



## ムーンショット目標 9

2050年までに、こころの安らぎや活力を増大することで、  
精神的に豊かで躍動的な社会を実現

# 実施状況報告書

## 2023 年度版

食の心理メカニズムを司る

食嗜好性変容制御基盤の解明

**喜田 聡**

東京大学 大学院農学生命科学研究科



## 1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

### (1) 研究開発プロジェクトの概要

食経験、すなわち、食物を食べたエピソード記憶に基づいて経験依存的に食嗜好性を変容する機構、さらに、食嗜好性を通して快情動と共感といったポジティブな情動が産生される機構を解明し、食習慣が形成され、そして、変容する作動原理を理解し、食嗜好性変容によってポジティブな情動を導く技術を開発する。課題終了時のマイルストーンは「健康に優しい食の愉しみを通してこころ豊かな状態を叶えるための基盤技術の開発」となる。本プロジェクトのマウス対象研究では、ヒトの食嗜好性現象のマウスモデルを用いて、食嗜好性を変化させる食経験の記憶エンGRAM、すなわち食記憶エンGRAMを同定し、食により快情動や共感が産生されるメカニズムを解明する。一方、ヒト対象となる研究では、ヒトにおいて fMRI 等を用いた脳画像解析に向けて食嗜好性変容を誘導する課題を開発する。

### (2) 研究開発プロジェクトの実施状況

今年度は、マウスを対象とする研究開発課題 1「食の心理メカニズムにおいて食嗜好性により情動を産生する機構の解明」では、ヒトにおいて観察される特徴的な食嗜好性変容現象をモデルとして前年度に整備した食行動解析課題を用いて、脳内の神経活動依存的遺伝子発現の網羅的な解析により食経験を記憶するエンGRAM(食記憶貯蔵)領野と細胞の同定と食嗜好性決定に関わる領野と細胞の同定、さらに、介入操作によりこれらの領野と細胞群の機能的役割の解析を試みた。さらに、食経験に応じて嗜好性変容に関わる領野と細胞の同定、また、食による情動産生を誘導する領野と細胞の同定も同様に試みた。これらの研究成果として、特定の食物を摂食後に活動するニューロンを発見するなど、食記憶エンGRAMの同定が進んだ。また、条件づけ場所嗜好性課題を用いて、高嗜好性食摂食後にポジティブな情動が産生される機構の解明が進んだ。さらに、新規食物摂取後に活性化される脳領野、食嗜好性の高い食物の新規摂取後に活性化される脳領野、食嗜好性の低い食物の新規摂取後に活性化される脳領野などを同定し、食嗜好性の高低に応じて脳内で異なる神経回路が駆動することを示唆した。条件付け味覚嫌悪学習(Conditioned Taste Aversion: CTA) を応用して、嫌悪性を示す嗜好性の低い食物の嗜好性が経験依存的に向上する実験モデルの確立に成功した。以上のように、食嗜好性決定とその変容を担う脳領野の同定に近づいている。

一方、ヒトを対象とする研究開発課題 2「ヒトの食行動心理メカニズム解明に向けた食嗜好性変容誘導課題の開発」では、ヒトにおける食嗜好性変容の神経基盤を理解するための fMRI 等による脳画像解析に向けて、感性満腹感モデルを中心としてマウスの食嗜好性変容と相同性を示し、ヒトとマウスの解析結果の比較や相同性解析を可能にするためのヒトの食嗜好性変容を検出する動画課題の開発を進めた。そのために、作成した動画を用いた大規模アンケート調査を実施し、動画視聴によって感性満腹感を誘導されることが認められた。

### (3) プロジェクトマネジメントの実施状況

#### (1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

東京大学大学院農学生命科学研究科における事務サポート、並びに、PM に対する事務仕事等をサポートする体制を維持した。また、研究開発課題 2 の課題推進者を決定した。本プロジェクトにおける進捗状況を把握すべく、外部評価委員に評価をお願いした。さらに、ディスカッ

ションパートナーとの連携を強化した。

#### (2) 研究成果の展開方法

海外研究者の研究者にコンタクトして、本プロジェクトのグローバルな展開について意見交換した。企業などにもコンタクトし、ヒトの食嗜好性に関する共同研究や共同調査の可能性、また、研究成果の展開方法について検討した。

