



Title	カプサイシンの辛い味の認知とそれに伴う自律神経応答に関する脳神経機構
Author(s)	川上, 晋平
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/59500
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士論文

カプサイシンの辛い味の認知とそれに伴う自律神経
応答に関与する脳神経機構

大阪大学大学院歯学研究科

高次脳口腔機能学講座 口腔生理学教室

川上 晋平

目次

1. 要旨	3
2. 緒言	5
3. 方法	8
4. 結果	15
5. 考察	20
6. 結論	28
7. 謝辞	29
8. 参考文献	30
9. 図表	39

主論文目録

本博士論文は、提出者が筆頭著者である下記英文論文の全文に代えてその内容を和文の単独著者論文として作成したものである。

Kawakami, S., Sato, H., Sasaki, A. T., Tanabe, H. C., Yoshida, Y., Saito, M., Toyoda, H., Sadato, N., and Kang, Y. (2016). The Brain Mechanisms Underlying the Perception of Pungent Taste of Capsaicin and the Subsequent Autonomic Responses. *Front. Hum. Neurosci.* 9:720. doi: 10.3389/fnhum.2015.00720

1. 要旨

機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging : fMRI）を用いたヒト被験者での先行研究において、カプサイシンを味わい経口摂取すると、一次味覚野として知られている中/後部島短回（middle and posterior short gyri : M/PSG）において有意な脳活動が引き起こされることが報告されており、カプサイシンは辛味として認知されることが示唆される。カプサイシンを含む辛味を呈する食品を摂取すると、顔面からの発汗や唾液分泌の亢進、循環器系の活動促進などの様々な自律神経応答が生じるが、これらは、舌や消化器粘膜に分布する痛覚神経がカプサイシンにより活性化された結果、交感神経系が活性化される内臓－内臓反射によって引き起こされることが考えられている。しかしながら、味覚野である M/PSG と内臓自律神経関連領域である前部島短回（anterior short gyrus : ASG）間での高次感覚運動統合が関与する可能性もある。そこで、M/PSG と ASG 間の機能協関の可能性を明らかにするため、被験者ごとに適合するように作製された味溶液投与装置を用いて、カプサイシンが M/PSG のみならず ASG においても神経活動の増加を引き起こすかどうかを fMRI により調べた。

20 名の被験者が本研究に参加し、カプサイシン溶液、NaCl 溶液および人工唾液（artificial saliva : AS）の 3 種類の味物質溶液が投与された。グループ解析による脳活動部位の検証を行ったところ、カプサイシン投与時に、両側の ASG および両側の M/PSG において有意な脳活動が見られた。カプサイシン投与に応答する blood oxygenation level dependent contrast（BOLD）信号の脳活動強度は、両側ともに M/PSG よりも ASG のほうが有意に高い値を示した。また、カプサイシン投与により、指尖皮膚温の有意な上昇が認められた。この指尖皮膚温変化量と、[Capsaicin－AS] および [Capsaicin－NaCl] の算出方法で得られた ASG および M/PSG での脳活動強度との間には有意な相関が見られなかったが、[2 ×

Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法で得られた両側の ASG における脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間に有意な正の相関が認められた。同様の算出方法で得られた視床下部背内側核での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間にも有意な正の相関が認められた。さらに、右側 M/PSG と右側 ASG の脳活動強度との間にも有意な正の相関が認められた。これらの結果は、カプサイシン投与により M/PSG のみでなく ASG においても有意な神経活動の増加が生じることを示しており、辛味を呈する食品摂取により引き起こされる指尖皮膚温上昇などの自律神経活動は、この 2 つの皮質領野間での機能協関により引き起こされる可能性が示唆された。

2. 緒言

カプサイシンは、トウガラシなどに含まれる辛味成分であり、香辛料、防腐剤や医薬品として古くから利用されている (Suzuki and Iwai, 1984)。カプサイシンを含んだ辛味を呈する食物を摂取すると、顔面からの発汗 (Lee, 1954)、唾液分泌の亢進 (Dunér-Engström et al., 1986)、血圧や心拍数、深部体温および皮膚表面温の上昇 (Hachiya et al., 2007) といった、様々な自律神経応答が一過性に引き起こされる。これらの自律神経応答は、内臓－内臓反射によって引き起こされると考えられている (Ganong, 2003)。この反射の神経解剖学的基盤は確立されていないが、一般的に、舌や消化器粘膜に分布する痛覚神経がカプサイシンにより活性化され、その結果、交感神経系が活性化される内臓－内臓反射により心血管系の活動が引き起こされると考えられている。ラットを用いた実験では、カプサイシンは交感神経を活性化することでアドレナリン分泌を促進させると報告されている (Hachiya et al., 2007)。しかしながら、こうした報告は、高次中枢領域での機能協関の関与の可能性を必ずしも排除するものではない。

カプサイシンは一次求心性ニューロンに発現している transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) 受容体を活性化する (Holzer, 1991) ことから、カプサイシンにより引き起こされる自律神経反射は、TRPV1 受容体を発現している口腔内粘膜や味蕾を支配する侵害受容線維の求心性インパルス活動によって引き起こされると考えられている (Ishida et al., 2002; Kido et al., 2003; Sasaki et al., 2013)。ラット島皮質において、吻側部の異顆粒性領域は、一次味覚野として味覚認知に関与すると報告されており (Yamamoto, 1987; Accolla et al., 2007)、一方、尾側部の顆粒性領域は、一次自律機能関連領域として内臓感覚－運動機能の制御に関与すると報告されている (Ruggiero et al., 1987; Cechetto and Saper, 1990; Yasui et al., 1991)。近年、我々は、ラット脳薄切標本にカプサイシンを灌流投与

し、島皮質の TRPV1 受容体を活性化させると、島皮質の味覚野および自律機能関連領域に約 4 Hz のシータリズムで同期化するネットワークオシレーションが生じることを膜電位測光法を用いて明らかにした (Saito et al., 2012)。従って、辛味成分の摂取により生じる自律神経応答は、内臓－内臓反射のみではなく、TRPV1 受容体が活性化されることにより生じる、高次中枢での神経活動の同期化によって引き起こされる可能性も考えられる。

免疫組織化学的研究から、TRPV1 受容体を発現する神経線維はヒトの舌の上皮細胞 (Marincsák et al., 2009) や、主に有郭乳頭の味蕾に局在すると報告されている (Tachibana and Chiba, 2006)。ヒト被験者での機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いた先行研究では、44 μ M のカプサイシン摂取により、一次味覚野である島皮質の中/後部島短回 (middle and posterior short gyri: M/PSG) において脳活動が引き起こされると報告されており (Rudenga et al., 2010)、カプサイシンは辛味を呈する味として認知され则认为られる。一方、島皮質の前部島短回 (anterior short gyrus: ASG) は、自律機能に関与する感覚－運動機能の統合に中心的な役割を担っている脳領域であることが最近の fMRI 研究により明らかになっている (Craig, 2002; Beissner et al., 2013; Cechetto, 2014)。このように、ヒト島皮質の味覚野と自律機能関連領域は、ラットの場合と同様に解剖学的に近接しており、M/PSG 領域と ASG 領域の脳神経活動との間に同期化が引き起こされる可能性が考えられる。しかしながら、カプサイシン摂取により M/PSG のみでなく ASG においても脳活動が見られるかどうか、また、ASG での脳活動が、ヒトの自律神経応答に関与するのかどうかについては明らかにされていない。本研究では、65 μ M カプサイシン摂取により、M/PSG と同様に ASG でも脳活動が見られること、また、両側 M/PSG の脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間には相関が見られなかったが、両側 ASG の脳活

動強度と指尖皮膚温変化量との間には有意な正の相関が見られることを明らかにした。

3. 方法

3-1 被験者

本実験には、過去に神経筋疾患や脳に損傷を受けた既往歴のない健常成人男女 20 名（男性 16 名、女性 4 名、年齢 20–36 歳）が参加した。被験者には予め、実験内容について十分に説明し、事前に同意書への署名を得た上で実験を実施した。本研究を開始するにあたり、実験プロトコルは、自然科学研究機構生理学研究所および大阪大学大学院歯学研究科において、それぞれの倫理委員会の承認を受けている。

3-2 味覚刺激溶液

本実験では、味覚刺激溶液（味溶液）として脱イオン水に溶かした 65 μM カプサイシン溶液、0.75 M NaCl 溶液および人工唾液（artificial saliva : AS）を用いた。カプサイシン溶液の濃度は、心理生理学的な検討による先行研究での濃度（Rudenga et al., 2010）と同程度に強い辛味を感じ、その後、一定時間内で洗い流すことができる濃度に設定した。また、今回使用した NaCl 溶液の濃度は、塩味を呈する溶液として一般的に用いられる濃度であり（Spetter et al., 2010; Mascioli et al., 2015）、1 M NaCl までの濃度では嫌悪感を示さないことが報告されている（Mascioli et al., 2015）。0.75 M NaCl 溶液を 0.3 mL 投与する本研究の実験条件においても、嫌悪感覚を訴える被験者はいなかった。AS は、唾液中のイオン組成を模倣した 12.5 mM KCl および 1.25 mM NaHCO₃ を含む溶液を用いた（O'Doherty et al., 2001）。また、味溶液の温度が島皮質における脳活動に影響を与える可能性が報告されており（Craig et al., 2000）、味溶液の温度による影響を排除するために、全ての溶液は室温（22–24 °C）にて被験者へ投与した。

3-3 味溶液投与装置

味溶液を口腔内へ適切に投与するため、被験者ごとに味溶液投与装置を作製した。まず、被験者ごとに作製した下顎マウスガードの両側中切歯切縁部分に、3本のポリエチレン製チューブを歯科用レジンにて固定し、舌の後方1/3の領域にチューブの先端を設置した。チューブの他端は、MRI撮像室外高所に留置した3本の味溶液入りボトルに接続し、味溶液の投与速度を0.1 mL/sに設定した。各味溶液の投与時間は、MRI撮像室外にある各味溶液の灌流チューブを挟み込んだ電磁弁の開閉をパーソナルコンピュータによりそれぞれ独立に制御することで調節した(図1A)。被験者の舌後方1/3の部分に味溶液を投与した論理的根拠は以下の3点である：(1) TRPV1受容体を発現する味細胞は主に舌後方1/3に位置する有郭乳頭に発現していること(Tachibana and Chiba, 2006)、(2) カプサイシン投与による味および熱い痛みの複合感覚は、カプサイシンの濃度に関わらず舌前方部よりも舌後方部において強く感じられること(Rentmeister-Bryant and Green, 1997; Green and Schullery, 2003)、(3) ラットを用いた実験において、カプサイシン溶液を舌前方部に与えた場合、孤束核の味覚情報に応答する神経細胞に顕著な神経応答が観察されていないこと(Simons et al., 2003)。

3-4 実験デザイン

本実験では、NaClセッション、ASセッションおよびカプサイシンセッション(Capセッション)を順に連続して実施した。一つのNaClブロックは、3秒間のNaCl投与(NaClイベント)およびその20秒後の3秒間のAS投与(ASイベント)から構成され(図1Ba)、このNaClブロックを20秒間隔で6回繰り返すことで1回のNaClセッションとした。一つのASブロックは、3秒間のASイベントを20秒間隔で2回行う構成とし(図1Bb)、ASブロックを20秒

間隔で 6 回繰り返すことで 1 回の AS セッションとした。カプサイシンブロック (Cap ブロック) は、3 秒間のカプサイシン溶液投与 (Cap イベント) 後に、5 回の AS イベントを 20 秒間隔で実施する構成とし、これを 20 秒間隔で 2 回繰り返した (図 1Bc)。被験者の集中力を維持するために、1 回の MRI 撮像時間の上限を約 5 分とし、1 対の Cap ブロックを約 10 分間隔で 3 回繰り返すことで 1 回の Cap セッションとした。NaCl セッションおよび Cap セッションにおける AS の投与は、味溶液の洗浄のために行った。十分な施行回数を確保するため、各被験者は午前中にそれぞれ 1 回ずつの NaCl セッション、AS セッション、Cap セッションを実施し、同日の午後に同じ試行を行った。合計で NaCl イベント、AS イベントおよび Cap イベントを、それぞれ 12 回、24 回、12 回実施し、得られた MRI 画像を fMRI 解析に用いた。

