九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

functional MRIによるヒト第一次味覚野の機能局在解析 : 刺激装置の開発

西岡（加美）, 由紀子
九州大学大学院歯学府歯学専攻口腔顎顔面病態学講座口腔画像情報科学分野

https://doi.org/10.15017/14242

出版情報：九州大学, 2008, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

functional MRI によるヒト第一次味覚野の機能局在解析

～刺激装置の開発～

西岡（加美）由紀子

九州大学大学院歯学府歯学専攻
口腔顎顔面病態学講座　口腔画像情報科学分野

平成２０年度

指導教員：吉浦一紀　教授

九州大学大学院歯学研究院
口腔顎顔面病態学講座　口腔画像情報科学分野

発表論文

本研究の一部は下記の論文に報告した。

The development of a novel automated taste stimulus delivery system for fMRI studies on the human cortical segregation of taste

Yukiko N. Kami, Tazuko K. Goto, Kenji Tokumori, Takashi Yoshiura, Koji Kobayashi, Yasuhiko Nakamura, Hiroshi Honda, Yuzo Ninomiya, Kazunori Yoshiura

Journal of Neuroscience Methods 172 (2008) 48-53

本文における２ページ～２２ページが該当する。

目次

第Ⅰ章　要旨 ･･･2
第Ⅱ章　緒言 ･･･4
第Ⅲ章　fMRI によるヒト第一次味覚野の機能局在解析を行うための装置開発
･･･7
第Ⅳ章　ヒト第一次味覚野における甘味の賦活領域の検索･････････････22
第Ⅴ章　総括 ･･･33
第Ⅵ章　謝辞 ･･･34
第Ⅶ章　参考文献 ･･･35

第Ⅰ章　　要旨

機能的 MRI（functional MRI: fMRI）は、脳の血流変化を捕えることによって脳活動部位を画像化する手法であり、刺激によって異なる脳の賦活部位を検出することができる。しかし、味覚に関しては、MRI 装置内に横たわる被験者の口腔内で味覚刺激を行うことが難しいこと、溶液の嚥下が頭部の動きを誘発して結果が不正確になること、味覚野は味覚刺激だけではなく様々な口腔の刺激によっても活動することなどの理由で、fMRI の実験は困難であった。そこで本研究では、新たに装置を開発することで上記の問題を解決し、ヒト脳における第一次味覚野を解析した。

味覚刺激装置は口腔内と口腔外の装置から構成し、口腔外装置はコンピュータ制御により一定の条件で液体を流し出せるように作製し、口腔外と口腔内の装置の間はチューブでつないだ。口腔内装置は、まず個々の被験者の下顎歯列に合わせたマウスピースを作製し、その切歯部に舌側面を開口した楕円柱を接着し、楕円柱の前面には口腔外装置からのチューブをつなげて使用した。口腔外装置から液体を流せば、その液体は楕円柱内を通過して、側面に接続したチューブから口腔外に排出されるようにした。これらの装置を用いれば、離れた場所から一定の条件で溶液を流すことができ、被験者が楕円柱内に舌を挿入すれば、そこに流れる溶液の味を感じるという原理である。

まず、装置の再現性を確かめるために、3 人の成人被験者を対象にして実験を行った。実験デザインは、味溶液（0.5　mol/l ショ糖溶液）とコントロール（純水）を 30 サイクル繰り返すブロックデザインとし、同一の被験者に対して同じ実験を 6 ヶ月間隔で 2 度行った。その結果、再現性のある結果が得られ、3 人の

共通脳活動領域は 2 回とも第一次味覚野内の近接した部位にみられ、第二次味覚野にはみられなかった。

次に、この装置を用いて、5 人の成人被験者に同様の甘味刺激を与えて脳活動領域を解析した。それぞれの被験者では、第一次味覚野の複数の部位に脳活動領域がみられ、その部位や数は多様であった。そこで、5 人に共通した脳活動領域を解析してみると、第一次味覚野の島・前頭弁蓋における領域が分離検出された。

本研究では、被験者の舌に味覚刺激を一定条件下で与えるシステムを開発し、これによりヒトの第一次味覚野における甘味刺激に対する脳活動領域を同定することができた。

第Ⅱ章　緒言

第一次味覚野は味の質や強さを認識し、第二次味覚野は味の嗜好性を認識する場所だと言われている。fMRI により覚醒下のヒトにおける脳機能局在が解析可能となり、味覚刺激が島や前頭弁蓋（第一次味覚野）と眼窩前頭皮質（第二次味覚野）を活動させていることが明らかになってきた[1)-13)]。しかしながら第一次味覚野は、味覚刺激だけではなく、味覚以外の口腔への刺激に関する情報、例えば匂い[12),14),15)]、食感[16)]、温度[2)]、口腔領域の体性感覚刺激[17)]などによっても活動することが報告されている。ヒト以外の霊長類においては、カニクイザルの第一次味覚野である島と弁蓋において、味覚応答ニューロンはわずかに 2.1～10.9%であり、残りのニューロンは、口や舌の動き（20.7%）や舌への触刺激（9.6%）に対して応答した。わずかなニューロンが刺激に対して予期的に反応したが（1.7%）、大半のニューロンは試験刺激に対して反応しなかった（56.6%）[18)]。このような第一次味覚野の機能分離は、ヒトにおいてはさらに複雑であることが予想され、より正確な味覚の脳地図を作ることは極めて困難である。

fMRI は高空間分解能かつ非侵襲的であるという特徴をもつため、ヒトの脳機能分離を解析するには最適なツールである。その原理は BOLD 効果[19)]と呼ばれる現象に基づく。すなわち、安静状態で平衡している血流量と酸素消費量は、神経活動が上昇すると局所脳血流量が最大で 50%まで増加するのに対し、血液中から脳組織への酸素抽出の消費量は 5%にとどまり[20)]、その結果、神経細胞周囲の酸化型ヘモグロビン濃度は相対的に増大する。還元型ヘモグロビンが常磁性体で、これが血管内に分布することにより周囲の磁場の不均一性を生じ、MR 信号を低下させるのに対し、酸化型ヘモグロビンは反磁性体でありそうした信号変化を起こさない。結果的に、神経活動が増加した部位は、MR 信号が増加す

