



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

2022 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



研究開発プロジェクト概要

食は楽しみを通してこころを満足させます。一方、食習慣は食嗜好性によって形作られ、食経験によって変化します。食習慣は疾患の原因となりますが、健康重視の食習慣への改善は精神的苦痛となります。そこで、本プロジェクトでは食の観点から「こころの安らぎや活力を増大させる」ことを達成するため、齧歯類モデルを用いて、食の嗜好性によって快情動や共感をもたらされるメカニズムを脳科学的に解明し、健康に優しい食を愉しんで食べる食習慣への改善技術を開発することに挑戦します。

https://www.jst.go.jp/moonshot/program/goal9/98_kida.html

課題推進者一覧

課題推進者	所属	役職
喜田 聡	東京大学 大学院農学生命科学研究科	教授

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食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。そして、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。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、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、マウスの食嗜好性を変容し、食により快情動と共感を導く行動課題を開発した。この課題を用いて、神経依存的遺伝子発現を指標にして、食経験を記憶するエンGRAM(食記憶貯蔵領野・細胞)の候補を同定し、in silico 解析により食記憶エンGRAMの役割を解析した。一方、ヒト対象の研究として、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、ヒトの食嗜好性変容を検出する動画課題の開発に着手した。具体的な実施内容は以下の通りである。

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

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整備の実施

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、マウスを用いて食行動の新奇性恐怖モデル、感性満腹感モデル、食物留保モデルなど食嗜好性を変容する課題、さらに、共感により食嗜好性を変容させる課題などの開発に取り組んだ。以上の研究により、食嗜好性変容を通して情動を産生する課題を整備した。

②食経験を記憶する神経細胞(記憶エンGRAM)の同定とその性状の解析の実施

①で整備した課題を用いて、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、食物摂取後に神経活動を示す領野を解析し、食記憶エンGRAMが存在する候補領野群の網羅的な同定を進めた。続いて、課題推進者が確立した数理学的手法(J. Neurosci., 2017)により、食記憶エンGRAM回路における領野群の役割、また、ハブ的役割を果たす領域を予測した。食記憶エンGRAMが存在することが予想された脳領域において、記憶エンGRAMをラベルする条件設定を行った。また、食記憶エンGRAMが存在することが予想された脳領域においてカルシウム指示薬を発現させたニューロンの神経活動を測定する方法を検討した。

③食経験による情動産生機構の解明

条件づけ場所嗜好性課題を用いて食物摂取後の快情動産生など情動変化を測定する行動解析系を整備し、嗜好性の高い食物を食べた時に快情動が産生されることの証明を試みた。

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

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整備に着手した。そのためのアンケート調査の方法も検討した。

(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構築する。また、研究開発課題 2 の課題推進者の選考を進める。本プロジェクトにおける進捗状況を把握し、課題の推進を図る体制を構築した。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する。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。

③ 広報、アウトリーチ

本プロジェクトのホームページを開設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する体制を構築した。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。

④ 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 「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」の実施

当該年度実施内容: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、マウスを用いて本課題で用いる食行動課題を整備することを試み、食嗜好性変容を通して情動を産生する課題が複数以上整備された。さらに、通常食を指標にして食物価値(高嗜好性食 VS 低嗜好性食)を評価する課題も整備された。

② 食経験を記憶する神経細胞(記憶エンGRAM)の同定とその性状の解析の実施

当該年度実施内容:食記憶エンGRAMが存在する中心的領野群の網羅的な同定が行われ、食記憶エンGRAM回路の同定と、食記憶エンGRAMを測定する基盤技術の開発が進んだ。

①で整備した課題を用いて、高嗜好性食摂食後に形成される記憶エンGRAMニューロンの同定を進めた。チーズ摂取後の脳内 c-fos 遺伝子発現を網羅的に解析し、課題推進者が確

立した数理的手法(J. Neurosci., 2017)により、c-fos 陽性細胞数の領野間相関係数を用いて相関行列による機能的結合の評価と神経ネットワークのマップ化などを行った。その結果、多数の脳領域において食記憶エンングラムの存在が示唆された。一方、嗜好性の低い食物を用いても同様の解析を進め、特に、嗜好性の低い食物特異的に活性化される脳領域も同定され、食嗜好性の差異を反映する脳領域も明らかになりつつある。また、食記憶エンングラムをラベルする方法の確立も進めた。さらに、脳搭載型掲載顕微鏡を用いてカルシウム指示薬 GCaMP6f を発現させたニューロンの神経活動を測定する方法の整備も進めた。

