

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20592188

研究課題名（和文） 大脳皮質味覚野の神経回路基盤の解明

研究課題名（英文） Mechanism of neural circuits in the gustatory cortex

研究代表者

小林 真之 (KOBAYASHI MASAYUKI)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号：00300830

研究成果の概要（和文）：ラット大脳皮質島領野(味覚野)における抑制性ニューロンの分布様式を明らかにすると共に、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンによって構成される局所神経回路のメカニズムおよびアドレナリンβ受容体、ムスカリン受容体、GABA_B受容体の各種アゴニストによる修飾作用を複数の細胞から同時にホールセル記録を行うことによって明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The present study demonstrated the spatial distribution patterns of GABAergic neurons in rat insular cortex. In addition, the neural mechanisms of local circuits of the insular cortex, which consists of excitatory and inhibitory neurons, were explored, and the effects of agonists of adrenergic β-, muscarinic, and GABA_B receptors were examined by multiple whole-cell patch-clamp recording.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：機能系基礎歯科学

キーワード：神経科学，生理学，解剖学，薬理学，歯学

1. 研究開始当初の背景

新奇の味に対する恐怖や味覚嫌悪学習といった行動に深く関わる味覚は、視覚や聴覚など他の感覚にはない極めて特異的な性質を備えていると考えられる。味覚情報は、大脳皮質の一次味覚野と考えられている島皮質に集約されており、この島皮質を破壊することによって味覚特有の行動が失われることが知られている。したがって、味覚が有する特異性のメカニズムを解明するためには、島皮質における情報処理機構を明らかにすることが極めて重要である。しかし、

島皮質の神経回路ならびにその機能的特性は未だほとんど解明されていない。

2. 研究の目的

ホールセル・パッチクランプ法ならびに免疫組織化学的手法を用いることによって、島皮質がどのような神経回路によって構築されているのか明らかにするとともに、その機能的な特徴を解明することによって、味覚情報処理機構の特殊性を浮き彫りにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)GABA 作動性ニューロンのマーカーである parvalbumin および somatostatin に対する免疫染色を行い、島皮質内におけるこれらニューロンの空間的分布を明らかにした。

(2)複数の興奮性もしくは抑制性ニューロンからホールセル記録を行うことにより、単一 EPSC と IPSC を記録し、その特性を明らかにした。

4. 研究成果

(1)Somatostatin 陽性細胞は、島皮質内で比較的均一に分布しているのに対して、parvalbumin 陽性細胞は、顆粒・不全顆粒島皮質と比べて無顆粒皮質における密度が低く、特にV層に密度が高い領域が存在することが明らかとなった。

(2)単一 EPSC および IPSC の特性(振幅, 減衰時間など)が、GABA 作動性ニューロンの種類によって異なることが明らかとなった。

(3) β アドレナリン受容体は、抑制性シナプス前細胞のサブタイプと年齢依存的に、シナプス前終末からの GABA 放出を調節することが明らかとなった。

(4)アセチルコリン受容体は、抑制性シナプス前終末からの GABA 放出を調節し、その効果はシナプス後細胞の種類によって異なっていることが明らかとなった。これは、抑制性シナプス前細胞は、シナプスを形成しているシナプス後細胞のサブタイプを認識している可能性があることを示唆するものである。

(5)GABA_B の自己受容体による GABA の放出制御について、シナプス前ニューロンの活動電位発生後 150-200 ms で放出の抑制が最大になることが明らかとなった。

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 21 件)

- ① Adachi K, Kobayashi M, Kawasaki T, Yokoyama C, Waddington JL, Sakagami H, Onoe H, Koshikawa N (2012) Disruption of programmed masticatory movements in unilateral MPTP-treated monkeys as a model of jaw movement abnormality in Parkinson's disease. *J Neural Transmission*, in press. 査読有り
- ② Takei H, Song L, Ebihara K, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2012) Histaminergic effects on the frequency of repetitive spike firing in rat insular cortex. *Neurosci Lett*, in press. 査読有り

- ③ Fujita S, Kitayama T, Mizoguchi N, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2012) Spatiotemporal profiles of transcallosal connections in rat insular cortex revealed by in vivo optical imaging. *Neuroscience*, 206, 201-211. 査読有り
- ④ Kobayashi M, Takei H, Yamamoto K, Hatanaka H, Koshikawa N (2012) Kinetics of GABA_B autoreceptor-mediated suppression of GABA release in rat insular cortex. *J Neurophysiol*, 107, 1431-1442. 査読有り
- ⑤ Kohnomi S, Koshikawa N, Kobayashi M (2012) D₂-like dopamine receptors differentially regulate unitary IPSCs depending on presynaptic GABAergic neuron subtypes in rat nucleus accumbens shell. *J Neurophysiol*, 107, 692-703. 査読有り
- ⑥ Kobayashi M, Sasabe T, Shigihara Y, Tanaka M, Watanabe Y (2011) Gustatory imagery reveals functional connectivity from the prefrontal to insular cortices traced with magnetoencephalography. *PLoS ONE*, 6, e21736. 査読有り
- ⑦ Mizoguchi N, Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2011) Spatiotemporal dynamics of long-term potentiation in rat insular cortex revealed by optical imaging. *Neurobiol Learn Mem*, 96, 468-478. 査読有り
- ⑧ Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2011) GABA_B receptors accentuate neural excitation contrast in rat insular cortex. *Neuroscience*, 199, 259-271. 査読有り
- ⑨ Kobayashi M, Fujita S, Takei H, Song L, Chen S, Suzuki I, Yoshida A, Iwata K, Koshikawa N (2010) Functional mapping of gustatory neurons in the insular cortex revealed by pERK-immunohistochemistry and in vivo optical imaging. *Synapse*, 64, 323-334. 査読有り
- ⑩ Fujita S, Adachi K, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Spatiotemporal dynamics of excitation in rat insular cortex: intrinsic cortico-cortical circuit regulates caudal-rostral excitatory propagation from the insular to frontal cortex. *Neuroscience*, 165, 278-292. 査読有り
- ⑪ Chen S, Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Pilocarpine-induced status epilepticus causes acute interneuron loss and

- hyper-excitatory propagation in rat insular cortex. *Neuroscience*, 166, 341-353. 査読有り
- ⑫ Fujita S, Kiguchi M, Kobayashi M, Kinsella A, Koshikawa N, Waddington JL (2010) Assessment of jaw movements by magnetic sensor in relation to topographies of orofacial behaviour in freely moving rats: Studies with the dopamine D(1)-like receptor agonists SKF 83822 vs SKF 83959. *Eur J Pharmacol*, 632, 39-44. 査読有り
- ⑬ Fujita S, Kiguchi M, Kobayashi M, Koshikawa N, Waddington JL (2010) Involvement of NMDA receptors in the ventrolateral striatum of rats in apomorphine-induced jaw movements. *Brain Res*, 1322: 30-37. 査読有り
- ⑭ Tomiyama K, Song L, Kobayashi M, Kinsella A, Kanematsu T, Hirata M, Koshikawa N, Waddington JL (2010) Orofacial movements in phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP)-1/2 double knockout mice: effect of the GABAergic agent diazepam and the D1 dopamine receptor agonist SKF 83959. *Synapse*, 64, 714-720. 査読有り
- ⑮ Yamamoto K, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Postsynaptic cell type-dependent cholinergic regulation of GABAergic synaptic transmission in rat insular cortex. *J Neurophysiol*, 104, 1933-1945. 査読有り
- ⑯ Koyanagi Y, Yamamoto K, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Presynaptic interneuron subtype- and age-dependent modulation of GABAergic synaptic transmission by β -adrenoceptors in rat insular cortex. *J Neurophysiol*, 103, 2876-2888. 査読有り
- ⑰ Takei H, Fujita S, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Insulin facilitates repetitive spike firing in rat insular cortex via phosphoinositide 3-kinase but not mitogen activated protein kinase cascade. *Neuroscience*, 170, 1199-1208. 査読有り
- ⑱ Kobayashi M, Kojima M, Koyanagi Y, Adachi K, Imamura K, Koshikawa N (2009) Pre- and postsynaptic modulation of glutamatergic synaptic transmission by activation of α_1 - and β -adrenoceptors in layer V pyramidal neurons of rat cerebral cortex. *Synapse*, 63, 269-281. 査読有り
- ⑲ Kobayashi M, Sasabe T, Shiohama Y, Koshikawa N (2008) Activation of α_1 -adrenoceptors increases firing frequency through protein kinase C in pyramidal neurons of rat visual cortex. *Neurosci Lett*, 430, 175-180. 査読有り
- ⑳ Kobayashi M, Hamada T, Kogo M, Yanagawa Y, Obata K, Kang Y (2008) Developmental profile of GABA_A-mediated synaptic transmission in pyramidal cells of the somatosensory cortex. *Eur J Neurosci*, 28, 849-861. 査読有り
- [学会発表] (計 39 件)
- ① Adachi K, Beppu Y, Koshikawa N, Sakagami H, Shimada J, Kobayashi M; Responses of insular cortical neurons to orofacial noxious stimulation. 2012年3月16日, 第85回日本薬理学会年会, 京都国際会議場, 京都
- ② Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M; Target-cell dependent synaptic modulation of inhibitory synapses by nitric oxide in rat insular cortex. 2012年3月15日, 第85回日本薬理学会年会, 京都国際会議場, 京都
- ③ Mizoguchi N, Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M; Spatiotemporal profiles of long-term potentiation in rat insular cortex: an optical imaging study. Nov 12-16, 2011, 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, U.S.A.
- ④ Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M; Postsynaptic cell type-dependent modulation of inhibitory synaptic transmission by nitric oxide in rat insular cortex. Nov 12-16, 2011, 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, U.S.A.
- ⑤ Adachi K, Koshikawa N, Kobayashi M; Physiological and morphological features of layer II/III pyramidal cells in rat insular cortex. July 14-18, 2011, 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence, Italy
- ⑥ Takei, H, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M; Reciprocal actions of leptin on excitatory and inhibitory synaptic transmission between pyramidal and fast spiking cells in rat cerebral cortex. July 14-18, 2011, 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence, Italy
- ⑦ Takei H, Koshikawa N, Kobayashi M; Insulin increases spike firing frequency via

PI3-K but not MAPK cascade in rat cortical pyramidal cells.第84回日本薬理学会年会, 2011年3月23日, パシフィコ横浜, 神奈川

- ⑧ Fujita S, Chen S, Mizoguchi N, Koshikawa K, Kobayashi M; Pilocarpine-induced status epilepticus causes hyper-excitatory propagation and interneuron loss in rat agranular insular cortex. Nov 13-17, 2010, 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A.
- ⑨ Koyanagi Y, Oi Y, Koshikawa K, Kobayashi M; β -Adrenoceptors differentially regulate inhibitory synaptic transmission depending on presynaptic interneuron subtype in rat cerebral cortex. Nov 13-17, 2010, 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A.
- ⑩ Yamamoto K, Koshikawa K, Kobayashi M; Postsynaptic cell type-dependent cholinergic regulation of GABAergic synaptic transmission in rat insular cortex. Nov 13-17, 2010, 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A.
- ⑪ Saito M, Sato H, Toyoda H, Kobayashi M, Althof D, Kulik A, Shigemoto R, Kang Y; Inter- and intracolumnar desynchronization by presynaptic GABA_B inhibition in the rat barrel cortex. Nov 13-17, 2010, 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A.
- ⑫ Kobayashi M, Koyanagi Y, Yamamoto K, Koshikawa N; β -Adrenoceptors differentially modulate inhibitory synaptic transmission depending on presynaptic interneuron subtype. Neuro2010, 2010年9月3日, 神戸国際会議場, 兵庫
- ⑬ Yamamoto K, Kobayashi M, Koshikawa N; Postsynaptic cell type-dependent cholinergic regulation of GABAergic synaptic transmission in rat insular cortex. Neuro2010, 2010年9月2日, 神戸国際会議場, 兵庫
- ⑭ Fujita S, Mizoguchi N, Koshikawa N, Kobayashi M; Regulation of excitatory propagation by GABA(A) and GABA(B) receptors in the insular cortex. 第83回日本薬理学会年会, 2010年3月16-18日, 大阪国際会議場, 大阪
- ⑮ Kohnomi S, Koshikawa N, Kobayashi M; Activation of dopamine D2 receptors suppresses lateral inhibition between

medium spiny neurons in the nucleus accumbens. 第83回日本薬理学会年会, 2010年3月16-18日, 大阪国際会議場, 大阪

- ⑯ Fujita S, Oi Y, Koshikawa K, Kobayashi M; Functional connectivity of rat insular cortex revealed by optical imaging technique. Oct, 2009 17-21, 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, U.S.A.
- ⑰ Kobayashi M, Fujita S, Koshikawa K; Functional mapping of gustatory neurons in the insular cortex revealed by pERK-immunohistochemistry and in vivo optical imaging. Oct 17-21, 2009, 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, U.S.A.
- ⑱ Adachi K, Fujita S, Sakagami H, Koshikawa N, Kobayashi M; Physiological features of pyramidal cells in rat insular cortex revealed by in vivo whole-cell patch clamp recording. July 27-Aug 1, 2009, IUPS 2009, Kyoto
- ⑲ Fujita S, Adachi K, Koshikawa N, Kobayashi M; Functional connectivity in rat insular cortex revealed by in vivo optical imaging. July 27-Aug 1, 2009, IUPS 2009, Kyoto
- ⑳ Koyanagi Y, Kobayashi M, Koshikawa N; Differential modulation of glutamatergic and GABAergic synaptic transmission by activating α 1- and β -adrenoceptors in rat cerebral cortex. July 12-16, 2008, 6th Forum of European Neuroscience, Geneva, Switzerland

[図書] (計1件)

- ① Kobayashi M (2011) Macroscopic connection of rat insular cortex: anatomical bases underlying its physiological functions. In: Translating Mechanisms of Orofacial Neurological Disorder. (Kobayashi M, Koshikawa N, Iwata K, Waddington JL Eds.) *International Review of Neurobiology*, 285-303, London, Academic Press.

[その他]

ホームページ等

<http://www.dent.nihon-u.ac.jp/pharm/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 真之 (KOBAYASHI MASAYUKI)

日本大学・歯学部・准教授
研究者番号:00300830

(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
Paul Buckmaster ()
米国スタンフォード大学・医学部・准教授
研究者番号: