

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01481

研究課題名(和文) 味覚BMIの開発に向けた美味しさを認識する脳内味覚地図の解明

研究課題名(英文) Analysis of Brain Map for cognition of teisty for the gustation brain machine interface

研究代表者

園村 貴弘 (Sonomura, Takahiro)

朝日大学・歯学部・准教授

研究者番号：40347092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ブレインマシンインターフェースの近年の発展は目覚ましく、頭で考えた通りに動く義手のような出力型BMIの開発に加え、入力型BMIである人工網膜や人工内耳の人工感覚器なども、盛んに開発されている。しかし、味覚を失った人に対する味覚BMIの試みは他のBMIと比較してほとんど進展していない。口腔の主な機能は栄養の摂取であるが、単に食物摂取ではなく自らの口を通して「美味しく食べることはQOLの向上に極めて重要であり、そのために味覚は最も重要な感覚である。人生の最後の瞬間まで美味しく、かつ、安心して食べることの重要性を再認識し、味覚BMIの開発に向けた基礎的データを供給することを目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭で考えた通りに動く義手の開発や人工網膜、人工内耳なども臨床応用される段階にあるが、味覚を失った人に対する味覚BMIの試みは他のBMIと比較してほとんど進展していないが、実際に要介護高齢者を対象に行った日々の関心事についてのアンケートでは、全ての施設において食事を一番楽しみに暮らしているという結果となるなど、我々の人生における美味しい食事、すなわち味覚の優先度は、視力や聴力など他の感覚と比較して劣るものではない。自らの口を通して「美味しく食べることはQOLの維持・向上に極めて重要であり、味覚BMIの開発は今後のBMIの研究において極めて重要な社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The advance in brain-machine interface in recent years is astonishing. For example, the artificial arms which moves just what we think in mind, and the artificial cochleas which compensate the function of the hearing difficulties have been developed. However, the trial of the gustatory BMI to those who have disfunction of the taste have not yet performed. Although the main functions of the oral cavity are ingestion of nutritions, it is highly recommended and also improves the QOL for the people to taste food through the mouth deliciously and also safely until the last day of their lives. Therefore, in this present research, we tried to provide the fundamental informations for development of the gustatory BMI using the newly developed Juxtacellular Recording method in common marmoset brain.

研究分野：神経解剖学

キーワード：味覚 ブレインマシンインターフェイス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

『頭の中で念じるだけで機械が動く。』まるで近未来を舞台にしたSF映画のような「脳」と「機械」を直接つなげるブレイン-マシン・インターフェース(BMI)という技術の研究・開発が近年盛んに進められている。頭で考えた通りに動く義手のような出力型BMIの開発に加え、入力型BMIである人工網膜や人工内耳の人工感覚器なども、かなり実用段階に近づいており、実際に臨床応用されているものもある。しかしその一方で、加齢による味覚障害や、舌癌、事故などで舌やその周囲を喪失し、味覚を失った人に対する味覚BMIの試みは他のBMIと比較して現時点ではほとんど進展していない。しかし、要介護高齢者を対象に行った日々の関心事についてのアンケートでは、全ての施設において食事を一番楽しみに暮らしているという結果となるなど、我々の人生における美味しい食事、すなわち味覚の優先度は、視力や聴力など他の感覚と比較して劣るものではなく、むしろ勝っているとも言える。例えば、全く味を感じない状態が続き、生涯、全く味のしない食事と飲み物しか口にすることができなくなることを想像するとき、多くの人は強い絶望感を抱くと思われる。口腔の主な機能は栄養の摂取であるが、単に食物摂取ではなく自らの口を通して「美味しく食べること」はQOLの向上に極めて重要であり、当然のことながら、味覚は「美味しく食べること」について最も重要な感覚である。人生の最後の瞬間まで美味しく、かつ、安心安全に食べることの重要性、そしてそのために、口から味を感じながら生活することの重要性を再認識し、味覚BMIの開発を試みた。

## 2. 研究の目的

味覚BMI 開発に向けて必要な要素は、大きく以下の3つである。

- (1)末梢部位の味覚センサーの開発
- (2)末梢味覚センサーと中枢味覚神経回路との接続方法とそのツール開発
- (3)中枢味覚神経回路の詳細な全貌、『脳内の味覚地図』の解明

(1)の味覚のセンサーに関しては食品開発での需要などから工学分野としてかなり開発は進んでおり、視覚BMIにおけるデジタルカメラに相当する部分は、ほぼできあがりつつある。(2)の接続のための電極は、現段階では他の入力型BMIと比べて大きく変わらないことを考えると、味覚BMIの開発における当面の主戦場は(3)の詳細な『脳内の味覚地図』の解析になる。

神経解剖学的な『脳内の味覚地図』のおおまかな概要はこれまでも解析されており、舌の味蕾からの味覚情報は、延髄の孤束核から、視床の後内側腹側核小細胞部(VPMpc)で中継され大脳皮質の味覚関連領野へ至る。

