

令和元年6月25日現在

機関番号：82636

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K06731

研究課題名(和文) 味覚中枢における情報処理機構の解明と味覚情報の解読

研究課題名(英文) Understanding of taste information processing in the central nerve system and the decoding of taste information

研究代表者

黄田 育宏 (KIDA, IKUHIRO)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター脳機能解析研究室・主任研究員

研究者番号：60374716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト味覚機能のメカニズムを理解するためには、データが非常に正確で高い感度が必要なため、超高磁場(> 7テスラ)MRIを使用する必要がある。しかし、超高磁場MRIは感度を向上させる利点を有するが、被験者の動きや画像の歪みなどの影響により計測精度を低下させる。したがって、超高磁場MRIにおいて最適な撮像法や解析法の確立を行った。また、味覚刺激方法を工夫することで口腔内への味溶液刺激に対して、3テスラfMRIと比較して高解像度の活動領域を、再現性よく取得することに成功した。脳活動の符号化によって味覚情報の解読を行い、被験者が味をどのように感じるかの予測を行っていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、従来の水準を越える高解像度で脳活動を再現性よく同定を可能としたことは、今後の味覚情報処理機構の解明に貢献できる。この機構の解明は、人々が豊かな生活を送るうえで重要な課題でもある。例えば、高齢化社会において重要視されている咀嚼や嚥下困難者向けの食品開発や、新規食品・調味料開発における消費者の反応予測などにおいて、ヒトが実際に感じている味覚の客観的評価を実現するものであり、産業や福祉の発展に大きく貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：To understand the mechanism of human gustatory function, it is necessary to use ultra-high magnetic field (UHF) strength (> 7 Tesla) MRI because the data should be highly accurate and signal to noise ratio. However, while UHF-MRI has the advantage of improving the sensitivity, subject motion and image distortion may impact to the accuracy and sensitivity with high spatial resolution. Therefore, we established the MR sequence with optimal parameters and the processing method for UHF fMRI. In addition, by controlling the taste stimulation, we successfully obtained reproducibly activation in gustatory functional regions with high spatial resolution as compared to 3 Tesla fMRI with respect to taste stimulation in the oral cavity. We try to extract taste information by coding the brain activations and predict how the subject feels the taste.

研究分野：総合生物 神経科学

キーワード：MRI 超高磁場 脳機能 脳機能計測 味覚 磁気共鳴

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

味覚情報は、解剖学的には口腔内の末梢神経から1次味覚中継核である脳幹孤束核に伝えられ、視床を經由して主に島皮質へ上行する経路により、味の識別や認識に至ると考えられている。しかし、その具体的な味覚情報処理のメカニズムは、動物実験を中心とした断片的な知見の蓄積にとどまっている。また、動物の行動実験やヒトを対象とした官能評価は行われているが、味覚中枢における情報処理機構の解明は進んでいない。これに伴い、行動実験や官能評価と中枢機能とのつながりは明確ではない。

ヒトを対象とした主観に頼らない味覚中枢の研究では、機能的MRI (fMRI)が主に利用され、味刺激により弁蓋部および島皮質前部の応答が数多く報告されている。一方、神経活動の磁場変動を測定するMEGや幾つかのfMRIでは、味刺激に対して島皮質後部が活動中心であるとの報告があり、現時点では、このような客観的計測法をもってしても大脳味覚野の位置に関する明確なコンセンサスすら得られていない。さらにこれらの研究結果は、味刺激による脳活動変化を検出しているに過ぎず、より高次の情報、すなわちヒトが味をどのように感じ、それによってどのような行動が誘発されたかに結びつく情報が得られているわけではない。

