

島皮質における口腔感覚情報の統合的理解 ーエビデンスに基づいた治療法の開発に向けてー

小 林 真 之

日本大学歯学部薬理学講座

日本大学歯学部総合歯学研究所顎口腔機能研究部門

要旨：島皮質には顎顔面口腔領域および内臓における多様な感覚情報が収束する。その部位局在性および当該領域の局所回路の特性は、各種感覚情報を高次脳で統合するメカニズムを考える上で極めて重要であるにもかかわらず不明な点が多い。近年の形態学的、生理学的研究の蓄積によって、島皮質では極めて近接した領域で口腔顔面領域の味覚、痛覚、歯根膜感覚など複数の感覚情報が処理されていると同時に、周辺皮質と密な神経線維連絡があり機能的に連携していることが明らかになってきた。また、島皮質およびその周辺で生じる興奮伝播は、可塑性に富むことが示されている。このように島皮質では、他の大脳皮質感覚野とは異なる独自の神経メカニズムで感覚情報を処理していると考えられる。したがって島皮質における神経回路の改変は、口腔機能に関連する様々な病態、例えば異所性疼痛や感覚モダリティーの異常などを惹き起こす可能性がある。今後、病態モデル動物を解析してその神経機構を明らかにすることで、エビデンスに基づいた新たな難治性口腔機能疾患の治療法を呈示することが期待される。

キーワード：島皮質、体性感覚野、神経可塑性、矯正、口腔感覚

はじめに

島皮質は、大脳皮質の側頭葉と前頭葉の境界に位置しており、吻尾側方向に長く嗅溝に平行して存在し、一次および二次体性感覚野の腹側に位置している^{1,2)}。細胞構築学的には、腹側から、無顆粒島皮質、不全顆粒島皮質、顆粒島皮質の3領域に分類されている。口腔領域に関連する島皮質は、中大脳動脈付近の領域に位置している^{1,3,4)}。いわゆる大脳皮質味覚野と呼ばれているのは、中大脳動脈前後の不全顆粒皮質と顆粒皮質に相当する^{3,5)}。また、迷走神経を介した内臓感覚情報も顆粒島皮質に入力していると報告されている⁶⁾。これらの感覚入力に加えて、島皮質は扁桃体や外側視床下部などの大脳辺縁系から豊富な投射を受けており、これらの感覚情報を情動に関する情報と統合していると考えられてきた¹⁾。

我々は、島皮質が行っている口腔機能に関する情報処理について焦点を当てて研究を進め、島皮質の特性を明らかにしてきた。本稿では、我々が行ってきた島皮質に関連する研究のうち、特に光学計測法を用いた *in vivo* 研究についてその一端を紹介する。

島皮質に入力する感覚情報の多様性

古くから、島皮質が味覚刺激に応答することが報告されてきた。さらに、いわゆる chemotopy と呼ばれる味覚刺激に応答するニューロンが味の種類によって分かれ

て存在することを山本らが示唆している^{7,8)}。最近になって苦味と甘味に応答するニューロン群が中大脳動脈の吻側と尾側に分かれて存在することが示されている⁹⁾。安井らは、味覚に加えて顆粒島皮質に存在するニューロンが迷走神経を介して伝達される内臓感覚情報を受けることを明らかにしている⁶⁾。

これらの感覚情報に加えて、門歯の歯髄への電気刺激に応答するニューロンが島皮質背側部で中大脳動脈の尾側に相当する領域に存在することが明らかになっている¹⁰⁾。我々は、島皮質味覚野の尾側には歯髄^{4,10)}や歯根膜¹¹⁻¹³⁾への電気刺激に応答する領域があり、細胞構築学的には不全顆粒島皮質、顆粒島皮質、そして背側の二次体性感覚野と連続していることを膜電位感受性色素を用いた光学計測法によって明らかにした^{4,10)}。

一方、歯の牽引による機械刺激では、一次体性感覚野に大きな光学信号が発生し、島皮質では電気刺激と比較して小さい信号強度しか検出されなかった^{13,14)}。また固有感覚に分類される閉口筋内に存在する筋紡錘からの筋長に関する情報も島皮質に投射することが明らかになった¹⁵⁾。

このように島皮質には、複数の感覚が極めて近接した領域に入力しており、その点において他の一次感覚皮質と大きく異なっていることが明らかになっている。

(受付：平成 30 年 10 月 10 日)