3-5 被験者の事前準備

被験者には、MRI 撮像時に頭部をできる限り動かさないこと、および撮像中は目を開けて、MRI 装置内のモニターに現れる十字のマークを見るように指示した。また、右手人差し指を MRI 撮像台に設置したボタン上に置き、味の有無に関わらず溶液が舌に到達したと感じたらすぐにボタンを押すように指示した。このボタン押しは、繰り返し投与される味溶液の反応を平均化して解析するために使用するとともに、fMRI 解析におけるポジティブコントロールとしても使用した。撮像中、口腔内にたまった溶液や唾液は、MRI 撮像データに嚥下によるノイズができるだけ入らないよう、撮像と撮像の間に設けた 1 秒間の非撮像時間に素早く飲み込むよう指示した。被験者には本番の MRI 撮像に先立ち、実験の詳細を説明するとともに、本試験を想定したトレーニングを研究室にて実施した。被験者をスクリーニングし、実際の撮像時の実験手順や味溶液投与装

置に慣れるためのトレーニングを実施し、味溶液到達時のボタン押しが 90 %以上の確率で正確に実施できること、および、味溶液の嚥下が正しいタイミングで実施できることを確認した。

3-6 MRI データ取得

本実験における MRI 撮像は、自然科学研究機構生理学研究所 3 テスラの MR scanner (Allegra; Siemens, Erlangen, Germany) を用いて実施した。機能画像として、T2*強調画像である gradient-echo echo-planar imaging (EPI) 画像を取得し、スライス厚 3 mm、1 volume = 34 スライス、17 % gap の条件で大脳皮質および小脳の領域を包含するよう撮像した。その他の撮像パラメーターは以下：repetition time [TR] = 3000 ms; echo time [TE] = 30 ms; flip angle [FA] = 83°; the field of view [FOV] = 192 mm; 64 × 64 matrix; pixel dimension = 3.0 × 3.0 mm とした。また、実際の撮像時間である acquisition time [TA] を 2000 ms に設定し、次の撮像までの間に 1000 ms の非撮像時間を設定した。この非撮像時間に被験者に口腔内の溶液を嚥下してもらうことで、嚥下によるアーティファクトが実際の撮像データにノイズとしてのらないように考慮した。被験者毎に合計 960 volumes の撮像を行った。また、解剖画像である T1 強調画像については、T1-weighted three-dimensional (3D) magnetization-prepared rapid-acquisition gradient-echo (MPRAGE) 法により、以下のパラメーター：TR = 2500 ms; TE = 4.38 ms; FA = 8 °; FOV = 230 mm; one slab; 192 slices per slab; voxel dimensions = 0.9 mm × 0.9 mm × 1.0 mm にて撮像を実施した。

3-7 指尖皮膚温の測定

体熱産生の指標として、MRI 撮像中の左手小指の表面温を電子温度計システ

ム：サーミスタ（TSD202A, BIOPAC, Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA）、皮膚温増幅モジュール（SKT100C, BIOPAC, Biopac Systems, Inc, Goleta, CA, USA）、データ取得システム（Powerlab, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA）および Power Lab Chart Ver.5（Powerlab, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA）を用いて測定した。サーミスタは、3 テスラの MR scanner の磁場中でも信頼できる計測が可能であることが確認されている計測機器である。このサーミスタを外科用テープで左手小指皮膚表面に貼付した。味溶液投与による指尖皮膚温変化は、各セッション前後 15 秒間の平均指尖皮膚温を用いて算出した。今回指標とした指尖皮膚温は、自律神経系によって制御される血流や血管の活動に依存すると報告されている（Nilsson, 1987; Allen et al., 2002; Akata et al., 2004; Dhindsa et al., 2008; Tansey et al., 2014; Leung, 2015）。

3-8 fMRI データの前処理

1 回の連続した MRI スキャンで撮像した機能画像 96 volumes のうち、最初の 2 volumes は磁場が不安定な状態で撮像されているために画像解析には使用せず、残りの 94 volumes（1 人の被験者で計 940 volumes）を解析に用いた。解析には、MATLAB（Mathworks, Natick, MA）上で作動する Statistical Parametric Mapping（SPM）の SPM 8（The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK）を用いた。まず、全ての機能画像を、平均画像の位置に合うように空間的位置合わせを行い、頭部の動きを補正した。次に、解剖画像を機能画像の平均画像に合うように位置合わせを行った後に、標準脳である Montreal Neurological Institute（MNI）template に合わせる解剖学的標準化を行った。全機能画像も同様のパラメーターを用いて解剖学的標準化を行った。解剖学的標準化を行った機能画像は、ガウスフィルターによる平滑化（半値幅：8 mm に設定）を行った。

3-9 fMRI データ解析

前処理を行った画像を用いて、まず個人解析を実施した。被験者ごとの個人データを用いて、味溶液の投与に関連した脳活動を、一般線形モデルを用いて推定した (Friston, 2007)。被験者毎の BOLD 信号の変化を、SPM 8 に組み込まれている標準的な haemodynamic-response function の波形および high pass filter (cut-off period : 128 s) を用いてモデル化した。デザインマトリックスの作成に関しては、NaCl セッションには NaCl イベントおよび AS イベントに対する回帰子の他に、体動に関するパラメーターである 6 つの realignment parameter の回帰子を設定した。Cap セッションにはカプサイシンイベント、AS イベント (1 回目~4 回目)、5 回目の AS イベントに対する回帰子および 6 つの realignment parameter の回帰子を設定した。AS セッションにおいては、AS イベントに対する回帰子および 6 つの realignment parameter の回帰子を設定した。Realignment parameter を組み込むことで、体動に関連するアーティファクトを軽減する効果が期待できるため、今回の回帰子に組み込んだ。統計解析の結果、有意に信号変化が生じたとされるボクセル領域を、 T 統計量の値を用いて、標準脳の解剖画像に重ねあわせて可視化した。

続いて、個人解析におけるコントラスト画像を用いて、グループ解析を実施した。個人解析で得られた各被験者のコントラスト画像は、各被験者の fMRI 信号の標準化された増加量を表す。グループ解析には flexible factorial model を用いて、解析因子として "subject" (個人解析時の 20 名の被験者) および "event" (NaCl, capsaicin, AS の 3 種類の刺激条件) の因子を設定して解析を実施した。まず 3 種類の味溶液の投与時に共通して活動が見られる脳領域を検出するため、conjunction analysis を実施した (Friston et al., 2005)。さらに、カプサイシン溶液

の投与時に特異的に活動が見られる脳領域を検出するため、3 種類の算出方法 [Capsaicin – AS]、[Capsaicin – NaCl] および [2 × Capsaicin – NaCl – AS] にて統計解析を実施した。本研究では多重比較補正のための family-wise error (FWE) を適用し、有意水準として $p < 0.05$ のボクセルを有意とした。有意に信号変化が生じたとされるボクセル領域は、 T 統計量の値を用いて、標準脳の解剖画像に重ねあわせて可視化した。

さらに、島皮質を本研究での関心領域 (ROI) とし、ROI 解析を行った。島皮質の解剖学的領域は WFU pickatlas tool (Maldjian et al., 2003) を用いて同定し、島皮質における特定の座標での脳活動強度を抽出した。数値データは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表し、平均の検定には、repeated-measures ANOVA および Fisher's protected least significant difference post-hoc test (STATISTICA 10J, StatSoft) を用いた。また、脳活動強度と指尖皮膚温変化量との相関についてはピアソンの積率相関係数を用いて解析した。指尖皮膚温の統計解析は、paired t -test を用いて実施した。

4. 結果

4-1 Conjunction analysis での脳活動領域

今回用いた 3 種類の味覚刺激時にどの脳領域が共通して活動しているかを調べるために、conjunction analysis を実施した (図 2 および表 1)。最も有意な脳活動を示したのは、両側の前部島皮質 ($-32, 18, 8; T = 12.15$ 、 $36, 22, 4; T = 10.84$) をピークとしたクラスターで、このクラスター内には両側の中部島皮質 ($-34, -6, 14; T = 9.85$ 、 $38, -2, 12; T = 6.61$, 図 2B)、左側一次体性感覚野 ($-54, -22, 20; T = 11.00$, 図 2Aa, Ba) および左側一次運動野 ($-52, 4, 10; T = 9.06$, 図 2Aa, Ba) を含んでいた。これらの結果は、味溶液が被験者の舌へ投与されたことにより島皮質および一次体性感覚野が活性化されたこと、また、味溶液の到達を知らせる右手ボタン押しに際して左側一次運動野の脳活動が認められたことを示しており、本研究の実験デザインおよび fMRI データ解析により信頼できる結果が得られていることを示唆する。さらに、両側の補足運動野 (supplementary motor area、ブロードマン 6 野)、中部帯状皮質 (middle cingulate cortex、ブロードマン 24 野)、中部前頭回 (middle frontal gyrus) および小脳 (cerebellum) においても有意な脳活動が認められた (表 1)。2 種類の味覚刺激応答の conjunction analysis: [Capsaicin and NaCl] を用いた算出方法で解析した場合も同様の結果が得られた。

4-2 NaCl や AS 投与と比較してカプサイシン投与時に強く活動する脳領域

NaCl や AS の投与で認められた脳活動領域と比較して、カプサイシン投与時に強い活動が見られる脳領域について検討した。まず、2 種類の算出方法: [Capsaicin – AS] (図 3 および表 2)、および [Capsaicin – NaCl] (図 4 および表 3) を用いたグループ解析を実施した。有意な脳活動が見られたのは、両側の前部島皮質および中部島皮質であった (図 3、図 4)。活動が見られた前部島皮質お

よび中部島皮質における脳領域のピーク座標は、どちらの算出方法においても同一であった。一方、[NaCl-AS] の算出方法においては、有意に活動する脳領域は検出されなかった。

続いて、NaCl や AS の投与時と比較して、カプサイシン投与時にどのボクセルが有意に、より強く活性化されるかを明らかにするため、[2 × Capsaicin - NaCl - AS] の算出方法でのグループ解析を実施した（図 5 および表 4）。その結果、両側の前部島皮質（図 5Aa, Ba）、両側の中部島皮質（図 5Ab, Bb）、右側前頭眼野（superior medial gyrus、ブロードマン 8 野）（図 5C）、右側尾状核（caudate nucleus）（図 5D）、右側中心後回（postcentral gyrus、ブロードマン 1 野）（図 5E）および視床後内側腹側核（ventral posteromedial nucleus : VPM）（図 5F）において有意な脳活動が認められた。特に有意な脳活動が認められた領域は、以下のピーク座標：[38,20,4] ($T = 10.43$; 右側前部島皮質)、[-32,18,6] ($T = 9.79$; 左側前部島皮質)、[-32,-4,14] ($T = 8.36$; 左側中部島皮質) および [-6,16,26] ($T = 7.26$; 左側前帯状皮質（anterior cingulate cortex、ブロードマン 24 野））であった。これらの皮質領域は、血圧の制御において重要な役割を担っている脳領域であると報告されている（Nagai et al., 2010）。さらに、視床下部背内側核領域 [-6,-8,-2] ($T = 5.41$) においても有意な脳活動が認められ（表 4）、この領域は皮質下における自律機能制御中枢であることが報告されている（Nakamura, 2011）。この領域は左側視床をピークとするクラスター内に含まれていた（表 4）。

4-3 カプサイシン投与時の島短回の脳活動

ヒトの島皮質は一般的に 5 つの脳回に分類され、前方部の 3 つの領域が島短回に（図 6A）、後方部の 2 つの領域が島長回に分類される（Türe et al., 1999）。そのうち島短回は ASG および M/PSG に分類される。各味溶液投与時における

島皮質各脳回での脳活動の違いを検証するため、[Capsaicin – AS]、[Capsaicin – NaCl] および [2 × Capsaicin – NaCl – AS] の各算出方法により得られた ASG および M/PSG のピーク座標（図 6B）における ROI 解析を実施した。その結果、どの算出方法においても、ASG における脳活動強度は M/PSG での脳活動強度よりも有意に高く（図 6C-E）、カプサイシン投与により M/PSG よりも ASG がより顕著に活性化されることが示唆された。さらに、カプサイシン投与による右側 ASG での脳活動強度は、左側 ASG の脳活動強度よりも有意に高く、また、右側 M/PSG での脳活動強度も、左側 M/PSG の脳活動強度よりも有意に高かった（図 6C-E）。

