



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

終了報告書

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. 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

本プロジェクトでは、マウスとヒトを対象とする研究を連動させることで、食による快情動と共感などによるポジティブな情動産生を介して、健康に必要な食物に対する嗜好性を増加させる基盤技術を開発することを目的とした。この達成により、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ことを目指した。具体的には、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することで、食習慣が形成され、そして、変容する作動原理を理解する。研究成果を用いて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。

研究項目はマウスを対象とする研究開発課題 1 と、ヒトを対象とする研究開発課題 2 との 2 つの課題からなる。ヒトとマウスの研究が連動することがムーンショット9の目標達成に不可欠と考え、研究開発課題 2 は令和 5 年度から開始した。この研究開発課題 2 では、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動画開発を目標としていたが、動画開発が想定以上に進んだため、令和 6 年度に fMRI 解析を実施した。

(2) 研究開発プロジェクトの実施概要

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」

ヒトをモデルとした食行動の認知制御のマウス課題が計 6 件開発された。代表例として、食物留保課題では、通常餌の後に嗜好性の異なる食物を与えるスケジュールを連日繰り返すと、後に提示される食物の嗜好性に応じて通常餌の摂食量が変化し、マウスは人が示すように計画的に食事できることが明らかとなった。また、この課題を用いることで、いつも食べている食事の価値の変容機構を解明できることも明らかになった。一方、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味覚愛好条件づけ課題も開発し、苦味溶液(嫌いな食べ物)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。本プロジェクトでは、これらの課題を用いて、研究を進展させた。

高嗜好食摂食(チーズ)後の網羅的な神経活動依存的遺伝子(c-fos)発現解析から、前頭前野を中心とした脳領域にチーズ摂食後に恐怖記憶形成と同程度の神経活動が観察されることが明らかとなり、マウスにおいて初めての高嗜好食の摂食が非常に強い記憶を形成させることが示唆された。介入操作や in vivo カルシウムイメージングなどの解析から、前頭前野などの領野群に食物を食べた経験を記憶するエンGRAM(食記憶エンGRAM)が存在することが強く示唆された。以上のように、前頭前野を中心とした食記憶エンGRAMの同定と性状解析が進み、食記憶エンGRAMの食嗜好性変容に対する機能的役割の解明が進展した。

食物留保課題を用いて、スイートチョコレート、ビター(甘くない)チョコレート、チーズなどを通常餌と比較して食嗜好性の高低を評価した。興味深いことに、眼窩前頭皮質は食嗜好性の低い食物(ビターチョコレート)の摂食後に活性化されることが判明し、化学遺伝学的手法を用いた解析から、眼窩前頭皮質の興奮性ニューロンは嗜好性の低い食物の摂食を抑制していることが強く示唆された。また、感性満腹課題においても、食物価値の低下に関わる脳領野候補が同定された。

また、条件づけ場所嗜好性課題を用いた解析から、高嗜好性の食物摂取後にポジティブな情動が産生されることが示唆された。特に、高嗜好性食摂食後に扁桃体が活性化されることが明ら

かとなり、扁桃体が快情動産生を担うことが示唆された。一方、他のマウスの摂食を観察させるとその食物の摂食量が増加する社会観察同調課題の開発に成功し、この課題を用いることでマウスの共感様情動の解析が行えることが示唆された。

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

ヒトの食嗜好性変容を検出する動画課題の開発を試みた結果、自分が食べることを想像した菓子に対して感性満腹感が生じたことが示唆され、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。この課題を fMRI スキャナの中で健常参加者に対し実施し、自分が食べる感性満腹感を誘導する動画視聴中には味覚や報酬情報に関与する脳部位が賦活することが初めて明らかになった。また、特定の食物を一人で食べている場合と複数で食べていることを想像させる食嗜好性変容誘導課題も開発し、一人で食べるよりも複数で食べる動画の方が美味しさ、幸福度、満足度の全てにおいて評価が高くなり、他者と食体験を共有すること自体が食行動に対する情動に大きな影響を与えることが示唆された。この課題を用いて健常参加者に対する fMRI 解析を実施し、ヒトにおける食行動の共感に関する神経基盤について解析を行った。