〒 101-8310 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

島皮質と隣接する体性感覚野間の神経結合

膜電位感受性色素を用いた光学計測は、大脳皮質における神経結合を巨視的に明らかにするのに適した手法である。まず、実際の膜電位と光学信号との時間差が小さく時間解像度が高い¹⁶⁾。例えば内在性蛍光やフラビン蛍光の応答速度は数秒オーダーである一方、膜電位感受性色素はミリ秒オーダーである。また、閾膜電位下の電位変化に鋭敏である¹⁶⁾。一方デメリットとして活動電位に代表される極めて急激で大きな膜電位変化には追従しないことが挙げられる¹⁶⁾。活動電位の計測には、時間分解能に劣るものの Ca^{2+} イメージングの方が発生数などを正確に反映していると考えられる。

以上のような理由から、我々は膜電位感受性色素を用いた光学計測による島皮質の機能解析を開始した。まず、島皮質における興奮伝播の時空間的特性を調べるため、島皮質の様々な領域を電気刺激したところ、無顆粒島皮質や不全顆粒島皮質において吻尾側方向へ扁平な形で興奮が伝播していくことを明らかにした¹⁷⁾。このような興奮伝播パターンは体性感覚野では認められず島皮質に特異的な神経回路が存在することを示唆している。

実際、全脳動物を用いた *in vivo* patch-clamp 法にてラット島皮質Ⅱ/Ⅲ層錐体細胞の単一ニューロン染色を行ったところ、細胞体は $300\text{--}700\ \mu\text{m}$ 展開する尖頭樹状突起と $100\text{--}300\ \mu\text{m}$ 展開する基底樹状突起を有する一方、軸索投射は、腹背側方向に $1\text{--}2\ \text{mm}$ 、吻尾側方向には $1\text{--}4\ \text{mm}$ まで伸長しており、遠位の投射先は一次体性感覚野と考えられた¹⁸⁾。

次に、島皮質での興奮伝播が長期増強を起こしうるか、そして長期増強を起こす場合、発生部位に特異性があるか否かを調べた¹⁹⁾。電気刺激によって誘発される興奮伝播の振幅は、島皮質の口腔領域をテタヌス刺激することによって増大し、その効果は60分以上にわたって持続

した。また、興奮伝播の範囲は、同心円状に拡大するのではなく、主として吻側へ向かって拡大する空間的模式を示した。このような島皮質味覚野における興奮伝播の長期増強の空間特性は、例えば味覚情報を処理する際に、眼窩前頭皮質を含む高次情報を処理していると考えられる脳領域へ効率的に情報を送る機構を担っている可能性がある。

島皮質は、対側の島皮質とも密な相互投射があり、興味深いことに対側島皮質の電気刺激で生じる興奮伝播は興奮に続いて GABAB 受容体を介した抑制が生じることが明らかになっている²⁰⁾。

矯正力負荷モデル動物における島皮質での興奮伝播の可塑的变化

矯正歯科治療では、歯と歯をワイヤーで結紮して移動させるという医科歯科問わず他科ではほとんど行われないう特殊な手法が用いられる。神経可塑性の研究において、末梢に存在する感覚器に対する入力を同期させたり攪乱したりすることによって大脳皮質感覚野の構造や応答性が大きく変化することが多数報告されている。一方、矯正力の負荷による大脳皮質への影響についてはほとんど不明であった。

我々は、上下顎切歯・臼歯歯根膜に対する侵害刺激は島皮質で処理され、一次体性感覚野と同様に体部位局在性を有することを明らかにした(図1)。そこで島皮質における体部位局在性が矯正力という末梢感覚受容器への入力攪乱によって影響を受けるか否か、上顎門歯と臼歯に矯正力を負荷し光学計測法によって明らかにした^{11,12)}。

歯根膜への電気刺激に対する島皮質の応答は、矯正力の負荷によって1日後から増大し、1週間後にはほぼ正常に戻ることが明らかになった^{11,12)}。この島皮質における応答性の変化は、歯根膜における炎症性細胞の動態と

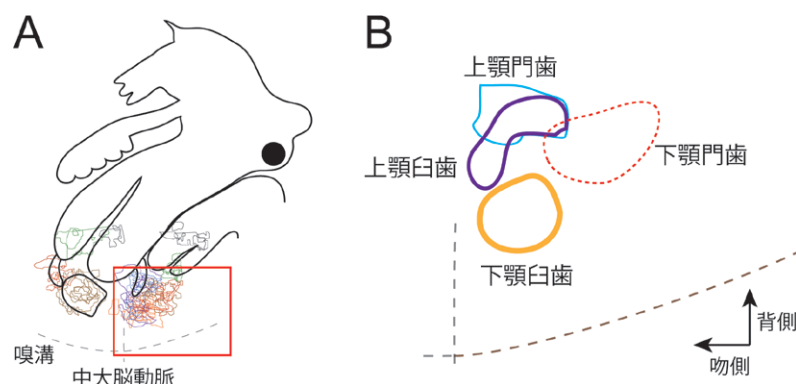


図1 歯根膜への電気刺激に応答する島皮質における体部位局在大脳皮質表面から見た体性感覚野および島皮質。A：口腔顔面領域を電気刺激して得られた興奮伝播の外形線を重ねて描いたもの。緑、オトガイ；黒、口髭部；茶、舌；赤、下顎門歯；黄、下顎臼歯；青、上顎門歯；紫、上顎臼歯。B：島皮質における拡大図。

