

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18592033

研究課題名（和文） 覚醒サル大脳における食塊の性状認知機構

研究課題名（英文） The representation of the properties of food bolus in the postcentral somatosensory cortex of conscious macaque monkeys

研究代表者

戸田 孝史（TODA TAKASHI）

東北大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：40250790

研究成果の概要：舌、口唇、下顎などの状態を知覚し、それらを巧緻的に制御するためには、口腔内からの体性感覚情報が大脳体性感覚野で適切に統合される必要がある。体性感覚野に微小金属電極を刺入し近接する複数の神経細胞(ニューロン)の活動を記録したところ、一箇所から同時に記録される複数ニューロンの反応特性は、しばしば異なっており、刺激や運動の異なる相に対応して反応する例がみられた。このような機能構成は、継時的に末梢部位から到達する種々の感覚情報を結びつけて脳内に表現する上で極めて都合のよいものであると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,800,000	0	1,800,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：中心後回、第一体性感覚野

1. 研究開始当初の背景

咀嚼、嚥下といった口腔機能に関する脳内機構の理解は、それらの障害を持つ人たちの機能回復訓練の改良を進めていく上で、極めて重要な意味を持つ。近年、進歩が著しい脳機能イメージング法（PET, fMRI など）は、ヒト脳内の活動部位を俯瞰的に調べる上では有用性が高く、口腔機能に関する報告も散見されるが、測定原理に起因する時空間的解像

度の限界があるため、これらの方法により脳内で起こっている情報処理過程の詳細を知ることが不可能である。本申請課題のように、覚醒サルの大脳体性感覚皮質を調べる研究は、ヒトの食塊認知能を知る上で極めて重要であると考えられた。

2. 研究の目的

中心後回の第一体性感覚野から、単一ニュー

ロン、もしくは複数のニューロンの活動を記録し、様々な機械刺激を末梢受容野に加えた際の、活動について検討する。口唇、歯根膜、舌の再現領域を重点的に探索する。複数のニューロンから同時記録した場合には、それぞれが、刺激や運動の諸相でどのように活動するかについて比較する。

3. 研究の方法

(1) ニホンザルの訓練: 無麻酔覚醒下で単一ニューロン活動の記録を行うため、サルをチェアに座らせ、口腔内、顔面、手指等に加える様々な触刺激を受け入れるように訓練した。モンキーチェアは現有のもの(中沢製作所製)を用いた。口腔内を重点的に調べるためサルが自分から開口し、触刺激中に安静を保つよう訓練した。具体的には、口腔内を探針その他で調べた直後に報酬を与えサルの自発的な開口を強化した。この訓練には約1ヶ月を要した。

(2) ニューロン活動記録の準備: 上記の訓練を終えた段階でネンプタール麻酔下でサルの頭蓋骨に頭部固定用のボルトを取り付ける手術を施した。約一週間の回復期間の後、電極モニタリング装置用のチャンバー(直径20mm)を付ける手術を施した。チャンバーは頭頂葉外側部の顔面・口腔領域を狙って装着した。さらに、一週間以上の回復期間において、電気生理学の記録実験を開始した。

(3) ニューロン活動記録: タングステン微小電極を刺入し、末梢に加えた自然刺激(触圧刺激等)にたいするニューロン活動を記録した。サウンドモニターとオシロスコープによる波形観察を頼りに、2つ以上の細胞の活動(スパイク)が最も良好に記録されるよう電極位置を微調整した。アンプは多チャンネル増幅器(日本光電社製:MEG-6108)を用いた。データレコーダは(TEAC:MR-30)を用いた。最初の数トラックにおける記録状態から、チャ

ンバーが目的の脳部位直上に装着されているか否かについてまず検討した。記録されるニューロンの性質から口腔再現領域の3、1、2野の範囲を推定し、これらの領域に重点的に電極を刺入した。

(4) 受容野の性質の同定: ニューロン活動が記録されたなら、プローブ等で触刺激を行い受容野の範囲を決めた。2野のような高次の領野では、単純な刺激に反応しない可能性もあるので、その場合は、サルに餌を取らせる、餌を咀嚼させる等、サルの能動的な運動を行わせニューロンの性質の同定に努めた。