数千種類の臭いがあるとされる嗅覚や、視細胞である桿状体・錐状体細胞が数億個あると言われる視覚などに比べると、甘味、苦味、酸味、塩味、旨味などのわずか5~6種類(人種によってさらに種類程度あるだろうと考えられる)の感覚情報が脳皮質に至る味覚は、他の感覚BMIの開発よりハードルが低いように思えるが、味覚には、他の感覚とは異なるハードルが存在する。

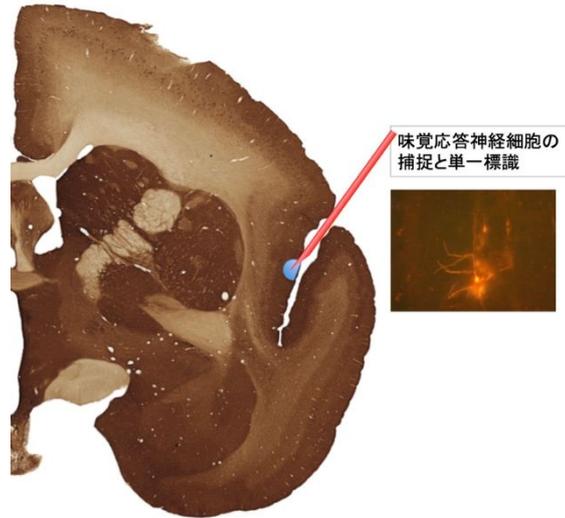
舌で感知され末梢の神経節を経た味覚刺激は、最初の中継核である延髄の孤束核へ達し、その後、①結合腕傍核を経て主に扁桃体へ達する味覚神経回路と、②視床の後内側腹側核小細胞部(VPMpc)で中継され、島皮質や梨状皮質などへ達する味覚神経回路の2つの経路に大きく分かれる。①の扁桃体に達する味覚路は、空腹によって食物を摂取するよう行動を起こしたり、逆に毒物のような有害物を摂取したりしないようにするなど、その個体の生命維持に関わる神経回路と考えられている。一方、②の視床を経て島皮質、梨状皮質、大脳皮質一次味覚野などに至る味覚路は、より高次の美味しさや味の質、嗜好性などの認知に関わると考えられている。

現在多用される実験動物であるマウスやラットなどの齧歯類の味覚は①の個体の生存に関わるものが主となっており、②の嗜好性の高い味覚回路がほとんど発達していない。そのため、マウスやラットの脳を用いて味覚回路を解明しても、ヒトなどが普段美味しいと感じる味覚を解明することにはならない。そのため、美味しさを感じる味覚BMIの開発を目指すためにはより高等なサルなどの霊長類を用いて脳内の味覚回路を解析する必要がある。そこで本研究では、近年、新たに開発された細胞外記録法であるjuxtacellular recording法を、味覚回路がヒトに近い霊長類のうち、日本が世界に先駆けて実験動物化に取り組んでいるコモン・マーモセットに対して用いることにより、基本五味の味刺激を脳に与えながら、標的味覚神経細胞を単一細胞レベルで可視化し、それぞれの味が、どの位置に、どのようなパターンで情報を伝え

ているのか電気生理学的な裏付けのもとで、形態学的に精密に解析し、「美味しさ」を感じる高次の味覚神経回路の基本構造を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

成体コモン・マーマセットをイソフルラン麻酔下とデクスメトミジン鎮静下で定位脳手術装置に固定し、頭部を切開し、頭蓋骨に歯科用エンジンを用いて直径 1 mm の小孔を穿孔し島皮質へガラス電極を刺入し、麻酔下のその個体の舌に対して、甘味、苦味、酸味、塩味、旨味の 5 種類を本実験用に作製した味覚刺激装置を用いて味刺激を加え、刺激に反応して発火する島皮質の神経細胞を juxtacellular recording 法を用いて単一ユニット記録を行い、ガラス電極経由で、テトラメチルローダミンカダベリンを注入した。灌流固定後、脳を摘出して連続凍結切片を作製し、免疫組織化学法を用いて可視化して、デジタル標本作製システムにより全標本を網羅的に撮影し完全なトレースを行い三次元再構築し、形態学的な所見の取得を目指した。



