

機関番号：82609

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791803

研究課題名（和文） 超高磁場 fMRI による味覚中枢情報処理機構に関する研究

研究課題名（英文） Understanding of taste information processing by functional magnetic resonance imaging at 7 Tesla

研究代表者

黄田 育宏（KIDA IKUHIRO）

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・研究員

研究者番号：60374716

研究成果の概要（和文）：

味覚情報処理の脳機能の役割を明らかにするために、小動物を対象とした機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の確立を行った。ラットの舌に味溶液を滴下すると両側大脳味覚野で信号が得られた。同一のラットに繰り返し刺激を行った場合や異なるラットに刺激した場合でも同様の領域に信号が再現よく得られた。これは、小動物 fMRI を用いた初めての味覚研究として評価された。味刺激は舌全体に行ったにも関わらず、大脳味覚野では左右半球で異なる信号を示した。味覚情報処理を明らかにするためには、両側大脳味覚野の応答を解析する必要があると示唆される。

研究成果の概要（英文）：

We performed blood oxygenation level-dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI) measurements at 7 Tesla in an animal system to clarify taste information processing, such as the process by which the gustatory cortex uses spatial codes in the cortical taste area to characterize taste information. We successfully observed BOLD signals during taste stimulation in the gustatory and somatosensory cortex. These signals were reproducible in identical trials in the same animal and in different animals. This is the first study that used BOLD fMRI to observe the process by which taste information is encoded in rodents. Furthermore, the BOLD signals in the insular cortex of both hemispheres were asymmetrical. This result suggests that activity in both hemispheres of the insular cortex should be considered to analyze taste processing. We think that BOLD fMRI of taste function in rodents will improve our understanding of taste information processing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：味覚, ファンクショナルMRI, 脳機能, マッピング, 脳循環, 大脳味覚野, 非対称, 口腔生理学

## 1. 研究開始当初の背景

食物に含まれる化学情報は、口腔内から味覚神経線維を通じて、延髄孤束核→視床→大脳味覚野(島皮質)→第二次味覚野に送られ、味の識別・認識に至ると考えられている。この経路は解剖学的に示され、また、個々の領域において断片的な知見はあるが味覚中枢での情報処理機構の解明は進んでいない。嗅覚における匂い刺激に対する嗅球の応答は、匂いの濃度や順応に依存せず、1つの匂いに対して1つの嗅球賦活パターンが存在する。また、齧歯類の体性感覚では、体性感覚野においてヒゲ刺激に対応する空間賦活パターンが存在する。これらの空間賦活パターンが刺激の識別に関与すると考えられている。両感覚の共通点は、神経機能単位である糸球体およびバレル構造を有し、空間賦活パターンを形成している。近年、大脳味覚野においてカラム構造の存在が示唆された(Sato et al., J Neurosci 2008)。従って、味覚情報処理においても大脳味覚野に空間賦活パターンが存在すると推測される。

小動物を対象とした味覚中枢情報処理機構の研究は、電気生理学的手法(Yamamoto et al., 1980; Ogawa et al., 1990; Yokota et al., 1996)、光イメージング(Accolla et al., 2007)、c-fos(Yamamoto et al., 1992)で行われている。しかし、電極を刺入する侵襲性の問題や電極を刺入した位置や片半球の脳表だけといった限られた領域しか測定できないなどの技術的制限がある。従って、これまでの手法では味覚情報の中枢レベルでの時間・空間的な応答の詳細な解析は進んでいない。

機能的磁気共鳴画像法(fMRI)は、無侵襲で繰り返し測定を行うことができ、脳全体の活動を測定できる利点がある。また、小動物を対象にしたfMRIでは、磁場強度を高くし測定感度を上げることにより、優れた空間分解能で脳構造やその活動が計測でき、目的の脳領域の機能を調べることが可能である。

## 2. 研究の目的

本研究では、第一に超高磁場MRI(7テスラ)を用いてラットのfMRIの味覚中枢研究モデルの確立を目的とした。次に、その手法を用いて基本味に対する大脳皮質味覚野および他の脳領域における空間的応答を解析し、味覚中枢情報処理機構を明らかにすることを目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 雄性SDラットを対象とし、手術中はイソフラレン麻酔を施した。MRI撮像に動きの影響が含まれないようにするため、ラット頭部を固定した。体温は保温パッドにより37°Cに保った。

(2) ラットをMRI装置に固定後、2種類の麻酔でfMRI測定を行った。イソフラレン麻酔(1%)およびウレタン麻酔(1 g/kg, i. p.)を使用した。

(3) 味刺激は、甘味刺激としてスクロース溶液(0.1, 0.5 M 溶媒は蒸留水)、塩味刺激として塩化ナトリウム(0.1, 0.5 M 溶媒は蒸留水)を使用した。味溶液は、シリンジポンプを用いてラット口腔内へ流し込まれた(流速0.3 mL/min)。流し込みにはポリエチレンチューブを使用し、その先端は舌に接触しないようにラット口腔内約1 cmの所に固定した。ポリエチレンチューブは2本準備し、1つは刺激用、もう一つは蒸留水での洗浄用に使用した。

(4) MRI撮像は、バリアン社製動物用7テストMRI装置により、直径10 mmの送受信表面コイルを用いて行った。fMRIは、グラジエントエコー法を用い、繰り返し時間/エコー時間 = 470/15 ms、撮像野 = 2.56 cm<sup>2</sup>、スライス厚さ = 1 mm、マトリックス = 64×64の測定条件で行った。解剖画像として、T1強調画像を取得した。撮像条件は、繰り返し時間/エコー時間 = 5 s/15 ms、撮像野 = 2.56 cm<sup>2</sup>、スライス厚さ = 1 mm、マトリックス = 128×128の測定条件で行った。fMRIプロトコールは、ブロックデザインとし、4分間の安静状態の後、味溶液を3分間滴下した。刺激時以外は、味溶液や蒸留水は流さなかった。

(5) fMRIの解析は、刺激前後の画像を平均し、その差画像を取得した。統計処理を行い、p < 0.05のピクセルを刺激に対して応答したとした。得られたピクセルを解剖画像に重ね合わせた。

## 4. 研究成果

### (1) 再現性

スクロース(0.5 M)で刺激したとき、fMRIで測定した脳活動を図1に示す。スクロースにより左大脳味覚野に正のfMRI信号が得られた(図1左から2つ目の画像、矢印)。同じラットに対して繰り返しスクロースで刺激した場合、1度目の刺激と同様、左大脳味覚野に信号が得られた(図1 Run 1-3)。また、

体性感覚野領域においても信号が得られ、これらの信号も繰り返し刺激を行った場合でも同様の信号を得ることができた(図1左から3つ目の画像, 矢印)。味刺激後, 十分な量の蒸留水で洗浄することで, 味溶液で刺激を繰り返し行っても, 再現性のある応答が得られた。

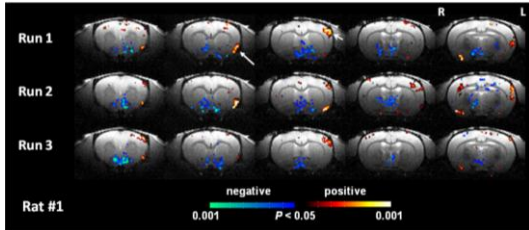


図1 味溶液の繰り返し刺激による応答

他のラット(Rat #2-#5)に対してもスクロース(0.5 M)で刺激を行った。これらのラットにおいても大脳味覚野に正の fMRI 信号が得られた(図2 左から2つ目の画像, 矢印)。得られた応答は, ラット間においてもほぼ同様の領域に信号が得られた。以上のことから, 同じ味溶液で繰り返し刺激を行っても, 異なるラットへ同一の味溶液刺激を行っても, 同様領域に信号が得られることを確かめた。これらの結果は, 小動物 fMRI により大脳味覚野の応答を初めて詳細に示した味覚研究として評価された(発表論文①)。

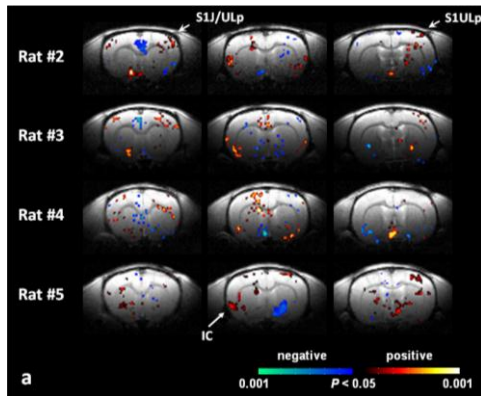


図2 異なるラットでの味溶液刺激による応答

## (2) 体性感覚の影響

用いたプロトコールでは, 刺激前後では口腔内に対して刺激をしていない状態である。従って, 味溶液刺激は味覚に加えて口腔内の体性感覚の影響を確かめる必要がある。スクロース(0.5 M)で刺激したとき, 大脳味覚野に加えて口腔領域の体性感覚野でも信号が得られた(図1および図2)。その信号の経時変化を図3(青トレース)に示す。対照として, 先行研究でも用いられる蒸留水で口腔内

