

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：32404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792366

研究課題名(和文)高齢者の摂食機能改善に向けた味覚と嗅覚の情報統合機構の解明

研究課題名(英文)The integrating mechanism of taste and smell;toward the improvement of ingesting functions for elderly people.

研究代表者

溝口 尚子(Mizoguchi, Naoko)

明海大学・歯学部・助教

研究者番号：00548919

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)：味覚の情報処理には、嗅覚系からの入力が高く関与する。最近、島皮質(IC)では味覚のみならず嗅覚情報も入力することが明らかになってきたが、その統合機構については不明な点が多い。本研究では、ICに注目し、味覚中継核である視床後内側腹側核(VPMpc)の電気刺激によって誘発されるICでの興奮伝播が嗅球(OB)の電気刺激によってどのように変化するか調べた。

VPMpcとOBをそれぞれ単独刺激した場合、興奮が伝播する領域はほとんど重ならなかったがVPMpcとOBを同時に刺激すると、無顆粒島皮質(AI)において応答変化率に増加が認められたため、味覚と嗅覚の統合の一部はAIで行われていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Gustatory information processing could be modulated by olfaction. Not only gustation but also olfaction are processed in the insular cortex(IC). However, little information is available how these sensory inputs are integrated in the IC. The present study, aimed to examine the spatiotemporal dynamics of excitatory propagation in the IC induced by simultaneous stimulation of the parvicellular part of ventroposteromedial thalamic nucleus(VPMpc) and olfactory bulb(OB). We performed in vivo optical imaging with a voltage sensitive dye.

The excitatory regions by stimulating the either OB or VPMpc were segregated except for the agranular region(AI). The excitatory signals in the AI showed an additive effect of simultaneous stimulations to the OB and VPMpc. Our data raise the possibility that a part of integration of gustatory and odor sense were carried out in AI. These results suggest that the AI may play a role in integrating the gustatory and olfactory information.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会系歯学

キーワード：脳神経科学 光学計測 膜電位感受性色素 島皮質 味覚 嗅覚

1. 研究開始当初の背景

「食」は生命維持に欠かせない要素であり、QOL を高める上でも重要な位置を占めている。高齢者の増加に伴い、食べる機能に障害を持つ摂食機能障害患者が増加している。これに該当する患者の診療にはリハビリテーションが持続的に行われることが多いためモチベーションの持続も欠かせない。摂食機能に関する場合、食べ物を口から摂取して「おいしい」と感じる事が大切である。食事の際に感じる「おいしさ」とは flavor(風味) “味・匂い・舌触り” であり、中でも「味覚」と「嗅覚」の関与が必須と考えられている。しかし、中枢神経系における機構については未だ不明な点が多く残されている。

元来、味覚と嗅覚の統合は二次感覚皮質である眼窩前頭皮質(DLO)で行われていると考えられてきたが、解剖学的には大脳皮質一次味覚野である島皮質(IC)と梨状皮質(PC)は双方向性に投射があることが明らかになってきている。無顆粒島皮質(AI)後方から不全顆粒島皮質(DI)や梨状皮質に順行性の投射がある(Shi CJ and Cassell MD, 1998)。また、梨状皮質後方2層に細胞体を持つ錐体細胞は島皮質、嗅周皮質(Perirhinal cortex)、嗅内皮質(Entorhinal cortex)、扁桃体(Amygdaloid cortex)、嗅結節(Olfactory Tubercle)に軸索投射する(Johnson et al., 2000)。

これらの結果は、島皮質は味覚情報だけでなく嗅覚情報も処理していることを示唆するものであるが、生体における島皮質・梨状皮質間の相互作用については明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、*in vivo* 標本において時間-空間的解像度が高い利点を有する光学計測法を用いて、味および匂い刺激に対する応答を指標に、その統合部位の一部と考えられている島皮質および梨状皮質の情報処理機構を明らかにすることを目的とした。

具体的な実験課題を以下に記す。

(1) ラットで全脳動物標本作製し、味覚の中継核である視床後内側腹側核(VPMpc)と匂いに関する情報を送る主嗅球(mOB)に同心円刺激電極を留置し、それぞれの応答を見るために適正な刺激条件を確立するとともに、入力タイミングによって変化する島皮質における応答性を観察し解析を行う。

(2) 味刺激を口腔内に、匂い刺激を嗅粘膜に対して行い、それぞれ単独もしくは同時に刺激した場合における皮質表層の応答性の相違を観察する。

3. 研究方法

(1) 全脳動物標本の作製

ウレタン(1.5 g/kg, i.p.)麻酔下で生後5週齢のラットを脳定位固定装置に固定する。頭蓋骨を露出後、中大脳動脈と嗅裂の交点を中心として開窓する。大脳皮質(島皮質)表面に膜電位感受性色素(RH-1691, 1 mg/ml)を90分間負荷し、実体顕微鏡にCCDカメラを搭載した光学計測システム(MICAM 02-HR, プレインビジョン社製)を用いて同領域の神経活動を伴う蛍光強度の変化を記録した。

(2) 電気刺激条件の確立

一次感覚野直前の中継核にマイクロ同心円電極(ユニークメディカル社製)を留置して電気刺激を行い、それぞれの核に適した刺激条件を検討した。

同心円電極は、味覚の中継核として視床後内側腹側核(VPMpc)に、嗅覚に関しては主嗅球に留置した。

(3) 刺激に対する応答部位の観察

VPMpc と OB それぞれ単独刺激に対する応答部位を確認し、適正な刺激条件を確立した。その後、入力タイミングによって、島皮質や梨状皮質における応答性が変化するが否か観察した。