以上のように、食記憶エングラムの同定、食嗜好性変容を担う Soft-wired circuit の解明が進んだ。重要な点として、非侵襲及び侵襲的な方法によりマウスにおいて食嗜好性を人為的に変容させることに成功したこと、ヒトを対象としても食嗜好性変容を導く技術の開発が可能であると予想された。一方、高嗜好性食物摂取後に、マウスの扁桃体に強い神経活動が引き起こされ、扁桃体を中心に強いポジティブな情動が産生することが示唆された。また、社会観察学習によって食行動が誘導されたことから、食を通じて社会行動が促進されることがマウスでも明らかとなり、食をツールとして社会的な繋がりを促進することが可能であることが生物学上でも示された。また、ヒトとマウスを対象とした解析から、認知機能に関わる脳領域によって食嗜好性変容が制御されていることが示唆され、食の心理メカニズムを司る神経回路の同定に近づいた。

特に、ヒトとマウスの解析の連携から、感性満腹感に対して拮抗的に働く「感性空腹感」が存在し、それぞれブレーキとアクセル役を果たすことで、食行動の認知制御が行われているとの新たな仮説を提唱することとなった。これら感性空腹感と感性満腹感を操作することで、健康に必要なものの、低嗜好性食物に対する食嗜好性を増進する技術の開発に繋がるものと考えられる。さらに、ヒト対象研究の成果として、動画を活用することで、専門的な操作を必要としない非侵襲的な方法で食習慣を改善する技術を開発する道筋が見えてきた。

(3) プロジェクトマネジメントの実施概要

外部評価委員を選任し毎年度外部評価を実施してプロジェクトマネジメントに反映させた。国際連携として、海外の関連領域の研究者と密に連絡を取り、世界的に著名な研究者合計 10 名以上を東京大学の喜田 PM/PI の研究室に招いてセミナー、ミニシンポジウム、ディスカッションを行い、本プロジェクトに関する意見交換、情報収集を実施した。また、若手育成のための国際シンポジウムを主催し、国際的な若手交流を実施した。アウトリーチ活動として、「科学者フェス」への本プロジェクトの展示ブース出展、本プロジェクトにおける論文発表時のプレスリリースと新聞報道、シンポジウム「食と生きる」、Web 対談(動画配信中)などで本プロジェクトの研究を紹介するアウトリーチ活動を実施した。また、東京大学における「東京大学グローバルサイエンスキャンパス (UTokyoGSC)・イノベーションを創出するグローバル科学技術人材の育成プログラム」に参加し、

高校生を研究指導した。また、社会実装の模索のため、国内大手食品企業と意見交換し、さらに、オープンイノベーションを推進する大学関係者とも社会実装と ELSI に向けて協議した。

2. 研究開発プロジェクトの実施内容

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

実施内容:

(1) 「ヒトの食嗜好性変容をモデルとしたマウス食行動課題の開発」

ヒトの食行動様式に相同性の高いマウスの食行動の認知制御課題を以下のように開発した(以下は代表例であり、合計6課題開発した)。

- ・食物新奇性恐怖課題; チーズ、チョコレート、クッキーなどを用いて、新奇食物の初回摂食時に比べて、その後の摂食量が増加する食新奇性恐怖課題を確立した。

- ・感性満腹感課題; 2 種類の餌 A と B (穀物餌あるいは精製餌) を用意し、餌 A を短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食物価値が低下する感性満腹感モデル課題の確立に成功した。

- ・食物留保課題; 通常餌の後にチーズ、スイートチョコレート、ビター(甘くない)チョコレートを与えるスケジュールを連日繰り返すと、後に提示される食物に応じて通常餌の摂食量が変化する食物留保課題の開発に成功した。具体的には、スイートチョコレートやチーズが与えられる場合には通常餌の摂食量が減少し、逆に、ビターチョコレートが与えられる場合には通常餌の摂食量が増加することが観察され、この課題を用いることで、通常餌を指標にして食物価値が客観的に評価できることが明らかになった。また、この課題を用いることで、食物がその嗜好性に応じて、快情動、または、不快情動を産生するかの判定が容易となること、また、通常餌の食物価値の変容機構の解析も可能であることが示唆された。

(2) 「食経験を記憶する記憶エングラムの同定とその性状の解析」の実施

(1) で確立した食行動課題群を用いて、神経活動依存的遺伝子発現を指標にして、食記憶エングラムが存在する中心的領野群の同定を進めた。特に、チーズなど初めての食物を摂食した後に、前頭前野や扁桃体を中心に多数の脳領野に顕著な遺伝子発現が観察された。続いて、遺伝子発現を阻害する実験や *in vivo* カルシウムイメージングを実施した結果、前頭前野に食記憶エングラムが存在することが強く示唆された。以上のように、前頭前野を中心として食記憶エングラムの可視化に成功するなど、記憶エングラムの同定と介入操作による性状解析が進んだ。