4-4 カプサイシン投与時の脳活動強度と指尖皮膚温変化量との相関

NaCl や AS 投与時と比較してカプサイシン投与時にみられた ASG および M/PSG における脳活動と自律機能との関連性を検証するため、各味溶液セッション前後での指尖皮膚温を測定した。NaCl および AS セッション前後での指尖皮膚温変化量は小さく（それぞれ 0.16 ± 0.47 および 0.23 ± 0.74 °C）、セッション前後の指尖皮膚温に有意な差は認められなかった（図 7A）。一方、Cap セッション前後では、指尖皮膚温変化量は大きく（ 0.83 ± 0.85 °C）、Cap セッション前後の指尖皮膚温において有意な上昇が認められた（図 7A）。

そこで、カプサイシン投与時の指尖皮膚温変化がどの領域の脳活動とより密接に関連しているかを検証するため、カプサイシン投与時の指尖皮膚温変化量と、脳活動が認められた脳領域のピーク座標での脳活動強度との間の相関解析を実施した。脳活動強度は 3 通りの算出方法：[Capsaicin – AS]、[Capsaicin – NaCl] および [2 × Capsaicin – NaCl – AS] を用いて実施したところ、[Capsaicin – AS] および [Capsaicin – NaCl] の算出方法においては、ASG および M/PSG での脳活動

強度と指尖皮膚温変化量との間に有意な相関は認められなかった。しかしながら、[2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法においては、両側 ASG での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間に有意な正の相関が認められ (図 7Ba, Ca)、一方、両側 M/PSG での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間には有意な相関が認められなかった (図 7Bb, Cb)。さらに、両側の視床 VPM 領域、左側視床後外側腹側核 (ventral posterolateral nucleus : VPL) 領域、右側視床背内側核 (medial dorsal nucleus : MD) 領域および視床下部 (図 7D) での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間にも有意な正の相関が認められた。右側一次体性感覚野での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間には相関が認められなかった (図 7E)。

4 – 5 カプサイシン投与時の異なる脳領域間における脳活動強度の相関

続いて、異なる 2 つの脳領域間での脳活動に機能協関の可能性があるかどうかを探るため、[2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法において、ASG と M/PSG の活動領域のピーク座標での脳活動強度の間に相関があるかどうかを検証した。その結果、右側 ASG と右側 M/PSG の脳活動強度との間に有意な正の相関が認められた (図 8B)。一方、左側 ASG と左側 M/PSG の脳活動強度との間には有意な相関は認められなかった (図 8A)。また、[Capsaicin – AS] および [Capsaicin – NaCl] の算出方法において有意であった ASG と M/PSG の活動領域のピーク座標での脳活動強度の間には有意な相関は見られなかった。この結果は、カプサイシン投与時に、右側 ASG と右側 M/PSG との間に神経活動の同期化が生じている可能性、つまりカプサイシン溶液の投与により生じる異なる感覚領域間での非線形的な神経活動の統合が生じている可能性を示唆している。

皮質領域と皮質下の領域における脳神経活動の相互作用を検証するため、カプサイシン単独 [Capsaicin] の算出方法において有意であった皮質領域のピーク

ク座標と皮質下領域のピーク座標での脳活動強度の相関解析を実施した。その結果、両側 VPM 領域での脳活動強度と、対応する両側 M/PSG での脳活動強度との間にそれぞれ有意な正の相関が認められた (図 8Ca, Da)。孤束核からの味覚情報が VPM を介して M/PSG に投射されることから、これらの領域での脳活動に関連性があることが強く示唆される。左側 VPM の脳活動強度と左側 ASG の脳活動強度との間には有意な相関が認められなかったが (図 8Cb)、右側 VPM の脳活動強度と右側 ASG の脳活動強度との間には有意な正の相関が認められた (図 8Db)。これらの結果は、右側 ASG と右側 M/PSG の脳活動強度との間に活動の同期化が生じている可能性を強く示唆している。さらに、視床下部での脳活動強度と両側 ASG または右側 M/PSG の脳活動強度 (図 8Ea, Fa) との間にそれぞれ有意な正の相関が認められたが (図 8Fb)、左側 M/PSG の脳活動強度との間には有意な相関は認められなかった (図 8Eb)。

5. 考察

本研究の目的は、カプサイシンの舌への投与により、島皮質味覚野のみならず島皮質の自律機能関連領域にも脳活動が見られるかどうかを検証することであった。今回、3 種類の算出方法：[Capsaicin – AS]、[Capsaicin – NaCl] および $[2 \times \text{Capsaicin} - \text{NaCl} - \text{AS}]$ によるグループ解析の結果、どの算出方法でも両側 ASG および M/PSG において有意な脳活動が認められ（図 3-5 および表 2-4）、両側ともに M/PSG と比較して ASG において有意に大きな脳活動が認められた（図 6C-E）。カプサイシン投与前後において、指尖皮膚温が有意に上昇したが、NaCl 溶液や AS 投与時には有意な温度変化は認められなかった（図 7A）。さらに $[2 \times \text{Capsaicin} - \text{NaCl} - \text{AS}]$ の算出条件時に検出された両側の ASG 領域での脳活動のピーク座標において、その脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間に有意な正の相関が認められた（図 7Ba, Ca）。これらの結果から、カプサイシンは、M/PSG よりも ASG の領域をより顕著に活性化し、その結果、指尖皮膚温上昇という自律神経応答が引き起こされたと考えられる。

5-1 AS を味覚刺激のコントロール条件にすることに対する妥当性

AS は味を呈しない溶液であることから、AS 投与は他の味溶液に対するコントロール刺激であり、AS 投与により引き起こされた島皮質味覚野の脳活動は、味覚刺激ではなく触覚刺激により引き起こされた脳活動であると考えられている（de Araujo et al., 2003）。そのため、多くの先行研究において AS 投与による脳活動は他の味溶液投与による脳活動から差し引かれている（O'Doherty et al., 2001; Frank et al., 2006; Chambers et al., 2009; Nakamura et al., 2011）。しかしながら、AS 投与時における島皮質味覚野での脳活動強度および脳活動の空間パターンを見る限り、AS が味溶液のコントロールになりうるのか否かについては疑問であ

る。第一に、触覚、圧覚、冷温感覚、痛覚および味覚などの異なる種類の刺激に応答する錐体細胞が島皮質味覚野に混在して存在し、さらに、マルチモーダルな刺激に応答する細胞も存在することが知られている。(Cechetto and Saper, 1987; Yamamoto et al., 1988; Allen et al., 1991; Hanamori et al., 1998)。これらの全ての細胞はシナプスを介して結合されており、如何なる味溶液の応答においても、シナプス入力 of 非線形的な加重が島皮質味覚野内のそれぞれの錐体細胞において生じると考えられる。つまり、ある味覚認知は、一つの味溶液でもって味覚を含む様々な感覚モダリティが刺激され、それにより引き起こされる多くの神経活動が島皮質味覚野内で非線形的に統合された結果、生じると考えられる。そのため、味溶液に対する反応から AS に対する反応を差し引くことが必ずしも純粋な味による反応を示すとは限らないと考える。第二に、fMRI の先行研究から、それぞれの味に対する島皮質味覚野の応答領域は、重なりをもった特異的な空間パターンとして再現されていることが報告されている (Schoenfeld et al., 2004; Spetter et al., 2010)。同様の結果がラットを用いた実験で観察されており、こうしたオーバーラップを持つ異なる興奮空間パターンとして現れる、細胞集団中の異なる部分集合の活動により、味覚認知が生じることを示唆している (Accolla et al., 2007)。しかし一方で、マウスの味覚野では、それぞれの味は、オーバーラップのない分離された個別の脳領域で再現されているとの報告もある (Chen et al., 2011; Peng et al., 2015)。また、水により引き起こされる興奮の空間パターンは、4 基本味のうちのどの 2 つの味のオーバーラップ領域とも異なると報告されている (Accolla et al., 2007)。もしヒトの場合でも同様であれば、水に似た AS に対する反応を味溶液に対する反応から差し引くことは、必ずしも純粋な味の反応を反映することにはならず、味の応答を正しく評価する方法ではない。そこで AS を、味がないという感覚を引き起こす味溶液として捉え、[2

× Capsaicin – NaCl – AS] という算出方法によるグループ解析を用いることにより、NaCl や AS を投与したときの反応と比較してカプサイシン投与時に、より選択的或いは有意により強力な応答を示す領域を推定することができる。被験者が味溶液の到達直後に実施したボタン押しで生じる一次運動野の脳活動は、味溶液の種類には依存しないと考えられる。実際、[2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法によるグループ解析では、一次運動野の脳活動は消失している。すなわち、仮にボタン押しが fMRI の味溶液の反応に影響を与えたとしても、その影響は味溶液の種類によらず一定であり、[2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法によって、各味溶液で共通して生じた脳活動を差し引くことで、カプサイシンの味溶液に関連する脳領域を分離できると考える。実際、指尖皮膚温変化量と [Capsaicin – AS] もしくは [Capsaicin – NaCl] において検出されたピーク座標での脳活動強度との間には有意な相関が認められなかったが、[2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法で検出されたピーク座標の脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間には有意な正の相関が認められた。

5 – 2 MR 撮像中での指尖皮膚温測定信頼性

本研究では、カプサイシン投与前後で有意な指尖皮膚温の上昇が認められた。しかし、MRI 装置の電磁石コイルから発生する高周波（radio frequency : RF）により、MRI 内部ではわずかながら体温上昇が生じる可能性も考えられる。しかし、今回指尖皮膚温を測定した左手小指は MRI コイルの外に出ており、腕から指尖終動脈に血液が流れる際にそうした体温上昇の影響は消失すると考えられる。そのため、MR 撮像自体が、自律神経系を活性化する刺激とは無関係に有意な指尖皮膚温上昇をもたらしたとは考えにくい。そもそも、NaCl や AS 投与時には有意な指尖皮膚温の上昇は認められておらず、その変化量もカプサイシン

投与時の変化量と比べるとごくわずかであった（図 7A）。今回、Cap セッションの前後 15 秒間の平均指尖皮膚温を測定しているが、この前後の間隔は約 35 分（約 5 分間の撮影を、約 10 分の間隔をあけて 3 回実施）であり、自律神経応答が発生するには十分な時間である。たとえ指尖皮膚温が RF により上昇したとしても、MRI 撮像に 10 分の間隔があれば、カプサイシンの累積効果とは対照的に、皮膚表面温は通常のレベルにまで戻ると考えられる（Adair and Berglund, 1986）。

5-3 カプサイシン投与時の ASG と M/PSG における脳活動強度の違い

M/PSG は一次味覚野として単に純粋な味覚刺激にのみ反応するだけでなく、口腔内の他の感覚刺激にも反応し、摂食行動に重要な役割を担う口腔感覚の統合領域である（Small, 2010）。ヒト fMRI 研究において、カプサイシン摂取により M/PSG に脳活動が見られると報告されており（Rudenga et al., 2010）、カプサイシン摂取による口腔内 TRPV1 受容体の活性化が、一次味覚野である M/PSG の脳活動を引き起こし、辛味を認知している可能性が示唆される。本研究においても先行研究と同様に、カプサイシン投与により、両側の M/PSG に脳活動が認められたが、両側 ASG の領域においても有意な脳活動が見られた（図 3A, B, 図 4A, B および図 5A, B）。[2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法によるグループ解析において、統計値である T 値や Z スコアは、ASG のほうが M/PSG よりも高い値を示している（表 4）。この所見と一致して、ROI 解析においても、カプサイシン投与による ASG 領域におけるピーク座標での脳活動強度は、M/PSG ピーク座標での脳活動強度よりも有意に高かった（図 6C-E）。これらの所見は、カプサイシンが、M/PSG に比べて ASG の領域をより有意に、より強く活性化したことを示唆している。