を刺激した(図3, 赤トレース)。蒸留水を刺激として用いた場合, 大脳味覚野において信号変化は見られなかった(図3左)。一方, 口腔領域の体性感覚野では, 味溶液刺激と同様に信号変化が見られた(図3右)。従って, 大脳味覚野において口腔内の体性感覚の影響は見られなかった。しかし, 微小電極法では, 蒸留水を用いた場合でも口腔内の体性感覚の影響が大脳味覚野に及ぼすとの報告がある。これは, fMRI と微小電極法の感度の違いに起因する可能性があるため, 今後, 詳しく検討していく必要がある。

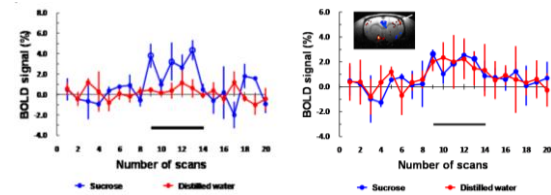


図3 味溶液(青)および蒸留水(赤)に対する大脳味覚野(左)と大脳体性感覚野(右)応答の経時変化

## (3) 大脳味覚野応答の非対称性

同じ味溶液で刺激を行った場合でも, 大脳味覚野の応答はラットによって異なっている(図1および図2)。これは, 異なるラットのMRI撮像では撮像位置が若干異なることに起因している。そこでMRI解剖画像とラット脳アトラス(Paxinos and Watson, 2007)を注意深く比較し, それぞれの画像の位置を確認し, 信号を取得した。両側大脳味覚野の信号は, ブレグマ(0.0 mm)から前方に2.5 mm程度の位置で主に得られた。先行研究の微小電極法では, 中大脳動脈と嗅裂の交差する位置(ブレグマから前方に約0.9 mm)の前方に味刺激による応答があると報告されている。一方, 光イメージングでは交差位置の前方および後方に応答があると報告されている。これらの結果は, 本研究結果と大まかに一致していると考えられる。先行研究と比較するため, 交差位置の前方と後方の領域で得られた信号を平均した。味刺激は舌全体に行ったにも関わらず, 平均した信号は左大脳味覚野では交差位置より前方(図4青), 右大脳味覚野では交差位置より後方に強い信号が観察された(図4赤)。ラット脳において左右半球の大脳皮質の厚さは非対称であるとの報告があり(Diamond et al., 1981; Spring et al., 2010), また他の感覚でも非対称な処理が行われているとの報告もある(Xu et al., 2000)。さらに, 味覚において末梢の味細胞から大脳味覚野への投射は, 左右半球に対して非対称であることを遺伝トレーサ法によって示された(Sugita and Shiba, 2005)。本研究結果はこれらの報告と矛盾していない。従って,

これらの結果から味覚情報処理機構を明らかにするためには、両側大脳味覚野の応答を解析する必要があることを示唆している。

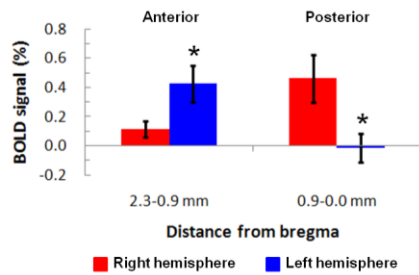


図4 味溶液刺激に対する左右大脳味覚野の応答

## 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2件)

- ① Kida, I., Iguchi Y & Hoshi, Y., Blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging of bilateral but asymmetrical responses to gustatory stimulation in the rat insular cortex. *NeuroImage*, (2011), in press (査読有)
- ② Kida, I., Iguchi, Y. & Hoshi, Y., BOLD fMRI assessment of the functional response to taste stimulation in rat brain. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.*, 18, 1193, (2010) (査読有)

[学会発表] (計2件)

- ① 黄田育宏, Functional representation of taste information in the rat brain by BOLD fMRI at 7 Tesla. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日
- ② Kida, I., BOLD fMRI assessment of the functional response to taste stimulation in rat brain. ISMRM・ESMRMB joint Annual Meeting, ストックホルム, 2010年5月5日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黄田 育宏 (KIDA IKUHIRO)  
財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・研究員  
研究者番号: 60374716

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし