

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350592

研究課題名(和文) 霊長類コモン・マーモセットを用いた味覚ブレイン-マシン・インターフェースの開発

研究課題名(英文) Development of gustatory BMI using common marmoset brain.

研究代表者

園村 貴弘 (SONOMURA, Takahiro)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：40347092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年のBMIの進歩はめざましく、自分の脳で思い描いた通りに自由に動く義手や、聾者の聴覚を回復させる人工内耳の開発も盛んに行われている。しかし、味覚を喪失してしまった人に対する味覚BMIの試みは未だ行われていない。口腔の主な機能は栄養の摂取であるが、人生の最後まで美味しく、かつ、安心安全にものを食すること、口から味を感じながら生活することは、QOLの向上に極めて重要である。そこで、本研究では新たに開発されたJuxtacellular Recording法を味覚回路がヒトに似ているコモンマーモセットに用いて、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。

研究成果の概要(英文)：The progress in brain-machine interface in recent years is remarkable. For example, the artificial arms which move freely as thought in the brain, and the artificial cochleas which recover deafness persons have been developed. However, the trial of the gustatory BMI to those who have lost the taste is not yet performed. Although the main functions of oral cavity are ingestion of nutrition, it is very important for improvement in QOL that people taste foods through the mouth deliciously and safely until the last day of the life. So, in the 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：味覚回路 ブレインマシンインターフェース コモン・マーモセット Juxtacellular Recording法

1. 研究開始当初の背景

ブレインマシンインターフェイス(BMI)の近年における進歩はめざましく、自分の頭で考えた通りに動く義手の開発や、聾者の聴覚を取り戻す人工内耳の開発、さらにはそれらの臨床応用も盛んに行われている。その一方で、味覚障害や、舌癌、事故などで舌やその周囲を喪失し、味覚を失ってしまった人に対する味覚 BMI の試みは、未だ行われていない。

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、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 の実用化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

それぞれの現段階での開発状況を鑑みると (1)と(2)に関しては、工学系の研究である程度の機器が形となってきていることから、現段階での味覚 BMI の実現に向けて現時点で最も重要となるのは(3)の詳細な『脳内の味覚地図』の解明である。従来の研究により、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、大きく以下の2つの経路に分かれることが知られている。

①結合腕傍核を経て扁桃体へ達する味覚神経回路

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

①の扁桃体に達する味覚路は、空腹によって食物を摂取しようとする行動や、逆に毒物のような有害物を摂取しないようにするなど、その個体の生命維持に関わると考えられている。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。ラットなどの齧歯類は①の生命維持の神経回路が味覚の主体となっており、②のような美味しさを感じる高次の味覚路が未発達であるのに対して、我々霊長類では、②の美味しさを感じる味覚路が発達している。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・マーモセットをイソフルラン麻酔下とデクスメドミジン鎮静下で定位脳手術装置に固定し、背部から頸椎を剖出させて延髄の孤束核へガラス電極を刺入し、その舌に対して、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・マーモセットに対して 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、本研究の工程で最終的に必要となる電子顕微鏡の試料作成の過程の作業水準を向上させる発明として、「ブレードホルダー、試料ホルダー及びトリミング方法 (特願2017-069601)」を出願した。

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4件)

Tsukahara T, Masuhara M, Iwai H, Sonomura T and Sato T. The effect of repeated stress on KCC2 and NKCC1 immunoreactivity in the hippocampus of female mice. Data in Brief 2016; 6 521-525. DOI: 10.1016/j.dib.2015.12.041. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352340915004072> (査読有り)

Nakata N, Wakayama M, Sonomura T, Honma S, Hatta N, Iseki T. Three-dimensional structure of seminiferous tubules in the adult mouse. Journal of Anatomy 2015; 227(5) 686-694. DOI: 10.1111/joa.12375 URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joa.12375/abstract;jsessionid=0EE0CD7F2D8C724669176938E0C87CA5.f02t02> (査読有り)

