

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11195

研究課題名(和文) 高次味覚BMI開発のための美味しさを認識する脳内味覚地図の解析

研究課題名(英文) Analysis of brain taste maps for recognizing gustation for development of Taste BMI

研究代表者

園村 貴弘 (Sonomura, Takahiro)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：40347092

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)：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うことで、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を用いたラット脳内味覚地図の作成や、ヒトの鼓索神経の詳細な三次元的走行を御遺体とmultisliceCTを用いて再検討を行い、これまでの記載の妥当性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭で考えた通りに動く義手の開発や人工網膜、人工内耳なども臨床応用される段階にある一方で、味覚を失った人に対する味覚BMIの試みは他のBMIと比較してほとんど進展していない。しかし、要介護高齢者を対象に行った日々の関心事についてのアンケートでは、全ての施設において食事を一番楽しみに暮らしているという結果となるなど、我々の人生における美味しい食事、すなわち味覚の優先度は、視力や聴力など他の感覚と比較して劣るものではないと言える。自らの口を通して「美味しく食べること」はQOLの維持・向上に極めて重要であり、味覚BMIの開発は今後のBMIの研究において極めて重要な社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)： In order to create a detailed taste map from the insular cortex by recording and labeling adult common marmosets using the juxtacellular recording method, we are currently working on a complete three-dimensional reconstruction using the three-dimensional reconstruction software Amira. In parallel with the juxtacellular recording method, we also used conventional morphological methods to create a taste map of the rat brain and reexamine the detailed three-dimensional run of the human tympanic nerve using the remains and multisliceCT to validate the previous descriptions.

研究分野：神経科学

キーワード：味覚 ブレインマシーンインターフェイス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

『頭の中で念じるだけで機械が動く。』まるで近未来を舞台にした SF 映画のような「脳」と「機械」を直接つなげるブレイン-マシン・インターフェース (BMI) という技術の研究・開発が近年盛んに進められている。頭で考えた通りに動く義手のような出力型 BMI の開発に加え、入力型 BMI である人工網膜や人工内耳の人工感覚器なども、かなり実用段階に近づいており、実際に臨床応用されているものもある。しかしその一方で、加齢による味覚障害や、舌癌、事故などで舌やその周囲を喪失し、味覚を失った人に対する味覚 BMI の試みは他の BMI と比較して現時点ではほとんど進展していない。しかし、要介護高齢者を対象に行った日々の関心事についてのアンケートでは、全ての施設において食事を一番楽しみに暮らしているという結果となるなど、我々の人生における美味しい食事、すなわち味覚の優先度は、視力や聴力など他の感覚と比較して劣るものではなく、むしろ勝っているとも言える。例えば、全く味を感じない状態が続き、生涯、全く味の無い食事と飲み物しか口にすることができなくなることなどを想像するとき、多くの人は強い絶望感を抱くと思われる。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」について最も重要な感覚である。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 の開発に向けた基礎的知見を供給することを目指した。

2. 研究の目的

味覚 BMI 開発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

(1) の味覚の受容部に関しては食品開発での需要などから工学分野としてかなり開発は進んでおり、視覚 BMI におけるデジタルカメラに相当するセンサー部分は、完成に近づいている。(2) の接続のための電極は、現段階では他の入力型 BMI と比べて大きく変わらないことを考えると、味覚 BMI の開発における当面の主戦場は(3)の詳細な『脳内の味覚地図』の解析になる。

神経解剖学的な『脳内の味覚地図』のおおまかな概要はこれまでも解析されており、舌の味蕾からの味覚情報は、延髄の孤束核から、視床の後内側腹側核小細胞部 (VPMpc) で中継され大脳皮質の味覚関連領野へ至る。

数千種類の臭いがあるとされる嗅覚や、視細胞である桿状体・錐状体細胞が数億個あると言われる視覚などに比べると、甘味、苦味、酸味、塩味、旨味などのわずか 5~6 種類 (人種によってさらに種類程度あるだろうと考えられる) の感覚情報が大脳皮質に至る味覚は、他の感覚 BMI の開発よりハードルが低いように思えるが、味覚には、他の感覚とは異なるハードルが存在する。

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、①結合腕傍核を経て主に扁桃核へ達する味覚神経回路と、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の 2 つの経路に大きく分かれる。①の扁桃核に達する味覚路は、空腹によって食物を摂取するよう行動を起こしたり、逆に毒物のような有害物を摂取したりしないようにするなど、その個体の生命維持に関わる神経回路と考えられている。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。

現在多用される実験動物であるマウスやラットなどの齧歯類の味覚は①の個体の生存に関わるものが主となっており、②の嗜好性の高い味覚回路がほとんど発達していない。そのため、マウスやラットの脳を用いて味覚回路を解明しても、ヒトなどが普段美味しいと感じる味覚を解明することにはならない。そのため、美味しさを感じる味覚 BMI の開発を目指すためにはより高等なサルなどの霊長類を用いて脳内の味覚回路を解析する必要がある。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デトミジン鎮静下で定位脳手術装置に固定し、頭部を切開し、頭蓋骨に歯科用エンジンを用いて直径 1 mm の小孔を穿孔し島皮質へガラス電極を刺入し、麻酔下のその個体の舌に対して、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ているが、この研究期間内に生じたコロナウイルス感染拡大に伴うテレワークの推進による研究そのものの停止、教育業務におけるこれまでにないオンライン講義の録画、オンライン実習の準備、研究分担者との対面打ち合わせに代わる Web 会議の準備、研究期間中の研究代表者の昇任に伴う新たな管理業務の増加などの本研究以外の業務が多数重なり、思うように研究を実施できない状況が続いたため、現時点では、軸索先端までテトラメチルローダミンカダベリンが到達しない例が多いというハードルを乗り越え切れず、完全な三次元再構築が難しい状況にある。今後、Sindbis Virus のプラスミドを電気穿孔法と juxtacellular recording 法を組み合わせた新たな標識法を試行することを計画中で、それに向けて準備中である。

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、齧歯類の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ている。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、味覚 BMI の現状に関する総説を期間中に 1 編投稿し、味覚関連の脳領域研究に関する論文を 3 編投稿した。また味覚の求心性神経である鼓索神経の走行に関する研究も行った結果、ヒトの鼓索神経の走行がこれまで考えられていたものと異なっていることに注目し、multisliceCT を用いて再検証し、2 つの学会における招待講演にて講演した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Kominami Rieko, Sonomura Takahiro, Ito Tetsufumi, Shinohara Harumichi, Kishibe Miyuki, Uemura Mamoru, Honma Satoru	4. 巻 98
2. 論文標題 Three-dimensional anatomical structure formed by granule cell layer and pyramidal cell layer in human hippocampus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 66 ~ 76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12565-022-00673-8	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 -

1. 著者名 Furuta Takahiro, Yamauchi Kenta, Okamoto Shinichiro, Takahashi Megumu, Kakuta Soichiro, Ishida Yoko, Takenaka Aya, Yoshida Atsushi, Uchiyama Yasuo, Koike Masato, Isa Kaoru, Isa Tadashi, Hioki Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Multi-scale light microscopy/electron microscopy neuronal imaging from brain to synapse with a tissue clearing method, ScaleSF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103601 ~ 103601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.103601	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 -

1. 著者名 Ohira Koji	4. 巻 15
2. 論文標題 Dopamine as a growth differentiation factor in the mammalian brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 390 ~ 390
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4103/1673-5374.266052	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 -

1. 著者名 園村 貴弘	4. 巻 23
2. 論文標題 QOL向上のための味覚BMIの可能性と今後の展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 95-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 園村貴弘、勝又明敏
2. 発表標題 頭部脱灰標本とMultislice CTを用いたヒト鼓索神経の走行の再検討
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 園村貴弘、加納隆、岩田哲成、勝又明敏
2. 発表標題 側頭骨内における鼓索神経の走行の再検討
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大平 耕司
2. 発表標題 全脳を生きたまま保存する方法の探索
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
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	古田 貴寛 (Takahiro Furuta) (60314184)	大阪大学・歯学研究科・講師 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大平 耕司 (Kouji Ohira) (80402832)	武庫川女子大学・食物栄養科学部・准教授 (34517)	
研究分担者	岩井 治樹 (Haruki Iwai) (30452949)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教 (17701)	
研究分担者	松田 和郎 (Wakoto Matsuda) (80444446)	朝日大学・歯学部・非常勤講師 (33703)	
研究分担者	櫻屋 透真 (Thoma Sakuraya) (60912855)	朝日大学・歯学部・助教 (33703)	
研究分担者	吉川 英里 (Eri Yoshikawa) (10912868)	朝日大学・歯学部・助教 (33703)	

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