

令和 4 年 9 月 6 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09481

研究課題名(和文) 体性感覚野へ上行する内臓感覚求心路の未知の脳幹中継核を光学的マッピングで同定する

研究課題名(英文) Identification of the brainstem nuclei in the ascending viscerosensory system leading to the somatosensory cortex with the optical mapping

研究代表者

伊藤 真一 (Ito, Shin-ichi)

島根大学・医学部・特別協力研究員

研究者番号：10145295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラットの大脳皮質にはいわゆる体性感覚野とは独立に、おもに痛覚・温度感覚に関わると考えられる領野が2つ存在する。感覚情報がどのような経路でこの皮質野に運ばれるのかを本研究では調べ、脳幹の、顎顔面領域専用と考えられてきた場所の中にその中継核があることを見いだした。この核には高閾値感覚線維由来の入力がほぼ全身の体表から収斂し、この核を破壊すると、身体刺激に対する皮質の応答が2領野とも消失する。このただ一つの中継核の出力が分岐して最終的に2つの皮質領野へ投射すると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能画像法によりヒトの大脳皮質に痛覚関連領野がいくつか見いだされたが、その拠って立つ神経回路が不明なためその本態の理解は進んでいない。ほぼ同時期にサルにおいて島皮質と体性感覚皮質に痛覚・温度感覚専門の領野が見いだされ、それぞれの求心路も明らかにされたが、なお格段の伸展は見なかった。近年の神経科学の趨勢に鑑みて齧歯類での研究が必要と思われる。本研究はラットを用いて皮質2領野を頂点とする新たな身体感覚系の求心路をほぼ明らかにした。この感覚系の機能を解明し、ひいては臨床における痛覚制御への応用を図る上で本研究の成果は基礎を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：There are two somatic areas principally involved in pain and/or thermal sense in the rat cerebral cortex, beside the well-established somatosensory cortices. We investigated the corticopetal ascending pathway(s) of this newly identified sensory system, at subthalamic level. A brainstem region, formerly considered part of the trigeminal system, was found to be the relay nucleus of this system. Activation of high-threshold, slow conducting primary somatic afferents, irrespective of the body site, evoked a response in this region. Microstimulation of this region, in turn, evoked a response simultaneously in both the cortical areas. Finally, a lesion located in this region diminished the somatically evoked response in both the cortical areas. It appears that the output of this single brainstem region bifurcates, leading to the two cortical areas.

研究分野：神経生理学

キーワード：内臓感覚 体性感覚 痛覚 電場電位 脳幹 中継核

1. 研究開始当初の背景

ラット大脳皮質では第一次体性感覚野最吻側と島皮質の2カ所に迷走神経の投射領域がある(1)。当初内臓感覚野と考えられたが、2領域とも全身体表からの体性感覚入力があり広義の身体感覚野ともいうべきものである。触覚・圧覚を司る低閾値線維由来の入力はなく、高閾値かつ伝導速度の遅い線維の入力のみあって痛覚・温度感覚への関与が示唆される(2)。この未知の機能領域への体性感覚入力の求心路を明らかにすべく、皮質からトップダウン式に経路を調べてきている。これまで視床のそれぞれの中継核をほぼ明らかにしたが、それより下位の求心路は依然として分かっていない。本研究は脳幹の中継核を明らかにする目的で行われた。

2. 研究の目的

2つの視床中継核に投射する脳幹中継核を同定する。それぞれ別の二つの核かも知れないし一つの核から2系統が別れるのかも知れない。いずれにせよその核は以下の条件をすべて満たさねばならない。

- (1) 身体諸部位からの入力がある。その応答は視床応答よりも短潜時である。Aδ線維由来の入力でAδ線維を含まない。
- (2) その部位の刺激で当該皮質に応答が生ずる。
- (3) 身体刺激に対する当該皮質の応答がその部位の破壊により消失する。

3. 研究の方法

(1) 解剖学的線維連絡

皮膚刺激に対する応答を指標として視床の中継核を同定し、トレーサー(CTb)を注入した。1週間後脳を取り出して免疫染色し、逆行性に標識される部位を検索した。

(2) 脳幹誘発応答のマッピング

脳幹に電極を刺入して末梢身体刺激に対する電場電位応答と活動電位を調べた。刺激部位によって応答潜時は異なるが、短潜時の応答では様々な成分が重畳してわかりにくくなるため、伝導距離の長い(長潜時となる)尾を主な刺激部位とした。

(3) 皮質への投射

当該脳幹部位を微小刺激して皮質応答をマッピングし、末梢身体刺激に対する皮質応答と比較した(応答中心と応答の分布)。

(4) 皮質応答に対する脳幹破壊の影響

微小刺激により当該皮質野に応答が生ずる脳幹部位を確認し、通電凝固により破壊した。その上で末梢身体刺激に対する皮質応答を調べ、脳幹破壊前の皮質応答と比較した。

4. 研究成果

(1) 解剖学的線維連絡

視床の2領野とも脳幹の三叉神経関連領域を逆行性に標識した。

(2) 身体からの入力

局在：門の後方3mmから前方5mm、正中線からは1mmから3mm程度の範囲を調べた。広範囲にわたって潜時の長い陰性応答が見られたが（尾の基部刺激でピーク潜時50ms程度：右図のすべてのトレースに出現している）求める応答は皮質応答や視床応答より短潜時でなければならない。

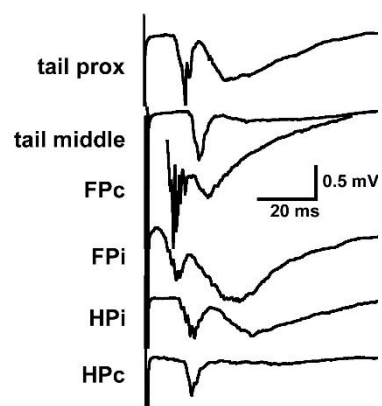
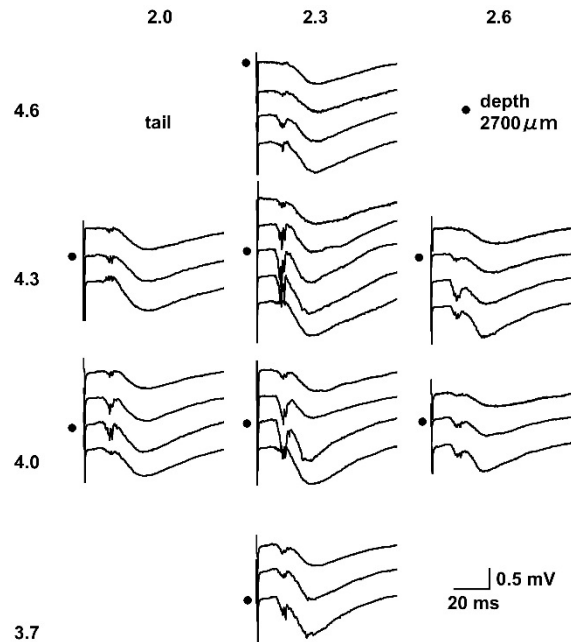
結局門より吻側4.5mm前後（4.0~4.8mm）で正中線から2.3mm前後（2.0~2.6mm）の限られた領域で目指す応答が見つかった（尾の基部刺激でピーク潜時20ms程度）。陰性応答でピークではスパイク電位が重畳する。深さは場所による

が2.0mm付近からほぼ1mmにわたる。右図は右脳幹の記録で右手掌刺激の応答である。左端の数字は門からの吻側の距離、上端の数字は正中から右側の距離を示す。各刺入点ごとに0.3mmずつ深さを変えており、黒丸は表面から2700 μ mでの記録を示す。

下位脳幹を幅広く検索して、条件を満たす応答部位はただ一カ所、ここだけであった。

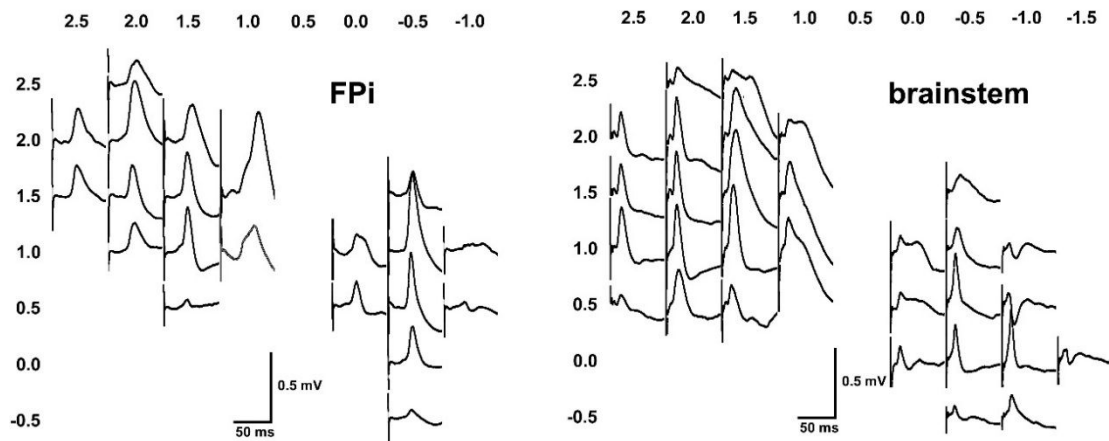
身体部位：中継核には全身からの入力がない。実際にこの場所では右図に示すように両側の手掌（FPi、FPc）、両側の足蹠（HPi、HPc）、尾の刺激に対する同様の応答が、それぞれの潜時で得られた。この部位が三叉神経関連領域であることを考慮すると、こうした脊髄神経からの短潜時入力が収斂することは異例であり、特殊な機能領域であることが示唆される。これらの体性感覚入力の閾値は高く、また尾の基部刺激（tail prox）と中間部刺激（tail middle）の潜時の差から算出した末梢の伝導速度はA δ 線維のものであった。

