

ラットの味覚嫌悪学習獲得における島皮質 mTOR シグナルの関与

三木 智博

学習や記憶はヒトが日常生活を送る上で、非常に有用であり、不可欠なものである。その記憶は、視覚、味覚、嗅覚、聴覚、触覚などを通して外界から得たさまざまな刺激や情報を整理し、統合することによって形成される。獲得された記憶は広範な脳領域に分散して保存されているが、実際にどのように保存されているのかについては未解明であり、それらの保存に関わる詳細な分子メカニズムにも不明な点が多い。

本研究では、味覚に関連する記憶形成とその学習行動に着目した。安全で栄養を多く含む食物を摂取し、かつ、身体への有害物を避けることは、生物の生存にとって不可欠な行動である。一般に、甘味を呈する糖類や、塩味を呈する塩化ナトリウムは、どちらも嗜好性が高く、積極的に摂取される。しかしながら、嗜好性が高い味の呈味食物が必ずしも安全であるとは限らず、生体にとって毒となる場合もあるので、ヒトを含む多くの動物はその摂取経験に基づいて摂取行動を変容させる学習能力を持つ。嗜好性の高い甘味呈味物であっても、それが新奇な味刺激であり、かつ、その摂取後に内臓不快感が生じると、それ以降はその呈味物質の摂取を控えるようになる。この現象を味覚嫌悪学習という。味覚嫌悪学習はヒトや動物の生存において重要な学習である。しかしながら、その脳内機序については、未だ不明な点が多い。

島皮質と呼ばれる領域には、一次味覚野が存在し、視床を介して味覚情報と内臓不快感に関する内臓感覚情報を受けている。さらに、島皮質は味覚嫌悪学習の獲得、保持、そして想起のそれぞれのプロセスに関与すると示唆されている。

高分子のセリン/スレオニンキナーゼの一種である mechanistic Target Of Rapamycin (mTOR) は、さまざまな細胞内シグナル伝達経路に関与し、さらに学習や記憶の脳機構での細胞機能への関与も示唆されている。mTOR 経路の選択的阻害剤であるラパマイシンをラットの海馬や扁桃体に局所投与すると学習の形成が阻害される。また、ラパマイシンは、新たな mRNA やタンパク質の生合成を阻害する活性を持つ。そのため、mTOR 経路は、mRNA・タンパク質合成に依存する長期記憶の形成メカニズムに関与すると考えられている。一方、島皮質における mTOR 経路に依存した細胞機能が味覚嫌悪学習の形成や保持に関与するかどうかは不明であった。そこで、本研究では、島皮質へのラパマイシンの微量注入が味覚嫌悪学習の獲得に及ぼす効果を行動学的に調べることで、島皮質における mTOR 経路が味覚嫌悪学習の獲得において果たす役割について検討した。

ラットにサッカリン溶液を呈示した 10 分後に内臓不快感を誘発させる塩化リチウムを腹腔内投与した。塩化リチウムの投与 15 分後と 180 分後にラパマイシンを島皮質に微量注入し、ラットの体調回復後に 4 日間連続してサッカリン溶液の呈示のみを繰り返す、その摂取量を測定した(テスト試行)。その結果、薬理効果を持たない溶媒 (0.1%エタノールを含む生理食塩水)を脳内注入されたラット (VEH 群) においては、テスト試行の 4 日間を通じてサッカリン溶液の摂取は非常に少なくなり、味覚嫌悪学習が強く獲得された。一方、塩化リチウム投与の 15 分後にラパマイシンを脳内注入されたラット (RAPA 15 群)のサッカリン摂取量は、VEH 群と比べて、テスト初日には有意に多い傾向が見られ、そして、テスト 2 日目では有意に多かった。塩化リチウム投与 180 分後にラパマイシンを脳内投与されたラット群 (RAPA180 群)では、RAPA15 群とは異なり、テスト試行でのサッカリン摂取量には VEH 群との群間差はみられなかった。

以上から、島皮質での mTOR 経路の選択的阻害は、味覚嫌悪学習の獲得を抑制すると分かった。すなわち、島皮質での mTOR 経路は味覚嫌悪学習の獲得機構に介在すると示唆される。(行動生理学)