

論文審査の結果の要旨

氏名：小林 理 美

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Multiple neuromodulatory systems activated by acquiring conditioned taste aversion in alert rats revealed by positron emission tomography

（条件付き味覚嫌悪を獲得した覚醒ラットにおける活性化脳領域の PET による検索）

審査委員：（主 査） 教授 篠 田 雅 路

（副 査） 教授 小 林 真 之 教授 新 井 嘉 則

教授 磯 川 桂 太郎

条件付き味覚嫌悪（CTA）とは、腹痛、嘔気、嘔吐など不快な摂取体験によって惹き起こされる特定の味を避ける動物の行動であり、生存のための生物学的防御機構として最も重要なものの一つである。CTA の情報処理には様々な脳領域が関与しており、グルタミン酸と GABA に加えて、中枢神経系の神経調節物質であるアセチルコリンやノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンの関与が報告されている。先行研究では、CTA と神経調節物質との関係について豊富な知見が報告されている一方、脳全体の活動の包括的な理解に焦点を当てた研究はほとんどない。陽電子放射断層撮影法（PET）は神経活動の全体像を把握できる非侵襲的な脳機能イメージング技術の一つであり、同じ動物を何度も撮像することが可能である。¹⁸F-フルオロデオキシグルコース（FDG）は PET の活動マッピング用放射性標識物質の一種であり、静脈内に投与してから 1 時間程度の神経活動を全脳的に検索することができる。すなわち、FDG-PET を用いて記録を行うことで、頭部固定を行うことなく、自由行動下で摂食行動中に活性化した脳部位を検出することが可能となる。本研究では、FDG-PET を用いて、覚醒ラットの全脳画像をスキャンすることで、CTA に応答して活性化される脳領域について全脳的に検索することを目的としている。

本研究では、ラットに対して、カニューレを介した口腔内にサッカリン摂取を行う IOAS を条件刺激（CS）、LiCl の腹腔内注射を無条件刺激（US）とした。Day1 に IOAS、Day2 に IOAS+生理食塩水の腹腔内注射、Day3 に IOAS を適用した群を SHAM 群とした。Day1 に IOAS、Day2 に IOAS+0.14 M LiCl の腹腔内注射、Day3 に IOAS を適用した群を CTA 群とした。SHAM 群および CTA 群では Day1 と Day3 の IOAS 適用後に撮像を行った。また、LiCl 群および NaCl 群では、それぞれ Day1 の LiCl および生理食塩水の腹腔内注射直後に撮像した。また、IOAS のみを Day1-3 まで適用した群を IOAS 群として撮像した。

その結果、以下に示す知見を得た。

1. CTA 群の Day3 画像から SHAM 群の Day3 画像を差し引いた差分画像から、CTA が確立したラットとされなかったラットの IOAS に対する応答の差を求めると、孤束核（Sol）、視床下部内側核と不確体、大脳基底核（NBM）、黒質、視床後部核群、海馬傍回（PaS）などカテコラミンやモノアミンを放出するニューロンが豊富に存在する領域が CTA 群では有意に活性化された。また、CTA 群では侵害刺激が加えられていないにも関わらず、侵害刺激を受容すると考えられる Sol、PB、IC を含む領域が活性化した。この結果から、Day2 に行った LiCl 腹腔内注射（US）によって惹起された疼痛を含む情動が、Day3 において IOAS（CS）によって現れたと考えられた。
2. CTA 群の Day3 画像から Day1 画像を差し引くことで CTA 関連領域について検討した結果、海馬、PaS、前海馬支脚、後海馬台、内嗅皮質（Ent）、PB が活性化された。すなわち、これらの差分画像は、サッカリン摂取によって、内臓感覚の記憶を想起させ、実際に LiCl による侵害刺激がなくても、脳内の疼痛関連領域を活性化させたことを示唆している。
3. CTA 群-SHAM 群の Day3 の差分画像で検出された領域、一次体性感覚野（S1）と二次体性感覚野（S2）、IC は、CTA 群が Day2 において IOAS と共に LiCl を腹腔内に注射されたことによって経験した侵害刺激、吐き気、倦怠感などの LiCl 誘発反応に関連する領域と考えて矛盾ない。
4. サッカリン摂取への適応に関連した領域の同定のため、IOAS 群の Day3 から Day1 を差し引いた結果、Day3 に FDG の取り込み増加を示した領域は S1、淡蒼球、PaS、下丘であった。したがって、

サッカリン摂取時の感覚や記憶に関与していると考えられた。

以上の結果より、IOAS に対して CTA を示すラットでは、神経修飾物質に関連する脳領域の神経活動が亢進していることが示された。また、CTA を示すラットでは、侵害刺激を受けていないにもかかわらず、疼痛関連領域の活性化が増強したことから、CTA を維持する際には、神経修飾物質を放出する神経系が協調的に活性化されることが示唆された。

本研究結果は、味覚嫌悪学習のメカニズムに関連した脳領域の役割の解明に寄与し、歯科医学に貢献すること大である。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和6年3月7日