

## 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：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792123

研究課題名(和文) 辛味刺激により生じる自律神経反応の神経機構

研究課題名(英文) The neural mechanisms involved in the perception of burning taste of capsaicin and subsequent autonomic responses.

研究代表者

佐藤 元 (Sato, Hajime)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：10432452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：ラットスライス標本をカプサイシンの溶液に浸し、島皮質味覚野へ電気刺激を与えると味覚野に生じた神経活動は後方に隣接する自律機能関連領野へ広がり、シータリズムの周期的神経活動が島皮質の両領域間で同期化することが観察された。また、ヒトfMRIを用いた実験でも、トウガラシエキスの口腔内投与により、味覚野および自律機能関連領野の強い賦活が観察された。以上のことから、カプサイシンを含有する食物を摂取した際に生じる「辛味」という味覚の認知が、自律機能関連領野を活性化し、全身の内臓機能ひいては全身の健康状態に影響を与える可能性を初めて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Voltage-sensitive dye imaging demonstrated that TRPV1 activation in Gustatory insular cortex(Gu-I) can alter an optical response with a monophasic and columnar temporospatial pattern evoked within Gu-I into an oscillatory one extending over Gu-I and Autonomic insular cortex(Au-I). An fMRI study in human subjects also demonstrated that the tasting of capsaicin cause excitation in Gu-I and Au-I. These results suggest that Gu-I processes the sensory information of hot and spicy taste of capsaicin.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：口腔生理学 神経生理学 大脳皮質 味覚 TRPV1 辛味 fMRI

## 1. 研究開始当初の背景

辛味は、甘味、酸味、苦味、塩味、うま味のような5基本味と並ぶ重要な味覚の一つであり、嗜好品として、さまざまな食品や料理に利用されている。辛味物質は、皮膚や粘膜を刺激し、ピリピリ感やヒリヒリ感のような熱く、痛い感覚を引き起こす。実際、トウガラシの主成分であるカプサイシンは、温度刺激にตอบสนองする TRPV1 受容体を活性化する (Caterina et al., 1997; Patapoutian et al., 2003)。このような TRPV1 受容体は、皮膚や粘膜の侵害情報を送る A $\delta$  線維や C 線維の一次求心性神経終末に発現している (Zygmunt et al., 1999) だけでなく、二次、三次求心性神経終末 (Mezey et al., 2000) や、舌や口蓋に存在する塩に感受性を示す味細胞 (Lyll et al., 2007) にも発現していることが知られている。さらに、大脳皮質においても、TRPV1 受容体が体性感覚野、前部帯状回および島皮質 (Roberts et al., 2004; Liapi and Wood, 2005) に発現しており、中枢疼痛処理におけるそれらの関与が示唆されている。従って、カプサイシンを含む食物を摂取すると、TRPV1 受容体の活性化を介する侵害情報と味覚情報がともに島皮質味覚野に到達し、島皮質でそれらが統合されている可能性がある。実際、島皮質味覚野の機能カラム内の浅層では、侵害受容性ニューロンが多く局在し、深層では、味覚刺激にตอบสนองするニューロンが温・冷覚、触覚にตอบสนองするニューロンと共に混在している (Yasui et al., 1991)。また、我々は先行研究において、島皮質味覚野において、皮質浅層と深層の間に顕著な相互作用が存在し、皮質浅層においてのみ細胞活動の強力な同期化機構が存在し、それにより、皮質深層の細胞活動が引き起こされることを明らかにした。従って、島皮質味覚野における顕著な相互作用は、島皮質が多様なモダリティの感覚情報の統合において重要な役割を担っている可能性を示唆している。

一方、島皮質では、皮質第 V 層の電気刺激により、胃の収縮や血圧、心拍数の変化といった自律神経反応が引き起こされる部位が特定されている (Yasui et al., 1991)。また、味覚、内臓感覚および心血管刺激にตอบสนองするニューロンが、島皮質で吻尾方向に重複して分布することも明らかにされている (Cechetto and Saper, 1987)。これまで、カプサイシンを摂取した時に生じる自律神経反応は、下位中枢における自律神経反射によって生じる可能性が考えられてきた。痛覚を除く消化器系求心性線維の活性化により呼吸循環器系を活性化する様な脊髄レベルでの内臓 (消化器系) - 内臓 (呼吸循環器系) 反射は、消化器系と呼吸循環器系を支配する交感神経節前神経の脊髄文節が異なるため、その

可能性は考え難く、カプサイシン刺激による消化器粘膜内の痛覚線維の活性化により、交感神経系が活性化される自律神経反射の可能性が考えられる。実際、カプサイシンを孤束核や延髄吻側腹外側核へ微量注入すると、呼吸、心拍が促進されることが知られている (Koulchitsky et al., 1994; Geraghty & Mazzone, 2002)。これらのことから、カプサイシン含有食物の摂取が、カプサイシン感受性求心性神経を活性化し、「痛覚」情報として大脳皮質味覚野 (島皮質吻側部) に到達すると、味覚野で痛覚情報と味覚、温冷覚および触覚情報と統合され、その後、尾側に隣接する自律機能関連領野 (島皮質尾側部) が活性化され、自律神経反応が引き起こされる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、(1) ラット島皮質味覚野における侵害受容ニューロンをカプサイシンにより活性化した時に、島皮質自律機能関連領野の活性化が引き起こされるか否か、(2) カプサイシン (トウガラシエキス)、塩化ナトリウム (食塩水) および人工唾液をヒトの舌背へ提示した時に、島皮質が賦活され、自律神経反応が引き起こされるか否か、の2点を調べ、辛味刺激により生じる自律神経反応の神経機構を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

味覚野の皮質を垂直に横切り、島皮質味覚野および自律機能関連領野を含む水平断スライス標本を作成 (図 1) した。カプサイシン灌流投与下で、島皮質味覚野第 IV 層を電気刺激することにより、味覚野で引き起こされた興奮が、自律機能関連領野まで伝播するかどうかテストした。

島皮質における興奮伝播をモニターする方法として、本研究では、2種類の光学的膜電位測定装置を用いた。この装置により、スライス上でニューロン活動が同期化する空間的広がりを高い時間分解能 (1 kHz) で計測することができると同時に、島皮質における味覚野と自律機能関連領野での同期化を計測することができる。まず、撮影範囲が広い光学的膜電位測定装置を用いて、島皮質味覚野第 IV 層刺激により誘発された興奮が、カプサイシンの灌流投与により影響を受け、島皮質自律神経関連領野へ興奮伝播するか否かを調べた。次に、このようなオシレーションの詳細を調べるために、時間および空間分解能の高い光学的膜電位測定装置を用いて、味覚野および自律機能関連領野それぞれにおける興奮伝播様式を調べた。

カプサイシン香辛料の味覚認知そのもの、或いは、その摂取が自律神経機能を活性化する

のかの鑑別を行うため、自然科学研究機構生理学研究所（3.0 テスラ）の共同利用研究機器を使用し、電磁波（ラジオ波）を用いた脳血流および自律神経活動計測を行いつつ、舌背の有郭乳頭にカスタムメイドの口腔内装置を用いて、トウガラシエキスを提示し、脳賦活領域および自律神経活動の変化を調べた。辛味刺激により島皮質の賦活後、島皮質における味覚、内臓運動および心血管反応に関する領域に興奮伝播が生じるか否かを調べ、自律神経応答との関係を調べた。

#### 4. 研究成果

ラットスライス標本を用いた実験では、カプサイシン存在下で、味覚野に惹起された興奮は約 4 Hz の周期的活動を示し、その周期的活動の反復に伴い、神経興奮は尾側に位置する自律機能関連領域へと伝播した。その結果、4 Hz の周波数成分からなる同期活動が島皮質全体で引き起こされた(図2)。また、この周期的活動は、カプサイシンのアンタゴニストである I-RTX の灌流投与により抑制された。さらに、ホールセルパッチクランプ記録法による、単一錐体細胞のスパイク活動のオートコレログラムからもネットワーク・オシレーションが生じていることが示唆された。

ヒト fMRI を用いた実験では、20 名の被験者において、舌への味溶液滴下を感知した感覚野の活動、その事を知らせるボタン押しを反映した運動野の活動、さらに、味溶液により引き起こされた味覚野の活動のすべてが認められた。島皮質味覚野および右側前部、左側後部の ROI analysis を行った結果、トウガラシエキス投与は他の溶液投与に比べて有意に強い賦活を味覚野および右側前部で引き起こしたが、食塩水あるいは人工唾液では味覚野のみに反応が認められた(図3)。さらに、味覚野での time-course analysis を行った結果、食塩水および人工唾液では、ともに投与後約 5 秒でピークに達する percent signal change (PSC) を引き起こすが、トウガラシエキスでは、投与後約 10 秒でピークに達し、その後、緩やかに減衰した。こうした所見は、トウガラシエキスの味覚受容により、島皮質味覚野および島皮質右側前方部間で同期化した神経活動が引き起こされたことを示唆する。

図1 脳スライス標本

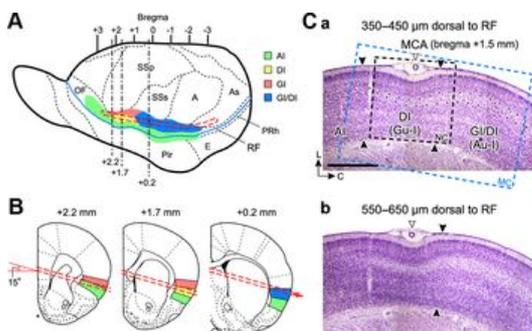


図2 カプサイシンの灌流投与による島皮質での興奮伝播

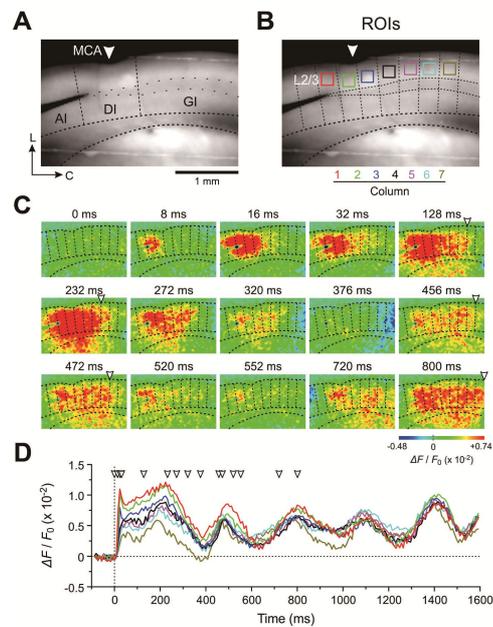
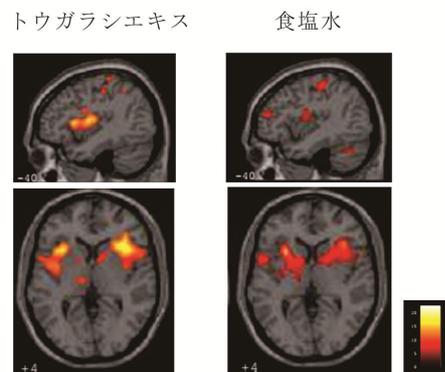


図3 トウガラシエキスおよび食塩水提示時の島皮質の賦活



#### 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)

Toyoda, H., Saito, M., Sato, H., Tanaka, T., Ogawa, T., Yatani, H., Kawano, T., Kanematsu, T., Hirata, M. & Kang, Y.

Enhanced desensitization followed by unusual resensitization in GABA<sub>A</sub> receptors in phospholipase C-related catalytically inactive protein-1/2 double-knockout mice.

*Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*. In press 査読あり

Sato, H., Kawano, T., Saito, M., Toyoda, H., Maeda, Y., Turker, K.S. & Kang, Y.

Teeth clenching reduces arm abduction force.

*Experimental Brain Research*. In press 査読あり

. Sato, H., Toyoda, H., Saito, M., Kobayashi, M., Althof, D., Kulik, A. & Kang, Y.  
GABA<sub>B</sub> receptor-mediated presynaptic inhibition reverses inter-columnar covariability of synaptic actions by intracortical axons in the rat barrel cortex.  
*The European Journal of Neuroscience*. 37(2), 190-202 (2013). 査読あり  
10.1111/ejn.12041.

. Saito, M., Tanaka, T., Sato, H., Toyoda, H., Aoyagi, T. & Kang, Y.  
A mathematical model of negative covariability of inter-columnar excitatory synaptic actions caused by presynaptic inhibition.  
*The European Journal of Neuroscience*. 38(7), 2999-3007 (2013). 査読あり  
10.1111/ejn.12299.

. Saito, M., Toyoda, H., Kawakami, S., Sato, H., Bae, YC. & Kang, Y.  
Capsaicin induces Theta-band synchronization between gustatory and autonomic insular cortices.  
*The Journal of Neuroscience*. 32(39), 13470-13487 (2012). 査読あり  
10.1523/JNEUROSCI.5906-11.

姜 英夫, 斎藤 充, 豊田 博紀, 佐藤 元  
噛みしめ運動における咬筋運動ニューロン序列動員の階層性制御機構, 脳 21, 14(4), 385-391 (2011) 査読なし

〔学会発表〕(計 3 件)

. 佐藤元  
光学的膜電位測定によって観察されたラットバレル野における周期的同期化.  
歯科基礎医学会, 2013年9月20日~2013年9月22日, 岡山コンベンションセンター(岡山県)

. 佐藤元  
光学的膜電位測定によって観察されたラットバレル野第2/3層神経活動のGABA<sub>B</sub>受容体依存的ペアドパルス抑制, Neuro 2013, 2013年6月20日~2013年6月23日, 国立京都国際会館(京都府)

. 佐藤元  
閉口筋運動ニューロンの序列動員とcGMPによるその修飾, 歯科基礎医学会, 2011年10月1日, 長良川国際会議場(岐阜県)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 元 (SATO HAJIME)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号: 10432452