

長期痕跡条件づけ型の味覚嫌悪学習でのラット島皮質mTORの役割

鬼村 拓弥

身体内部および外部の情報を獲得し保存していくという記憶形成はヒトを含め、多くの動物の生存に重要な役割を果たす。記憶研究によって、短期記憶ではシナプス前後のグルタミン酸神経伝達に関連する機構の変化、長期記憶では新規タンパク質の発現・翻訳およびシナプスの構造や機能の長期的変化が示唆されている。しかしながら、長期記憶の神経学的・分子学的な仕組みには未だ不明な点が多い。

摂食行動は身体外部から内部へ栄養素を取り込むという生存に必須の行動である。しかし、摂食行動では、身体に有害な物質を取り込んでしまう可能性もあり、危険な物質の味を学習し、その摂取を避けることは生存に有利となる。その味覚学習の一つに味覚嫌悪学習がある。味覚嫌悪学習とは、条件刺激と新奇な味を経験した後、無条件刺激として内臓不快感を経験すると、体調回復後もその味を嫌悪するようになるという古典的条件づけの一つである。ところで、味覚嫌悪学習は典型的な古典的条件づけとは異なり、長期痕跡条件づけ学習という特徴を持つ。典型的な古典的条件づけでは、学習成立には、条件刺激と無条件刺激との時間間隔が1秒以内に接近している必要がある。しかしながら、味覚嫌悪学習では条件刺激と無条件刺激の時間間隔が数十分から数時間であったとしても学習が成立する。味覚嫌悪学習における長期痕跡条件づけを可能とさせる神経基盤・メカニズムには不明な点が多い。

味覚嫌悪記憶に関する重要な脳部位の一つとして、島皮質が報告されている。島皮質は大脳皮質の一部であり、外側溝の奥に位置する島皮質は、一次味覚野として視床を介して味覚情報を受けて情報処理するとともに、内臓不快感に関する内臓感覚に関する情報も受けている。また、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ことも示唆されている。

近年、シナプス可塑性に関わる分子の一つとして、mechanistic Target Of Rapamycin (mTOR) が注目されている。mTORは、高分子のセリン/スレオニンキナーゼの一種であり、細胞の代謝、成長、増殖また生存に重要な役割を果たしており、学習や記憶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は、mRNAやタンパク質を新たに生合成するプロセスを阻害する作用を持つ。海馬や扁桃体にラパマイシンを微量注入すると、空間記憶や情動記憶の獲得が阻害された。つまり、それらの脳部位でのmTORが学習に関与すると示唆されている。さらに、島皮質への微量注入により味覚嫌悪学習の獲得が抑制されると報告されている。しかしながら、長期痕跡条件づけ型の味覚嫌悪学習における島皮質でのmTORの役割については不明であった。そこで、本研究では、島皮質へのラパマイシン注入が、長期痕跡条件づけ型の味覚嫌悪学習の獲得に及ぼす影響を調べることを目的とした。

制限給水で、ラットに0.1%のサッカリン溶液を呈示し200分後に内臓不快感を引き起こす塩化リチウム(0.15 M, 2%体重量)を腹腔内投与した。ラパマイシン投与群には、サッカリン溶液の呈示15分後に両大脳半球の島皮質へとラパマイシンの微量注入を行い、溶媒対照群には薬理効果を持たない溶媒を同様に注入した。体調の回復後、同様の制限給水で4日間サッカリン溶液のみを呈示するテスト試行を行い、その摂取量を測定した。その結果、初回テスト試行において、溶媒対照群でのサッカリン溶液の摂取量は、条件づけ日でのその摂取量に比べ有意に減少し、顕著な味覚嫌悪学習が成立した。一方、ラパマイシン注入群では、溶媒対照群に比べて、サッカリン溶液は有意に多く摂取され、かつ、条件づけ日での摂取量に比べても有意には減少しなかった。つまり、島皮質mTORを選択的阻害すると、長期痕跡条件づけ型の味覚嫌悪学習の獲得が阻害された。以上から、島皮質mTORは長期痕跡条件づけ型の味覚嫌悪学習の獲得に必要であることが示唆される。(行動生理学)