ASG 或いは M/PSG の領域に関わらず、カプサイシン投与による脳活動強度は、NaCl や AS 投与による脳活動強度より有意に高い値を示した。また、塩味を呈する NaCl と味を呈しない AS では味の違いがあるにも関わらず、AS もしくは NaCl 投与時の ASG と M/PSG との間での脳活動強度に差が認められず、さらに、ASG における AS と NaCl との間、および、M/PSG における AS と NaCl との間での脳活動強度にも差が認められなかった。この結果と一致して、[NaCl – AS] の算出方法によるグループ解析において、有意な活動が見られる脳領域は検出されなかった（データ非掲載）。今回の実験では、NaCl の塩味を主に感知する鼓索神経支配を受ける舌前方部（Oakley, 1967）よりも、TRPV1 受容体が密に発現し、舌咽神経支配を受ける舌後方に味溶液を与えた（Spector et al., 1990）。従って、島皮質におけるカプサイシンと AS もしくは NaCl との間の脳活動強度の比較、および AS と NaCl との間の脳活動強度の比較は、島皮質におけるモダリティの違いを必ずしも反映している訳ではない。しかしながら、少なくとも、カプサイシンは M/PSG よりも ASG をより選択的に、より強く活性化することは結論付けることができる。

5-4 カプサイシン投与により活性化される島皮質自律機能関連領域

島皮質は幅広い機能を有する領域から構成されており、味覚や嗅覚の情報処理、体性感覚、内受容感覚、動機づけ、ホメオスタシスの維持などに関与している（Small et al., 1999; Craig, 2002, 2009; Olausson et al., 2002）。島皮質における自律神経機能への関与についても研究が進められている（Craig, 2002; Beissner et al., 2013; Cechetto, 2014）。ヒト fMRI 研究では、前部島皮質および左側後部島皮質の領域が、自律神経機能に強く関与することが報告されている（King et al., 1999; Cechetto, 2014）。近年、息こらえ、握力発揮および寒冷昇圧刺激の 3 つの

自律神経刺激を負荷した場合、自律機能に関与する島皮質の領域は、脳回特異的に機能再現されており (Macey et al., 2012)、特に、皮膚電位や高周波心拍変動の検証結果から、ASG が交感神経活動の制御に関与することが明らかとなっている (Beissner et al., 2013)。

唐辛子を摂取したり、嚙んだり、嚙み砕いたりすると、心拍数、血圧および鼓膜体温の一過性の増加が認められる (Hachiya et al., 2007)。本研究では、カプサイシン投与時に、M/PSG での脳活動と比較して ASG でより強い脳活動が認められた (図 6C-E)。さらに、カプサイシン投与により指尖皮膚温の有意な上昇が認められ (図 7A)、両側 ASG での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間に有意な正の相関が認められた (図 7Ba, Ca)。これらの結果は、カプサイシン投与による ASG の脳活動が、指尖皮膚温の上昇のような自律神経応答の誘引に重要な役割を担っている可能性を示唆する。さらに、視床下部での脳活動強度と、両側 ASG との脳活動強度との間にも有意な正の相関が認められたことから (図 8Ea, Fa)、ASG での脳活動が、視床下部での脳活動を介して指尖皮膚温上昇を引き起こした可能性が示唆される。実際に、カプサイシン投与時に視床下部において有意な脳活動が見られたピーク座標は、視床下部背内側核に相当する領域であり、この領域は体温調節に関与する領域であることが知られている (Nakamura, 2011)。

今回の実験において、全ての味溶液の投与により共通して活動が見られる脳領域を conjunction analysis により検証したところ、味溶液の舌への投与により島皮質および一次体性感覚野において有意な脳活動が見られ、また味溶液到達時のボタン押しにより一次運動野の脳活動が見られた。その他の賦活領域として、両側の補足運動野、中部帯状皮質、中部前頭回および小脳においても脳活動が認められた (表 1)。これらの領域は、ポジトロン断層法 (positron emission

tomography : PET) や fMRI 研究において、手や前腕の皮膚への熱、カプサイシンおよび機械刺激による侵害応答において、脳活動が認められる領域であることが報告されている (Peyron et al., 2000)。しかしながら、補足運動野や小脳は交感神経活動の制御に関与し (Beissner et al., 2013)、fMRI 信号と心拍変動の即時高周波パワー値との間に有意な相関が見られることも報告されている (Napadow et al., 2008)。

5-5 カプサイシン投与による島皮質の脳活動と痛みの感覚について

本研究では、65 μM のカプサイシン溶液を用いており、この濃度はタバスコ中のカプサイシン濃度よりも約 10-30 倍低く、一般的なカレールー中の濃度と同程度である。44 μM のカプサイシン溶液を用いた先行研究では、痛みの感覚は引き起こされておらず、ASG での脳活動についても報告がない (Rudenga et al., 2010)。

侵害刺激を与えた場合、島皮質の後部にある島長回 (anterior and posterior long gyri : A/PLG) に有意な脳活動が見られることがヒト fMRI を用いた研究で報告されている (Apkarian et al., 2005; Duerden and Albanese, 2013)。この A/PLG 領域は、内側弁蓋部とともに一次痛覚関連脳領域を形成しており、一方、前/中部島皮質、前帯状皮質、前頭前皮質および後部頭頂葉を含む脳領域が二次痛覚関連脳領域を形成するとの報告がある (Garcia-Larrea and Peyron, 2013)。定位的深部脳波記録法を用いた研究によっても、侵害性入力情報はまず後部島皮質で処理され、その後、前部島皮質に伝達されると報告されている (Frot et al., 2014)。

本研究では、[2 $\times$ Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法によるグループ解析により、A/PLG の脳活動が引き起こされることなく ASG の脳活動が有意に認められた (図 5 および表 4)。A/PLG は一次痛覚関連脳領域であると考えられているの

で、これらの結果は、カプサイシンが、痛みの感覚を誘発することなく、交感神経系を活性化し、指尖皮膚温の上昇を引き起こした可能性を示唆している。一般的に、体温の喪失を防ぐために、指先の寒冷馴化に応答して、指尖終動脈の収縮が $\alpha 2$ アドレナリン作動性活動により引き起こされることが知られている (Nakamura, 2011)。しかしながら、カプサイシン摂取のような条件下においてはこのような応答は生じず、カプサイシン摂取により引き起こされる心臓でのアドレナリン作用が指尖終動脈の血流量を増加させ、その結果、指尖皮膚温の上昇を引き起こしたのではないかと考えられる。

6. 結論

本研究では、カプサイシン投与時の脳活動領域をヒト fMRI 実験にて検証した。その結果、カプサイシン投与により、味覚認知に関与する M/PSG のみでなく、自律神経活動に関与する ASG においても有意な脳活動が認められ、さらに、その脳活動強度は、M/PSG よりも ASG のほうが有意に高いことを明らかにした。また、カプサイシン投与時には指尖皮膚温の有意な上昇が認められ、ASG での脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間に有意な正の相関が認められた。さらに右側 ASG での脳活動強度と右側 M/PSG での脳活動強度にも有意な正の相関が認められ、カプサイシンにより、島皮質味覚野と自律機能関連領域との間に機能協関が生じている可能性が示唆された。

一連の研究結果から、本研究において、カプサイシンの辛味認知とそれに伴う自律神経系の活性化に関与する神経機構の一端を明らかにすることができた。

7. 謝辞

本研究を行う機会を与えていただき、終始御指導御鞭撻を賜りました大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座口腔生理学教室の姜英男教授に深甚なる敬意を表します。fMRI 実験全般の遂行およびデータ解析において終始御指導いただき、多大なる御助言を賜りました同研究室の佐藤元助教に心より謝意を表します。データ解析の御指導および多大なる御助言を賜りました同研究室の豊田博紀准教授、齋藤充先生（現 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔生理学分野教授）に心より謝意を表します。

fMRI の撮像に御協力いただき、データ解析およびデータの解釈に関して様々な御指導御鞭撻を賜りました自然科学研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門の定藤規弘教授、田邊宏樹先生（現 名古屋大学大学院環境学研究科准教授）、佐々木章宏様（現 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター）、吉田優美子様に心より謝意を表します。

また本研究を実施する機会を与えていただき、御尽力いただきました森永製菓株式会社の伊藤建比古様、齋政彦様、稲垣宏之様、西村栄作様に心より感謝申し上げます。

最後に、様々な御協力と御支援を頂きました、大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座口腔生理学教室の皆様、自然科学研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門の皆様および森永製菓株式会社健康事業本部研究開発部の皆様に心より感謝申し上げます。

8. 参考文献

- Accolla, R., Bathellier, B., Petersen, C. C., and Carleton, A. (2007). Differential spatial representation of taste modalities in the rat gustatory cortex. *J. Neurosci.* 27, 1396–1404. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5188-06.2007
- Adair, E. R., and Berglund, L. G. (1986). On the thermoregulatory consequences of NMR imaging. *Magn. Reson. Imaging.* 4, 321–333. doi: 10.1016/0730-725X(86)91042-8
- Akata, T., Kanna, T., Yoshino, J., Higashi, M., Fukui, K., and Takahashi, S. (2004). Reliability of fingertip skin-surface temperature and its related thermal measures as indices of peripheral perfusion in the clinical setting of the operating theatre. *Anaesth. Intensive Care* 32, 519–529.
- Allen, G. V., Saper, C. B., Hurley, K. M., and Cechetto, D. F. (1991). Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 311, 1–16. doi: 10.1002/cne.903110102
- Allen, J., Frame, J. R., and Murray, A. (2002). Microvascular blood flow and skin temperature changes in the fingers following a deep inspiratory gasp. *Physiol. Meas.* 23, 365–373. doi: 10.1088/0967-3334/23/2/312
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., and Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–484. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Beissner, F., Meissner, K., Bär, K. J., and Napadow, V. (2013). The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J. Neurosci.* 33, 10503–10511. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013

- Cechetto, D. F. (2014). Cortical control of the autonomic nervous system. *Exp. Physiol.* 99, 326–331. doi: 10.1113/expphysiol.2013.075192
- Cechetto, D. F., and Saper, C. B. (1987). Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 262, 27–45. doi: 10.1002/cne.902620104
- Cechetto, D. F., and Saper, C. B. (1990). “Role of the cerebral cortex in autonomic functions,” in *Central Regulation of Autonomic Functions*, eds A. D. Loewy and K. M. Spyer (New York, NY: Oxford University Press), 208–223.
- Chambers, E. S., Bridge, M. W., and Jones, D. A. (2009). Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity. *J. Physiol.* 587, 1779–1794. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164285
- Chen, X., Gabitto, M., Peng, Y., Ryba, N. J., and Zuker, C. S. (2011). A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. *Science* 333, 1262–1266. doi: 10.1126/science.1204076
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655–666. doi: 10.1038/nrn894
- Craig, A. D. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70. doi: 10.1038/nrn2555
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., and Reiman, E. M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nat. Neurosci.* 3, 184–190. doi: 10.1038/72131
- de Araujo, I. E. T., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., and McGlone, F. (2003). Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst. *J. Neurophysiol.* 90, 1865–1876. doi: 10.1152/jn.00297.2003
- Dhindsa, M., Sommerlad, S. M., DeVan, A. E., Barnes, J. N., Sugawara, J., Ley, O., et al.