(5) データ収集: 動物の注意レベル等が試行毎に異なっている可能性があるがこれらを厳密にモニターするのは難しい。このような動物の状態のわずかな違いが体性感覚ニューロンの活動様式を変化させる可能性を考慮し、本研究では、試行回数を極力多くし、安定した反応がみられたニューロンのみを解析の対象とした。

(6) 記録部位の同定: 一頭体について両半球使用し、実験終了後、通常組織学的方法により電極刺入痕を同定し、各ニューロンの記録部位を決定する。

(7) データ解析: 収集された多細胞からの波形データはオフラインでさらに詳細な解析を行った。まず、データ収集・解析装置とソフトウェア(CED, Cambridge, UK)を用い、テンプレートマッチングと主成分分析により、複数細胞のスパイク弁別を行った。引き続いて、各スパイク列をタイムヒストグラムに変換し、刺激と各ニューロンの活動パターンとの時間的対応を解析した。同時記録された細胞の反応選択性が一致するかどうか、一致しない場合はその多様性について調べた。複数細胞同時記録とスパイク弁別の概要を図1に示す。

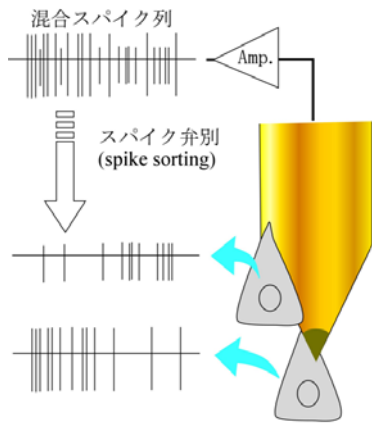


図1 複数細胞同時記録のイメージ

(8) 動物の実験使用に関して：本研究課題の開始にあたっては、東北大学の動物実験専門委員会の承認を得た。サルの飼養許可に関しては、動物実験施設の担当者が中心となって許可申請を行い、アカゲザル、ニホンザルの飼養許可を取得している。サルの取り扱いに関しては、事故防止、感染症対策等に万全の対策を講じて実験を進めた。従来どおり、学内動物取り扱い規定、及び、NIHの動物実験に関する指針を遵守し、厳正適格に実験を遂行した。使用頭数を必要最小限とすることに特に留意し、両側の大脳半球を用いた。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果：大脳皮質の横方向 (tangential) 数百ミクロンの微小領域に含まれるニューロン集団は、機能的に関連のある情報を表現する機能単位とみなされている (コラム仮説)。しかし、口腔再現領域の機能単位が表現する情報内容については報告がない。本研究で用いた実験手法は、通常の微小金属電極を用い単一ニューロンからの記録を目指すものであるが、時に、近接する複数のニューロンの活動が安定して記録され (複数ニューロン同時記録)、それらはしばしば自然刺激に対して異なる反応を示した。図2、図3に記録例を示す。この例は歯根膜の再現領域で同時記録された2つのニ

ューロンであり、図2の重ね書きトレースで示すように、振幅と時間経過が明らかに異なっている。

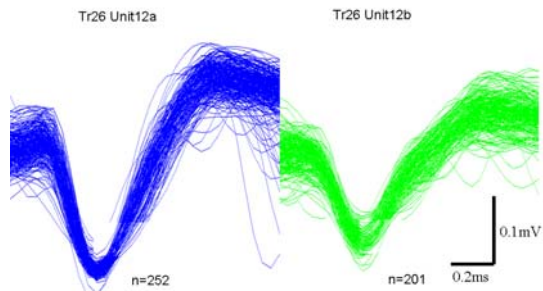


図2 同時記録された2つの歯根膜ニューロンのスパイク波形

この2つのニューロンは、唇舌、舌唇、歯軸の3方向の歯の圧刺激に際して、異なる反応性を示した (図3)。すなわち、どちらのニューロンも唇舌方向でよく反応するが、緑は歯軸方向でも反応するのに対して、青は歯軸方向や舌唇方向で抑制がかかり、自発発射レベルよりもスパイク数が減少している。