(2) 「食経験による情動産生機構の解析」の実施

条件づけ場所嗜好性課題を用いて、マウスに特定の場所で嗜好性の高い食物(チーズ)を食べさせることを繰り返した結果、この場所に対する嗜好性が増加したことから、高嗜好性の食物摂取後にポジティブな情動が産生されることが示唆された。一方、他のマウスの摂食を観察させるとその食物の摂食量が増加する社会観察同調課題の開発に成功した。この課題では、通常餌に対する摂食欲求が増加することが認められること、すなわち、観察学習により通常餌の食物価値が一過的に増加することが明らかとなった。また、この課題を用いることでマウスの共感様情動の解析が

行えることが示唆された。

(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」の実施

(2)と(3)の解析から、眼窩前頭皮質は食嗜好性の低い食物の新規摂取後に活性化されることが明らかとなった。そこで、化学遺伝学的手法を用いて眼窩前頭皮質の役割を解析した結果、眼窩前頭皮質の興奮性ニューロンの活性抑制により、嗜好性の低いビターチョコレートの摂食量が有意に多くなり、眼窩前頭皮質の興奮性ニューロンは低嗜好性食物の決定に関与することが示された。また、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、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味覚愛好条件づけ学習を開発した。以上のように、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、食嗜好性決定とその変容を担う機構解明に近づいた。

以上のように、食記憶エングラムの同定が進展し、食嗜好性変容を担う **Soft-wired circuit** の解明が進んだ。重要な点として、非侵襲及び侵襲的な方法によりマウスが苦手なものを食べるようになるなど、食嗜好性を人為的に変容させることに成功したことから、ヒトを対象としても食嗜好性変容を導く技術の開発が可能であることが予想された。一方、高嗜好性食物摂取後に、扁桃体に強い神経活動が引き起こされ、扁桃体を中心に強いポジティブな情動が産生することが示唆された。また、社会観察学習によって食行動が誘導されたことから、食を通じて社会行動が促進されることがマウスでも明らかとなり、食をツールとして社会的な繋がりを促進することが可能であることが生物学上でも示された。

課題推進者:喜田 聡(東京大学)

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 実施内容:

(1)「ヒトの感性満腹感モデルを用いた食嗜好性変容誘導課題による fMRI 実験の遂行」の実施

感性満腹感モデルを基に、皿に盛られたスナック菓子を手で取って食べていく動画を作成し、ヒトの食嗜好性変容を検出する動画課題の開発を行った。その結果、自分が食べることを想像した菓子に対して感性満腹感が生じたことが示唆された。これらの結果から、実際に食わ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。

この課題を fMRI スキャナの中で健常参加者に対し実施し、ヒトにおける感性満腹感に関する神経基盤について解析を行った結果、自分が食べる感性満腹感を誘導する動画視聴中には味覚や報酬情報に関与する脳部位が賦活することが初めて明らかになった。

(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」の実施

実際に食事を摂取しなくとも他者と食体験を共有することにより食嗜好性や情動に生じる変化について検討するため、食嗜好性変容誘導課題と同様の形式で特定の食物を一人で食べている場合と複数で食べていることを想像させる動画を作成した。この動画を用いて大規模ウェブアンケートを行い、食嗜好性や食行動の共感による情動について解析を行った。その結果、一人で食べるよりも複数で食べる動画の方が美味しさ、幸福度、満足度の全てにおいて評価が高くなり、他者と食体験を共有すること自体が食行動に対する情動に大きな影響を与えることが示唆された。さらに、またこの課題を fMRI スキャナの中で健常参加者に対し実施し、ヒトにおける食行動の共感に

関する神経基盤について解析を行った。

課題推進者: 藤原 寿理 (福島県立医科大学)

3. 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】

東京大学大学院農学生命科学研究科における事務協力は得られており、迅速に事務処理が行われている。また、学術支援職員が事務のサポートを行っている。

【研究連携体制】

PM 喜田は PI 藤原と長くとも数ヶ月に一回の対面や ZOOM での研究進行のためのディスカッション、これ以上に頻繁なメール交換を実施して、プロジェクトを推進した。

【外部評価システムの確立】

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、福島医大への訪問、ZOOM 会議により進捗状況について 4 回報告し、外部評価を実施し、各年度において「研究結果に沿って順調に進行した」との評価を得た。