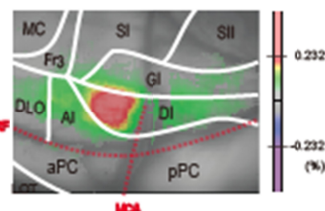
4. 研究成果

(1) mOB および VPMpc に適正な条件下で電気刺激した場合それぞれの一次感覚野である梨状皮質と島皮質に数パターンの応答が得られた。

VPMpc へ電気刺激を行ったところ、島皮質において領域別に3種類の応答が得られた。中大脳動脈(MCA)に近接して左右の不全顆粒島皮質に応答が認められるもの、不全顆粒島皮質であるが左右に離れた位置に応答が認められるもの、顆粒島皮質(GI)に応答が認められるものである。

この結果は、個体差のほか、VPMpc は小さい核であるにも関わらず味覚以外の体性感覚等の中継核でもあるので、わずかな刺入部位の違いで異なる応答が出やすいことが影響していると思われる。

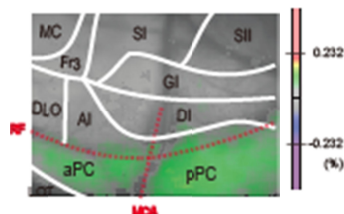
そこで今回の研究では、VPMpc を電気刺激して島皮質の中でもより味覚に特化した領域と考えられている不全顆粒島皮質に応答が得られた個体で、mOB と同時刺激を行った。



(図1) 味覚中継核である視床後内側腹側

核 (VPMpc) を電気刺激して生じる大脳皮質表層での興奮伝播。不全顆粒島皮質 (DI) を中心に興奮が伝播している例を示す。

一方, mOB 腹側表層に電気刺激 (50 Hz, 5 回連続刺激) を行ったところ, 島皮質腹側に位置する梨状皮質 (PC) および無顆粒島皮質 (AI) の一部に応答が認められた。最大振幅の大小により 2 種類の応答が得られた。

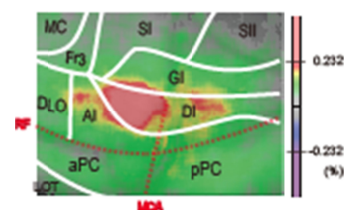


(図 2) 一次嗅覚野である梨状皮質 (PC) に嗅覚情報を伝える主嗅球 (mOB) を電気刺激して生じる大脳皮質表層での興奮伝播。PC を中心に興奮が伝播している。

図 1 および図 2 で示したように VPMpc と mOB をそれぞれ単独刺激した場合、興奮が伝播した領域に重なりはほとんど認められなかった。

しかし, 同一個体で VPMpc と mOB を同時刺激すると大脳皮質表層は図 3 のような応答を示し, AI において応答変化率は増加する傾向があった (N=10)。

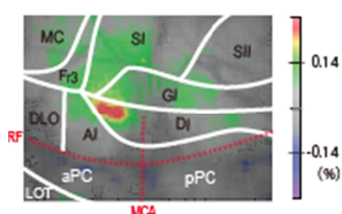
DI や梨状皮質では最大応答部位の振幅に有意な変化を認めなかった。これらの結果は、味覚と嗅覚の統合の一部は AI で行われていることを示唆している。



(図 3) VPMpc と OB を同時に電気刺激して生じる大脳皮質表層での興奮伝播。

OB と VPMpc を同一個体でタイミングをずらして刺激 (50 Hz, 5 回連続刺激) したものについても解析したが, 応答部位や ROI にばらつきが大きかったため, 入力タイミングによる応答に規則性は見つかっていない。

(2) 電気刺激による実験の次の段階として, 口腔内への味刺激に対し, 大脳皮質では不全顆粒島皮質を中心に応答するところまで確認した。



(図 4) 口腔内に味 (0.1 M クエン酸溶液滴下) 刺激して生じる大脳皮質表層での興奮伝播。

本研究では口腔内への味刺激を行うにあたり水溶液を用いた。そのため純粋な味だけでなく, 触覚刺激や温度刺激も同時に行っている可能性があり, 体性感覚野にも応答が伝播したと考えられる例が複数認められた。

今後は, 匂い刺激に対する応答および味と匂いの同時刺激に対する応答を観察する予定である。

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 1 件)

Kobayashi M, Cui Y, Sako T, Sasabe T, Mizoguchi N, Yamamoto K, Wada Y, Kataoka Y, Koshikawa N. Functional neuroimaging of aversive taste-related areas in the alert rat revealed by positron emission tomography. *J Neurosci Res*. 2013 Oct; 91 (10):1363-70. 査読有

[学会発表](計 3 件)

溝口 尚子, 小林 真之, 村本 和世. 無顆粒島皮質における味覚および嗅覚情報の統合, The integration of gustatory and olfactory information in the agranular insular cortex. 第 91 回日本生理学会大会, 2014 年 3 月 18 日, 鹿児島

溝口 尚子, 小林 真之, 村本 和世. 味覚中継核刺激によって誘発される島皮質での興奮伝播に対する嗅球刺激の効果, Effects of olfactory bulb stimulation on the excitatory propagation in the insular cortex responding to the stimulation of the gustatory thalamic nucleus. 第 55 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2013 年 9 月 21 日, 岡山

溝口 尚子, 小林 真之, 越川 憲明. 交連線維を介した左右島皮質間連絡様式の光学計測による解明, Spatiotemporal profiles of transcallosal connections in rat insular cortex revealed by *in vivo* optical imaging. 第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2012 年 9 月 15 日, 福島

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

溝口 尚子 (MIZOGUCHI NAOKO)

明海大学・歯学部・助教

研究者番号：00548919

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし