



| | |
|------------------------|---|
| Title | 味覚嫌悪学習の想起に關与する中枢神經機序の解明 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 菊池, 媛美 |
| Citation | 北海道大学. 博士(歯学) 甲第15486号 |
| Issue Date | 2023-03-23 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/89681 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Emi_Kikuchi_review.pdf (審査の要旨) |



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 菊池 媛美

審査担当者 主査 教授 船橋 誠
副査 教授 佐藤 嘉晃
副査 教授 飯村 忠浩
副査 准教授 乾 賢

学位論文題名

味覚嫌悪学習の想起に關与する中枢神経機序の解明

審査は、審査担当者全員の出席の下、審査担当者が学位論文の内容および関連した学問分野について、申請者に口頭で試問する形式で行われた。

申請者から説明された学位論文の概要は以下のとおりである。

味覚嫌悪学習（conditioned taste aversion, CTA）は、ヒトや動物において、食後に内臓不快感や体調不良を経験すると、直前に摂取した食物の味に対して嫌悪を獲得する学習のことである。一方、神経性食欲不振症はやせ願望などの精神的要因によって起こる極端な食事制限と著しいやせを示す疾病であり、その原因や治療法は確立されていない。学位申請者は CTA および神経性食欲不振症の中枢機序に脳内報酬系を含む神経回路が関わっていることから、CTA の想起に關与する中枢神経機序の解明が神経性食欲不振症の中枢機序の解明にも繋がるのではないかと考えた。先行研究において、報酬系の神経核である腹側被蓋野へ投射する分界条床核（bed nucleus of the stria terminalis, BNST）ニューロンは脳幹を介して味覚と内臓感覚情報の入力を受けることが分かっており、本研究では、BNST の CTA 想起過程における機能的役割を明らかにすることを目的とした。雄性 C57/BL6 マウスの BNST ニューロンに DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) を発現させて神経活動を人為的に修飾して、味覚に対する反応行動の変化を調べた。BNST に抑制性 DREADD であるヒト改変アセチルコリン受容体 M4 (hM4Di) または興奮性 DREADD であるヒト改変アセチルコリン受容体 M3 (hM3Dq) を発現させた。人工リガンドとして clozapine-N-oxide (CNO) またはデスクロクロザピン (DCZ) を用いた。味覚条件付けには 0.2% サッカリン溶液（条件刺激, conditioned stimulus, CS）と 0.3M 塩化リチウム（2%BW, i.p.）（無条件刺激, unconditioned stimulus, US）を用いた。BNST に発現した hM4Di を活性化すると CTA が有意に増強された。条件付けを行っていないマウスにおいて hM4Di を活性化するとサッカリン溶液およびスクラロース溶液の摂取量が有意に減少した。これらの結果から、BNST ニューロンの神経活動抑制は甘味溶液の嗜好の高低に関わらず、CS 摂取量を減少させ、BNST が CTA に

関与していることが分かった。次に微細行動分析システムを用いて CTA 獲得後の CS 摂取行動について CS を舐める行動 (Lick 行動) と CS への接近行動を分析した。hM4Di の活性化により高頻度 Lick (burst) のサイズ (1burst あたりの Lick 数) が小さくなったことから、BNST の神経活動抑制は CS に対する嫌悪を増大させることが分かった。CS への接近 (Entry) の頻度は変化しなかったことから、欲求行動には影響しないことが示唆された。一方、Lick 行動をともなう Entry (Entry-Lick) の頻度と平均持続時間は有意に減少し、Lick 行動をともなわない Entry (Entry-Stop) の発生確率は有意に上昇した。Entry-Stop は躊躇の指標であり、分界条床核の神経活動抑制により、マウスが CS の摂取をより強く躊躇するようになったことを示す。BNST の尾側部に発現した hM3Dq の活性化により、総 Lick 数と burst のサイズに有意な群間差はなかった。Entry-Stop の発生確率は低下したが、Entry の頻度そのものが減少したため、CS に接近することへの恐怖が増大し、接近行動自体が起こらないために、摂取量と burst がともに減少した可能性がある。一方、吻側部に発現した hM3Dq を活性化した場合、最初の Lick までの潜時と Entry の頻度、Entry-Stop の頻度と平均持続時間に変化はなかった。以上の結果から、BNST の神経活動を抑制すると CS の味に対する嫌悪が強まることで摂取量が減少し、一方、BNST の神経活動を促進すると CS へ接近することへの恐怖が増強されることで摂取量が減少することが明らかになった。以上から BNST には CTA の想起における嫌悪と恐怖に関わる神経回路の存在が示唆された。

審査担当者からの主な質問および意見は以下のとおりであった。

- (1) BNST ニューロン神経活動を促進した場合の変化は接近行動だけに依存するのか
- (2) 予測と異なる結果に対する考察について
- (3) BNST ニューロンの神経活動を抑制することで不安がなくなりサッカリン摂取量増加とはならないのはどのように考えるのか
- (4) ウイルスベクターによって発現する受容体のタイプおよびそれを用いた実験手法について
- (5) 矯正治療が必要な患者の成長、発育の特徴と神経性食欲不振症とは何か関連があるのか
- (6) mCherry の検出方法について
- (7) DREADD 発現細胞の割合は全 BNST ニューロンの何%くらいなのか

申請者は専門的知識に基づいて、審査担当者からの全ての質問に対して的確に回答した。また、申請者は本研究だけでは未解決な問題点について今後も研究を継続することに意欲を持っていることに言及した。試問により申請者が自ら実験を遂行し、得られたデータを適切に解析し学位論文としてまとめることを通じて、関連学問領域における十分な知識を修得したものと判断された。本学位論文の研究内容は新規性を有し、得られた知見は同領域および関連領域における研究の発展に資するものと評価できた。以上のことから、審査員一同は申請者が博士 (歯学) の学位を授与されるに相応しいと判定した。