る。fMRI では、刺激によって有意に MR 信号の変化がみられた部位を同定し、三次元脳解剖画像と重ね合わせることで可視化させる。

味覚実験を fMRI で行う場合、いくつかの制限がある。被験者は MRI 撮像のため装置の中で仰向けになり、頭を動かさないようにしなければならない。なぜなら、嚥下などにより生じる頭部の動きは、画像のズレや結果の検出力低下などの致命的な障害となるからである。このため、MRI 撮像中に被験者の口腔に味覚刺激を与え、それを洗い流す作業は困難を極める。過去の実験では、数本のチューブを介して少量（0.5～2.0 ml）の液体を被験者の口腔に与え、視覚的あるいは聴覚的な合図によりそれらを飲み込ませるという方法が多く用いられてきた [2),4)7),9),11),12),16),21)-24)]。これを克服するため、小林らは溶液を潅流させるシステムを開発した [3)]。この装置は、溶液を舌上に供給するチューブと、それを囲み、側面に開けた穴より溶液を持続吸引するチューブから成っていた。このシステムを用いることで、被験者は実験中、溶液を飲み込んだり、飲み込む合図に注意を払ったりする必要がなく、匂いを感じることもなくなった。さらに、舌上の味溶液を洗い流すことも可能となった。しかしながら、この装置には吸引するチューブと舌との間から溶液が漏れ出す可能性もあり、もし漏れ出せば被験者が不規則な嚥下を行う原因にもなり得る。さらに、触刺激を生じてしまうという問題や、チューブを被験者が口唇でくわえて支えておかなければならないという問題もある。こうした欠点を克服するために小川らは別の味覚刺激装置を用いた [8),25),26)]。被験者は、テフロンチューブに開けられた小さな穴（7 mm×2.8 mm）を舌尖の舌背面で塞ぐように口にくわえ、その穴からチューブ内を流れてきた水や味溶液を味わうような仕組みになっていた。この装置を用いることで、嚥下と触刺激の問題は解消され、被験者は溶液を飲み込む合図に注意を払わずに済む。しかし、被験者がチューブを口唇でくわえて支えなければ

ならない点は解消されておらず、さらに、溶液を感じる舌の領域が小さいことや、fMRI の実験としては流速がとても速いという問題がある。そこで私達は、システムのさらなる改良により、味覚野の機能局在をさらに詳しく解析できるのではないかと考えた。

本研究の目的は、fMRI を用いてヒト第一次味覚野における純粋な味覚領域を抽出するための新たな味覚刺激装置を開発すること、そしてその装置を用いて、甘味による脳の賦活領域を解析することである。

第Ⅲ章　fMRI によるヒト第一次味覚野の機能局在解析を行うための装置開発

材料と方法

1. 味覚刺激装置

新しい自動味覚刺激供給システムは口腔内装置と口腔外装置で構成した。

1.1 口腔内装置

まず各被験者の歯列模型から各人固有の可撤式マウスピースを作製した。材料は、エチレン酢酸ビニルの円形状のシート（直径 120 mm、厚さ 2.0 mm、ERKOFLEX/ERKODENT®, Pfalzgrafenweiler, Germany）（図１）で、同じ材料を用いて楕円柱（長径 15 mm、短径 8 mm、高さ 15 mm）を作成し、マウスピースの前歯部に接着した。楕円柱の舌側面は開口し、被験者が舌を楽に楕円柱内へ挿入できるようにした。楕円柱の前方に溶液を送るためのチューブを 2 本、側方に溶液を排出するためのチューブを接続した。後者のチューブの先端は、溶液を廃棄するため容器内へ設置した。味溶液と水は、チューブを介して被験者が舌を挿入している楕円柱内を流れる。溶液の流れによってわずかな陰圧が生じるため、舌が楕円柱内に若干吸いつけられ、溶液が口腔内に漏れ出すことはない。なお、被験者は MRI 装置内で仰向けになっている間、この口腔内装置を違和感なく装着し続けることができるように注意して作製した。

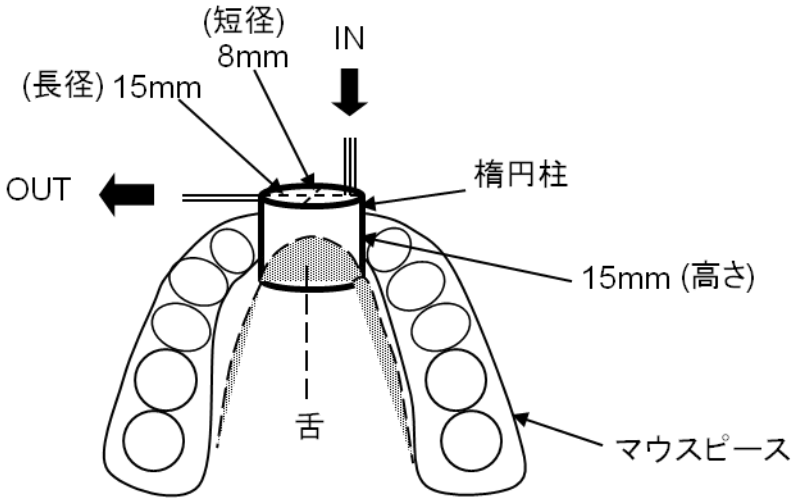


図１　口腔内装置

被験者の下顎に合わせたマウスピース部と切歯部に接着した楕円柱（15 mm×8 mm×15 mm）から成る。

1.2 口腔外装置

MRI 室内には金属が持ち込めないため、口腔外装置は MRI 室外に設置した（図２）。口腔内装置へ溶液を運ぶため 2 本のチューブを口腔外装置に接続した。

エアーポンプからの圧縮した空気を、脈動を防ぐために一旦ステンレス圧力容器内に蓄えた後レギュレータで調節し、味溶液や水が入ったステンレス圧力容器内を加圧した。電磁弁を開けると味溶液や水はチューブを介して口腔内装置へと流れる。流量は、流量計を確認しながらレギュレータの圧力調整によって変えることができ、流速は 0.8 ml/s とした。電磁弁の開閉はパソコンによって制御し、溶液の流れる順番と時間を設定した。

2. 被験者

被験者として、ボランティアの健康な女性 3 名が実験に参加した（年齢：31、34、44 歳）。彼女達にはいずれも神経疾患や精神疾患の既往はなかった。実験当日の昼食までは通常通り食事をとり、その後夕方に行われる実験までは食事や間食をとらなかった。全ての実験は、九州大学大学院歯学研究院研究倫理委員会の認可のもとに行われた。実験の目的、方法、手段についてはあらかじめ被験者に十分な説明をし、同意を得た。