一般的にヒトを対象としたfMRIは1.5~3テスラの磁場強度で行われるため、複雑な島皮質や小さな孤束核の活動を計測できる十分な分解能を有していない。

2. 研究の目的

本研究の最終目標は、ヒトがどのように味を感じているかを脳機能計測によって推定することである。そのためには、高精度でかつ詳細な脳機能計測データを取得する必要があり、超高磁場(7テスラ)MRIを利用する。超高磁場MRIは、計測感度の向上という大きな利点がある反面、高解像度ゆえに被験者や体内構造の生理的運動の影響、さらに画像の歪みなどの影響が顕著に計測精度を低下させる。したがって、本研究に最適な超高磁場MRI実験系の確立を行う。つぎに、最適な条件下で得られる大脳味覚野fMRI計測データから活動領域の同定および符号化の機構を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、ヒト用MRIとして超高磁場である7テスラ(Siemens社製MAGNETOM)を対象として実施した。

(1)機能画像の歪みや信号欠損および生理的ノイズの影響を検討するために、撮像法は、脳fMRIで多用されるEPI(エコープレイナーイメージング)を対象とした。7TMRIに最適な撮像パラメータを探索した。画像歪みは、Field画像法で補正を行った。生理的ノイズに関しては、心拍数の変動を後処理によって補正を行った。

(2)被験者の動きの影響を検討するために、MRI撮像中の被験者の動きを磁石ポア内に設置したカメラより測定し、リアルタイムに動きを補正する手法を使用した。被験者頭部の動きが比較的大きくなる下肢の上下運動時に、動き補正を行った場合と行わない場合で撮像を行った。上記と同様のEPIを対象とした。一般的に行われている撮像後の動き補正も行った。

(3)味覚実験

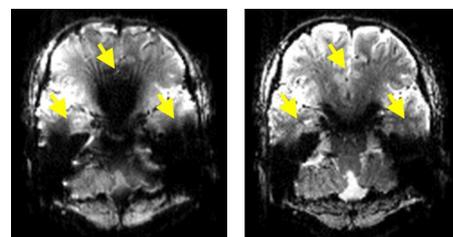
撮像法は、上記と同様のEPIを対象とした。T1強調画像により詳細な脳構造情報を得た。全ての被験者は、コイルに設置された鏡を通して視覚刺激呈示用スクリーンに用意された注視点を固視するよう教示した。味覚刺激は、刺激溶液呈示2秒前に注視点の色をかえて刺激溶液呈示の合図とした。また、刺激溶液呈示8秒後に注視点の色が変わり、刺激溶液嚥下の合図とした。刺激溶液として、塩味溶液(塩化ナトリウム: NaCl)をMRI計測当日に準備した。対照溶液および洗口溶液として、水あるいは人工唾液を準備した。プログラム制御によるシリンジポンプを用いて、1回の刺激に対して2mLの溶液を被験者の口腔内へ注入した。

4. 研究成果

(1)最適化

超高磁場MRIは、照射パルスの波長が短くなるために、取得される画像に信号ムラが生じ、さらに、脳実質と空気が存在する鼻腔といった領域間において磁化率差が大きいいため、従来磁場と比較するとその領域は画像の幾何学的な歪みや信号強度の歪みが生じやすい。(図1a、矢印)。その影響は、fMRI撮像シーケンスであるEPIにおいて特に顕著である。そのため、撮像条件の最適化を行った(図1b、矢印)。

ただし、画像の歪みは撮像条件の最適化だけでは補正できないため、磁場の不均一情報をもつField画像法を利用して、EPI画像の歪み補正を行った。図2では、撮像条件最適化後のEPI画像を構造画像に重ね合わせている。画像の位相方向である頭部前後方向に位置する前頭部付近や後頭部付近の歪みが顕著である(図2a、矢印)。その歪みは、Field画像法により補正され、構造画像とほぼ一致する(図2b)。次に、FSLにより生理的ノイズである心拍変動を除いた(図3)。補正により、信号のゆらぎが小さくなったことが分かる。撮像を心拍動と同期させることで、



(a) 通常のEPI撮像 (b) 撮像条件最適化後のEPI画像

図1. EPI画像の歪みや信号欠損の影響

みかけ上、血管の動きを止めた状態で撮像し、理論的には生理的ノイズの抑制が可能となる。

しかしこの場合、撮像の繰返し時間が変動するために領域の縦緩和時間の影響が異なるため、脳機能計測に適合しないと判断し、今回の補正には用いなかった。これらの結果から、超高磁場MRIを用いた脳機能計測であるfMRIには、画像の最適化、歪み補正と生理的ノイズ除去が必要である。

