

# マウスのシヨ糖溶液過剰摂取行動への腹側淡蒼球破壊の効果

寺田 翼

肥満は今や先進国のみならず世界的に拡大している問題である。肥満の主な原因に「食べ過ぎ」が挙げられるが、満腹状態であるにも関わらずに食べ物を過剰に摂食してしまうことの根本的な神経メカニズムについては未解明な点が多い。「食べる」という行動は、動物にとって極めて基本的な行動であり、生存する上で必須な行動であり、我々ヒトにとって大変身近な営みである。生理学的にも複雑なメカニズムによって制御されているはずの摂食行動であるが、食べ物が容易に手に入る現代では、多くの人々が食べ過ぎに悩まされ、その行動を思い通りに制御できていない状態にある。過食は、エネルギー要求性に基づく「恒常性維持のための摂食」ではなく、シヨ糖のような甘味を呈する高報酬な味覚刺激を求める「嗜好性に基づく摂食」と関連があると示唆されている。「おいしい」と感じる食物の食べ過ぎには脳内のどのような神経メカニズムが関わっているのだろうか。

腹側系の大脳基底核の一部である腹側淡蒼球 (VP) は、嗜好性に基づく摂食の調節に関わる脳内報酬系の一部でもあり、腹側被蓋野や側坐核から神経投射を受けている。また、VP からも側坐核、腹側被蓋野、視床下部外側野などに神経投射をしており、脳内報酬系の神経連絡の中心的役割を担っている。先行研究より、抑制性神経伝達物質受容体の作動薬の脳内局所微量投与や、神経毒を用いた VP 神経細胞 (ニューロン) 破壊によって、VP の神経活動を抑制すると、シヨ糖やサッカリンのような甘味を呈する高嗜好性溶液の摂取量は減少することが示唆されている。そこで、本研究では、マウスのシヨ糖溶液過剰摂取行動モデル系を用いて、シヨ糖溶液の過剰摂取行動の形成に対して、VP ニューロンの破壊がどのような影響を及ぼすのかを検討した。

まず、麻酔下のマウスの両側 VP にイオン電気泳動法を用いて興奮性神経毒であるカイニン酸を脳定位的に VP に微量注入し、その周囲の VP ニューロンを局所的に破壊した。7 日間の回復期間を置いた後、シヨ糖溶液を明期の 4 時間だけ呈示し、シヨ糖溶液摂取量の基準レベルを 4 日間計測した (Pre 訓練期)。その後、夜間給餌制限条件下で、シヨ糖溶液と固形飼料を明期に同時呈示する過剰摂取訓練を 10 日間 (訓練期) 実施し、シヨ糖溶液、固形飼料、蒸留水それぞれの摂取量を毎日測定した。その結果、両側 VP を破壊されたマウスにおいてもシヨ糖溶液摂取量は徐々に増大し、先行研究と同様のシヨ糖溶液過剰摂取行動が形成された。しかしながら、訓練日 9・10 日目における呈示開始後 1 時間でのシヨ糖溶液摂取量は、VP 破壊群の方が偽破壊群よりも有意に少なかった。一方、訓練終了後での夜間に固形飼料給餌を行なった期間 (Post 訓練期) では、同様の呈示スケジュールでの明期のシヨ糖溶液摂取量には両群に有意差は見られなかった。また、明期 4 時間の固形飼料摂取量に関して、VP 破壊群は偽破壊群と比較して訓練期の後半およびポスト訓練期において有意に減少した。

VP は摂食の促進機能を持つ視床下部外側野や腹側被蓋野に対して抑制性の神経連絡を有している。本実験の VP 破壊群のシヨ糖溶液と固形飼料の摂取量減少のメカニズムの詳細は不明であるが、摂食促進機能を有する上記 2 つの脳領域と VP との神経連絡が遮断された結果、同領域における摂食促進性ニューロンの活性化が不十分となった可能性が考えられる。また、訓練期中における空腹状態では VP 破壊群と偽破壊群でのシヨ糖溶液摂取量の群間差は大きかったが、シヨ糖溶液・固形飼料の摂取に伴う空腹 (感) 状態の解消にともなって群間の摂取量に差異がなくなったことから、VP はエネルギー要求性が高い状態においてのみ、シヨ糖の報酬価値を増大させることに関与し、その摂取を促進する可能性が示唆される。(行動生理学)