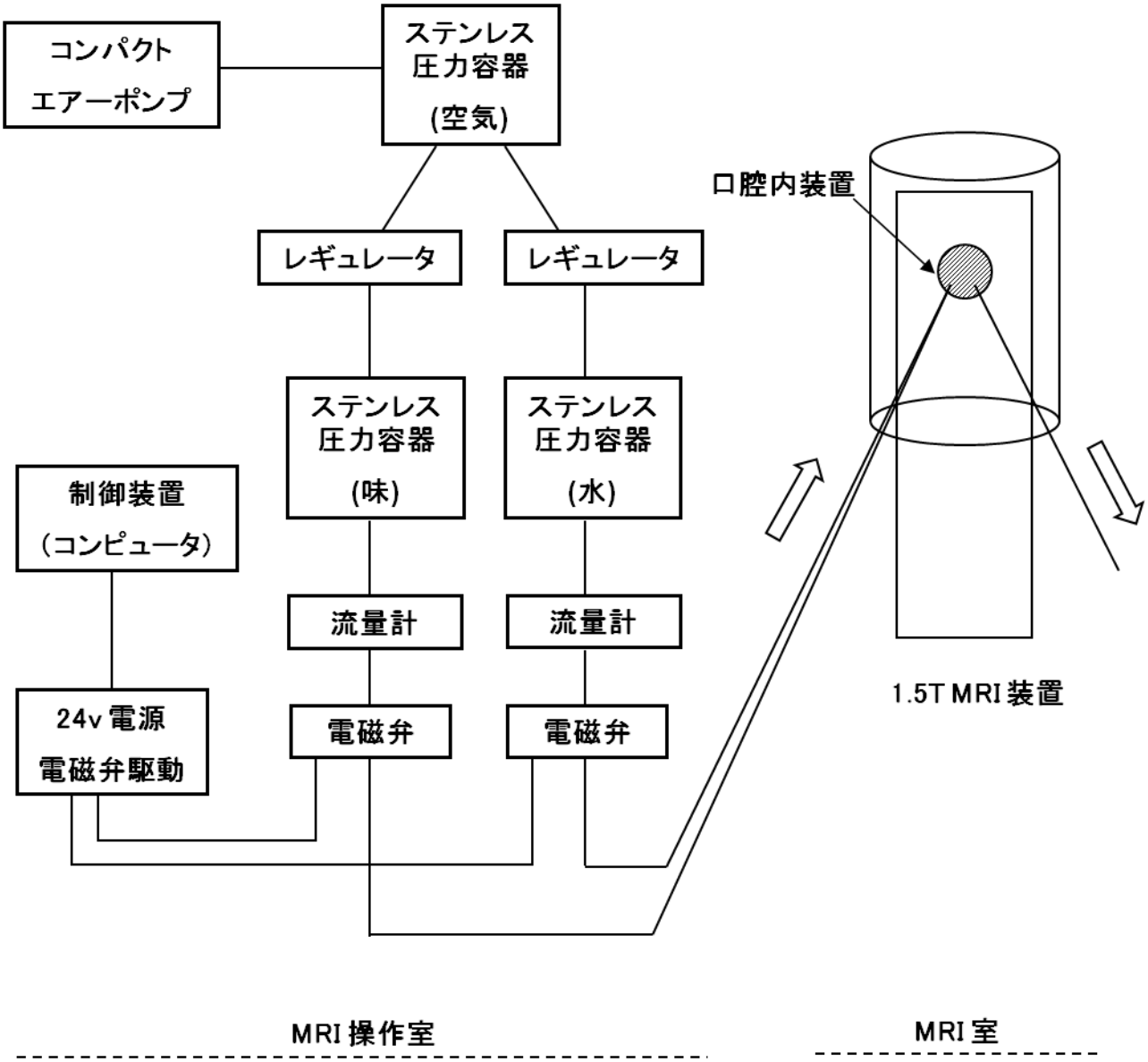


図２　口腔外装置のブロック図

電磁弁はパソコン上で独自に作製したプログラムにより制御し、溶液の流れる順番と時間を設定できる。流量は、流量計を確認しながらレギュレータの圧力調整により変えることができる。

3. 実験デザイン

本システムの再現性を確かめるため、各被験者に対し、6 ヶ月間隔で 2 回実験を行った。1 回目と 2 回目は、それぞれ同じプロトコールを用いた。味刺激として 0.5 mol/l のショ糖溶液、コントロールと舌の洗い流しに純水を用いた。両溶液は室温に保った。味覚刺激を与えた際に、コントロールである純水を与えた場合と比べて有意に脳活動が生じた部位を調べる目的にて、図３に示すようなブロックデザインを用い、ON（味溶液）と OFF（純水）のブロックを 1 ペアとしてこれを 30 サイクル繰り返した。ON ブロックを 8 秒、OFF ブロックを 16 秒とした。

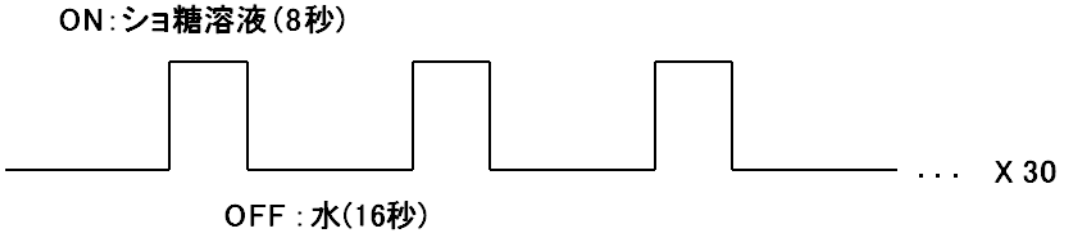


図３　実験デザイン
ＯＮ（0.5 mol/l ショ糖溶液：味刺激）とＯＦＦ（純水：コントロールおよび舌の洗い流し）のブロックを 1 ペアとして 30 サイクル繰り返すブロックデザインを用いた。

4. fMRI のデータ取得

fMRI の撮像は 1.5 テスラ（T）の MRI 装置を用いて行った（Symphony; Siemens AG, Erlangen, Germany）。機能画像には超高速撮像法（EPI）で撮像した T2*強調画像を用いた（TR = 4000 s、TE = 50 ms、field of view = 230 mm、matrix size = 64×64 pixels、voxel size = 3.6 mm×3.6 mm×3.0 mm、slice thickness = 3.0 mm）。スライス数 32 枚、1 セッションあたり 180 volume のデータセットを得た。

解剖画像には、3D 超高速撮像法（MPRAGE）で得た各被験者の T1 強調画像を用いた（TR = 1900 ms、TE = 3.93 ms、Flip Angle = 15°、field of view = 230 mm、matrix size = 256×256 pixels、slice thickness = 1.0 mm）。

実験後、被験者に味溶液の質と甘さの程度を、全く感じない（level 0）、非常に弱く感じる（level 1）、弱く感じる（level 2）、普通（level 3）、強く感じる（level 4）、非常に強く感じる（level 5）という 6 段階で評価してもらった。また、匂いや触刺激を感じたかどうかについても評価してもらった。

5. データ解析

データは SPM5（statistical parametric mapping ; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University of London, UK）を用いて解析した。それぞれの機能画像の最初の 3 volume は、磁場が安定しない間に撮像されているため廃棄し、残りの 177 volume を解析に用いた。まず、機能画像を回転および平行移動させることにより、最初の画像の位置に後続の画像の位置を合わせ、わずかな頭部の動きを補正した（Realign）。その間各セッションにおける頭部動揺が時系列に六自由度（移動距離および回転角度）で算出

されたので、その結果を２つのグラフに表した。ひとつは横軸を volume 番号、縦軸を x 軸、y 軸、z 軸方向の移動距離として表し、もうひとつは、横軸を volume 番号、縦軸を、x 軸を中心とした回転（pitch）、y 軸を中心とした回転（roll）、z 軸を中心とした回転（yaw）として表したものである。次に、個人脳から標準脳（MNI template）への変換パラメータを作成し、その値に基づいて全機能画像を標準化した（Normalize）。さらに、ガウスフィルターによる平滑化を行った（Smooth）。半値幅は 8 mm とした。

