

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	<a href="https://doi.org/10.18910/59500">https://doi.org/10.18910/59500</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 (川上 晋平)

論文題名

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

## 論文内容の要旨

カプサイシンは唐辛子などに含まれる辛味成分であり、カプサイシンを含む食品を摂取すると、顔面からの発汗や唾液分泌の亢進、血圧上昇、心拍数増加および体温上昇などの様々な自律神経応答が一過性に引き起こされる。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-内臓反射により心血管系の活動が引き起こされると考えられているが、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。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野間に約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。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。

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、カプサイシン摂取により、一次味覚野として知られている島皮質の中/後部島短回 (middle and posterior short gyri : M/PSG) において有意な脳活動が生じると報告されており、カプサイシンは辛味を呈する味として認知されると考えられる。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。このように、ヒト島皮質の味覚野と自律機能関連領野は、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。そこで本研究では、カプサイシン投与時の脳活動領域を調べ、カプサイシン投与により生じる自律神経応答が、島皮質内での味覚野-自律機能関連領野間の機能協関により生じる可能性があるかをヒトfMRI実験にて検討した。

65  $\mu$ M カプサイシン溶液、0.75M NaCl溶液および人工唾液 (artificial saliva : AS) の3種類の溶液を味覚刺激溶液 (味溶液) として実験に使用した。被験者ごとに作成した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固定し、TRPV1を発現する味細胞を持つ舌の後方に郭乳頭付近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。溶液の投与時間は、MRI撮像室外にある各味溶液の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ーでそれぞれ独立に制御することで調節した。被験者はMRI撮像中、味の種類に関わらず溶液が舌に到達したらMRI撮像台に設置したボタン押しを行った。また被験者の左手小指にサーミスタを貼付し、指尖皮膚温をMRI撮像と同期して測定した。得られたMRI画像は、MATLAB上で作動するSPM 8を用いて、画像の前処理およびデータ解析を実施した。

まず、3種類の味覚刺激時に共通して見られる脳活動領域をconjunction analysisによって解析したところ、島皮質前方部をピーク座標とした大きなクラスターにおいて有意な脳活動が認められ、このクラスター内には、左側一次体性感覚野および左側一次運動野が含まれていた。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。続いて、NaClおよびAS刺激と比較して、カプサイシン刺激時により強く活動する領域を調べるため、3通りの算出方法 : [Capsaicin - AS]、[Capsaicin - NaCl] および [2  $\times$  Capsaicin - NaCl - AS] におけるグループ解析を実施し、脳活動領域を検出した。その結果、どの算出方法においても、一次味覚野である両側M/PSGの脳活動とともに、自律機能関連領野に相当する両側ASGにおいても有意な脳活動が認められた。さらに、M/PSGおよびASGにおける脳活動領域のピーク座標での脳活動強度を算出したところ、両側とも、ASGの脳活動強度はM/PSGの脳活動

強度よりも有意に高く、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。

次に、MRI撮像と同期して測定した指尖皮膚温を解析したところ、NaClおよびAS投与時には指尖皮膚温に有意な変化は認められなかったが、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た。そこで、[2× Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法によるグループ解析において、有意な脳活動が認められたASGおよびM/PSG領域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を調べたところ、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が、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。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。

カプサイシン投与時の異なる脳領域間における脳活動に関連があるかを調べるため、カプサイシン投与により有意な脳活動が認められた各領域でのピーク座標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、[2× Capsaicin – NaCl – AS] の算出方法において有意な脳活動が見られた右側ASG領域のピーク座標での脳活動強度と、右側M/PSG領域のピーク座標での脳活動強度との間に有意な正の相関が認められ、カプサイシン投与時に、右側ASGと右側M/PSGでの神経活動の間に機能協関が生じている可能性が示唆された。また、皮質領域と皮質下領域における神経活動間の関連についても検証した結果、味覚情報の投射経路である両側視床後内側腹側核（ventral posteromedial nucleus : VPM）領域のピーク座標での脳活動強度と、対応する両側M/PSG領域のピーク座標での脳活動強度との間に有意な正の相関が認められた。さらに、視床下部領域のピーク座標での脳活動強度と、両側ASG領域のピーク座標での脳活動強度との間にも有意な正の相関が認められ、この視床下部領域は視床下部背内側核に相当し、体温調節に関与する領域であると報告されていることから、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た。

本研究では、辛味を呈するカプサイシン投与により、一次味覚野に相当するM/PSGのみならず、自律機能関連領域に相当するASGにおいても有意な脳活動が認められ、カプサイシン投与により指尖皮膚温の上昇を引き起こし、指尖皮膚温変化量とASGでの脳活動強度との間に有意な正の相関が認められることを明らかにした。またカプサイシン投与時に認められる右側ASGの脳活動強度と右側M/PSGの脳活動強度との間にも有意な正の相関が認められ、味覚野と自律機能関連領域との神経活動の間に機能協関が生じている可能性が示唆された。以上の結果から、本研究においてカプサイシンによる辛い味覚の認知と、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。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 川上 晋平 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	准教授	豊田 博紀
	副 査	教 授	田熊 一敏
	副 査	教 授	吉田 篤
	副 査	准教授	村上 秀明
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>本研究では、辛味の認知と、それに伴う自律神経応答に関与する高次脳神経機構を明らかにするため、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、それに伴う指尖皮膚温変化を計測した。</p> <p>その結果、カプサイシン投与により島皮質中/後部島短回および前部島短回が活性化され、それに伴い指尖皮膚温の上昇が認められた。島皮質中/後部島短回と前部島短回の脳活動度間に有意な相関が認められ、また、前部島短回の脳活動度および皮膚温上昇の間にも有意な相関が認められた。こうした所見は、島皮質味覚野と自律機能関連領野の機能協関が自律神経活動を誘発した可能性を示し、これまで想定されてきた内臓 - 内臓反射による自律神経応答とは異なるものである。</p> <p>本研究の結果は、香辛性食物の摂取に伴う自律神経応答を理解する上で極めて重要な知見であり、本論文を博士（歯学）の学位取得に値するものと認める。</p>			