- (2008). Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J. Appl. Physiol.* 105, 427–432. doi: 10.1152/jappphysiol.90431.2008
- Duerden, E. G., and Albanese, M. C. (2013). Localization of pain-related brain activation: a meta-analysis of neuroimaging data. *Hum. Brain Mapp.* 34, 109–149. doi: 10.1002/hbm.21416
- Dunér-Engström, M., Fredholm, B. B., Larsson, O., Lundberg, J. M., and Saria, A. (1986). Autonomic mechanisms underlying capsaicin induced oral sensations and salivation in man. *J. Physiol.* 373, 87–96. doi: 10.1113/jphysiol.1986.sp016036
- Frank, G. K., Wagner, A., Achenbach, S., McConaha, C., Skovira, K., Aizenstein, H., et al. (2006). Altered brain activity in women recovered from bulimic-type eating disorders after a glucose challenge: a pilot study. *Int. J. Eat. Disord.* 39, 76–79. doi: 10.1002/eat.20210
- Friston, K. J. (2007). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. London: Academic Press.
- Friston, K. J., Penny, W. D., and Glaser, D. E. (2005). Conjunction revisited. *Neuroimage* 25, 661–667. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.013
- Frot, M., Faillenot, I., and Mauguière, F. (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insular in humans. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5486–5499. doi: 10.1002/hbm.22565
- Ganong, W. (2003). *Review of Medical Physiology*. 21st Edn. New York, NY: McGraw-Hill Professional.
- Garcia-Larrea, L., and Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices:

- a review. *Pain* 154, S29–S43. doi: 10.1016/j.pain.2013.09.001
- Green, B. G., and Schullery, M. T. (2003). Stimulation of bitterness by capsaicin and menthol: differences between lingual areas innervated by the glossopharyngeal and chorda tympani nerves. *Chem. Senses* 28, 45–55. doi: 10.1093/chemse/28.1.45
- Hachiya, S., Kawabata, F., Ohnuki, K., Inoue, N., Yoneda, H., Yazawa, S., et al. (2007). Effects of CH-19 Sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, on sympathetic nervous activity, body temperature, heart rate, and blood pressure in humans. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71, 671–676. doi: 10.1271/bbb.60359
- Hanamori, T., Kunitake, T., Kato, K., and Kannan, H. (1998). Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J. Neurophysiol.* 79, 2535–2545.
- Holzer, P. (1991). Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* 43, 143–201.
- Ishida, Y., Ugawa, S., Ueda, T., Murakami, S., and Shimada, S. (2002). Vanilloid receptor subtype-1 (VR1) is specifically localized to taste papillae. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 107, 17–22. doi: 10.1016/S0169-328X(02)00441-2
- Kido, M. A., Muroya, H., Yamaza, T., Terada, Y., and Tanaka, T. (2003). Vanilloid receptor expression in the rat tongue and palate. *J. Dent. Res.* 82, 393–397. doi: 10.1177/154405910308200513
- King, A. B., Menon, R. S., Hachinski, V., and Cechetto, D. F. (1999). Human forebrain activation by visceral stimuli. *J. Comp. Neurol.* 413, 572–582. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19991101)413:4<572::AID-CNE6>3.3.CO;2-J
- Lee, T. S. (1954). Physiological gustatory sweating in a warm climate. *J. Physiol.* 124,

528–542. doi: 10.1113/jphysiol.1954.sp005126

- Leung, B. R. P. W. (2015). *An Investigation of Complementary Autonomic Measurements as an Approach to Improve Single-Switch Access for Children with Profound Physical Disabilities*. PhD dissertation, University of Toronto, Toronto, ON.
- Macey, P. M., Wu, P., Kumar, R., Ogren, J. A., Richardson, H. L., Woo, M. A., et al. (2012). Differential responses of the insular cortex gyri to autonomic challenges. *Auton. Neurosci.* 168, 72–81. doi: 10.1016/j.autneu.2012.01.009
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., and Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19, 1233–1239. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00169-1
- Marincsák, R., Tóth, B. I., Czifra, G., Márton, I., Rédl, P., Tar, I., et al. (2009). Increased expression of TRPV1 in squamous cell carcinoma of the human tongue. *Oral Dis.* 15, 328–335. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01526.x
- Mascioli, G., Berlucchi, G., Pierpaoli, C., Salvolini, U., Barbaresi, P., Fabri, M., et al. (2015). Functional MRI cortical activations from unilateral tactile-taste stimulations of the tongue. *Physiol. Behav.* 151, 221–229. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.07.031
- Nagai, M., Hoshida, S., and Kario, K. (2010). The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J. Am. Soc. Hypertens* 4, 174–182. doi: 10.1016/j.jash.2010.05.001
- Nakamura, K. (2011). Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 301, 1207–1228. doi:

10.1152/ajpregu.00109.2011

- Nakamura, Y., Goto, T. K., Tokumori, K., Yoshiura, T., Kobayashi, K., Nakamura, Y., et al. (2011). Localization of brain activation by umami taste in humans. *Brain Res.* 1406, 18–29. doi: 10.1016/j.brainres.2011.06.029
- Napadow, V., Dhond, R., Conti, G., Makris, N., Brown, E. N., and Barbieri, R. (2008). Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI. *Neuroimage* 42, 169–177. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.238
- Nilsson, A. L. (1987). Blood flow, temperature, and heat loss of skin exposed to local radiative and convective cooling. *J. Invest. Dermatol.* 88, 586–593. doi: 10.1111/1523-1747.ep12470202
- Oakley, B. (1967). Altered temperature and taste responses from cross-regenerated sensory nerves in the rat's tongue. *J. Physiol.* 188, 353–371. doi: 10.1113/jphysiol.1967.sp008143
- O'Doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., and McGlone, F. (2001). Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J. Neurophysiol.* 85, 1315–1321.
- Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B. G., Starck, G., et al. (2002). Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 900–904. doi: 10.1038/nn896
- Peng, Y., Gillis-Smith, S., Jin, H., Tränkner, D., Ryba, N. J., and Zuker, C. S. (2015). Sweet and bitter taste in the brain of awake behaving animals. *Nature* 527, 512–515. doi: 10.1038/nature15763
- Peyron, R., Laurent, B., and García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.* 30,

263–288. doi: 10.1016/S0987-7053(00)00227-6

Rentmeister-Bryant, H., and Green, B. G. (1997). Perceived irritation during ingestion of capsaicin or piperine: comparison of trigeminal and non-trigeminal areas. *Chem. Senses* 22, 257–266. doi: 10.1093/chemse/22.3.257

Rudenga, K., Green, B., Nachtigal, D., and Small, D. M. (2010). Evidence for an integrated oral sensory module in the human anterior ventral insula. *Chem. Senses* 35, 693–703. doi: 10.1093/chemse/bjq068

Ruggiero, D. A., Mraovitch, S., Granata, A. R., Anwar, M., and Reis, D. J. (1987). A role of insular cortex in cardiovascular function. *J. Comp. Neurol.* 257, 189–207. doi: 10.1002/cne.902570206

Saito, M., Toyoda, H., Kawakami, S., Sato, H., Bae, Y. C., and Kang, Y. (2012). Capsaicin induces theta-band synchronization between gustatory and autonomic insular cortices. *J. Neurosci.* 32, 13470–13487. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5906-11.2012

Sasaki, R., Sato, T., Yajima, T., Kano, M., Suzuki, T., and Ichikawa, H. (2013). The distribution of TRPV1 and TRPV2 in the rat pharynx. *Cell Mol. Neurobiol.* 33, 707–714. doi: 10.1007/s10571-013-9938-3

Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schüssler, K., Noesselt, T., Hopf, J. M., et al. (2004). Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience* 127, 347–353. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.024

Simons, C. T., Boucher, Y., and Carstens, E. (2003). Suppression of central taste transmission by oral capsaicin. *J. Neurosci.* 23, 978–985.

Small, D. M. (2010). Taste representation in the human insula. *Brain Struct. Funct.* 214,

551–561. doi: 10.1007/s00429-010-0266-9

- Small, D. M., Zald, D. H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Pardo, J. V., Frey, S., et al. (1999). Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10, 7–14. doi: 10.1097/00001756-199901180-00002
- Spector, A. C., Schwartz, G. J., and Grill, H. J. (1990). Chemospecific deficits in taste detection after selective gustatory deafferentation in rats. *Am. J. Physiol.* 258, 820–826.
- Spetter, M. S., Smeets, P. A., de Graaf, C., and Viergever, M. A. (2010). Representation of sweet and salty taste intensity in the brain. *Chem. Senses* 35, 831–840. doi: 10.1093/chemse/bjq093
- Suzuki, T., and Iwai, K. (1984). “Constituents of red pepper spices: chemistry, biochemistry, pharmacology, and food science of the pungent principle of capsicum species,” in *The Alkaloids*, ed. A. Brossi (New York, NY: Academic Press).
- Tachibana, T., and Chiba, H. (2006). Relationship between glossodynia and capsaicin sensitive sensory neurons. *J. Jpn. Stomatol. Soc.* 55, 167–178.
- Tansey, E. A., Roe, S. M., and Johnson, C. J. (2014). The sympathetic release test: a test used to assess thermoregulation and autonomic control of blood flow. *Adv. Physiol. Educ.* 38, 87–92. doi: 10.1152/advan.00095.2013 c
- Türe, U., Yaşargil, D. C., Al-Mefty, O., and Yaşargil, M. G. (1999). Topographic anatomy of the insular region. *J. Neurosurg.* 90, 720–733. doi: 10.3171/jns.1999.90.4.0720
- Yamamoto, T. (1987). Cortical organization in gustatory perception. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 510, 49–54. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb43466.x

- Yamamoto, T., Matsuo, R., Kiyomitsu, Y., and 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.
- Yasui, Y., Breder, C. D., Saper, C. B., and Cechetto, D. F. (1991). Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 303, 355–374. doi: 10.1002/cne.903030303

9. 図表

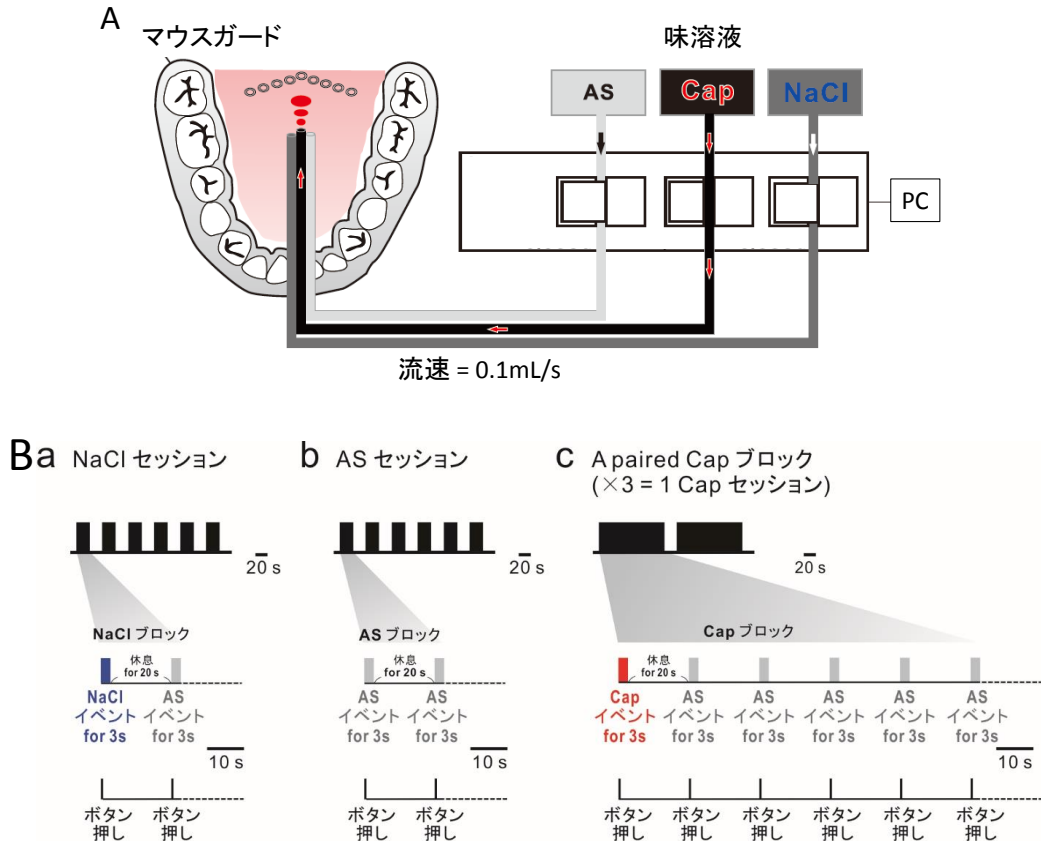


図1 味溶液投与装置および実験デザイン

(A) 味溶液投与装置の模式図。各味溶液はマウスガードに接続された 3 本のタイゴンチューブを通して舌後方 1/3 の部分に投与され、その流れはパーソナルコンピュータ (PC) でそれぞれ独立に制御された電磁弁により調節され、味溶液が 0.1 mL/s の一定速度で投与された。3 種類の味溶液：人工唾液 (AS)、カプサイシン溶液 (Cap)、NaCl 溶液 (NaCl)。

(B) 実験デザインの模式図。(Ba) 3 秒間の NaCl イベント (青色) の 20 秒後に 3 秒間の AS イベント (灰色) を伴う NaCl ブロックを 20 秒間隔で 6 回繰り返す (1 NaCl セッション)。(Bb) 20 秒間隔のペアの AS イベントからなる AS ブロックを 20 秒間隔で 6 回繰り返す (1 AS セッション)。(Bc) 3 秒間の Cap イベント (赤色) とそれに続く 5 回の AS イベントを全て 20 秒間隔で行う Cap ブロックを 138 秒間隔のペアにして、10 分間隔で 3 回繰り返す (1 Cap セッション)。

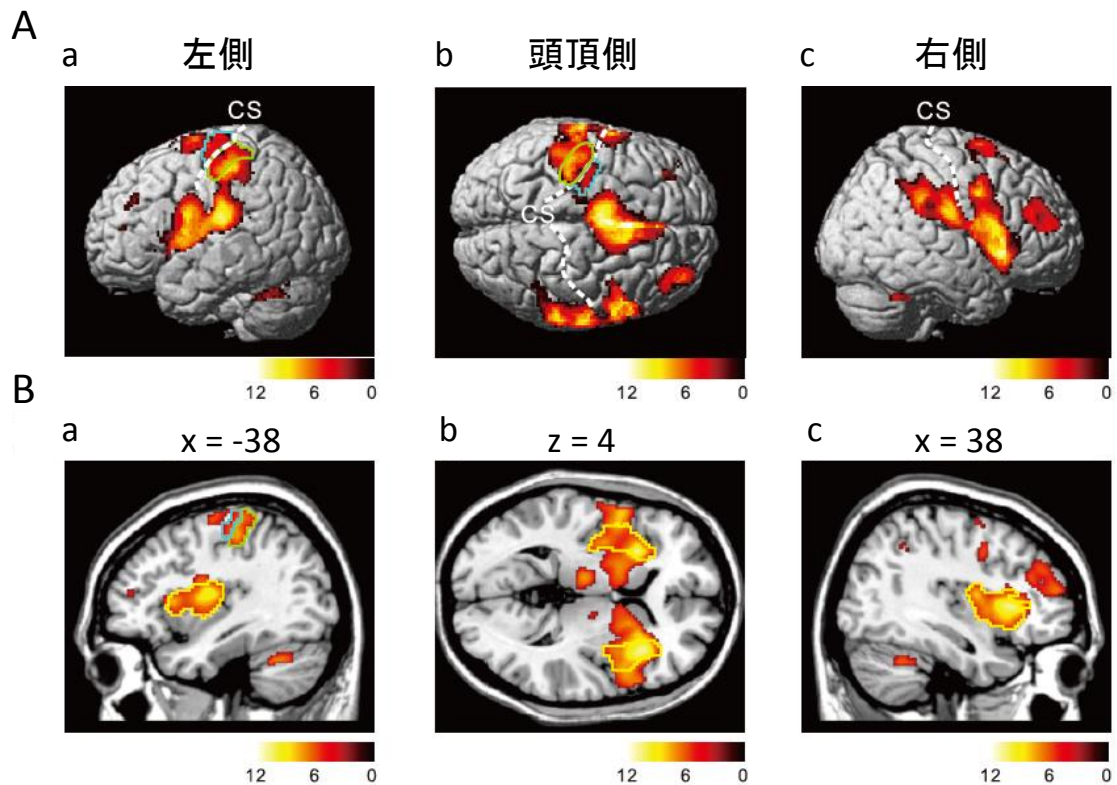


図2 Conjunction analysis による脳活動領域

(A) 左側 (a)、頭頂側 (b) および右側 (c) における、[Capsaicin & NaCl & AS] の算出方法による 3 種類の味溶液投与時に共通して有意な活動が見られる脳領域。緑色領域：一次体性感覚野、青色領域：一次運動野、CS：中心溝 (central sulcus)。カラーバーは T 値を示す。

(B) 左側矢状断面 (a)、水平断面 (b) および右側矢状断面 (c) における、[Capsaicin & NaCl & AS] の算出方法による 3 種類の味溶液投与時に共通して有意な活動が見られる脳領域。緑色領域：一次体性感覚野、青色領域：一次運動野、黄色領域：島皮質、CS：中心溝 (central sulcus)。カラーバーは T 値を示す。

表 1 Conjunction analysis により有意な脳活動が見られたピーク座標

MNI座標			T値	Zスコア	Peak p (FWE-cor)	クラスター サイズ (mm ³)	半球	解剖学的ラベル	ブロードマン 脳地図
x	y	z							
-32	18	8	12.15	Inf	0.000	105472	左	Anterior Insula	
-54	-22	20	11.00	8.03	0.000		左	Postcentral Gyrus	41
36	22	4	10.84	7.96	0.000		右	Anterior Insula	13
-4	-2	64	9.78	7.46	0.000	36928	左	Supplementary Motor area	6
6	12	58	9.69	7.42	0.000		右	Supplementary Motor area	
-8	4	40	9.59	7.37	0.000		左	Middle Cingulate Cortex	24
36	50	16	8.41	6.76	0.000	4352	右	Middle Frontal Gyrus	
42	36	24	6.22	5.41	0.001		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Triangularis)	
34	36	20	5.97	5.24	0.003		右	Middle Frontal Gyrus	
20	-54	-20	7.59	6.28	0.000	4488	右	Cerebellum	
38	-52	-34	6.32	5.48	0.001		右	Cerebellum	
-34	-50	-32	7.43	6.19	0.000	3752	左	Cerebellum	
-24	-64	-24	6.98	5.91	0.000		左	Cerebellum	
6	-26	30	6.20	5.40	0.001	888	右	Middle Cingulate Cortex	
-4	-26	30	5.79	5.11	0.005		左	Cingulate Gyrus	
-32	38	32	5.92	5.21	0.003	304	左	Middle Frontal Gyrus	
-10	-76	-30	5.71	5.06	0.006	544	左	Cerebellum	
-40	46	14	5.41	4.84	0.017	80	左	Middle Frontal Gyrus	
12	-16	-6	5.33	4.78	0.022	80	右	Brainstem	
40	0	60	5.29	4.75	0.025	72	右	Middle Frontal Gyrus	
12	-22	-4	5.20	4.68	0.033	16	右	Brainstem	
-60	-40	20	5.18	4.67	0.035	8	左	Superior Temporal Gyrus	22

多重比較補正 family-wise error (FWE) において、ボクセルレベルの閾値を $p < 0.05$ とした場合のピーク座標一覧。(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。

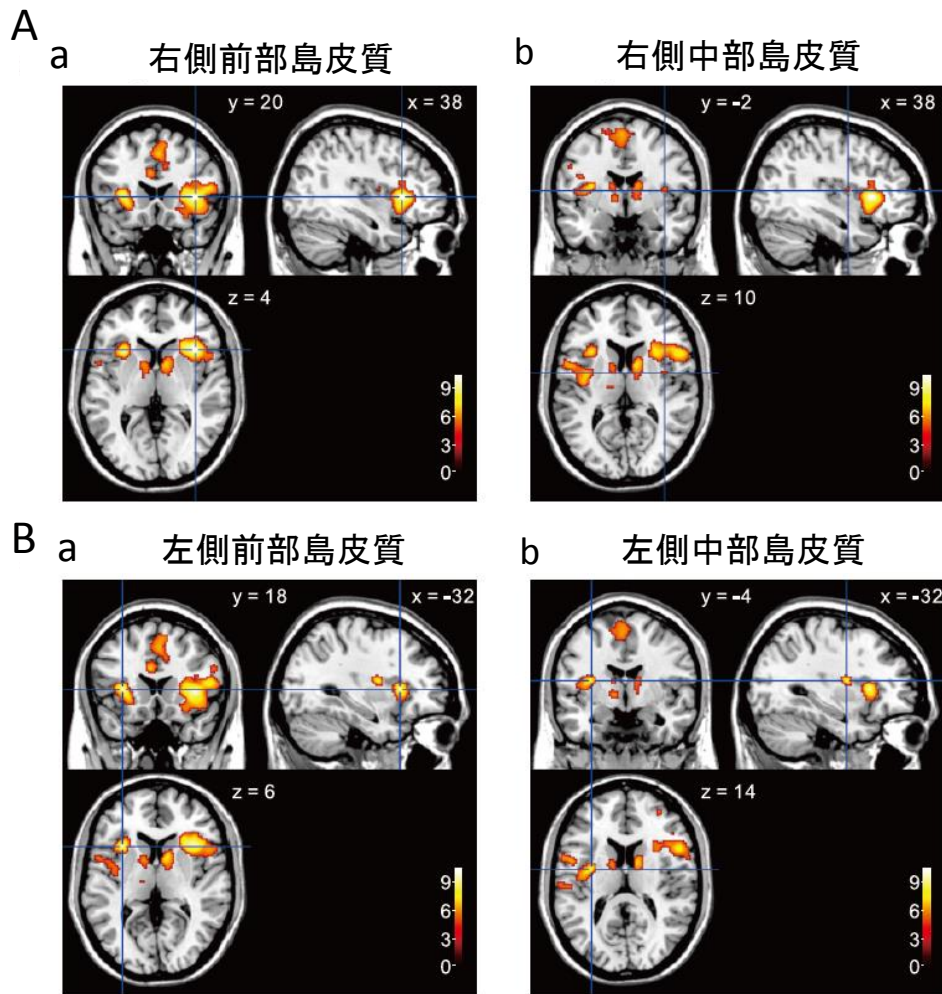


図3 [Capsaicin - AS] にて有意な活動が見られた脳領域

(A, B) 有意な脳活動が見られた前部島皮質 (a) および中部島皮質 (b) の領域。
(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。カラー
バーは T 値を示す。

表 2 [Capsaicin – AS] にて有意な脳活動が見られたピーク座標

MNI座標			T値	Zスコア	Peak p (FWE-cor)	クラス サイズ (mm ³)	半球	解剖学的ラベル	ブロードマン 脳地図
x	y	z							
38	20	4	10.06	7.60	0.000	15296	右	Anterior Insula	13
52	16	12	8.50	6.80	0.000		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Opercularis)	44
52	8	26	7.71	6.35	0.000		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Opercularis)	9
-32	18	6	9.49	7.32	0.000	2800	左	Anterior Insula	13
-22	10	-12	5.41	4.84	0.017		左	Putamen	
6	32	44	8.04	6.55	0.000	15040	右	Superior Medial Gyrus	8
10	10	60	7.38	6.16	0.000		右	Supplementary Motor area	6
-6	16	26	7.00	5.92	0.000		左	Anterior Cingulate	24
-32	-4	14	7.81	6.41	0.000	5224	左	Middle Insular	13
-40	-8	12	7.04	5.95	0.000		左	Rolandic Operculum	13
-52	4	12	6.72	5.74	0.000		左	Precentral Gyrus	
-54	-22	20	7.75	6.38	0.000	2968	左	Postcentral Gyrus	40
-62	-20	20	6.96	5.90	0.000		左	Postcentral Gyrus	40
-60	-26	30	5.93	5.21	0.003		左	Inferior Parietal Lobule	40
10	6	6	7.37	6.15	0.000	2208	右	Caudate Nucleus	
64	-18	24	6.64	5.69	0.000	752	右	Postcentral Gyrus	1
-8	-10	-2	6.35	5.50	0.001	1872	左	Thalamus (including Hypothalamus)	
-12	6	4	5.96	5.23	0.003		左	Caudate Nucleus	
-12	0	14	5.85	5.15	0.004		左	Caudate Nucleus	
34	50	14	5.52	4.92	0.012	96	右	Middle Frontal Gyrus	10
48	30	22	5.36	4.80	0.020	104	右	Middle Frontal Gyrus	
38	-2	10	5.31	4.77	0.023	40	右	Middle Insular	13
-14	-16	10	5.27	4.73	0.027	48	左	Thalamus	
46	30	14	5.14	4.64	0.039	8	右	Inferior Frontal Gyrus	46
40	28	26	5.09	4.60	0.046	8	右	Middle Frontal Gyrus	
-50	-34	48	5.08	4.59	0.047	8	左	Inferior Parietal Lobule	40

多重比較補正 family-wise error (FWE) において、ボクセルレベルの閾値を $p < 0.05$ とした場合のピーク座標一覧。(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。

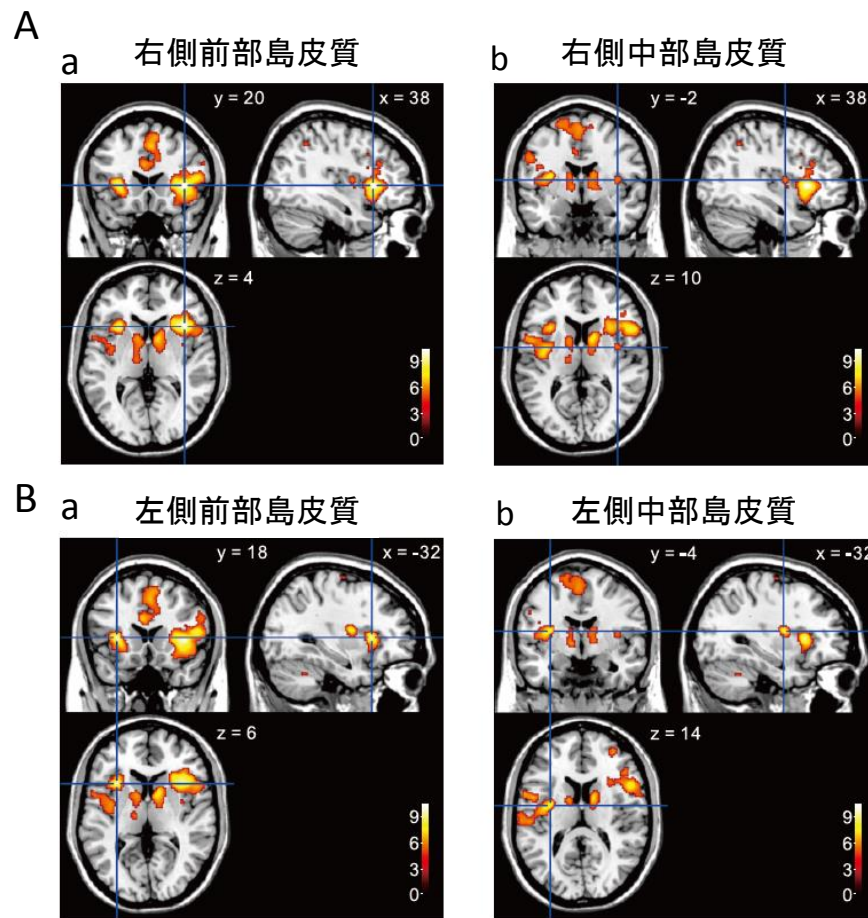


図4 [Capsaicin - NaCl] にて有意な活動が見られた脳領域

(A, B) 有意な脳活動が見られた前部島皮質 (a) および中部島皮質 (b) の領域 (x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。カラーバーは T 値を示す。

表 3 [Capsaicin – NaCl] にて有意な脳活動が見られたピーク座標

MNI座標			T値	Zスコア	Peak p (FWE-cor)	クラス サイズ (mm ³)	半球	解剖学的ラベル	ブロードマ ン脳地図
x	y	z							
38	20	4	10.37	7.74	0.000	19016	右	Anterior Insula	13
52	16	12	9.06	7.10	0.000		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Opercularis)	44
52	8	26	8.43	6.76	0.000		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Opercularis)	9
-32	18	6	9.69	7.42	0.000	3224	左	Anterior Insula	13
-22	10	-10	5.60	4.98	0.009		左	Putamen	
-32	-4	14	8.55	6.83	0.000	15312	左	Middle Insula	13
-54	-22	20	8.50	6.80	0.000		左	Postcentral Gyrus	40
-62	-20	20	7.70	6.35	0.000		左	Postcentral Gyrus	40
12	8	8	7.94	6.49	0.000	3432	右	Caudate Nucleus	
20	0	0	5.61	4.98	0.009		右	Pallidum	
12	-12	0	5.26	4.73	0.027		右	Thalamus	
4	32	44	7.92	6.48	0.000	20936	右	Medial Frontal Gyrus	8
10	10	60	7.87	6.45	0.000		右	Supplementary Motor Area	6
-4	16	26	7.24	6.07	0.000		左	Anterior Cingulate	24
64	-16	24	7.49	6.23	0.000	2560	右	Postcentral Gyrus	1
60	-20	44	5.67	5.03	0.008		右	Precentral Gyrus	2
56	-28	48	5.55	4.94	0.011		右	Postcentral Gyrus	40
-8	-10	-2	6.68	5.72	0.000	3400	左	Thalamus (including Hypothalamus)	
-12	6	4	6.35	5.50	0.001		左		
-12	2	12	6.13	5.35	0.002		左	Caudate Nucleus	
34	50	14	6.19	5.39	0.001	272	右	Middle Frontal Gyrus	10
38	-2	10	5.75	5.09	0.006	232	右	Middle Insula	13
36	0	2	5.21	4.69	0.032		右	Middle Insula	
34	14	36	5.73	5.07	0.006	72	右	Middle Frontal Gyrus	9
-32	-12	68	5.45	4.87	0.015	40	左	Precentral Gyrus	6
-42	-24	56	5.44	4.86	0.016	160	左	Postcentral Gyrus	3
38	-50	46	5.36	4.80	0.020	72	右	Inferior Parietal Lobule	40
18	-52	-20	5.32	4.77	0.023	56	右	Cerebellum	
-32	-52	-32	5.22	4.70	0.031	40	左	Cerebellum	
20	4	60	5.21	4.69	0.032	8	右	Superior Frontal Gyrus	
38	14	22	5.07	4.59	0.048	8	右	Inferior Frontal Gyrus (p. Triangularis)	
-44	-10	60	5.07	4.59	0.049	8	左	Precentral Gyrus	6

多重比較補正 family-wise error (FWE) において、ボクセルレベルの閾値を $p < 0.05$ とした場合のピーク座標一覧。(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。

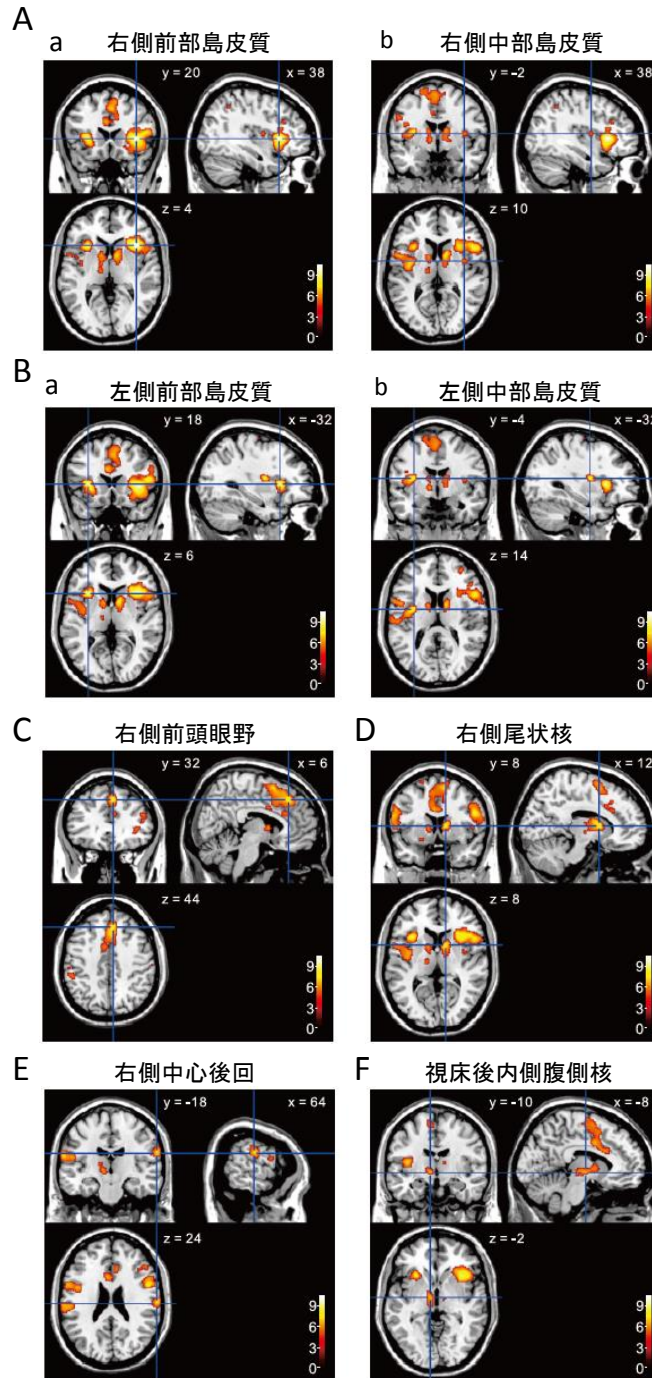


図5 [2 × Capsaicin – NaCl – AS] にて有意な活動が見られた脳領域
 (A, B) 有意な脳活動が見られた前部島皮質 (a) および中部島皮質 (b) の領域。
 (C-F) カプサイシン投与により有意な活動が見られた他の脳領域。(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。カラーバーは T 値を示す。

表 4 [2 × Capsaicin – NaCl – AS] にて有意な脳活動が見られたピーク座標

MNI座標			T値	Zスコア	Peak p (FWE-cor)	クラス サイズ (mm ³)	半球	解剖学的ラベル	ブロードマ ン脳地図
x	y	z							
38	20	4	10.43	7.76	0.000	18600	右	Anterior Insula	13
52	16	12	8.96	7.05	0.000		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Opercularis)	44
52	8	26	8.24	6.66	0.000		右	Inferior Frontal Gyrus (p. Opercularis)	9
-32	18	6	9.79	7.47	0.000	3272	左	Anterior Insula	13
-22	10	-12	5.62	4.99	0.009		左	Subcallosal Gyrus	
-32	-4	14	8.36	6.72	0.000	12208	左	Middle Insula	13
-54	-22	20	8.30	6.69	0.000		左	Postcentral Gyrus	40
-40	-8	12	7.50	6.23	0.000		左	Rolandic Operculum	13
6	32	44	8.12	6.59	0.000	19832	右	Superior Medial Gyrus	8
10	10	60	7.79	6.40	0.000		右	Supplementary Motor area	6
-6	16	26	7.26	6.09	0.000		左	Anterior Cingulate	24
12	8	8	7.82	6.42	0.000	18600	右	Caudate Nucleus	
64	-18	24	7.21	6.06	0.000	1344	右	Postcentral Gyrus	1
-8	-10	-2	6.65	5.70	0.000	3016	左	Thalamus (including Hypothalamus)	
-12	6	4	6.28	5.45	0.001		左	Caudate Nucleus	
-12	2	12	6.10	5.33	0.002		左	Caudate Nucleus	
34	50	14	5.98	5.24	0.003	240	右	Middle Frontal Gyrus	10
38	-2	10	5.65	5.01	0.008	168	右	Middle Insula	13
38	-50	46	5.32	4.77	0.023	48	右	Inferior Parietal Lobule	40
-42	-24	56	5.28	4.75	0.025	40	左	Postcentral Gyrus	3
-32	-12	68	5.22	4.70	0.031	16	左	Precentral Gyrus	6
60	-20	44	5.18	4.67	0.035	40	右	Precentral Gyrus	2
34	14	36	5.11	4.62	0.043	8	右	Middle Frontal Gyrus	9
-52	-32	56	5.09	4.60	0.046	16	左	Postcentral Gyrus	40
18	-52	-20	5.09	4.60	0.046	16	右	Cerebellum	
12	-12	0	5.09	4.60	0.046	24	右	Thalamus	

多重比較補正 family-wise error (FWE) において、ボクセルレベルの閾値を $p < 0.05$ とした場合のピーク座標一覧。(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 座標 (mm) を示す。

