が変化するのかを調べると、結合腕傍核での応答性が変化することがわかった。すなわち、背側外側亜核で応答がみられるサッカリンは学習後、外部外側亜核に応答を発現させるようになる。このような応答性の変化が扁桃体や大脳皮質での応答変化の基礎になっていると考えられる。

本研究を遂行するにあたり、研究助成金を賜りました浦上食品・食文化振興財団に心より感謝の意を表しますとともに貴財団の益々のご発展を祈念申し上げます。

文 献

- 1) Bliss, T.V.P. and Collingridge, G.: Nature, 361, 31-39 (1993).
- 2) Yamamoto, T. and Fujimoto, Y.: Brain Res Bull., 27, 403-406 (1991).
- 3) Yamamoto, T., Fujimoto, Y., Shimura, T. and Sakai, N.: Neurosci. Res., 22, 31-49 (1995).
- 4) Yamamoto, T., Matsuo, R., Kiyomitsu, Y. and Kitamura, R.: J. Neurophysiol. 61, 1244-1258 (1989).

Studies on the Development of Taste Aversion and its Brain Mechanisms

Takashi Yamamoto (Faculty of Human Sciences, Osaka University)

A survey for university students suggested that about 40% of them disliked a food on the basis of conditioned taste aversion (CTA) which had been established mostly up to 10 years old.

We used multiple approaches to solve the brain mechanism of this CTA in the rat, and the following results were obtained.

1) The essential parts of the brain for the formation of CTAs are the amygdala (central and basolateral nuclei) and cortical gustatory area.

2) Infusions of protein kinase C (PKC) inhibitors into these brain sites disrupted CTA formation, suggesting a long-term potentiation mediated by PKC is a cellular background of CTA learning.

3) Chronic recordings from the amygdala and cortex before, during and after CTA learning revealed the existence of plastic changes of responsiveness toward excitatory or inhibitory directions with long-term or short-term manners after CTA formation.

4) The *c-fos* immunohistochemical study revealed that some plastic changes of responsiveness occurred within the parabrachial nucleus after acquisition of CTA. These changes might be the bases for altered responses observed in the amygdala and cortex in taste aversion learning.