Tsukahara T, Masuhara M, Iwai H, Sonomura T and Sato T. Repeated stress-induced expression pattern

alterations of the hippocampal chloride transporters KCC2 and NKCC1 associated with behavioral abnormalities in female mice. Biochemical and Biophysical Research Communications 2015; 465(1) 145-151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.153. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X1530382X> (査読有り)

Iwai H, Kuramoto E, Yamanaka A, Sonomura T, Uemura M, Goto T. Ascending parabrachio-thalamo-striatal pathways: Potential circuits for integration of gustatory and oral motor functions. Neuroscience 2014; 294 1-13. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.02.045 URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452215001979> (査読有り)

〔学会発表〕(計9件)

羽藤沙恵、丸山香季、野田博志、園村貴弘、木南利栄子、安高悟、本間智、ヒト海馬に特異的に見られる分節構造の三次元的解析, 第122回日本解剖学会総会・学術集会 2017年3月28日 長崎大学坂本キャンパス(長崎県長崎市).

木南利栄子、安高悟、園村貴弘、篠原治道、本間智, Gross Anatomical Tractography (GAT)によるヒト海馬・歯状回の三次元的組織構の観察, 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会 2016年3月28日 ビッグパレットふくしま (福島県郡山市).

安高悟、木南利栄子、篠原治道、園村貴弘、本間智, GAT(Gross Anatomical Tractography)を用いたヒト海馬の歯状回及びアンモン角[CA4]の内部構造, 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会 2016年3月28日 ビッグパレットふくしま (福島県郡山市).

園村貴弘, 中枢神経系における共焦点レーザー顕微鏡と FIB-SEM を用いた 3D-CLEM, 第57回歯科基礎医学会学術大会 2015年9月11日 朱鷺メッセ(新潟県新潟市). [招待有り]

園村貴弘, 直交配置型FIB-SEM, Hitachi MI4000Lを用いた免疫染色標本の 3D Correlative Microscopy .日立ハイテク

ノロジーズ主催 Bio電顕セミナー 2015
年2月19日 かながわサイエンスパーク(神
奈川県川崎市). [招待有り]

園村貴弘, 古田貴寛, 中谷郁子, 山本洋,
本間智, 金子武嗣, 免疫染色下での共焦点
レーザー顕微鏡とFIB-SEMを用いた相関
観察の試み, 日本顕微鏡学会 第58回シン
ポジウム 2014年11月17日 福岡国際会議
場(福岡県福岡市). [招待有り]

塚原飛央, 増原正明, 園村貴弘, 岩井治
樹, 佐藤友昭, 強制経口投与ストレスがう
つ病モデル卵巣摘出マウスの行動に及ぼす
影響とGABA 神経伝達機構との関連. 第
56回 歯科基礎医学会学術大会 2014年9
月27日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

園村貴弘, 古田貴寛, 中谷郁子, 山本洋,
本間智, 金子武嗣. 中枢神経組織における
FIB-SEM と共焦点レーザー顕微鏡の
Correlative 3次元再構築法. 第56回歯科
基礎医学会学術大会サテライトシンポジウ
ム. 2014年9月25日 福岡国際会議場(福
岡県福岡市) [招待有り]

大野 幸、倉本恵梨子、金子武嗣、園村
貴弘、岩井治樹、糀谷 淳、梶山加綱. 組換
えウイルストレースターによるラット三叉神
経脊髄路核尾側亜核ニューロンの軸索分岐
の形態学的解析. 第37回 日本神経科学大
会. 2014年9月12日 パシフィコ横浜(神奈
川県横浜市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

園村 貴弘 (SONOMURA, Takahiro)
金沢医科大学・医学部・講師
研究者番号：40347092

(2)研究分担者

古田 貴寛 (FURUTA, Takahiro)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：60314184

松田 和郎 (MATSUDA, Wakoto)
獨協医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80444446

本間 智 (HONMA, Satoru)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：40285581

木南 利栄子 (KOMINAMI, Rieko)

金沢医科大学・医学部・助教
研究者番号：60163672

安高 悟 (YASUTAKA, Satoru)
金沢医科大学・医学部・助教
研究者番号：30139787