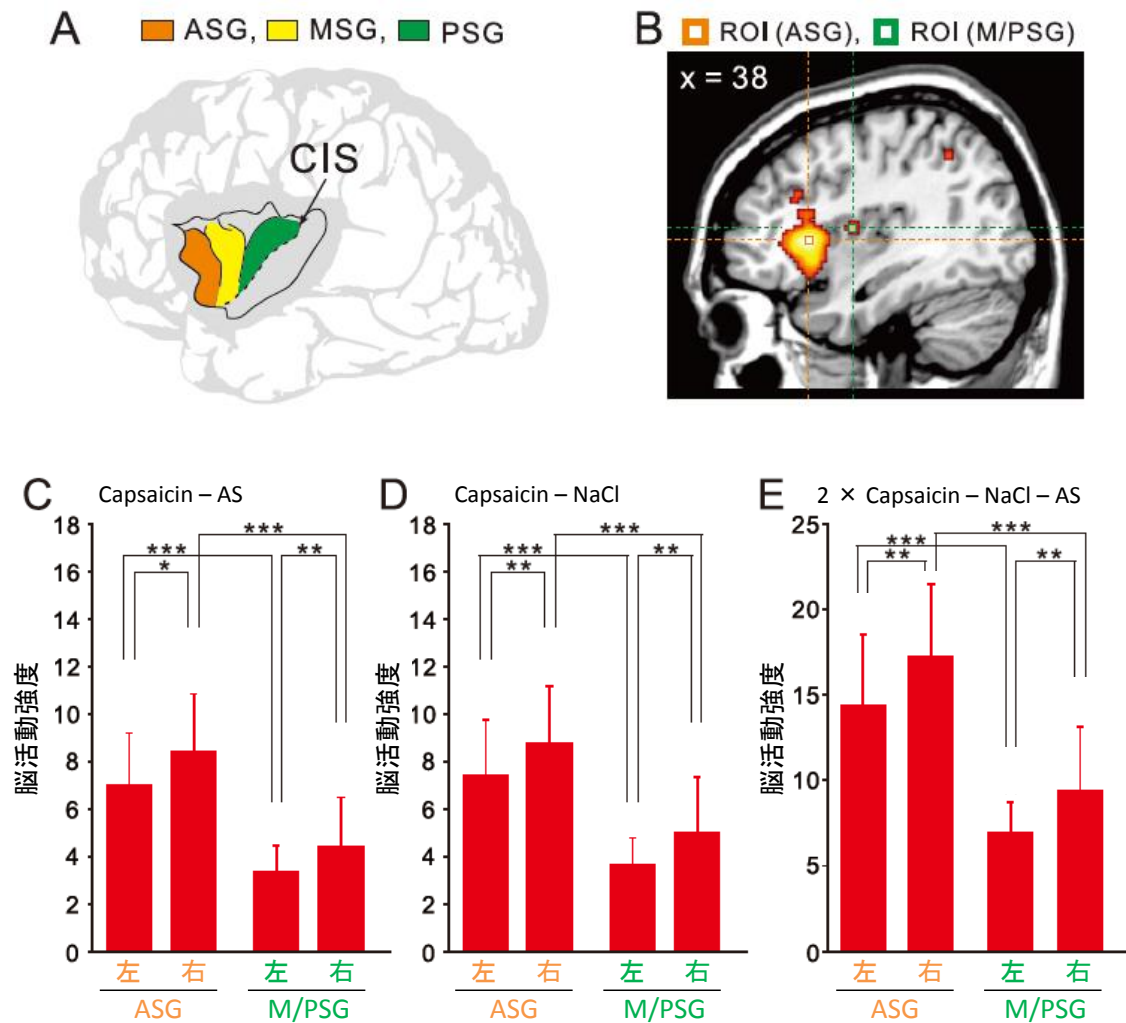


図6 島皮質におけるピーク座標でのROI解析

(A) 島皮質前方部に位置する3つの島短回。前部島短回：anterior short gyri (ASG)；中部島短回：middle short gyri (MSG)；後部島短回：posterior short gyri (PSG)。

(B) [2 × Capsaicin - NaCl - AS] の算出方法により得られた、右側ASGおよび右側M/PSGでの脳活動領域のピーク座標（□）を示した矢状断面図。

(C-E) [Capsaicin - AS]、[Capsaicin - NaCl] および [2 × Capsaicin - NaCl - AS] の算出方法により得られた、ASGおよびM/PSGのピーク座標における脳活動強度。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。

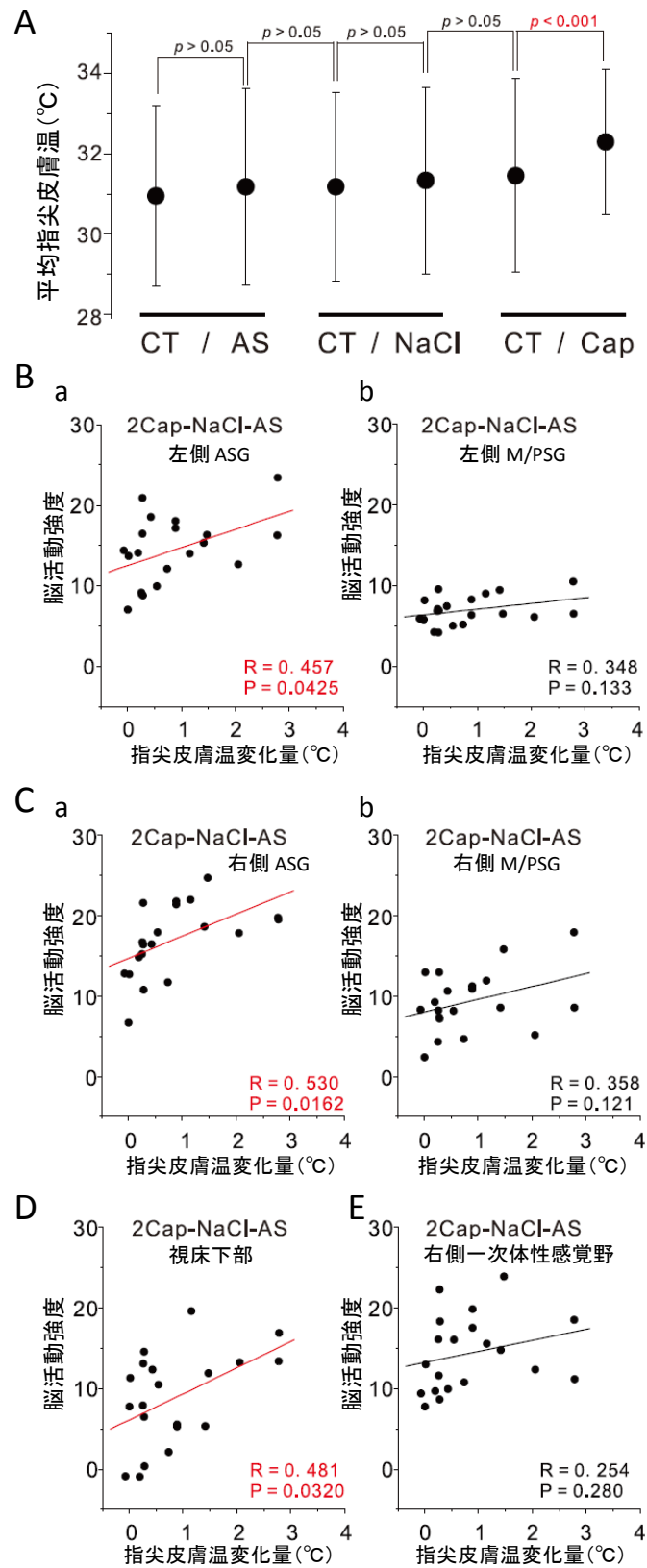


図 7 指先皮膚温変化量とピーク座標における脳活動強度間の相関

(A) AS セッション、NaCl セッション、Cap セッション前後 15 秒間の平均指尖皮膚温。CT：味溶液投与前のコントロール。

(B) $[2 \times \text{Capsaicin} - \text{NaCl} - \text{AS}]$ の算出方法で得られた左側の ASG (a) および M/PSG (b) のピーク座標における脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間の相関。

(C) $[2 \times \text{Capsaicin} - \text{NaCl} - \text{AS}]$ の算出方法で得られた右側の ASG (a) および M/PSG (b) のピーク座標における脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間の相関。

(D) $[2 \times \text{Capsaicin} - \text{NaCl} - \text{AS}]$ の算出方法で得られた視床下部ピーク座標 (-6, -8, -2) における脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間の相関。

(E) $[2 \times \text{Capsaicin} - \text{NaCl} - \text{AS}]$ での右側一次体性感覚野ピーク座標 (64, -18, 24) における脳活動強度と指尖皮膚温変化量との間の相関。

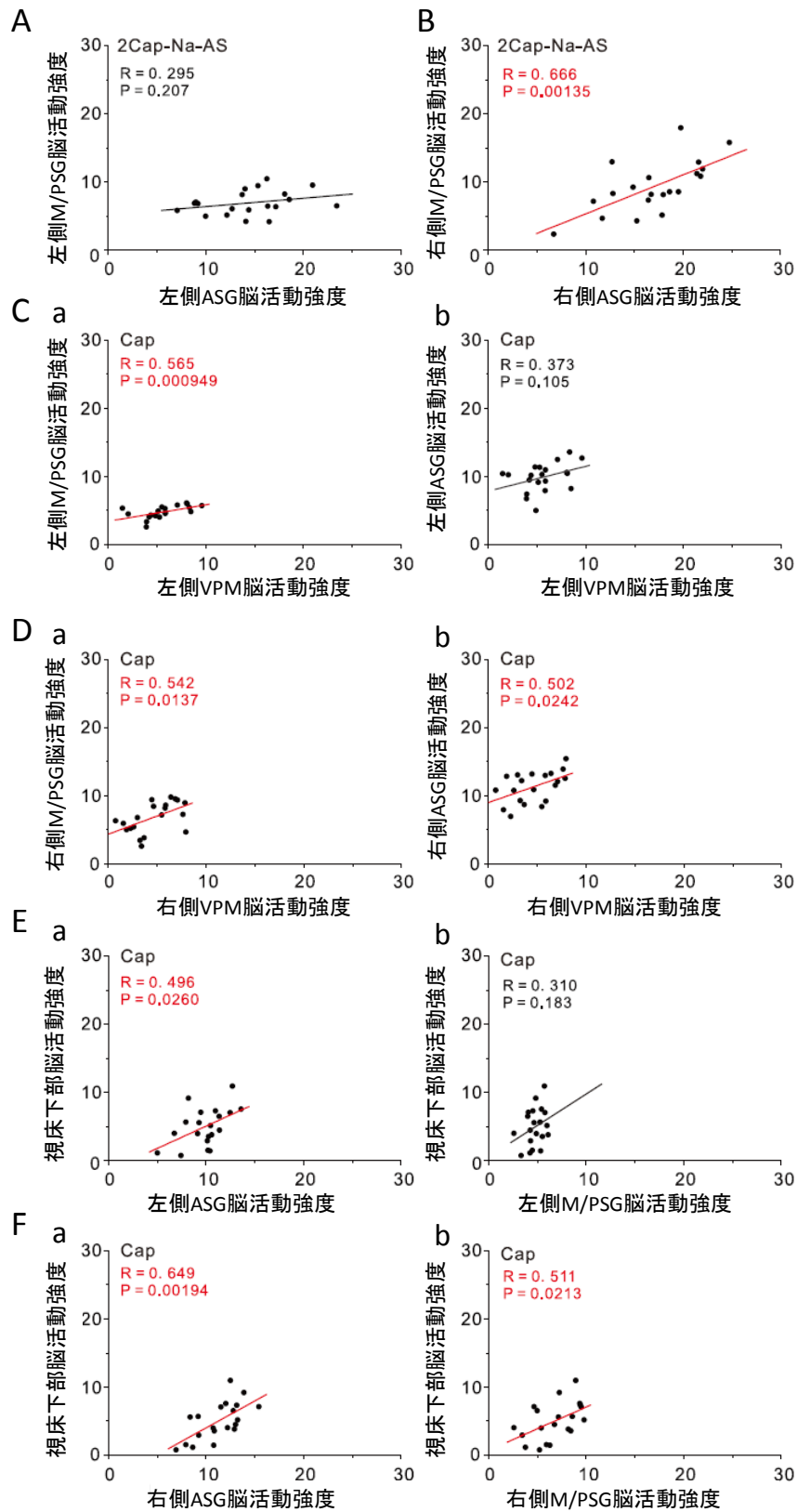


図 8 異なる 2 つの脳領域間における脳活動強度の相関

(A) [2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法で得られた左側の ASG と M/PSG のピーク座標における脳活動強度間の相関。

(B) [2 × Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法で得られた右側の ASG と M/PSG のピーク座標における脳活動強度間の相関。

(C) カプサイシン投与時の左側の M/PSG (a) 或いは ASG (b) と VPM のピーク座標における脳活動強度間の相関。

(D) カプサイシン投与時の右側の M/PSG (a) 或いは ASG (b) と VPM のピーク座標における脳活動強度間の相関。

(E) カプサイシン投与時の左側の ASG (a) 或いは M/PSG (b) と視床下部のピーク座標における脳活動強度間の相関。

(F) カプサイシン投与時の右側の ASG (a) 或いは M/PSG (b) と視床下部のピーク座標における脳活動強度間の相関。