

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 傳 欧

味覚の情報は、食物の価値判断基準として機能する。しかしこの基準は一定ではなく、味の感じ方が栄養状態によって変化することが知られている。しかし、空腹という生理状態がもたらす脳内の味覚嗜好・忌避性の調節機構については、これまで明らかにされてこなかった。そこで本研究では、その関連性の解析のため、視床下部弓状核に局在するアグーチ関連ペプチド産生神経（以下 AgRP 神経と表記する）に着目した。この神経は絶食時に脳内で最初に興奮し、摂食亢進に必要な神経ネットワークの活動を引き起こすため、AgRP 神経の活動を人工的に制御することで、脳内で摂食行動を引き起こす神経活動が味覚感受性に及ぼす影響を端的に評価できるのではないと考えた。

本研究は、空腹時に味覚嗜好・忌避性の調節を制御する神経回路を同定することを目指したものであり、5章から構成される。

1章において序論を述べた後に、2章では空腹を誘引する視床下部の AgRP 神経活動が味覚嗜好・忌避性に与える影響について解析を実施した。AgRP 神経を特異的に活性化する方法として、薬理遺伝学手法である DREADD システムを用い、人為的に空腹状態を再現した場合における味覚感受性について評価を行った。その結果、AgRP 神経を人工的に活性化すると甘味溶液に対する感度が上昇した一方、苦味溶液に対する感度は低下した。この結果から、視床下部 AgRP 神経活動が呈味刺激に対する嗜好性・忌避性を調節していることが明らかになった。

3章では光遺伝学を用いて味覚嗜好・忌避性変化を引き起こす AgRP 神経の投射先の特定を行った。AgRP 神経は、脳の様々な部位に投射していることが報告されている。そのため投射部位によって、味覚嗜好性・忌避性に影響を及ぼす部位と、ほとんど影響しない部位が存在することが考えられた。この点を明確するため、光遺伝学を用いて AgRP 神経の投射先の活動を選択的に活性化するという手法を用い、空腹時の味覚嗜好性・忌避性変化を引き起こす部位の探索を実施した。その結果、外側視床下部 LH に投射される AgRP 神経が、空腹時の味覚嗜好性・忌避性に大きな影響を与えることが明らかになった。外側視床下部は、味の好き・嫌いや価値評価に関与する味覚伝達腹側前脳経路の中継点であることが知

られている。つまり、空腹時におけるLH の神経が甘味・苦味に対する価値評価を変化させることによって、味覚嗜好性や忌避性を調節していることが考えられた。

4 章において外側視床下部LHにおけるAgRP神経の下流神経の探索を実施するとともに、5 章において投射先の特定と投射先活動が味覚嗜好・忌避性に与える影響について調査した。LH に分布する神経細胞は、放出する神経伝達物質の種類の違いによって、グルタミン酸作動性神経とGABA 作動性神経に分類できる。薬理遺伝学手法により、AgRP 神経がこのうちグルタミン酸作動性神経に接続することを確かめた後に、さらなる投射先の特定を行った。最終的な結果として、外側視床下部から外側中隔核に投射するグルタミン酸作動性神経が甘味感受性の制御に関連する一方、外側視床下部から外側手綱核に投射しているグルタミン酸作動性神経が苦味感受性を調節していることが明らかになった。

本研究によって、AgRP 神経の活性化が急速な摂食行動を引き起こすだけでなく、甘味や苦味に対する感度をも変化させることが明らかになった。また AgRP 神経は、外側視床下部のグルタミン酸作動性神経に投射しており、それぞれ別々の経路で空腹時の甘味・苦味感度を調節していることも明らかになった。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。