#### (4) 広報、アウトリーチ

本プロジェクトのホームページを通して本プロジェクトの試みと研究成果を社会に向けて発信した。リーフレットなどにより研究プロジェクトを紹介する等も試みた。

#### (5) データマネジメントに関する取り組み

電子フォーマットによる実験データの管理と保存方法を整備し、実験データのバックアップなどの方法を整備した。

## 2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

### (1) 研究開発項目1: 食の心理メカニズムを司る食嗜好性変容制御基盤の解明

研究開発課題1: 食の心理メカニズムにおいて食嗜好性により情動を産生する機構の解明

当該年度実施内容:

#### (1) 「食経験を記憶する記憶エンングラムの同定とその性状の解析」

前年度に確立した新奇性恐怖課題や食物留保課題を用いて、神経活動依存的な c-fos 遺伝子発現による神経活動依存的遺伝子発現を指標にして、食記憶エンングラムが存在する中心的領野群の同定を進めた。食物新奇性恐怖課題において、初回チーズ摂食後にタンパク質合成を阻害した結果、二度目の摂食時に観察されるチーズ摂取量の増加が観察されない領野を発見した。この脳領域を中心にして、光応答チャンネルで記憶エンングラムをラベルすることで食記憶エンングラムの解析を進めた。また、化学遺伝学的手法を用いて不活性化型 DREADD を発現させて、新規食物摂取時に脳領野の活性を抑制した影響の解析も進め、新奇性恐怖の減弱も観察された。さらに、ウイルスを用いてニューロンに GCaMP6f を発現させて脳搭載型顕微鏡を用いて in vivo カルシウムイメージングを実施し、特定の食物を摂食後に活動するニューロンを発見した。以上のように、食記憶エンングラムの同定が進んだ。

#### (2) 「食経験による情動産生機構の解析」

条件づけ場所嗜好性課題を用いて、食により快情動を産生する食記憶エンングラムの同定を進めるために、神経活動依存的な c-fos 遺伝子発現による神経活動依存的遺伝子発現を指標にして高嗜好性食による条件づけ場所嗜好性記憶の想起時に活性化される脳領域を網羅的に解析した。また、高嗜好性食物の食経験エピソード記憶による快情動産生機構を明らかにするため、絶食させたマウスをオープンフィールド内で自由探索させた後、チーズをフィールドの中央区画に置いて自由に行動させると、マウスがチーズの存在する中央区画を記憶することが示唆され、この記憶に重要な脳領域を同定した。以上より、高嗜好性食摂食後にポジティブな情動が産生されることが示唆されたため、チーズ摂食後に扁桃体を中心に c-fos 発現誘導が観察される脳領野とニューロンの同定を進めた。さらに、食を通じて共感を解析するマウスの行動解析系の開発も進めた。

### (3)「食経験に応じて食嗜好性を変容させる神経メカニズムの解明」

① 食嗜好性を決定する脳領域の解析;新規食物摂食後に活性化される脳領域、食嗜好性の高い食物の新規摂食後に活性化される脳領域、食嗜好性の低い食物の新規摂食後に活性化される脳領域を同定した。従って、食嗜好性の高低に応じて脳内で異なる神経回路が駆動することが示唆された。そこで、食嗜好性の低い食物の摂食時に活性化する脳領域に着目して、化学遺伝学的手法を用いて不活性化型 DREADD を発現させて、新規食物摂取時に活性を抑制した影響の解析も実施し、低嗜好性食物の摂食に関与する脳領域を発見した。

②人為的に食嗜好性を向上させる課題の確立;条件付け味覚嫌悪学習 (Conditioned Taste Aversion: CTA) はヒトを含めた動物で広く観察され、初めて摂食する嗜好性の高い食物摂食後に内臓不快感を経験することでその食物を忌避するようになる現象である。この課題を参考にして、嫌悪性を示す嗜好性の低い食物の嗜好性が経験依存的に向上する実験モデルとして、マウスにおける条件付け味覚嗜好学習 (Conditioned Taste Preference: CTP) の開発を試みた。CTA におけるパブロフ型条件づけの原理に基づいて課題を構築した結果、苦味溶液 (キニーネ水溶液) 摂取時にニコチンを投与して快情動を産生させることで、苦味と快情動の条件付けにより苦味溶液に対する嗜好性が向上することを明らかにした。興味深いことに、この CTP は苦味溶液としてコーヒーを用いた場合にも同様に観察され、マウスにおいてコーヒーに対する嗜好性の向上が誘導された。以上のように、苦味溶液とニコチンによる快情動との条件づけによって、苦味溶液に対する食嗜好性を人為的に向上させることに成功した。