これらの前処理を行った後、一般線形モデルを用いて、行った課題に対応するデザインマトリックスを作成し、そのモデルによってどの程度脳の各ボクセルの信号変化を説明することができるかを推定し（Estimate）、t 検定を用いて検定した。そして有意に信号変化が生じたとされるボクセルの領域を、標準脳の解剖画像と重ね合わせることで可視化した。集団解析には Conjunction analyses[27),28)]を用い、1 回目および 2 回目における 3 人の共通脳活動領域を検出した。この時 P＜0.001 uncorrected をもって有意とした。第一次味覚野（島および前頭弁蓋）と第二次味覚野（眼窩前頭皮質）の活動を調べ、脳アトラス [29)]（図４）を用いて解剖学的位置を同定した。また、それぞれの共通脳活動領域において、最も確率が高い場所を MNI 座標で示した。

●　:島

△　:前頭弁蓋

図４　島と前頭弁蓋の解剖学的位置を示した図

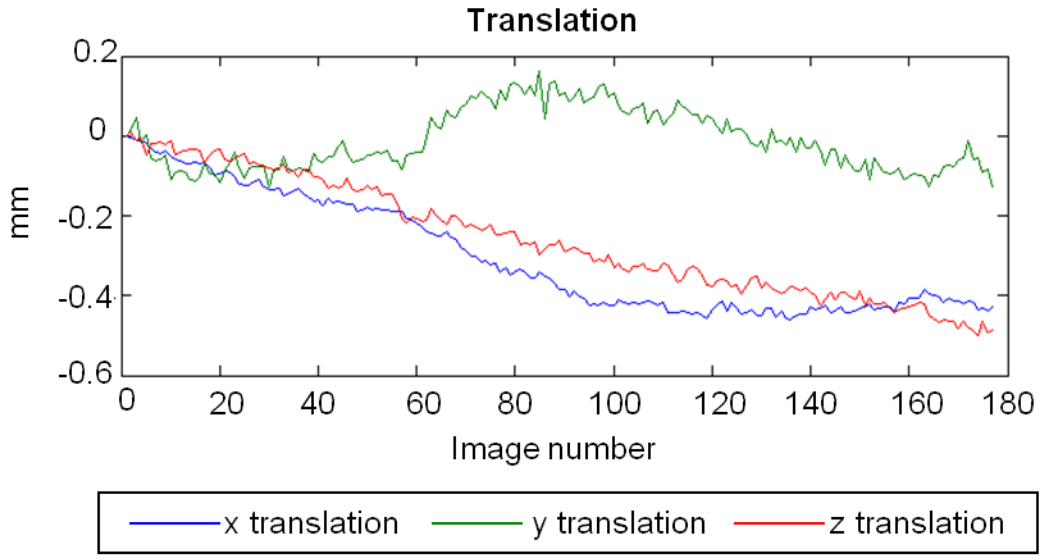
（●）が島、（△）が前頭弁蓋の領域を表す。この図は、the Atlas of the HUMAN BRAIN, Elsevier Academic Press より引用した。

結果

全ての被験者（被験者 A、被験者 B、被験者 C）が、口腔内装置を装着してショ糖溶液を流すことで味の質（甘味）を感じることができた。程度については、被験者 A は 2 回とも普通（level 3）、被験者 B は 2 回とも強く感じる（level 4）、被験者 C は 1 回目が強く感じる（level 4）で 2 回目が普通（level 3）であった。また、いずれの被験者も実験中匂いや触刺激を感じなかった。実験中、口腔内装置は被験者の下顎に固定されており、被験者は味に集中する以外何もしなくて良い状態であった。

SPM の Realign 機能で記録した実験中の頭部の動きは、全ての実験において平行移動が 1 mm 以内、回転移動が 1.5°以内だった（図５）。

1回目、2回目の両実験において、甘味に対する3人の共通脳活動領域はいずれも島と前頭弁蓋にあらわれ、その領域内で最も確率が高いとされた場所をMNI座標で示すと、1回目の実験では[40, -6, 10]、2回目では[40, 0, 10]であった。これらの座標値は過去の報告ときわめて近似しており[8)]、脳アトラスによる解剖学的位置の確証も得られ、共通脳活動領域は第一次味覚野であると考えられた。また、第二次味覚野である眼窩前頭皮質には活動が見られなかった（表１）。図６に主な活動領域を示した。



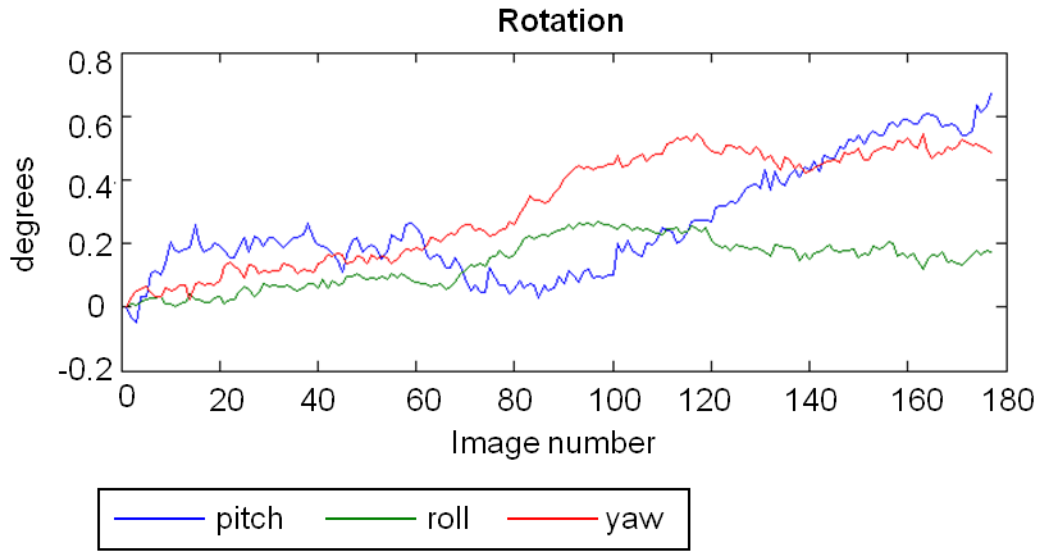


図５　頭部の動き

1セッションを通じた頭部の動きの一例。この被験者の場合、平行移動が0.6 mm以内、回転移動が0.7°以内であった。

表１　共通脳活動領域

	第一次味覚野		第二次味覚野
	島	前頭弁蓋	眼窩前頭皮質
１回目	○	○	―
２回目	○	○	―

(P<0.001 uncorrected)