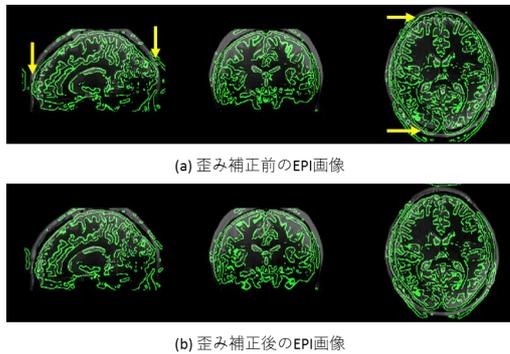


図2. EPI画像の歪みや信号欠損の影響

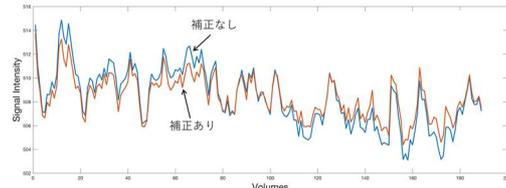
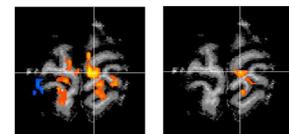


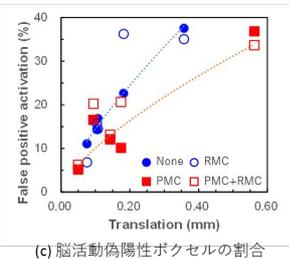
図3. 生理的ノイズ補正

(2) 動き補正実験

超高磁場fMRIは、計測感度向上により高解像度の機能計測が可能となる。一方で、被験者のわずかな動きが計測精度を低下させる。これまで、被験者の動き補正は主に計測後の信号に対して行われている(Retrospective motion correction; RMC)。本研究では、撮像中の被験者の動きを測定し、リアルタイムに動きの補正を行い(Prospective MC; PMC)さらにRMCも行った。右足上下動タスクでのfMRIでは、PMCを行わない場合、広範囲に偽陽性の信号が計測され(図4a)、PMCを行った場合、対側運動野に局在して信号が見られた(図4b)。動き補正の効果を検討するために、ここではタスクに依存しない被験者頭部の動きにより生じる活性化ボクセルとして、運動と同側半球にあらわれた活性化ボクセルを擬陽性とした。被験者頭部の同程度の動きにおいて、PMCの補正は、補正を行わない、あるいはRMCによる補正よりも擬陽性ボクセルの割合は少ない(図4c)。RMC補正の効果は不確かであるが、PMC補正は明らかに効果的であることが分かった。



(a) 動き補正なし (b) 動き補正あり



(c) 脳活動偽陽性ボクセルの割合

図4. 動き補正による効果

(3) 味覚実験

図5は、味溶液刺激に対する脳活動を示している。うま味、塩味、甘味に対して、主に大脳皮質野である島皮質前後部、弁蓋部において活動がみられた。中でも塩味に対する活動が大きい。味溶液に関わらず、ほぼ同じ位置に活動部位がみられた。今回使用している刺激系では体性感覚の影響が含まれるため、その影響を取り除くために蒸留水や人工唾液を用い、実際、蒸留水に対してもわずかであるが体性感覚野や島皮質において活動がみられた。この脳活動を考慮することで味覚のみに関係する脳活動を得ることが可能である。次に味覚を推定するための予備実験として、濃度を変化させて、脳活動から濃度を客観的に評価できるかどうかを検証した。先行実験で塩味刺激に対する脳活動が大きいいため、異なる濃度(0.5%、1.0%、3.0%)の塩味溶液で刺激した。図6は左右島皮質前後部および弁蓋部におけるfMRI信号の経時変化を示している。fMRI信号は、蒸留水で刺激したときの信号を引いている。弁蓋部と島皮質後部におけるfMRI信号の濃度依存性は小さい。一方、島皮質前部におけるfMRI信号では、左右半球共に濃度依存性が見られた。ただし、どの領域においても濃度依存性は刺激直後ではなく、刺激10秒後以降にみ

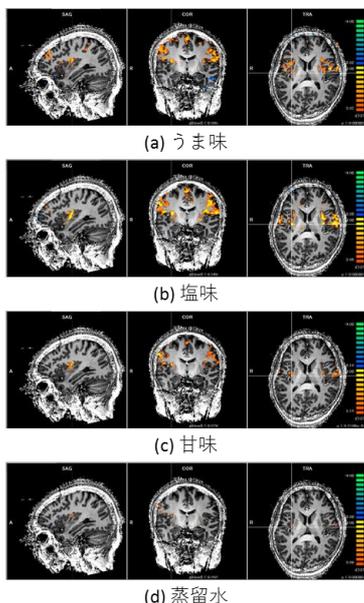


図5. 味溶液刺激に対する脳活動

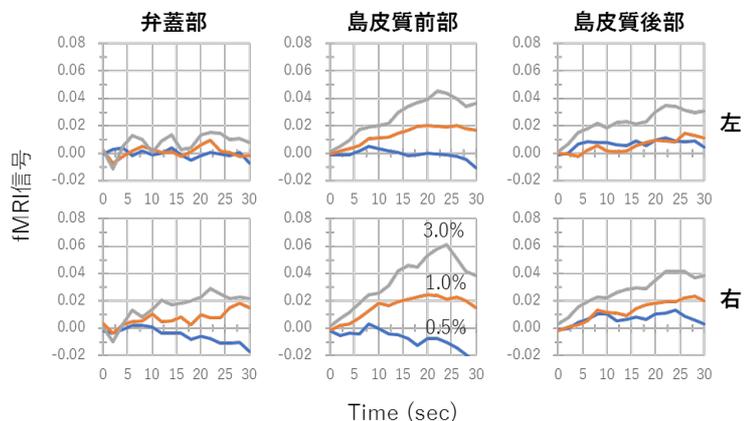


図6. 塩味溶液濃度依存性

られている。

図7は、右島皮質前後部におけるうま味と塩味溶液に対する脳活動の濃度依存性を示している。塩味溶液では、被験者の味覚認知閾値以上の濃度で行い、うま味溶液では味覚検知閾値と認知閾値の濃度範囲で行った。うま味溶液の場合、人工唾液による感覚刺激と考えられる影響を取り除くと、どの濃度に対してもほぼ信号変化がない。一方、認知閾値以上の濃度範囲で行った塩味刺激の場合、わずかながら濃度変化によるfMRI信号の差は見られた。しかし、その差は小さいために、濃度依存性は確かめられず、客観的評価にはつながらなかった。1つのセッションに対して味溶液と口腔内の味溶液刺激の影響を取り

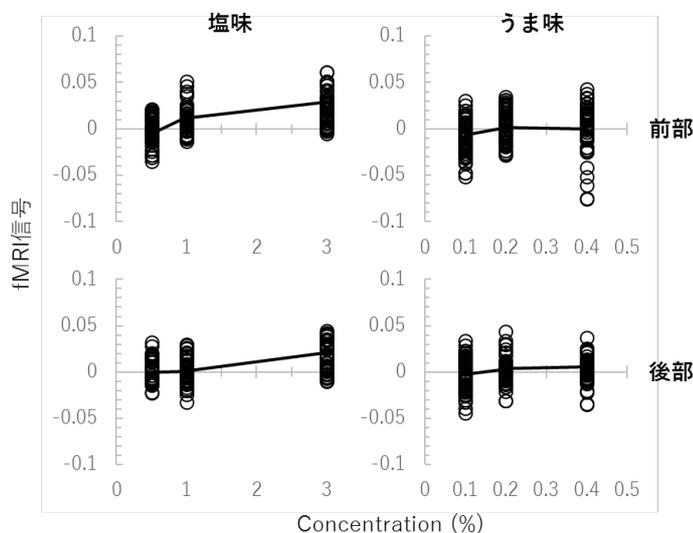


図7. 島皮質における濃度依存性

除くための人工唾液刺激を交互に行い、体性感覚による影響を取り除くために人工唾液刺激の信号の差をとった。しかし、人工唾液刺激において口腔内に残存する味溶液があり、それが味覚刺激となったと推測される。そのことから、味覚刺激と考えられる信号が残らないため、濃度依存性が見られなかった。一方、高濃度の味溶液刺激の場合、人工唾液時に残存する味溶液に対する活動よりも十分に大きい活動が検出されたと考えられる。1セッション中の味溶液刺激に対して口腔内の洗浄が必要であるとの考えに固執したため、刺激と人工唾液が混在した。そのため、体性感覚の影響を取り除くだけでなく、味覚による応答も取り除くことになった。今後は、1セッション内は同じ味溶液、濃度の刺激を使う必要があると考えられる。ただ、今回の結果から、使用したプロトコルでは閾値以上の高濃度に対しては島皮質における活動に対しての濃度依存性が得られる可能性があり、刺激プロトコルの最適化によっては脳活動から濃度の推定を行うことができると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

Choi US, Kawaguchi H, Matsuoka Y, Kober T, Kida I: Brain tissue segmentation based on MP2RAGE multi-contrast images in 7 T MRI. PLoS ONE, 14(2): e0210803, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0210803. (査読有)

西本 伸志: 脳情報を読み解く. 情報処理, 59: 48-53, 2018. (査読無)

Kida I, Donoshita Y, Choi US: Olfactory functional magnetic resonance imaging in the human brain at 7 Tesla. Proceeding of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, p4552, 2018. (査読有)

Choi US, Kawaguchi H, Matsuoka Y, Kober T, Kida I: Optimized parameters for MP2RAGE images on 7-T MRI. Proceeding of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, p4242, 2018. (査読有)

Nishida S, Nishimoto S: Decoding naturalistic experiences from human brain activity via distributed representations of words. NeuroImage. 180:232-242, 2018. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.08.017. (査読有)

Kida I, Ueguchi T, Matsuoka Y, Zhou K, Stemmer A, Porter D: Comparison of diffusion-weighted imaging in human brain using readout-segmented EPI and PROPELLER turbo spin echo with single-shot EPI at 7 T MRI. Invest Radiol, 51:435-439, 2016. doi: 10.1097/RLI.000000000000248. (査読有)

Kida I, Hoshi Y: Right ventrolateral prefrontal cortex involvement in the integration of emotional processing: Parametric mediation analysis of fMRI. Neurosci Letters, 615:92-97, 2016. doi:10.1016/j.neulet.2016.01.009. (査読有)

Kida I, Ueguchi T, Matsuoka Y, Zaitsev M: Assessment of prospective motion correction using optical tracking system for reduction of stimulus-correlated false positive activations in high spatial resolution functional magnetic resonance imaging. Proceeding of International Society for Magnetic Resonance in Medicine: p2058, 2015. (査読有)

黄田 育宏: 匂いの脳機能イメージング: 嗅覚機能への fMRI の応用. 医学のあゆみ, 253:493-497, 2015. (査読無)

[学会発表](計23件)

Choi US, Kawaguchi H, Matsuoka Y, Kober T, Kida I: Parameter optimization of MP2RAGE images on 7T MRI. OHBM2018, 2018.

Choi US, Kawaguchi H, Matsuoka Y, Kober T, Kida I: Fast brain tissue segmentation based on MP2RAGE at 7T MRI. OHBM2018, 2018.

Kida I, Donoshita Y & Choi US: Stability of odor activation in the human brain using 7 Tesla fMRI. OHBM2018, 2018.

Choi US, Kawaguchi H, Matsuoka Y, Kober T, Kida I: Optimized parameters for MP2RAGE images on 7-T MRI. 26th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2018.

Kida I, Donoshita Y, Choi US: Olfactory functional magnetic resonance imaging in the human brain at 7 Tesla. 26th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2018.