③感性満腹感制御機構の解析;前年度に確立した感性満腹感の行動課題を用いて感性満腹感誘導時に活性変動する脳領域を探索した。2種類の餌 A と B (穀物餌あるいは精製餌) を用意し、餌 A を1時間自由摂食させた直後に、餌 A あるいはもう一方の食餌(餌 B)を10分間提示すると、餌 A の摂食量は餌 B と比較して有意に少なくなり、直前に摂取した餌に対する嗜好性が選択的に低下することが示唆された。神経活動依存的な c-fos 発現を解析し、感性満腹感を制御する脳領域の同定を進めた。

以上のように、食嗜好性決定とその変容を担う脳領域の同定に近づいている。

### 研究開発課題2:ヒトの食行動心理メカニズム解明に向けた食嗜好性変容誘導課題の開発

#### (1)「ヒトの食行動心理メカニズム解明に向けた食嗜好性変容誘導課題の開発」

ヒトの食嗜好性変容を検出する動画課題の開発に向け、数種類のスナック菓子をを用いた動画を撮影した。動画は、皿に盛られた菓子が徐々に手づかみで減っていく様子を映すことで、自分が食べている想像をさせ、感性満腹感を誘導した。一方、手の向きを逆にした動画を映すことで、他人が食べていることを想像させ、感性空腹感の誘導も可能とした。この動画を用いて一般向けの科学者フェスにて参加者に動画を見せ、満腹感について評価させた。結果、自分で食べることを想像した菓子に対してのみ感性満腹感が生じたことが示された。続いて行ったウェブでの大規模アンケート調査においても同様の結果を得ることができたことから、実際に食べずとも高確率でヒトの感性満腹感を引き出し、食嗜好性変容を検出する動画課題が完成したと言えた。

#### (2)「ヒトの食行動を通じた他者との共感により生じる情動変化検出課題の開発」

食行動を通して、他者と一緒だと美味しいあるいは楽しいといった共感に伴う情動を検出するため

の課題を(1)と同様の手法で開発を進めた。

### 3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

#### (1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

##### 【支援体制チーム】

・支援体制の構築を進め、東京大学大学院農学生命科学研究科における事務協力が得られ、迅速に事務処理が行われた。また、PM が雇用する学術支援職員が事務のサポートを行った。

##### 【外部評価体制の構築】

外部評価委員を小林和人福島県立医科大学教授にお願いし、サイトビジットにより定期的に進捗状況について報告し、外部評価を実施した。2023年3月にサイトビジットを実施し、同11月1日に今年度の研究進捗を説明し、年次報告用の外部評価をお願いした。

研究開発プロジェクトの展開

##### 【研究開発と体制の構築】

・課題推進者2として藤原寿理福島県立医科大学助教を決定し、課題2の研究体制を整えた。

・外部評価委員である小林和人福島県立医科大学教授に対して、2023年11月1日に福島県立医科大学において喜田 PM/PI、藤原 PI の研究進捗状況を説明し、外部評価として、小林和人評価委員からは「2年目の研究計画に沿って全体として順調に進行しているといえる。」(中略)との評価を得た。

・国立精神神経研究医療センター関口敦室長とは、ヒト対象のfMRI用の動画作成とfMRI使用について、定期的に意見交換する機会を設けた。また、国内のヒトを対象とする食行動関連研究に従事する研究者との連携も開始した。特に、食による共感産生を研究テーマとする中村裕一京都大学教授、食物価値決定の神経メカニズム関連研究に従事する鈴木真介一橋大学教授、食行動に関する研究を民間企業で従事した実績をもつ木村英一郎東京工業大学教授(元味の素研究所長)との国内外の研究動向に関して意見交換した。

##### 【研究開発プロジェクトの展開】

・MS9の研究チーム内での連携と共同研究を推進するために、内匠 PM、宮崎 PM と研究交流会(ワークショップ)の第二回目を2023年10月23-24日に神戸大学医学部(楠キャンパス)で実施した。この研究会では主としてマウス対象研究を中心とする研究開発課題の紹介と成果発表を行ったが、MS9内に広く周知して、他PMによるMS9内のげっ歯類を対象とする研究成果、さらに、ヒト対象研究の発表も実施した。第2回の会では、1回目以上に活発な意見交換が行われ、MS9としてのチームワークが向上したことが感じられた。

・オペラント条件づけを用いた意思決定のメカニズムの世界的権威であるニューサウスウェールズ大学(オーストラリア) Bernard Ballein 教授はオペラント条件づけにおける報酬(食物)価の変容の研究を行っており、研究プロジェクトにおけるディスカッションパートナーをお願いした。2024年3月にBallein教授の研究室を訪問して、MS9のプロジェクトを紹介し、今後の連携について相談した。

・海外の関連領域の研究者と密に連絡を取り、来日時には研究室訪問を実現し、セミナーを実施してディスカッションを行うなど意見交換できる体制を整えてきた。初年度と同様に、Paul Frankland 教授(トロント大)、Mazen Kheirbek 准教授、Anatol Kreitzer 博士、また、今年度新たに、Bong-Kiun Kaang 教授(ソウル国立大学)、Min Zhuo 教授(トロント大)が喜田 PM/PI の

研究室を訪れ、国際的な研究開発動向に関する意見交換を実施した。

## (2) 研究成果の展開

- ・知財戦略については PM が東京大学の知財部 (TLO) と連絡を取り、定期的にディスカッションした。
- ・独自の戦略として、食行動に関する研究を民間企業で従事した実績をもつ木村英一郎東京工業大学教授 (元味の素研究所長) と連携し、本プロジェクトの社会展開・社会実装に向けて協議している。
- ・2023 年 7 月 31 日に、Anatol Kreitzer 博士 (米国 MapLight Therapeutics 社) を研究室に招き、本研究開発課題に対する意見交換を行った。