以上、この部位には閾値が高く伝導速度の遅い体性感覚入力 が全身体表から収斂する。



(3) 皮質への投射

大脳皮質の電場電位を広範囲で記録し、身体刺激に対する応答とこの脳幹部位(皮質に対して反対側)の微小刺激に対する応答とを比較した。図はそのマッピング例で左図: FPi は同側手掌刺激、右図: brainstem は反対側脳幹の微小刺激である。各々左側の数字は上下方向の位置座標、上側の数字は吻尾側(左が吻側)の位置座標を示す。



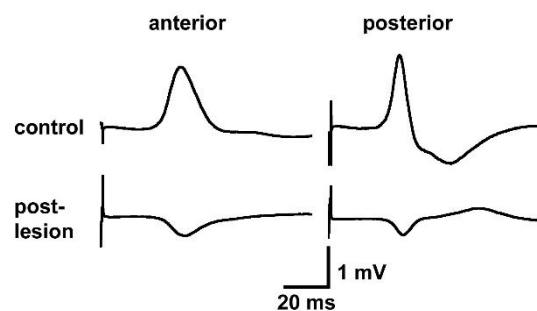
同側手掌刺激ではよく知られたように体性感覚野最吻側部(左上)と島皮質(右下)の2領域に応答がある。脳幹刺激ではやはりこの2領域に応答が出現した。それぞれ潜時を異にするいくつかの成分が混在して図だけでははっきりしないが、最短潜時の応答を見ると良い一致がある。

この脳幹刺激応答が当該皮質の体性感覚入力に反映するものであると直ちには結論できないが、脳幹と皮質とをつなぐ生理学的経路のあることを示す結果である。

(4) 脳幹破壊の効果

脳幹の微小刺激に対する皮質応答をマッピングし、当該皮質野に投射する脳幹部位であることを確認した後、その刺激部位を通電凝固により破壊した。

右図は末梢身体(同側手掌)刺激に対する皮質応答が破壊の前後でどのように変わったかを示す。左側が体性感覚野での応答、右側が島皮質での応答であり(応答中心部の波形)



それぞれ上段は破壊前、下段は破壊後である。ひとつの核の破壊で2領域ともに応答が消失している。

このことは当該皮質2領域ともその求心路にこの脳幹部位を含んでいることを示す。

(5) 結論

脳幹の三叉神経関連領域の一部に全身体表からの高閾値間隔入力を受ける場所があり、そ

こからの出力が分岐して、最終的に、体性感覚野と島皮質の二つの視床 - 皮質投射系に至っている。

引用文献

- 1 . Ito S, J Comp Neurol, 444:10-24(2002)
- 2 . Ito S, Neurosci Lett, 241:171-174 (1998)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hama Noriyuki, Kawai Minako, Ito Shin-Ichi, Hirota Akihiko	4. 巻 448
2. 論文標題 Optical Analysis of Acute Changes after Peripheral Nerve Injury in Spatio-Temporal Pattern of Neural Response to Forelimb Stimulation in Rat Somatosensory Cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 85 ~ 93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2020.09.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤真一
2. 発表標題 迷走神経・体性感覚収斂皮質に投射する視床中継核
3. 学会等名 日本生理学会中四国地方会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	横田 茂文 (yokota sigehumi) (50294369)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授 (15201)	
研究分担者	濱 德行 (hama noriyuki) (60422010)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教 (15201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------