Koizumi A, Zhan M, Ban H, Kida I, Vaessen M, de Gelder B, Amano K: Pulvinar modulates primary visual cortex in a laminar dependent manner during perception of fear. Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2017.

黄田 育宏: Calibrated fMRI における脳循環代謝カップリング. 第45回日本磁気共鳴医学会大会, 2017(招待講演).

UkSu Choi, 川口浩和, 松岡雄一郎, 黄田 育宏: Parameter optimization of the MP2RAGE sequence at 7 Tesla MRI. 第45回日本磁気共鳴医学会大会, 2017.

松岡 雄一郎, 黄田 育宏: 7T-MRI 送受信コイルの共振特性に対するシールドの影響. 第45回日本磁気共鳴医学会大会, 2017.

黄田 育宏: fMRI の基礎と化学感覚への応用. 第18回若手 NMR 研究会, 2017(招待講演).

Kida I, Nawa N, Matsuoka Y, Leibnitz K: Umami ingestion modulates functional connectivity in the human brain: a resting-state fMRI study. OHBM2017, 2017.

Kida I, Nawa NE, Matsuoka Y, Leibnitz K: Gut umami sensing modulates functional connectivity in the human brain: Preliminary results using resting-state fMRI. 1st International Society for Magnetic Resonance in Medicine Japanese Chapter, 2017.

Kida I, Ban H, Matsuoka Y: Changes in apparent diffusion coefficient during visual stimulation. 1st International Society for Magnetic Resonance in Medicine Japanese Chapter, 2017.

Mori Y, de la Mora D, Tashita A, Kobashi S, Kida I, Hata Y, Yoshioka Y: Quantitative four-dimensional motility tracking of individual immune cells in living mouse brain. 25th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2017

Ueguchi T, Kida I, Kobayashi Y, Okada K, Kadono Y, Yamada S, Liu G: Quantitative comparison between conventional and accelerated NODDI maps of the brain. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 2016.

Mori Y, de la Mora DM, Tashita A, Kobashi S, Kida I, Hata Y, Yoshioka Y: Four-dimensional in vivo MRI for tracking individual immune cells in mouse brain. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 2016.

上口 貴志, 黄田 育宏, 劉国相: 超高磁場ヒト脳 MRI: マルチスライス撮像に由来する空間的に不均一な磁化移動効果. 第111回日本医学物理学学会, 2016.

Kida I: Functional magnetic resonance imaging of the olfactory and gustatory system. 9th International Symposium on Nanomedicine, 2015(招待講演).

Kida I, Ueguchi T, Matsuoka Y, Zhou K, Stemmer A: Detection of white matter activation using diffusion weighted imaging by a 7Tesla human MRI system. 45th Annual Meeting of Society of Neuroscience, 2015.

上口 貴志, 黄田 育宏, 劉国相: マルチスライス撮像に伴う MT 効果: 7T 脳画像での評価. 第43回日本磁気共鳴医学会大会, 2015.

②① 上口 貴志, 黄田 育宏, 劉国相: 心拍同期下超高磁場 fMRI における高精度かつロバストな T1 補正法の開発. 109回日本医学物理学学会学術大会, 2015.

②② Kida I, Ueguchi T, Matsuoka Y, Zaitsev M: Assessment of prospective motion correction using optical tracking system for reduction of stimulus-correlated false positive activations in high spatial resolution functional magnetic resonance imaging. 23rd Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2015.

②③ 黄田 育宏: fMRI による化学感覚の情報処理機構. 第43回日本磁気共鳴医学会大会, 2015(招待講演).

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：西本 伸志

ローマ字氏名：NISHIMOTO, Shinji

所属研究機関名：国立研究開発法人情報通信研究機構

部局名：脳情報通信融合研究センター脳情報通信融合研究室

職名：主任研究員

研究者番号（8桁）：00713455

研究分担者氏名：上口 貴志

ローマ字氏名：UEGUCHI, Takashi

所属研究機関名：国立研究開発法人情報通信研究機構

部局名：脳情報通信融合研究センター脳機能解析研究室

職名：主任研究員

研究者番号（8桁）：80403070