並行して生じることも明らかになった¹²⁾。このような島皮質の矯正力による応答性の増大は、歯根膜への機械刺激によっても生じる^{13,14)}。

一方、一次体性感覚野では、門歯と臼歯の結紮による矯正力負荷によって門歯に回答する領域が、臼歯のそれへ移動することが明らかとなった¹³⁾。この体部位局在性の変化は矯正力負荷1週間後も持続したが、矯正装置を外した翌日にはほぼ元の回答部位に戻った。

これらの結果は、歯根膜への持続的な機械刺激によって島皮質における局所神経回路が可塑的に変化することを示している。さらに、その応答性の変化は永続的なものではなく、矯正力の負荷を中止すると速やかに元に戻ることを示唆している。したがって、矯正治療によって大脳皮質の応答性に一時的変化は生じるものの、永続的な感覚異常を生じる可能性は少ないと考えられる。

島皮質における興奮伝播の修飾メカニズム

大脳皮質において興奮伝播を抑制する最も重要な神経伝達物質は γ -アミノ酪酸(GABA)であり、イオンチャネル型受容体であるGABA_A受容体が主な抑制性シナプス伝達を担っている²¹⁻²⁵⁾。一方GABA_B受容体は、自己受容体としてGABAの放出を調節していることが明らかになっている²⁶⁾。

GABA_B受容体アゴニストは、電気刺激によって誘発される興奮伝播の拡がりを抑制し、単回刺激に対する反応性を減弱させたが、連続刺激に対する反応性を増強した²⁷⁾。一方GABA_B受容体のアンタゴニストでは、単回刺激に対する反応性は変化せず、連続刺激に対する反応性が減弱し、その減衰時間は延長した。したがって、GABA_B受容体は弱い興奮を抑制し、強い興奮をさらに増強し、かつ伝播の範囲を限局させる制御を行うことで、S/N比を向上させる可能性が示唆された。

また、島皮質における痛覚情報処理機構にオピオイド受容体が関与するか検証するために、各種オピオイド受容体サブタイプのアゴニストを投与した²⁸⁾ところ、 μ オピオイド受容体アゴニストの投与によって、島皮質での歯髄刺激に対する応答は抑制される一方、 δ 受容体アゴニストの効果は逆に増大させる効果が認められた。 κ 受容体アゴニストの効果はほとんど認められなかった。したがって、島皮質では μ および δ 受容体を介して痛覚情報処理を修飾している可能性が高いと考えられる。

結 語

島皮質は口腔顔面領野における感覚情報を統合する重要な領野であり、他の皮質感覚野にはない特殊な形態学的、生理学的特徴を有している。今後、歯科領域に関連する様々な疾患や治療によって生じる島皮質の変化について詳細に検討することで、エビデンスに基づいた歯科

医療の確立に貢献していきたい。

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Allen GV, Saper CB, Hurley KM, Cechetto DF (1991) Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 311, 1-16.
- 2) Kobayashi M (2011) Macroscopic connection of rat insular cortex: anatomical bases underlying its physiological functions. *Int Rev Neurobiol* 97, 285-303.
- 3) Yamamoto T (1984) Taste responses of cortical neurons. *Prog Neurobiol* 23, 273-315.
- 4) Nakamura H, Kato R, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Spatiotemporal profiles of dental pulp nociception in rat cerebral cortex: An optical imaging study. *J Comp Neurol* 523, 1162-1174.
- 5) Yamamoto T, Yuyama N, Kato T, Kawamura Y (1984) Gustatory responses of cortical neurons in rats. I. Response characteristics. *J Neurophysiol* 51, 616-635.
- 6) Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF (1991) Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 303, 355-374.
- 7) Yamamoto T, Matsuo R, Kiyomitsu Y, Kitamura R (1988) Sensory inputs from the oral region to the cerebral cortex in behaving rats: an analysis of unit responses in cortical somatosensory and taste areas during ingestive behavior. *J Neurophysiol* 60, 1303-1321.
- 8) Accolla R, Bathellier B, Petersen CC, Carleton A (2007) Differential spatial representation of taste modalities in the rat gustatory cortex. *J Neurosci* 27, 1396-1404.
- 9) Chen X, Gabitto M, Peng Y, Ryba NJ, Zuker CS (2011) A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. *Science* 333, 1262-1266.
- 10) Nakamura H, Shirakawa T, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Distinct excitation to pulpal stimuli between somatosensory and insular cortices. *J Dent Res* 95, 180-187.
- 11) Horinuki E, Shinoda M, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Orthodontic force facilitates cortical responses to periodontal stimulation. *J Dent Res* 94, 1158-1166.
- 12) Horinuki E, Yamamoto K, Shimizu N, Koshikawa N, Kobayashi M (2016) Sequential changes in cortical excitation during orthodontic treatment. *J Dent Res* 95, 897-905.
- 13) Kaneko M, Fujita S, Shimizu N, Motoyoshi M, Kobayashi M (2018) Experimental tooth movement temporally changes neural excitation and topographical map in rat somatosensory cortex. *Brain Res* 1698, 62-69.
- 14) Kaneko M, Horinuki E, Shimizu N, Kobayashi M (2017) Physiological profiles of cortical responses to mechanical stimulation of the tooth in the rat: An optical imaging study. *Neuroscience* 358, 170-180.
- 15) Fujita S, Kaneko M, Nakamura H, Kobayashi M (2017) Spatiotemporal profiles of proprioception processed by the masseter muscle spindles in rat cerebral cortex: An