③ 「食経験による情動産生機構の解明」

当該年度実施内容:条件づけ場所嗜好性課題を用いて食物摂取後の快情動産生など情動変化を測定する行動解析系を整備した。条件づけ場所嗜好性課題では、特定の場所で嗜好性の高い食物を食べさせた後に、この場所に対する嗜好性が増加することが示されたことから、高嗜好性の食物摂取後に快情動が産生されることが示唆された。この結果から、マウスにおいても高嗜好性食物の摂取は快情動を産生することが示唆された。

以上の結果から、マウスにおいて高嗜好性食物摂取後にトラウマ体験に匹敵するような強い情動が産生され、食行動が強い記憶を形成させることが示唆された。このことは、トラウマ体験により強い負の情動(negative emotion)が産生されるのに対して、高嗜好性の食物を初めて食べた際にはトラウマ体験に匹敵するような正の情動(positive emotion)が生じていることが示唆された。

また、食物留保課題を開発する過程で、マウスの通常餌を比較対象として食物の嗜好性を客観的に評価できる行動解析系の開発に成功した。すなわち、この系を利用することで、それぞれの食物が、快情動、または、不快情動を産生するかの判定、また、食嗜好性(好き嫌い)の判定が可能になるものと考えられた。

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

当該年度実施内容:課題推進者の選定を進めつつ、食嗜好性変容を検出するアンケートの実施方法などについて準備を進めた。

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ている。また、PM が雇用する学術支援職員により PM の事務サポートが行われる体制が構築された。

【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が務めることとなった。サイトビジットにより定期的に進捗状況について報告することとし、当該年度の外部評価とサイトビジットを実施した。2022年11月にお願いした外部評価では、小林和人評価委員からは「1年目の研究計画

にそって順調に進行している。(中略)」との評価を得た。

研究開発プロジェクトの展開

【研究開発と体制の構築と再構築】

- ・課題推進者 2 の選定を進め、候補を絞り、課題 2 の実施計画の立案を進めた。
- ・外部評価委員の小林和人福島県立医科大学教授と今後の方向性について協議して、現体制を維持することとした。

【研究開発プロジェクトの展開】

- ・ムーンショット目標 9 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要素研究プロジェクトを中心にして令和 5 年 2 月 22、23 日に東京大学弥生講堂一条ホールにおいて研究交流会(ワークショップ)を開催した。ムーンショット目標 9 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、2 日間に渡って情報や技術の共有と共同研究の推進を図った。熊谷 PD、井ノ口 SPD のご参加も頂き、様々な観点からの議論が行われ、ムーンショット目標 9 初年度における実りある研究交流の場となった。
- ・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 6 名を海外よりPMの研究室に招いて、研究セミナー、ミニシンポジウムを実施した。本研究課題の研究計画及び研究成果についても議論した。また、若手育成を目的として本プロジェクトに参加する大学院生も交えて招聘研究者とのディスカッションを実施した。
- ・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、本プロジェクトとヒトの摂食障害(拒食症と過食症)研究との連携について協議を重ねた。
- ・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を次年度よりディスカッションパートナーとして迎え、ヒト対象研究の心理学的研究の計画、実施方法や方向性などを定期的に意見交換する体制を整えた。

(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ている。
- ・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。