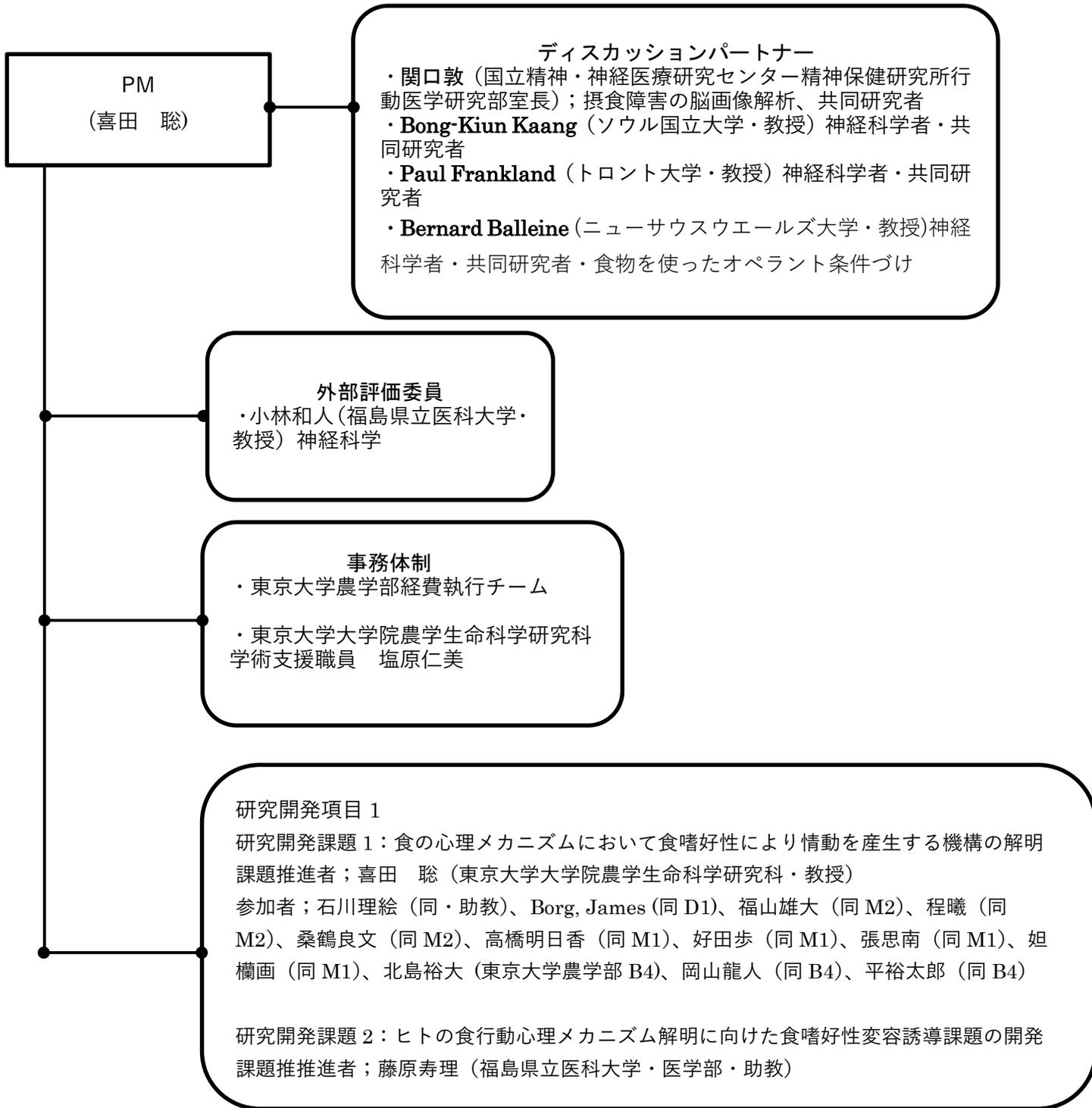
## (3) 広報、アウトリーチ

- ・2023 年 10 月 7-9 日に開催された科学者フェス (秋葉原 UDX) において、本プロジェクトの展示ブースを出展し、本プロジェクトの研究内容を一般向けに説明するとともに、藤原 PI による食嗜好性変容を検出する動画課題を用いてアンケートを実施した。3 日間で 500 名以上からアンケートを実施し、研究活動とアウトリーチ活動の両方の大きな成果となった。このアンケートには親子連れも多く参加し、一般向けの MS9 プロジェクトの紹介も兼ねることができた。
- ・2023 年 7 月 31 日に若手育成のための国際シンポジウムを実施した。Paul Frankland 教授 (トロント大)、Mazen Kheirbek 准教授 (カリフォルニア大学サンフランシスコ校) のポスドク、大学院生の計 6 名、喜田 PM/PI の研究室の石川理絵・助教、池尻洋輔・博士研究員、福山雄大・大学院生 (D1、日本学術振興会特別研究員) の合計 9 名が研究発表して、その後に意見交換会を開催し、国際的な若手交流を実施した。
- ・東京大学における UTokyoGSC に参加して高校生の研究指導を 1 年間行うこととなり、「ヒトにおける食嗜好性変化を誘導する心理モデル課題の開発」のテーマで研究指導を実施した (TA として、福山雄大博士大学院生がサポートした)。食の嗜好性変容を誘導する画像課題を作成し、443 名の高校生にアンケートを実施し、実際に食べなくとも、画像を見て食べることを想像するとその食べ物に対する嗜好性が低下する感性満腹感様の現象、また、二つの食物の画像を見せた後にカロリーなどの情報を与えると食物選択が変わる現象がそれぞれ観察された。従って、食嗜好性変容を誘導する高校生バージョンの課題の完成に近づいた。

## (4) データマネジメントに関する取り組み

- ・PI 喜田の研究室では毎週実験ノートの確認と実験データを研究室のメインコンピューターに保存し、論文発表時には論文に用いた全データを研究科に提出して保存してデータをバックアップする体制を整えた。

#### 4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



外部評価会議： 小林和人福島医科大学教授に研究進捗を報告し、外部評価を実施した。

MS9 内研究交流会（マウスの会）： MS9 の研究チーム内での連携と共同研究を推進するために、内匠 PM、宮崎 PM と研究交流会（ワークショップ）を神戸大学にて開催し、MS9 内のマウスを研究対象とした研究者のみならず、ヒトを研究対象とする研究者も参加し、研究交流を実施した。

国際連携： 令和 4 年度 4 回セミナーを実施、また、国際若手シンポジウムを実施し、本プロジェクトに関する研究交流を実施した。

## 5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT 含む)	国内	国際
未登録件数				
登録件数		1		
合計(出願件数)		1		

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	3	2	5
口頭発表	10	1	11
ポスター発表	9	1	10
合計	22	4	26

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数		2	2
(うち、査読有)		2	2

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説			
書籍			
その他			
合計			

受賞件数		
国内	国際	総数
3		3

プレスリリース件数
1

報道件数
5

ワークショップ等、アウトリーチ件数
7