### 4. 研究成果

成体コモン・マーマセットに対して juxtacellular recording 法による記録と標識を行い、詳細な島皮質からの味覚地図を作成するために、現在、三次元再構築ソフトウェア Amira を用いて完全な立体再構築を目指している。また、juxtacellular recording 法と並走して従来型の形態学的手法によって、ラット脳内味覚地図の作成も随時行い、味覚中継核である結合腕傍核 (parabrachial nucleus) から、これまで報告されていた視床後内側腹側核小細胞部 (parvicellular part of the posteromedial ventral thalamic nucleus; VPMpc) の他に、視床の中心傍核 (paracentral thalamic nucleus; PC)、内側中心核 (central medial thalamic nucleus; CM)、束傍核 (parafascicular thalamic nucleus; PF) 等への投射があることを、順行性トレーサーの biotinylated dextran amine (BDA) を用いて明らかにした。また、これらの視床中継核から、線条体 (CPu)、扁桃体-線条体移行部 (ASt)、扁桃体外側核 (LA) 等への投射も明らかにした。また、味覚 BMI の現状に関する総説を期間中に 6 編投稿した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 園村貴弘、岩井治樹	4. 巻 21(2)
2. 論文標題 QOL維持・向上のための味覚BMIに対するニーズと可能性.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 99-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 園村貴弘、岩井治樹	4. 巻 33(14)
2. 論文標題 味覚BMIの現在地と今後の展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 90-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Wakoto, Sonomura Takahiro, Honma Satoru, Ohno Sachi, Goto Tetsuya, Hirai Shuichi, Itoh Masahiro, Honda Yoshiko, Fujieda Hiroki, Udagawa Jun, Takano Shingo, Fujiyama Fumino, Ueda Shuichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Anatomical variations of the torcular Herophili: macroscopic study and clinical aspects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 464-468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-018-0436-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Wakoto, Sonomura Takahiro, Honma Satoru, Ohno Sachi, Goto Tetsuya, Hirai Shuichi, Itoh Masahiro, Honda Yoshiko, Fujieda Hiroki, Udagawa Jun, Ueda Shuichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Anatomical variations of the recurrent artery of Heubner: number, origin, and course	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 317-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-017-0415-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 園村 貴弘、岩井 治樹	4. 巻 43(10)
2. 論文標題 味覚BMI開発の現状と未来	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 22-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 園村 貴弘、岩井 治樹	4. 巻 19(13)
2. 論文標題 人工の舌「味覚BMI」～美味しさをいつまでも感じ続けるために～	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 112-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa M, Tsukahara T, Tomita K, Iwai H, Sonomura T, Miyawaki S, Sato T.	4. 巻 493(3)
2. 論文標題 Neonatal maternal separation delays the GABA excitatory-to-inhibitory functional switch by inhibiting KCC2 expression.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1243-1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.09.143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 園村貴弘、岩井治樹	4. 巻 2(11)
2. 論文標題 患者参加型医療における味覚BMIの可能性.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 88-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 園村貴弘	4. 巻 4(2)
2. 論文標題 感覚BMIにおける味覚と嗅覚への応用と展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 67-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 園村貴弘、藤原多喜夫
2. 発表標題 電子顕微鏡による生体三次元ボリュームイメージングと周辺機器開発
3. 学会等名 日本顕微鏡学会 第61回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木南利栄子、岸邊美幸、田中貴士、加賀谷美幸、伊藤哲史、本間智、園村貴弘、上村守
2. 発表標題 ヒト海馬における分節的層構造と血管走行の三次元的解析
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園村 貴弘
2. 発表標題 光 - 電子相関顕微鏡観察法 (CLEM) の現状と将来展望
3. 学会等名 第16回日本腎病理協会研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚原 飛央、古川みなみ、富田 和男、岩井 治樹、高 裕子、園村 貴弘、佐藤 友昭
2. 発表標題 ストレスによる GPR30 過剰発現は Akt-WNK1 の過敏反応を惹起し、KCC2 を不活化させることで、GABA 抑制機能を低下させる。
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園村貴弘、藤原多喜夫
2. 発表標題 光学顕微鏡下で精密トリミングを可能にするブレードホルダーの開発
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第73回学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園村貴弘、加納隆、岩田哲成、勝又明敏、江尻貞一
2. 発表標題 CTを用いた鼓索神経小管の三次元的解析
3. 学会等名 第79回日本解剖学会中部支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園村貴弘、加納隆、岩田哲成、勝又明敏、江尻貞一
2. 発表標題 Multislice CTによる側頭骨内の鼓索神経の三次元解析
3. 学会等名 総合画像研究支援（IIRS）創立十五周年記念シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園村貴弘、加納隆、岩田哲成、勝又明敏、江尻貞一
2. 発表標題 鼓索神経の走行についてのMultislice CT画像を用いた三次元的解析による再検討
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	本間 智 (Honma Satoru)  (40285581)	金沢医科大学・医学部・教授  (33303)	
研究分担者	古田 貴寛 (Furuta Takahiro)  (60314184)	大阪大学・歯学研究科・講師  (14401)	
研究分担者	大平 耕司 (Ohira Koji)  (80402832)	武庫川女子大学・生活環境学部・准教授  (34517)	
研究分担者	松田 和郎 (Matsuda Wakoto)  (80444446)	同志社大学・研究開発推進機構・嘱託研究員  (34310)	