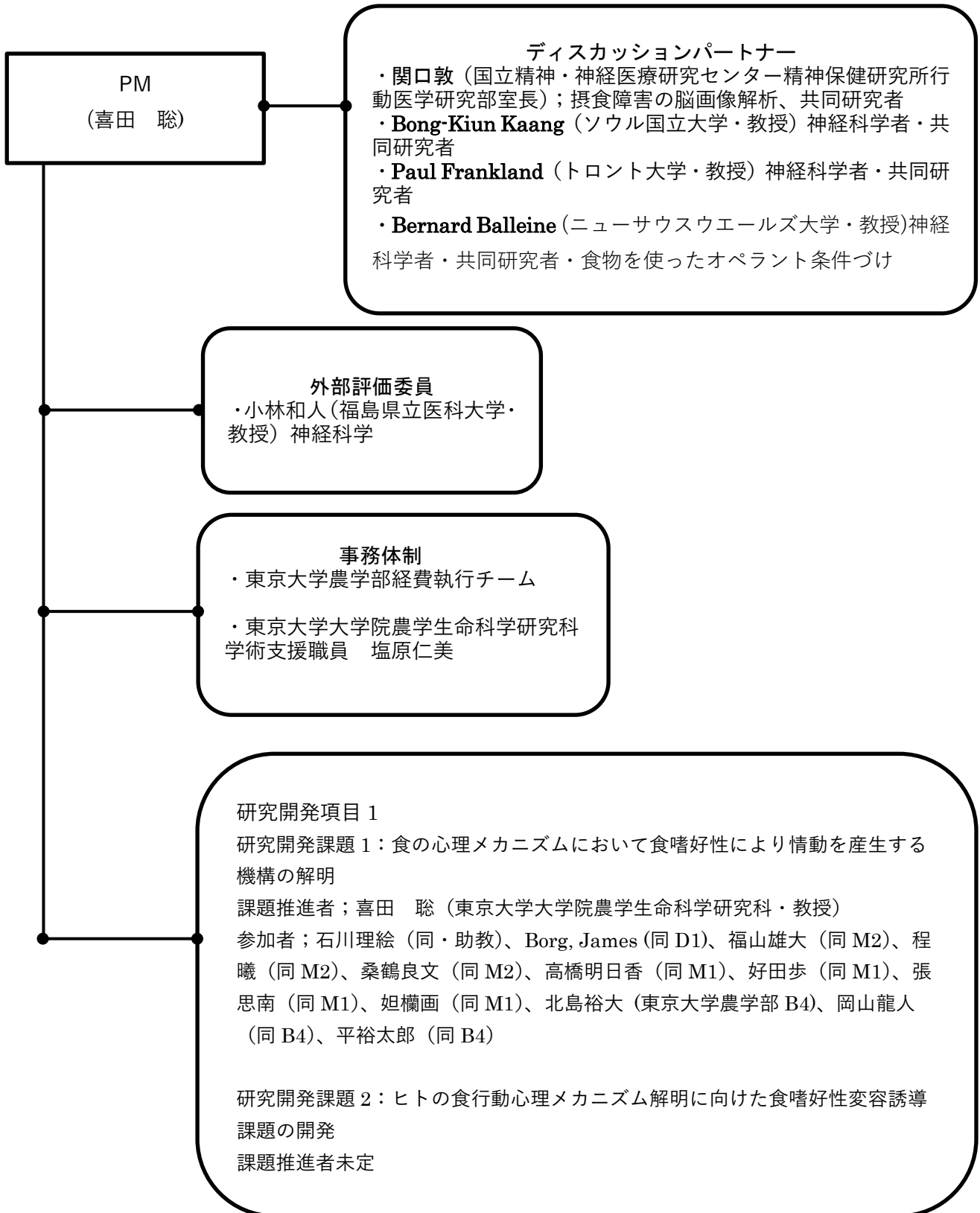
(3) 広報、アウトリーチ

- ・本研究プロジェクトのホームページを開設した。研究成果と研究活動の様子を情報発信する体制を整え、情報を発信している。
- ・リーフレット作成に着手し、作製を進めた。
- ・次年度より、「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、本プロジェクトに関連する研究に関して高校生に研究指導を行う計画を進めた。

(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）を東京大学にて開催し、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 11 月 2 日、4 日、5 日、12 月 7 日、令和 5 年 2 月 24 日に海外より研究者を招いてミニシンポジウム、セミナーを実施し、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	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	5	4	9
口頭発表	2	1	3
ポスター発表	11	0	11
合計	18	5	23

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	1	1	2
(うち、査読有)	1	1	2

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	1	0	1
書籍	1	0	1
その他	0	0	0
合計	2	0	2

受賞件数		
国内	国際	総数
0	0	0

プレスリリース件数
0

報道件数
1

ワークショップ等、アウトリーチ件数
5