（○）は活動があったことを示し、（－）は活動がなかったことを示す。

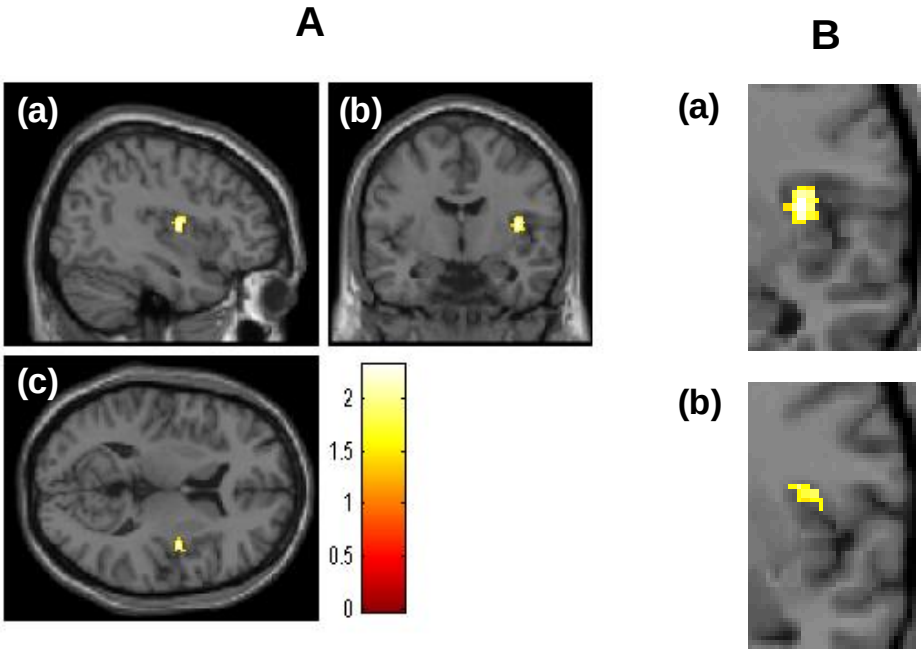


図６　共通脳活動領域

3人の共通脳活動領域をSPMの標準脳（MNIテンプレート）に乗せた図（P＜0.001 uncorrected)。(A)は脳活動領域を三次元で表したものを示す。(a)矢状断面 (b)冠状断面　(c)軸横断面。(B)は冠状断面の活動領域を拡大した像を示す。(a)が島の活動部位、(b)が前頭弁蓋後部に見られた活動部位を表す。

考察

本研究における重要な点は、新しく開発した口腔内装置にある。第一に、この装置では、味溶液を被験者の舌の規格化された領域に与えることができた。また、楕円柱を用いることで、過去に小川らが開発したものよりも[25]味を感じる領域を大きく広げることが可能となり、被験者が甘味をより強く感じることができた。ショ糖溶液の濃度は0.5 mol/lとしたが、この設定は以下の理由による。（1）被験者が口腔内装置を装着して十分に甘味を感じることができる、（2）ショ糖の粘性によりチューブ内の溶液の流れが妨げられない、（3）清涼飲料水などの日常で口にする食品の濃度に近い、の3点である。味を感じる領域が小さいと味が識別しにくいため、溶液の濃度を大きくしたり、比較的味を認識しやすい塩味などの溶液に限らなければならない。したがって今回味を感じる領域を広げたことは、fMRIを用いた味覚の高次機能、例えば、味の記憶、好みといった研究を行う上で大変有用である。さらに、舌を十分に洗い流すことも可能となった。第二に、この口腔内装置はマウスピースを用いることで、湿った口腔内においても装置を下顎に固定することができたため、被験者は自分の口唇でチューブをくわえて支える必要がなくなった。また、溶液が口腔内に漏れ出すこともなく、実験中は“味わう”ことだけに集中できるようになった。第三に、溶液の匂いを生じさせないことで、匂い刺激による第一次味覚野の活動[12),14),15)]を除くことができた。第四に、舌を含めた口腔領域への触刺激を取り除くことができた。第一次味覚野は味覚だけでなく、ヒトの体性感覚によっても活動することが報告されており[17)]、サルの研究では口腔領域の触刺激によって活動することが報告されている[30)]。第五に、被験者は溶液を飲み込む必要がなく、嚥下による頭部の動きを最小限にすることができた。fMRIでは、頭部の動きはアーチ

ファクトの原因となる。SPM5の位置ずれ補正では補いきれない場合もあり、頭部の動き自体をなくすことが最もよいとされている。もし溶液を飲み込まなければならないのであれば、被験者が嚥下している間のデータを取り除くため、そのタイミングを知らなければならない。過去の研究の多くは、被験者に視覚や聴覚による合図を出し、被験者が溶液を飲み込むタイミングを定めていたが、私達のシステムではそのような合図を用いる必要がなくなり、実験デザインは単純化できた。そのため被験者は実験前に訓練を受ける必要がなく、実験中もアイマスクをしてリラックスした状態で横になり、味に集中することができた。したがって、被験者が実験中や実験後に疲労を感じることはなかった。

次に重要な点は、味刺激を常に一定の条件下で与えられるシステムとしたことにある。私達は、口腔外装置により圧力容器内の溶液を口腔内装置へと送った。口腔外装置はMRI室外にあるMRI操作室に置き、パソコン上で独自に組んだプログラムにより自動制御した。fMRIでは、MRI信号のタイムコースと刺激のタイミングを合わせることが重要である[31)]。これまで多く行われたように、実験者がMRI装置の横に立って手動で被験者に刺激を与えるのに対し、自動コンピュータ制御システムでは、刺激とMRIの撮像タイミングを正確に合わせることができた。味溶液や水の流速は0.8 ml/s としたが、それは以下の3つの理由による。（1）楕円柱内に溶液が流入してきた際に、被験者がその触刺激を感じない、（2）被験者が、味溶液と水との切り替わりを感じられる、（3）舌の洗い流しが十分に行われる速度である、の３点である。この口腔外装置により一定の状態で刺激を与えることが可能となり、実験が再現性のあるものとなった。

自動の口腔外装置は過去の実験でも用いられたが[1),12),23),24),32)]、口腔内装置は今回のものとは大きく異なっていた。過去に用いられたものの多くは、チューブから舌上に溶液を押し出すか、スプレー式にして噴出させるものであった。そ

れゆえ被験者は、味を感じると同時に触刺激や匂いも感じてしまい、さらに実験の間中、視覚や聴覚による合図とともに溶液を飲み込まなければならなかった。今回開発した口腔内装置と口腔外装置の組み合わせにより、新しい自動味覚刺激システムを確立することができ、味覚以外の刺激を取り除くと共に被験者の疲労を軽減することができた。

結果として、この装置により全ての被験者は味覚刺激をコンスタントに感じることができ、実験中の頭部の動きは全てにおいて、平行移動が1.0 mm以内、回転移動が1.5°以内であった。また、味以外の刺激を除いた味覚刺激を一定の条件下で舌に与えることが可能となり、私達はヒトの第一次味覚野における純粋な味覚領域を分離することに成功した。得られた画像には再現性があり、3人の共通脳活動領域は2回とも第一次味覚野内の近接した部位にみられ、第二次味覚野にはみられなかった。

以上のことより、今回私達が開発したfMRIのための味覚刺激装置はこれまでに例をみない初めてのシステムであり、この装置は今後、より詳細な味覚野の機能局在を解明するために有用であると考えられた。

小括

fMRI を用いてヒト第一次味覚野における純粋な味覚領域を抽出するための新しい味覚刺激装置を開発した。

3 人の成人被験者を対象にして同じ実験を 6 ヶ月間隔で 2 度行った。全ての被験者は味覚刺激をコンスタントに感じることができ、匂い刺激や触刺激は感じなかった。溶液を飲み込む必要がなかったため、頭部の動きは抑制され、舌を十分洗い流すことが可能だった。被験者は実験中、味に集中する以外何もする必要がなく、疲労を感じることがなかった。さらに、舌の規格化された領域に一定の条件下で溶液を送ることができた。結果として、私達はヒトの第一次味覚野における純粋な味覚領域を分離することに成功した。得られた画像には再現性があり、3 人の共通脳活動領域は 2 回とも第一次味覚野内の近接した部位にみられ、第二次味覚野にはみられなかった。

以上のことより、この装置は、今後、より詳細な味覚野の機能局在を解明するために有用であると考えられた。

第Ⅳ章　　ヒト第一次味覚野における甘味の賦活領域の検索

材料と方法

1. 味覚刺激装置

前章で開発した装置を用いた。

2. 被験者

被験者として、ボランティアの健康な女性 5 名が実験に参加した（年齢：27～44 歳）。いずれも神経疾患や精神疾患の既往はなかった。実験当日の昼食までは通常通り食事をとり、その後夕方に行われる実験までは食事や間食をとらなかった。全ての実験は、九州大学大学院歯学研究院研究倫理委員会の認可のもとに行われた。実験については、あらかじめ被験者に十分な説明をし、同意を得た。

3. 実験デザイン

各被験者に対し 1 回の実験を行った。プロトコールは前章と同様とした。

4. fMRI のデータ取得

前章と同様に行った。

5. データ解析

画像処理・統計値計算・検定は前章と同様に行った。

個人解析においては、脳活動領域を可視化する際にそれぞれの被験者自身の脳解剖画像に重ね合わせた。活動領域の三次元的位置を過去の文献と比較検討し、また個人間の活動部位を比較検討するために、それぞれの脳活動部位を MNI 座標を用いて表した。

共通脳活動領域については、前章と同様に Conjunction analyses による集団解析を行った。さらに、脳活動の左右差を比較するために各領域のクラスターの大きさ（有意に信号変化が認められたボクセルの数）を求めた。

結果

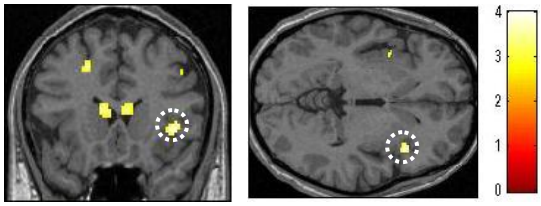
全ての被験者（被験者A、B、C、D、E）が、口腔内装置を装着してショ糖溶液を流すことで味（甘味）を感じることができた。味の程度については、被験者AとEが普通（level 3）、被験者B、C、Dが強く感じる（level 4）であった。いずれの被験者も実験中匂いや触刺激を感じることがなく、味に集中することができた。実験中の頭部の動きは、全ての実験において平行移動が1 mm以内、回転移動が3°以内であった。

甘味に対する各個人の脳活動をそれぞれの被験者自身の脳解剖画像に重ね合わせて、脳アトラスでそれぞれの解剖学的位置を確認すると、その活動領域は、被験者Aで右側の島および左側の島・前頭弁蓋（P＜0.005 uncorrected）、被験者Bでは右側の島（P＜0.005 uncorrected）、被験者Cでは左右の島（P＜0.001 uncorrected）、被験者Dでは右側の島・前島弁蓋（P＜0.001 uncorrected）、そして被験者Eでは左右の島・前頭弁蓋および左側の島（P＜0.005 uncorrected）であった。これらの活動領域をMNI座標で表すと、被験者Aが[38, 18, -2]、[-42, 4, -6]、被験者Bが[40, -6, 16]、被験者Cが[38, -4, 10]、[-36, -6, 12]、被験者Dが[46, 2, 12]、被験者Eが[42, 0, 10]、[-44, 6, 0]、[-42, -4, 14]であった。これらの座標値も過去の報告と近似しており[3),8)]、第一次味覚野であると考えられた。また、第二次味覚野である眼窩前頭皮質には活動が見られなかった（表２）。図７に主な活動領域を示した。

表２　個人の脳活動領域

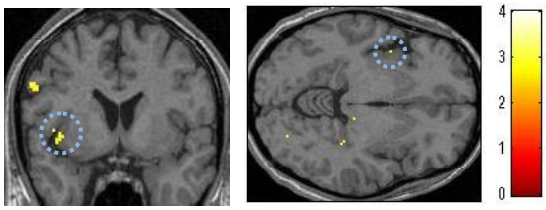
被験者	感じた味の強さ	脳活動部位（右）	脳活動部位（左）	部位	P 値 (uncorrected)
A	3	(38, 18, -2)	(-42, 4, -6)	島 島・前頭弁蓋	P<0.005
B	4	(40, -6, 16)	—	島	P<0.005
C	4	(38, -4, 10)	(-36, -6, 12)	島	P<0.001
D	4	(46, 2, 12)	—	島・前頭弁蓋	P<0.001
E	3	(42, 0, 10)	(-44, 6, 0) (-42, -4, 14)	島・前頭弁蓋 島	P<0.005

個々の被験者の感じた味の強さおよびそれぞれの脳活動領域を示した。座標は、各領域において最も活動した確率が高いとされた部位をMNI座標で表したもの。



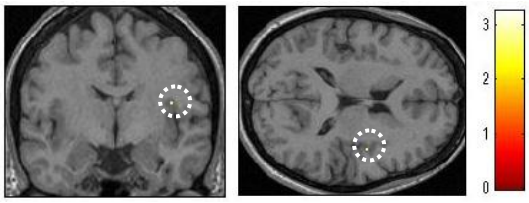
被験者 A

（右） 島　P<0.005



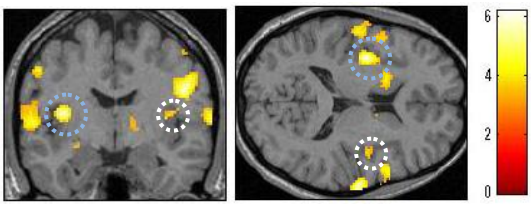
被験者 A

（左） 島・前頭弁蓋　P<0.005



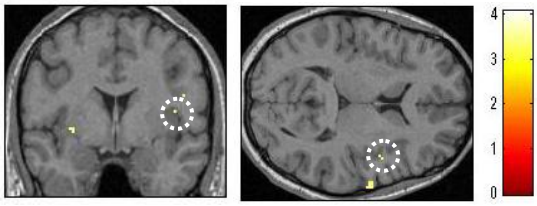
被験者 B

（右） 島　P<0.005



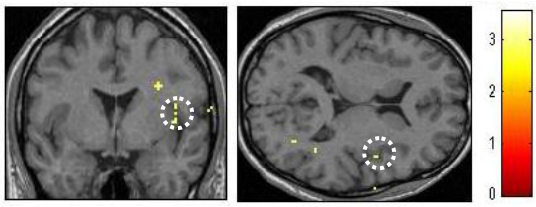
被験者 C

（左右） 島　P<0.001



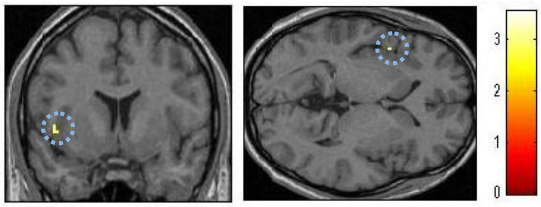
被験者 D

（右） 島・前頭弁蓋　P<0.001



被験者 E

（右）島・前頭弁蓋　P<0.005



被験者 E

（左）島　P<0.005

図７　個人の脳活動領域

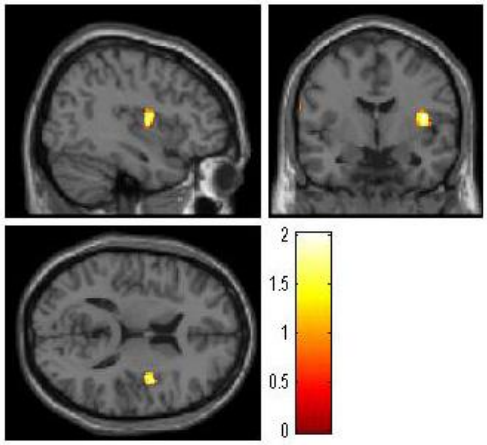
被験者個人の脳活動領域を個々の脳解剖画像に乗せた図を示す。点線で囲んだ領域が、第一次味覚野（島・前頭弁蓋）の活動部位を表す。

5人の共通脳活動領域は、左右の島と前頭弁蓋で認められ（P＜0.001 uncorrected)、各領域内で最も確率の高い場所をMNI座標で示すと、右側の島・前島弁蓋における領域では［40, -4, 14］、左側の島における領域では［-42, 0, 0］、左側の前島弁蓋における領域では［-54, -8, 12］であった。これらの座標値は過去の報告ときわめて近似しており[8)]、脳アトラスによる解剖学的位置の確証も得られ、共通脳活動領域は第一次味覚野であると考えられた。また、第二次味覚野である眼窩前頭皮質には活動が見られなかった。クラスターの大きさはそれぞれ161、1、3であった（表３）。図８に主な活動領域を示した。

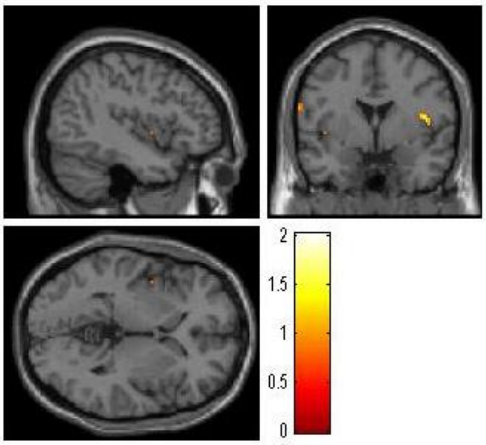
表３　共通脳活動領域

脳活動部位		部位	P 値
（右）	（左）		(uncorrected)
(40, -4, 14)		島・前頭弁蓋	
	(-42, 0, 0)	島	P<0.001
	(-54, -8, 12)	前頭弁蓋	

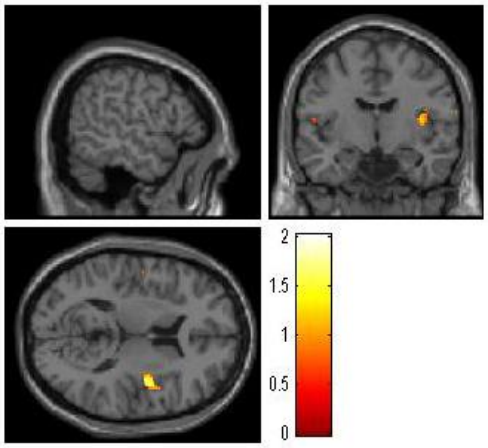
Conjunction analysesを用いて求めた5人の共通脳活動領域（P＜0.001 uncorrected）を示す。座標は、各領域において最も活動した確率が高いとされた部位をMNI座標で表したもの。



（右）島・前頭弁蓋　(40, -4, 14)



（左）島　(-42, 0, 0)



（左）前頭弁蓋　(-54, -8, 12)

図８　共通脳活動領域

5人の共通脳活動領域をSPMの標準脳（MNIテンプレート）に乗せた図（P＜0.001 uncorrected)。

考察

本章では、前章で開発した味覚刺激装置を用いて 5 人の被験者に味覚刺激（0.5 mol/l ショ糖溶液）を与え、個々の脳活動領域および共通脳活動領域を解析した。

被験者が感じた甘味の程度は、普通～強く感じる（level 3～level 4）で、全ての被験者が十分に水と味溶液の区別ができたと考えられた。

個人解析では、全ての被験者において第一次味覚野である島あるいは前頭弁蓋での活動が認められ、第二次味覚野である眼窩前頭皮質での活動は認められなかった。しかしながら、第一次味覚野内の活動領域については、個人間における左右の差や位置的なばらつきがあった。すなわち、被験者 A、C、E は左右両方の第一次味覚野に活動が見られたのに対し、被験者 B、D は右側のみの活動であった。また、座標で確認できるように、領域の三次元的ずれがわずかにあるため、それぞれの活動が島のみの場合と、島・前頭弁蓋に及ぶ場合があった。このことは、Schoenfeld らが報告した 5 基本味のそれぞれに対する第一次味覚野の応答の局在パターンには個人差がある、とした内容を支持する結果であると考えられた [9)]。

5 人の共通脳活動領域は、第一次味覚野である島・前頭弁蓋で認められた。ただしその領域には左右差があり、右側の島・前頭弁蓋におけるクラスターの大きさが 161 であるのに対し、左側の島に位置するクラスターの大きさが 1、前頭弁蓋に位置するクラスターの大きさが 3 であった。Small らは、第一次味覚野では右優位と推察されるとした報告 [10),33)]を行っているが、我々の結果においては被験者数が少なく、今後被験者を増やして検討する課題であると考えられた。

過去の脳機能イメージングによって得られたヒト味覚野の機能局在を解析したデータは、それぞれが用いたモダリティー、実験パラダイム、刺激の与え方、

味刺激の種類・濃度などが異なっていたため、比較分析を行うには問題があった。今回私達が開発したこの新しい味覚刺激装置を用いて、今後被験者数を増やすと共に、条件、パラダイムの異なる実験を行うことで、第一次味覚野における甘味の特徴を明らかにすることができると考えられる。またその他の基本味をはじめ、種類、条件の異なった味覚刺激による脳活動領域を解析することにより、これまでにないより詳細で正確なヒト第一次味覚野の脳機能マップが作製できると考えられた。

小括

第Ⅲ章で開発した味覚刺激装置を用いて被験者5人を対象にfMRI実験を行い、甘味による脳の賦活領域を解析した。個々の被験者の脳活動領域は、全ての被験者において活動が第一次味覚野に認められたが、その領域にはばらつきがあることを確認した。そこで、5人に共通した脳活動領域を解析してみると、第一次味覚野の島・前頭弁蓋における領域が分離検出された。

第Ⅴ章　総括

ヒトの脳活動部位を非侵襲的に測定するfMRIを用いてヒトの第一次味覚野における機能分離を行うため、新しい味覚刺激装置を開発した。3人の成人被験者を対象にして同じ実験を6ヶ月間隔で2度行った。全ての被験者は味覚刺激をコンスタントに感じることができ、匂い刺激や触刺激は感じなかった。溶液を飲み込む必要がなかったため、頭部の動きは抑制され、舌を十分洗い流すことが可能だった。実験中は味に集中する以外何もする必要がなく、被験者は疲労を感じることがなかった。さらに、舌の規格化された領域に一定の条件下で溶液を送ることができた。結果として、私達はヒトの第一次味覚野における純粋な味覚領域を分離することに成功した。得られた画像には再現性があり、3人の共通脳活動領域は2回とも第一次味覚野内の近接した部位にみられ、第二次味覚野にはみられなかった。以上のことより、この装置は、今後、より詳細な味覚野の機能局在を解明するために有用であると考えられた。

次に、開発した装置を用い、被験者 5 人を対象に味覚刺激（0.5 mol/l ショ糖溶液）を与え、各被験者の脳活動領域および、5 人の共通脳活動領域を解析した。その結果、個々の被験者の脳活動領域は、全ての被験者において活動が第一次味覚野に認められたが、その領域にはばらつきがあることを確認した。そこで、5 人に共通した脳活動領域を解析してみると、第一次味覚野の島・前頭弁蓋における領域が分離検出された。

第Ⅵ章　　謝辞

本研究を行うにあたり、全般的なご指導を賜りました九州大学歯学研究院口腔画像情報科学教室　吉浦一紀教授、および本研究のすべての過程で懇切なご指導を頂いた後藤多津子先生に深く感謝いたします。また、共同研究者として多大なる御協力、御助言を頂きました九州大学歯学研究院口腔機能解析分野二ノ宮裕三教授をはじめ、口腔機能解析分野の教室員の方々に厚く感謝申し上げます。実験に際し御尽力くださいました九州大学歯学研究院口腔画像情報科学教室　徳森謙二先生、九州大学病院放射線科　吉浦敬先生、九州大学病院放射線部　小林幸次診療放射線技師に厚く御礼申し上げます。解析において様々な御指導、御助言を頂いた生理学研究所大脳皮質研究系心理生理学研究部門田邊宏樹先生に深く御礼申し上げます。最後に、様々な御協力と御支援を頂きました九州大学歯学研究院口腔画像情報科学教室の皆様、九州大学病院口腔画像診断科のスタッフの皆様に心から感謝申し上げます。

第Ⅶ章　　参考文献

1) Frank GK, Kaye WH, Carter CS, Brooks S, May C, Fissell K, Stenger VA. The evaluation of brain activity in response to taste stimuli-a pilot study and method for central taste activation as assessed by event-related fMRI. J Neurosci Meth 2003;131:99-105.

2) Guest S, Grabenhorst F, Essick G, Chen Y, Young M, McGlone F, de Araujo I, Rolls ET. Human cortical representation of oral temperature. Physiol Behav 2007;92:975-84.

3) Kobayashi M, Takeda M, Hattori N, Fukunaga M, Sasabe T, Inoue N, Nagai Y, Sawada T, Sadato N, Watanabe Y. Functional imaging of gustatory perception and imagery: "top-down" processing of gustatory signals. Neuroimage 2004;23:1271-82.

4) Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. Cereb Cortex 2003;13:1064-71.

5) Nitschke JB, Dixon GE, Sarinopoulos I, Short SJ, Cohen JD, Smith EE, Kosslyn SM, Rose RM, Davidson RJ. Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. Nat Neurosci 2006;9:435-42.

6) O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representation of pleasant

and aversive taste in the human brain. J Neurophysiol 2001;85:1315-21.

7) O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. Neuron 2002;33:815-26.

8) Ogawa H, Wakita M, Hasegawa K, Kobayakawa T, Sakai N, Hirai T, Yamashita Y, Saito S. Functional MRI detection of activation in the primary gustatory cortices in humans. Chem Senses 2005;30:583-92.

9) Schoenfeld MA, Neuer G, Tempelmann C, Schüßler K, Noesselt T, Hopf JM, Heinze HJ. Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. Neuroscience 2004;127:347-53.

10) Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. Neuroreport 1999;10:7-14.

11) Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. Neuron 2003;39:701-11.

12) Small DM, Voss J, Mak YE, Simmons KB, Parrish T, Gitelman D. Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. J Neurophysiol 2004;92:1892-903.

13) Smits M, Peeters RR, van Hecke P, Sunaert S. A 3 T event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of primary and secondary gustatory cortex localization using natural tastants. Neuroradiology 2007;49:61-71.

14) Cerf-Ducastel B, Murphy C. fMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions. Chem Senses 2001a;26:625-37.

15) Österbauer RA, Wilson JL, Calvert GA, Jezzard P. Physical and physiological consequences of passive intra-oral shimming. Neuroimage 2006;29:245-53.

16) De Araujo IE, Rolls ET. Representation in the human brain of food texture and oral fat. J Neurosci 2004;24:3086-93.

17) Cerf-Ducastel B, Van de Moortele PF, MacLeod P, Le Bihan D, Faurion A. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. Chem Senses 2001b;26:371-83.

18) Pritchard TC. The primate gustatory system. In Getchell TV et al., editors. Smell and Taste in Health and Disease. Ravin Press: New York, 1991;109-125.

19) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990b; 87: 9868-72.

20) Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83: 1140-4.

21) De Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, Hobden P. Representation of umami taste in the human brain. J Neurophysiol 2003a;90:313-9.

22) De Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, McGlone F. Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. J Neurophysiol 2003b;90:1865-76.

23) Haase L, Cerf-Ducastel B, Buracas G, Murphy C. On-line psychophysical data acquisition and event-related fMRI protocol optimized for the investigation of brain activation in response to gustatory stimuli. J Neurosci Meth 2007;159:98-107.

24) Marciani L, Pfeiffer JC, Hort J, Head K, Bush D, Taylor AJ, Spiller RC, Francis S, Gowland PA. Improved methods for fMRI studies of combined taste and aroma stimuli. J Neurosci Meth 2006;158:186-94.

25) Kobayakawa T, Endo H, Saito S, Ayabe-Kanamura S, Kikuchi Y, Yamaguchi Y, Ogawa H, Takeda T. Trial measurements of gustatory-evoked magnetic fields. Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl 1996;47:133-41.

26) Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in

humans. Chem Senses 1999; 24:201-9.

27) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. How many subjects constitute a study? Neuroimage 1999a;10:1-5.

28) Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Büchel C, Worsley KJ. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. Neuroimage 1999b;10:385-96.

29) Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. Atlas of the HUMAN BRAIN, second ed. Elsevier: Amsterdam, 2004.

30) Scott TR, Plata-Salamán CR. Taste in the monkey cortex. Physiol Behav 1999;67:489-511.

31) Van de Moortele PF, Cerf B, Lobel E, Paradis AL, Faurion A, Le Bihan D. Latencies in fMRI time-series: effect of slice acquisition order and perception. NMR Biomed 1997;10:230-6.

32) Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K, Bailer UF, Fischer L, Kaye WH. Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. Neuropsychopharmacology 2008;33:513-23.

33) Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC. Flavor processing: more than the sum of its parts. Neuroreport 1997b;8:3913-3917.