

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：33303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700610

研究課題名(和文) 味覚BMIの臨床応用に向けた味覚神経回路の機能的かつ形態学的な解析

研究課題名(英文) Functional and morphological analysis of neural circuits for taste aimed at clinical application of gustatory BMI.

研究代表者

菌村 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) 3,300,000円、(間接経費) 990,000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.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：味覚 BMI 脳 神経科学 QOL 人工感覚器

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』である。『脳内の味覚地図』の概要はこれまでに解析されており、舌からの味覚は、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へ至る。しかし、舌で感じる甘味、苦味、酸味、塩味、旨味の5種類の味、それぞれについて、別々の細胞が平行して情報を伝えるのか、または単独の細胞が、何種類かの味を同時に伝えるのか、またその詳細な位置はそれぞれどこなのかなどが不明であるため、BMIの電極を刺す場所が定まらない。

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 法を用いて、甘味、苦味、酸味、塩味、旨味の5種類の味、それぞれ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、形態学的に明らかにし、味覚BMI、すなわち「人工の舌」の実用化へ向けて基礎的な知見を供給することを目的とした。

3. 研究の方法

10週齢の Wistar ラットをウレタン麻醉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する。そのラットの舌に対して、シヨ糖液(甘味)を濾紙に含ませて接触させ味刺激を与える。この味刺激に、反応して発火する孤束核の神経細胞を 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、ニューロントレーサーである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って3次元再構築し、形態学的な所見を取得した。

4. 研究成果

新たな細胞外記録法である juxtacellular recording 法を用いて、味覚刺激を与えながら、成体ラットの孤束核の味覚受容神経細胞にニューロントレーサーを注入し、単一細胞レベルでのその投射パターンを形態学的に再構築した。この手法は、国内でも成功例の少ない手技であることから、条件検討に時間を要し、数例のデータ解析には成功したが、脳内味覚地図全貌を明らかにする水準に達するまでのデータ収集に向けて現在も蓄積と解析を進行している。

またラットなどの齧歯類と、ヒトなどの霊長類は、味覚神経回路に異なる部分があるため、ラットの味覚を解析するだけではBMIへの応用に向けては不十分と考え、現在はラットと並行して霊長類であるモン・マーモセットを用いて研究を進めている。

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6件)

【1】Uemura M, Sonomura T, Iwai H, Yamanaka A.. Localization of masticatory motoneurons in the trigeminal motor nucleus of shrew and pig, with emphasis on the innervation ratio in the shrew. Journal of Oral Biosciences 2013; 55(2): 101-107. (査読有り)

【2】植村正憲、園村貴弘、岩井治樹、山中淳之、顎顔面の運動神経細胞の脳内分布、および味覚神経回路. 鹿児島大学歯学部紀要 2013 33: 3-17. (査読有り)

【3】Sonomura T, Furuta T, Nakatani I, Yamamoto Y, Unzai T, Matsuda W, Iwai H, Yamanaka A, Uemura M, Kaneko T. Correlative Analysis of Immunoreactivity in Confocal Laser-Scanning Microscopy and Scanning Electron Microscopy with Focused Ion Beam Milling. *Frontiers in Neural Circuits* 2013; 7(26): 1-7. (査読有り)

【4】Kameda H, Hioki H, Tanaka YH, Tanaka T, Zaerin S, Sonomura T, Furuta T, Fujiyama F, Kaneko T. Parvalbumin-producing cortical interneurons receive inhibitory inputs on proximal portions and cortical excitatory inputs on distal dendrites. *European Journal of Neuroscience* 2012; 35(6): 838-854. (査読有り)

【5】Ohno S, Kuramoto E, Furuta T, Hioki H, Tanaka YR, Fujiyama F, Sonomura T, Uemura M, Sugiyama K and Kaneko T. Morphological analysis of thalamocortical axon fibers of rat posterior thalamic nuclei: A single neuron tracing study with viral vectors. *Cerebral Cortex* 2012; 22 (12): 2840-2857. (査読有り)

【6】Tanaka YR, Tanaka YH, Konno M, Fujiyama F, Sonomura T, Okamoto-Furuta K, Kameda H, Hioki H, Furuta T, Nakamura KC and Kaneko T. Local connections of excitatory neurons to corticothalamic neurons in the rat barrel cortex. *Journal of Neuroscience* 2011; 31(50): 18223-18236. (査読有り)

〔学会発表〕(計14件)

【1】園村貴弘,古田貴寛,中谷郁子,山本洋,金子武嗣. 共焦点レーザー顕微鏡と FIB-SEM による二重免疫染色標本の Correlative 三次元再構築法. 2014年3月28日(栃木県下野市)

【2】Sonomura T, Furuta T, Nakatani I, Yamamoto Y, Kaneko T. Correlative three-dimensional reconstruction for confocal laser-scanning microscope and FIB/SEM in the Double immunohistochemical staining. 第91回日本生理学会大会. 2014年3月18日(鹿児島市)

【3】園村貴弘,古田貴寛,中谷郁子,山本洋,金子武嗣, 多重免疫組織染色標本における共焦点レーザー顕微鏡と FIB/SEM を一致させた三次元再構築法. 第54回日本組織細胞化学会総会 2013年9月27日(東京都港区)

【4】松田和郎、古田貴寛、園村貴弘、金子武嗣、宇田川潤、中脳非ドパミン神経細胞の投射様式を解析する, 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2013年3月30日(香川).

【5】Tsukahara T, Masuhara M, Sonomura T, Uemura M, Sato T, The alternation of emotional behavior induced by combination of repeated stress and ovariectomy mediated by GABAergic neuronal dysfunction in mice. 第86回日本薬理学会年会, 2013年3月22日(福岡).

【6】松田和郎、古田貴寛、園村貴弘、金子武嗣、宇田川潤、中脳非ドパミン神経細胞の投射様式を解析する, 第35回日本神経科学学会, 2012年9月19日(愛知).

【7】塚原飛央、増原正明、園村貴弘、永山知宏、植村正憲、佐藤友昭, ストレスが閉経マウスモデルの情動および GABA 機能に与える影響, 第54回歯科基礎医学学会学術大会・総会, 2012年9月15日(福島).

【8】Ohno S, Kuramoto E, Furuta T, Hioki H, Tanaka YR, Fujiyama F, Sonomura T, Uemura M, Sugiyama K, Kaneko T, A Morphological Analysis of Thalamocortical Axon Fibers of Rat Posterior Thalamic Nuclei: A Single Neuron Tracing Study with Viral Vectors, 8th THE FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES FORUM OF NEUROSCIENCE, 2012年7月16日(Barcelona, Spain).

【9】園村貴弘、古田貴寛、雲財知、松田和郎、岩井治樹、山中淳之、藤山文乃、植村正憲、金子武嗣, 集束イオンビーム/走査電子顕微鏡と共焦点レーザー顕微鏡を組み合わせたシナプスの統計的解析の試み, 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2012年3月28日(山梨).

【10】大野 幸、倉本 恵梨子、古田 貴寛、日置 寛之、田中 康裕、藤山 文乃、園村貴弘、植村正憲、梶山 加綱、金子 武嗣, A Morphological Analysis of Thalamocortical Axon Fibers of Rat Posterior Nuclei: A Single Neuron Tracing Study with Viral Vectors, 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2012年3月27日(山梨).

【11】岩井治樹、園村貴弘、山中淳之、植村正憲, ラットにおける結合腕傍核・視床ニューロンと視床・線条体ニューロンの神経連絡, 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2012年3月27日(山梨).

【12】田中 康裕、田中 康代、今野 美知輝、藤山 文乃、藺村貴弘、岡本 古田 敬子、亀田 浩司、日置 寛之、古田貴寛、中村 公一、金子 武嗣，皮質視床投射神経細胞への局所回路内興奮性入力，第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会，2012 年 3 月 26 日 (山梨)。

【13】Sonomura T, Furuta T, Unzai T, Matsuda W, Iwai H, Fujiyama F, Uemura M, Kaneko T, Attempt of quantitative analysis of morphological synaptic connectivity by combining focused ion beam milling and scanning electron microscopy (FIB-SEM) and confocal laser-scanning microscope, 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 16 日 (神奈川)。

【14】Matsuda W, Furuta T, Sonomura T, Kaneko T, Yasuhara O, Kudo M, Axonal arborization of midbrain non-dopaminergic neurons: single-cell study, 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 15 日 (神奈川)。

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~anatomy2/sonomura/sonomura.html> (掲載準備中)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

藺村 貴弘 (SONOMURA, Takahiro)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：40347092