- optical imaging study. *Front Neural Circuits* 11, 4.
- 16) Berger T, Borgdorff A, Crochet S, Neubauer FB, Lefort S, Fauvet B, Ferezou I, Carleton A, Luscher HR, Petersen CC (2007) Combined voltage and calcium epifluorescence imaging *in vitro* and *in vivo* reveals subthreshold and suprathreshold dynamics of mouse barrel cortex. *J Neurophysiol* 97, 3751-3762.
 - 17) Fujita S, Adachi K, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Spatiotemporal dynamics of excitation in rat insular cortex: intrinsic corticocortical circuit regulates caudal-rostral excitatory propagation from the insular to frontal cortex. *Neuroscience* 165, 278-292.
 - 18) Adachi K, Fujita S, Yoshida A, Sakagami H, Koshikawa N, Kobayashi M (2013) Anatomical and electrophysiological mechanisms for asymmetrical excitatory propagation in the rat insular cortex: *in vivo* optical imaging and whole-cell patch-clamp studies. *J Comp Neurol* 521, 1598-1613.
 - 19) Mizoguchi N, Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2011) Spatiotemporal dynamics of long-term potentiation in rat insular cortex revealed by optical imaging. *Neurobiol Learn Mem* 96, 468-478.
 - 20) Fujita S, Kitayama T, Mizoguchi N, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2012) Spatiotemporal profiles of transcallosal connections in rat insular cortex revealed by *in vivo* optical imaging. *Neuroscience* 206, 201-211.
 - 21) Koyanagi Y, Yamamoto K, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Presynaptic interneuron subtype- and age-dependent modulation of GABAergic synaptic transmission by beta-adrenoceptors in rat insular cortex. *J Neurophysiol* 103, 2876-2888.
 - 22) Yamamoto K, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2010) Postsynaptic cell type-dependent cholinergic regulation of GABAergic synaptic transmission in rat insular cortex. *J Neurophysiol* 104, 1933-1945.
 - 23) Koyanagi Y, Oi Y, Yamamoto K, Koshikawa N, Kobayashi M (2014) Fast-spiking cell to pyramidal cell connections are the most sensitive to propofol-induced facilitation of GABAergic currents in rat insular cortex. *Anesthesiology* 121, 68-78.
 - 24) Yamamoto K, Takei H, Koyanagi Y, Koshikawa N, Kobayashi M (2015) Presynaptic cell type-dependent regulation of GABAergic synaptic transmission by nitric oxide in rat insular cortex. *Neuroscience* 284, 65-77.
 - 25) Yamamoto K, Kobayashi M (2018) Opposite roles in short-term plasticity for N-type and P/Q-type voltage-dependent calcium channels in GABAergic neuronal connections in the rat cerebral cortex. *J Neurosci* in press.
 - 26) Kobayashi M, Takei H, Yamamoto K, Hatanaka H, Koshikawa N (2012) Kinetics of GABAB autoreceptor-mediated suppression of GABA release in rat insular cortex. *J Neurophysiol* 107, 1431-1442.
 - 27) Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M (2011) GABAB receptors accentuate neural excitation contrast in rat insular cortex. *Neuroscience* 199, 259-271.
 - 28) Yokota E, Koyanagi Y, Nakamura H, Horinuki E, Oi Y, Kobayashi M (2016) Opposite effects of mu and delta opioid receptor agonists on excitatory propagation induced in rat somatosensory and insular cortices by dental pulp stimulation. *Neurosci Lett* 628, 52-58.