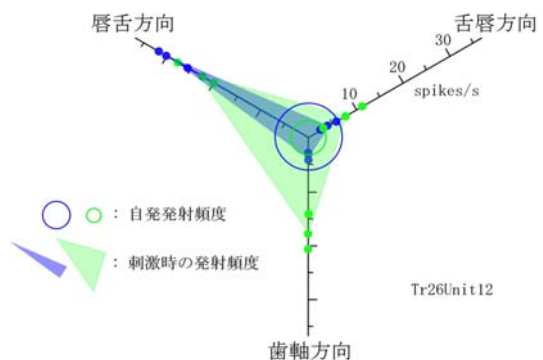


図3 2つの歯根膜ニューロンの反応プロフィール

つまり、おそらくは同一の機能単位内に局限すると考えられる2つのニューロンが異なる反応選択性を有していることになる。同様の傾向は舌の再現領域でもみとめられ、サルの自発的な舌の突出、後退に際して、2つのニューロンが交代的に活動する例がみられた。また、口唇再現領域では、持続的な機械刺激に対して、複数のニューロンが、刺激中の異なる相で活動する例もみられた。現在、実験が進行中であるが、今までに解析が終了

した、主として口唇再現領域で得られた neuron-pair のうち、機械刺激に対し、持続的に反応するニューロンを含むものが 43 例見出された。このうち、63% (27/43) では、neuron-pair を構成する 2 つのニューロンとも、持続的な反応を示した。しかしながら、残り 37% (16/43) の neuron-pair では、一つのニューロンは、刺激の特定の相(開始、持続中、終了)により相動的な反応を示した。このような体性感覚野の微小領域における機能構成は、自然刺激に際して継時的に末梢部位から到達する種々の感覚情報を結びつけて表現する上で極めて都合のよいものであると考えられた。ここで問題になるのは、各ニューロンが、介在ニューロンなのか投射ニューロン(錐体細胞)なのか、ということである。複数細胞の活動期間が重複し、なおかつ十分なスパイク数をもって反応する場合には、細胞間での相互相関解析(ある細胞のスパイク発射時間を基準とした時の他の細胞のスパイク発射のタイミングに関する解析)が可能となり、当該ニューロンのタイプがある程度類推される。しかし、そのような neuron-pair は体性感覚野ではむしろ稀であり、この点をどう克服するかが今後の大きな検討課題であると考えられた。

(2) 国内外における位置づけとインパクト:

参照すべき先行研究としては、行動下(課題遂行時)のサルで第一体性感覚野口腔再現領域のニューロン活動を詳細に調べた、Sessleらの一連の研究がある。彼らは、課題遂行中のカニクイザルにおいて、口唇、舌、歯根膜に受容野を持つニューロンがどう活動するかについて詳細に解析した。舌を自発的に突出させ標的に触れる課題においては、以下の複数の活動パターンが区別された。すなわち、筋活動直後に一過性に(相動的に)活動する

もの(相動タイプ)、持続的に活動するもの(持続タイプ)、相動的に反応した後、一旦活動を減弱させて、その後、持続的活動を維持するもの(相動-持続タイプ)、反応が減少もしくは止むもの(減少タイプ)、である。本研究課題の実験結果は、このような多様な活動パターンを示すニューロン群が脳内微小領域に混在することを示すものであり、第一体性感覚野の機能単位が、従来考えられていたよりも多様性に富んでいることを示した点で意義があると考えられる。

(3) 今後の展望: 体性感覚研究における複数細胞同時記録の利点の一つは、刺激条件が、同時記録されているニューロン間で厳密にそろうことである。視覚研究における光刺激や、麻酔下動物で多用される電気刺激と異なり、体性感覚研究における機械刺激は、コントロールしても、刺激条件が試行毎に微妙に変動している。同時記録法は、ニューロン活動と触刺激との時間関係を複数ニューロン間で比較する上で極めて有利である。本研究では、複数ニューロン同時記録の必要性、有用性について、研究開始当初の段階では予見できず準備できなかったため、通常の単一ニューロン記録の手法を用いて研究を進めた。すなわち、電極は通常の微小電極(計測点は1点)であり、波形解析も、offlineで行ったため、効率の観点では、やや難があり、必要なデータが集積されるのに時間を要することとなった。今後、2点、もしくは4点記録用の多点電極を用い、かつ、onlineもしくはsemi-onlineで実験を行えば、さらに有用な情報が得られる可能性が高く、今後、実験環境を整備していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕（計1件）

1. 戸田孝史、田岡三希、林 治秀、中心後回
体性感覚皮質(3b, 1野)における口腔組織の
機能的再現、第49回歯科基礎医学会、札幌、
2007年8月30日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸田 孝史 (TODA TAKASHI)

東北大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：40250790

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし