

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462884

研究課題名(和文) 島皮質における周期的同期化機構の解明とその機能的役割

研究課題名(英文) A role of the neural coordination between the gustatory and autonomic insula.

研究代表者

佐藤 元 (Hajime, Sato)

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：10432452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はラットの島皮質のスライス標本またはヒトfMRIを用いて、味覚野と自律領野の神経活動が、協調するか否かを観察した。その結果、アナンダミドの灌流投与により、周期的な興奮がラット味覚野において誘導された後、胃腸自律領野へ伝播し、味覚野と胃腸自律領野の神経細胞間に同期した振動活動が生じることを見出した。また、カプサイシンのヒト舌への滴下により、味覚野と自律領野が賦活され、それらの活動が指尖体温と相関することを明らかにした。味覚によりもたらされる情動的な摂食行動や自律神経反応を引き起こす脳活動において、島皮質味覚野と自律領野神経細胞間で生じる神経活動が重要な役割を果たす可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：I have examined the neural coordination between the dysgranular region in the insular cortex, which is involved in taste perception as the primary gustatory area (Gu-I), and the granular region in the insular cortex, which is potentially involved in visceral sensory-motor control as the primary autonomic area (Au-I). In a series of in vitro (J Neurosci. 2012) and human fMRI studies (Front. Hum. Neurosci. 2016), it is demonstrated that the neural coordination between these two areas may be involved in autonomic responses to tasting spicy foods. Furthermore, by using voltage sensitive dye imaging, it is demonstrated that the neural coordination between the Gu-I and the gastrointestinal region of Au-I is generated or suppressed by the opposing activities between CB1R and GPR119 (Sci Rep. 2016). This mechanism may be involved in the feeding behavior based on taste recognition. It will be possible that the neural coordination between Gu-I and Au-I play multi-functional roles.

研究分野：神経生理学

キーワード：味覚 島皮質 自律神経反応 オシレーション

1. 研究開始当初の背景

カプサイシンを含有する香辛性食物を摂取した際に認められる交感神経系の活性化は、自律神経反射によると信じられている。特に、カプサイシン刺激による消化器粘膜内の痛覚線維の活性化により、交感神経系が活性化される自律神経反射の可能性が考えられる。実際、呼吸・血管運動中枢である孤束核や延髄吻側腹外側核(RVLM)へカプサイシンを微量注入することにより、呼吸・心拍等が促進されることが示され、痛覚系の関与が示唆される(Koulchitsky et al., 1994; Geraghty & Mazzone, 2002)。一方、舌味蕾細胞や口腔内粘膜に、TRPV1 受容体を発現しているカプサイシン感受性求心性神経終末が高密度に存在する(Ishida et al., 2002)。カプサイシン含有食物の摂取が、こうした求心性神経を活性化し、「味覚」情報として大脳皮質味覚野(島皮質吻側部)に到達すると、その尾側に隣接する内臓感覚運動野(島皮質尾側部)が活性化され、同様な自律神経反応が引き起こされる可能性もある(Cechetto and Saper, 1987)。

TRPV1 受容体は、末梢の侵害受容ニューロンに加え(Zygmunt et al., 1999)、島皮質等の大脳皮質を含む中枢神経系にも存在している(Mezey et al., 2000)。味覚情報処理の一次中枢とされる味覚野は、不全顆粒島皮質の吻側部にあり、その皮質第2/3層では、侵害受容性ニューロンが、第5/6層では、味覚刺激に応答するニューロンが内臓感覚や温・冷覚、触覚に応答するニューロンと共に混在しており(Yamamoto et al., 1988; Wang & Ogawa, 2002)、味の認知が味覚・触覚・温度感覚・痛覚の統合を通じて行なわれ得ることを示している(Katz et al., 2002)。したがって、口腔内の TRPV1 受容体が活性化され、最終的に、島皮質味覚野の TRPV1 受容体が活性化されることにより、カプサイシン含有食物摂取による辛味が認知されると考えられる。その際、島皮質吻側部味覚野と尾側部自律機能関連領野間に機能協関が生じ、カプサイシン摂取時の生体反応がもたらされる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、カプサイシン摂取時にみられる自律神経反応が島皮質内での味覚野-内臓感覚運動領野間の周期的同期化を伴った機能協関により生じる可能性を、*in vitro* 実験に加え、ヒト被験者における fMRI を用いた実験を用いて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 薄切標本における味覚野-自律神経関連領野間の興奮伝播パターンの解析

島皮質を含む厚さ 250-350 μm のラット脳薄切標本を作成した。島皮質内の吻尾的な線維連絡及びカラム構造を保持するため、切断面が島皮質に垂直になるような傾斜水平面で薄切した。薄切標本は、膜電位感受性色素 RH414 (Invitrogen-Molecular Probes 社製) を負荷した。この傾斜水平断標本においては、中大脳動脈直下の不全顆粒性島皮質(DI)が味覚野(Gu-I)に当たる。膜電位測光法では、現有の CCD カメラ (NeuroCCD-SM 或いは MiCAM02) で光学シグナルを記録し、アナンダミド溶液を灌流投与した際にみられる自発的な興奮伝播の時空間的パターンを解析した。さらに、各受容体の遮断薬を灌流投与した際に、アナンダミド溶液の灌流投与によって誘引された周期的同期活動の変化を解析した。

(2) カプサイシン溶液で舌を刺激した際の脳賦活様式を機能的脳核磁気共鳴断層画像撮影(fMRI)装置を用いて解析した。被験者には、事前に作成したカスタムメイドの口腔内装置を装着し、舌背部に味溶液(0.75 M 塩化ナトリウム溶液、65 μM カプサイシン溶液)および人工唾液を適下した。塩化ナトリウム溶液と人工唾液を20秒間隔で交互に6回行い(1セット)これを2セット行なった。また、カプサイシン溶液を投与後20秒間隔で洗浄をかねて人工唾液を5回滴下し、これを2回行い(1セット)6セット行なった。SPM8を用い、20名の被験者におけるグルー

ブ解析を行なった。さらにカプサイシン溶液の適下で有意な賦活が認められた領域の賦活強度と指尖体温の上昇量との間の相関解析を行なった。

4. 研究成果

(1) ラット島皮質のスライス標本を用いて、味覚野と胃腸自律領野の神経活動が、アナングミドを含む人工脳脊髄液を灌流投与した時に協調するか否かを膜電位感受性色素を用いる方法で観察した。その結果、シータリズムの振動興奮が味覚野において誘導された後、胃腸自律領野へ伝播し、味覚野と胃腸自律領野の神経細胞間にシータリズムの神経ネットワーク活動が生じることを見出した(図1)。また、アナングミド (AEA) により誘発されるオシレーションは、CB1 受容体拮抗薬および N-オレオイルエタノールアミンによって抑制されることを見出した。さらに、アナングミド誘発性オシレーションは、PPAR 作動薬でなく、GPR119 作動薬により抑制されることを見出した(図2)。これらの結果から、CB1 受容体と GPR119 の相反する作用により、味覚野と胃腸自律領野の神経細胞間に生じるシータリズムの神経ネットワーク活動が制御され、味覚野と胃腸自律領野における満腹時または空腹時の神経活動の基盤となっている可能性が示唆された。

図 1

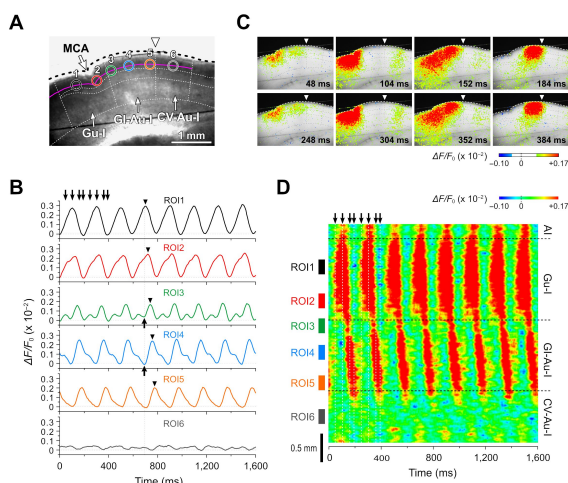
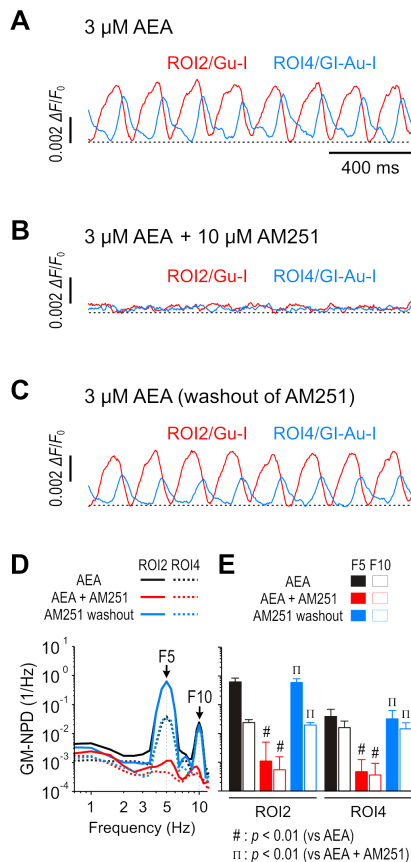


図 2



(2) カプサイシン滴下時の脳活動領域をヒト fMRI 実験にて検証した。カプサイシン滴下により味覚認知に關する島皮質中/後部島短回 (M/PSG)のみでなく、自律神経活動に關する島皮質前部島短回 (ASG)においても顕著な脳活動が見られることを明らかにした。さらに、その活動強度は、M/PSG よりも ASG のほうが顕著に高いことが示された。カプサイシン滴下時には指尖体温の上昇が見られ、ASG での活動強度と指尖体温変化との間に正の相関が見られた。さらに右側 ASG での活動強度と右側 M/PSG での活動強度にも正の相関が見られ、カプサイシンにより、味覚領域と自律機能関連領域との間に機能協関が生じている可能性が示唆された。一連の研究結果から、辛味の認知とそれに伴う自律神経系の活性化に關する神経機構の一端を明らかにすることができた。

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)

[雑誌論文](計 9 件)

1. Kang, Y., Sato, H., Saito, M., Yin, D., Park, S.K., Oh, S.B., Bae, Y.C., Toyoda, H. A role of CB1R in inducing α -rhythm coordination between the gustatory and gastrointestinal insula. Scientific Reports 2016; 6: 1-14, Article number: 32529. doi:10.1038/srep32529.

2. Kawakami S., Sato H., Sasaki AT., Tanabe HC., Yoshida Y., Saito M., Toyoda H., Sadato N., Kang Y. The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses. Frontier in Human Neuroscience 2016; doi: 10.3389/fnhum.2015.00720.

3. Toyoda H., Saito M., Sato H., Kawano T., Kawakami S., Yatani H., Kanematsu T., Hirata M., Kang Y. Enhanced lateral inhibition in the barrel cortex by deletion of phospholipase C-related catalytically inactive protein-1/2 in mice. Pflugers Archiv: European Journal of Physiology 2015; 467(7): 1445-1456.

4. Toyoda H., Saito M., Sato H., Tanaka T., Ogawa T., Yatani H., Kawano T., Kanematsu T., Hirata M., Kang Y. Enhanced desensitization followed by unusual resensitization in GABA_A receptors in phospholipase C-related catalytically inactive protein-1/2 double-knockout mice. Pflugers Archiv: European Journal of Physiology 2015; 467(2): 267-284.

5. Sato H., Toyoda H., Saito M., Kobayashi M., Althof D., Kulik Á., Kang Y. GABA_B receptor-mediated presynaptic inhibition reverses inter-columnar covariability of synaptic actions by intracortical axons in the rat barrel cortex. European Journal of Neuroscience 2013; 37(2): 190-202.

[学会発表](計 7 件)

1. 豊田博紀, 佐藤元, 尹東旭, 姜英男. アンダミドにより島皮質味覚野と胃腸自律神経野間にネットワークオシレーションが誘発される. 第 94 回 日本生理学会, 2017 年 3 月 28 日, アクトシティ浜松 (静岡県浜松市).

2. Sato H., Yin D., Toyoda H., Kang Y. Role of anandamide-induced network oscillation in the insular cortex in causing taste-driven feeding. Oral Neuroscience

2016, 2016 年 10 月 1 日, 大阪大学 (大阪府吹田市).

3. 佐藤元. カプサイシンの辛味認知とそれに伴う自律神経反応を担う脳機構. 第 57 回 歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 12 日, 朱鷺メッセ (新潟県新潟市).

4. Sato H. Anandamide-induced network oscillation in the insular cortex implicated in taste-driven feeding. The International Symposium on Neuroscience in Orofacial sensory-motor functions 2015, 2015 年 5 月 10 日, 大阪大学中ノ島センター (大阪府大阪市).

5. 佐藤元. 川上晋平, 豊田博紀, 齋藤充, 河野奨, 姜英男. カプサイシンの辛味認知およびそれに伴う自律神経系の活性化に関与する神経機構. 第 56 回 歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 26 日, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市).

6. 佐藤元. 光学的膜電位測定によって観察されたラットバレル野における周期的同期化. 第 55 回 歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 21 日, 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市).

7. 佐藤元. 光学的膜電位測定によって観察されたラットバレル野第 2/3 層神経活動の GABA_B 受容体依存性ペアドパルス抑制. Neuro 2013, 2013 年 6 月 21 日, 国立京都国際会館 (京都府京都市).

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

大阪大学大学院歯学研究科 高次脳口腔機能学講座 口腔生理学教室ホームページ

<http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~phys/public.html>

大阪大学ホームページ ResOU リソウ

http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2016/20160901_1

朝日新聞デジタル

http://www.asahi.com/and_M/information/pressrelease/CPRAP18058.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 元 (Hajime Sato)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：10432452

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()