研究開発プロジェクトの展開

【研究連携体制】本プロジェクトの開始時はマウス対象研究課題のみであったが、ヒト対象研究を平行に進展させることが重要であるとの PM 喜田の方針により、PI 藤原が令和 5 年度から加わった。その結果、感性満腹感については、ヒトとマウス研究がそれぞれ進展した。PM 喜田と PI 藤原の研究連携では、動画開発やアンケート結果の検証などを行い、この過程で新たな仮説、新たなマウス課題も誕生し、ヒト対象研究とマウス対象研究が相乗的に発展した。

【国際連携】

海外の関連領域の研究者と密に連絡を取り、オペラント条件づけを用いて食物価値を操作することで意思決定のメカニズム解明研究に従事する研究者、記憶エンGRAM研究に従事する研究者など世界的に著名な研究者合計 10 名以上を東京大学の喜田 PM/PI の研究室に招いてセミナー、ミニシンポジウム、ディスカッションを行い、本プロジェクトに関する意見交換、情報収集を実施した。2023 年 7 月には東京大学において、若手育成のための国際シンポジウムを主催し、喜田研究室所属の博士研究員と大学院生が本プロジェクトの成果を発表し、意見交換会を開催し、国際的な若手交流を実施した。また、東京大学大学院農学生命研究科の制度を利用して、海外より味覚記憶を研究する教授を特任教授として招聘し、喜田 PM の研究室に約 3 ヶ月間滞在し、本課題について意見交換とディスカッションを実施した。

【国内連携】

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実施した。特に、食による共感産生、食物価値決定の神経メカニズムなどの研究に従事する研究者と研究プロジェクトの展開についてディスカッションした。民間企業で従事した実績をもつ研究者とは、今後の社会動向や本課題の ELSI について議論した。

【研究開発プロジェクトの展開】

MS9 の研究チーム間での連携と共同研究を推進するために、内匠 PM、宮崎 PM 連携してマウスを研究対象とする研究会(マウスの会)を計 3 回実施した。MS9 内に広く周知して、マウス対象の

みならずヒト対象のプロジェクトのグループも加わり、各プロジェクトの PM、PI、若手の研究従事者が多数参加し、実りある研究交流の場となった。

(2) 研究成果の展開

【知財戦略】

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。

【技術動向調査、市場調査】

海外の製薬企業の研究者を研究室に招き、摂食障害関連の創薬の状況、また、本研究開発課題に対する意見交換を行った。食品系企業を退職し、国立大学法人に教授として採用された研究者とディスカッションを実施し、技術動向調査、市場調査等の可能性、将来的な事業化戦略、グローバル展開戦略に対して協議する体制を整えた。国内の大手食品企業と「食」と「Well-being」について意見交換を進めており、本プロジェクトの具体的な社会実装への応用についても協議した。

・食育プログラムの開発に向けて東京都内の私立小学校との連携中である。この小学校では、世界各国、また、国内各地の料理や食材を給食で提供しており、食嗜好性に対する効果を分析する。

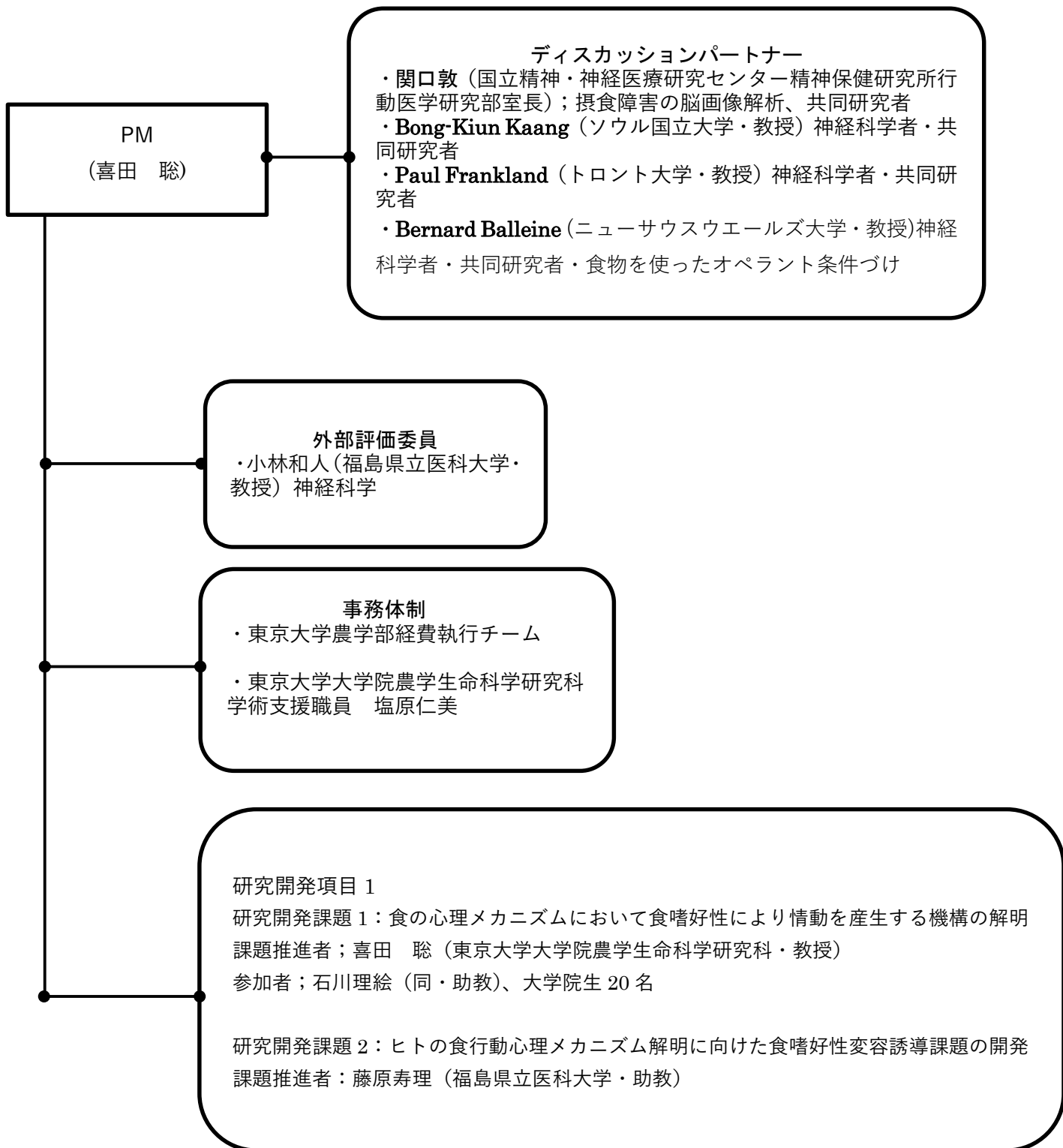
(3) 広報、アウトリーチ

- ・本プロジェクトのホームページを作成し、公開している。
- ・日本経済新聞より本研究プロジェクトに関する取材を受け、日経産業新聞に「食の好き嫌い、脳科学で解消 摂食障害の治療にも道」のタイトルで本プロジェクトの紹介記事が掲載された。
- ・2023 年 10 月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した。
- ・本プロジェクトで開発した「食物留保課題」の論文発表時に「マウスが示す人さながらの計画的食事ーマウスは次に食べる物が好物か苦手かを計算して食事するー」とプレスリリースを実施した。日本経済新聞、日刊工業新聞などで報道された。
- ・東京大学における「東京大学グローバルサイエンスキャンパス (UTokyoGSC)・イノベーションを創出するグローバル科学技術人材の育成プログラム」に参加し、「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」のテーマで高校生を 1 年間研究指導した。
- ・数々の一般向けのシンポジウム、日本農芸化学会第 29 回 農芸化学 Frontiers シンポジウム(府中)、東京大学食の安全研究センターシンポジウム、シンポジウム「食と生きる」(日比谷ミッドタウン)、リベラルアーツ・カフェ(金沢)、食品開発展 2024(東京ビッグサイト)などで研究を紹介した。
- ・Web 対談「宮田満のバイオアメイジング」(日本バイオインダストリー協会主催)で研究を紹介し、web 配信中である。
- ・岩波書店「科学」において、総説「食嗜好性と食行動の心理メカニズム」を発表した。

(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. 研究開発プロジェクト推進体制図



5. 研究開発プロジェクト成果

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	0	1	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	1	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	12	9	21
口頭発表	18	4	22
ポスター発表	31	1	32
合計	61	14	

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	1	4	5
(うち、査読有)	1	4	5

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	3	0	3
書籍	1	0	1
その他	0	0	0
合計	4	0	4

受賞件数		
国内	国際	総数
3	0	3

プレスリリース件数
2

報道件数
9

ワークショップ等、アウトリーチ件数
21