The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	口腔顔面領域の運動と感覚を統合する神経機構 ：げっ歯類ヒゲシステムを題材として
Author(s)	古田, 貴寛
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2021, 65(2), p. 23-28
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/84539
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

阪大歯学誌　65(2)：23 ～ 28，2021

口腔顔面領域の運動と感覚を統合する神経機構：げっ歯類ヒゲシステムを題材として

古田　貴寛*

（令和 3 年 4 月 28 日受付）

Abstract

口腔顔面領域の触覚は我々の感覚機能における重要な一要素であり，そこには，例えば，食事の際の歯触りや舌触りなども含まれる。また，咀嚼時に舌などの口腔内組織を噛まずにいられるのは，鋭敏な触覚が運動制御と巧みに連動しているからに他ならない。触覚情報が神経活動に変換される仕組みは，視覚系の網膜や聴覚系の蝸牛などの知見が蓄積していることに比し，その理解が遅れていると言わざるを得ない。本研究では，ラットにおいて最も発達した口腔顔面触覚系であるヒゲ感覚を題材とし，ヒゲ毛包内に配置される末梢神経終末受容器の反応特性と形態学的特徴との関係を，軸索内記録／標識技術を用いて，単一神経細胞レベルで明らかにした。

本研究で標識された終末受容器は形態学的に分類され，毛包の中ほどに位置するメルケル終末（RS-Merkel），毛包と皮膚の境界付近に位置するメルケル終末（RRC-Merkel），槍型終末，棍棒状終末，の 4 種類が解析された。RS-Merkel だけがヒゲを押している間持続的に活動し，他のタイプは押しはじめと離した瞬間だけ活動するということが分かった。記録された単一終末受容器ごとに，毛軸に対して終末受容器が配置されている位置と，強い反応を引き起こす刺激の方向との関係を調べたところ，RS-Merkel と RRC-Merkel は記録された終末が存在する方向にヒゲが押された時に強く反応することが分かった。この結果を説明する理論的モデルを構築し，シミュレーションを行ったところ，ヒゲの根元に伝わった力のうち「倒す方向」の力はメルケル終末（RS-Merkel および RRC-Merkel）に影響し，一方，「押し込む力」は槍型終末と棍棒状終末に影響を与えることが示された。三次元電子顕微鏡技術を用いた解析によって，こうした受容器タイプ間の特性の違いについて裏付けするデータが得られた。

感覚と運動の統合について

口腔顔面領域の神経機能は，複数の感覚モダリティが数多の運動制御機構と密接に連動して実現している。例えば，咀嚼は顎運動や舌運動と口腔内の触覚とが密接に関係している。また咀嚼全体と味覚が連合されることにより，我々は食べ物を味わうことができる。さらには，そこに嗅覚情報が関連することも忘れてならない。単に花の香りを嗅ぐだけでも，嗅覚情報処理と呼吸制御が連動する。嚥下についても，高度にパターン化された運動制御プログラムが，口腔や咽頭部の鋭敏な感覚入力と統合されていることは非常に重要である。

感覚と運動の統合を考える時，二通りの捉え方がある。一つは能動的感覚受容であり，もう一つは運動制御におけるフィードバックとしての感覚である。

能動的感覚受容は，あくまで感覚受容を主眼とした概念である。感覚受容に先立って感覚器の運動などの働きかけを発することにより，その結果として運動を伴わない感覚受容よりも豊富で詳細な情報を取り込むことができるというものである。通常の眼球運動を伴う視覚はそうであるし，対象物の感触を確かめるために指でなぞることもそれに当てはまる。また，コウモリの超音波によるエコーロケーションは人間にない機能である

＊　大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座　口腔解剖学第二教室

が，能動的感覚受容の典型例として知られる。

一方，運動制御におけるフィードバックとしての感覚については，例えば，筋の長さやテンションを検知する筋紡錘や腱器官の感覚（固有知覚と言われることもある）は，通常は意識に上るものでは無く，運動制御に利用されることがその主たる機能であるという理解が一般的である。いわゆる固有知覚だけで無く，関節周辺の皮膚感覚も運動制御に貢献しているという報告もあるほどである。

何れにせよ，感覚情報に基づいて次の行動を決定し，何らかの運動出力の結果として新たな感覚入力を受け取るということを繰り返している我々にとって，運動制御と感覚情報処理とを統合するメカニズムは，中枢神経系において最も基本的でかつ重要な機能の一つと言える。

三叉神経触覚系の紹介

口腔顔面領域の感覚情報は，主として三叉神経系によって神経活動に符号化され，中枢に伝えられ，さらに情報処理されることにより，その認知に至る。また，咀嚼筋を駆動する運動神経も三叉神経に含まれている。実験動物であるげっ歯類は非常に発達した三叉神経系を持っているが，これを題材とした研究は，近年目覚ましい進歩を遂げており，三叉神経系という枠にとどまらず全身の感覚系全体の研究をリードしている。夜行性であるにもかかわらず暗闇に適した視覚系を持たないげっ歯類が，狭い通路をスムーズに移動できるのは，発達した機械受容器であるヒゲの感覚をフル活用しているからである。

げっ歯類の長いヒゲは鼻のすぐ後，吻部に生えており，その毛根を包む毛包は規則正しく配列されている。この配列は個体間でも不変であるため，一本一本のヒゲには番地のような名前がついている（例：A1，A2，B1，B2、、、）。毛包内において精密に配置された機械受容器の種類は少なくとも５種類に及び，それらがヒゲを伝わってきた機械的入力に対し各々特異的な反応をすることによって，ヒゲ触覚情報を神経活動に変換することになる。一次求心性線維は三叉神経となって脳幹に侵入し，前後軸に沿って後方に走行する三叉神経脊髄路を形成する傍ら，その脊髄路のすぐ内側に位置する三叉神経核に向かって側枝を出して入力する。前後方向に長細い形をしている三叉神経核は，主感覚核，脊髄路核吻側亜核，脊髄路核中間亜核，脊髄路核尾側亜核の４つの領域に分けられており，この中でも特に主感覚核と脊髄路核中間亜核がヒゲ触覚システムにおける一つ目の中継核として重要である（Deschenes and Urbain, 2009）。ヒゲ刺激に反応する三叉神経核ニューロンは視床や小脳に軸索線維を送る投射型ニューロンと三叉神経核内部に軸索をとどめる内在性ニューロンとに分けられ，投射型ニューロンは興奮性であると考えられている。三叉神経核から第二の中継核である視床に投射するニューロンは視床後内側腹側核や視床後核群に軸索をのばし（Veinante et al., 2000），標的となる視床ニューロンを興奮させる。その興奮は視床ニューロンが大脳皮質に軸索を投射することによって伝えられるが，後内側腹側核は主に一次体性感覚野の第４層に投射し，視床後核群は一次体性感覚野のみでなく二次体性感覚野や運動野を含む広い皮質領域の第１層と第５層に豊富な線維を送っていることが知られている（Deschenes and Urbain, 2009）。この経路全体において重要なことは，ヒゲ刺激に反応するニューロンが一本一本のヒゲに対応して群をなして分布しており，整然としたヒゲの配列が三叉神経核でも視床でも大脳皮質でも再現されているということである（Ma and Woolsey, 1984; Sugitani et al., 1990; Simons and Woolsey, 1979）。このことは基本的には体部位表現（somatotopy）の一種であると考えられるが，隣り合うヒゲに対応する領域がほとんど重なり合うことなく明確な境界線を持っていることが特徴的である。特に大脳皮質一次体性感覚野の第４層を表面に水平な切片で観察すると，蜂巣状の構造が認められ，それがヒゲの配列と対応しているわけであるが，一本のヒゲと対応する領域をバレル（barrel）とよび，バレルとバレルの間の領域をセプタ（septa）とよんでいる（Woolsey and Van der Loos, 1970）。

上行性経路によって皮質まで到達したヒゲ感覚情報は皮質の神経回路においてさらに高次な処理を受けると考えられるが，残念ながら皮質神経回路の詳細な構造は未だ明らかでない。大雑把に分かっている結合を説明すると以下の通りである（Alloway, 2008; Petersen, 2007）。まず，基本的には皮質に対して垂直方向の結合が強く，それは層を超えてカラム状の構造を形成している。特に一次体性感覚野第４層からはほぼ直上の2/3層に豊富な線維が行っている。一方，横方向の繋がりを見ると，一次体性感覚野は二次体性感覚野や運動野と双方向性の結合を持っている。運動野は一次体性感覚野の中でもセプタ領域と強い結合を持っているのが

特徴的である。ラット個体を取り巻く空間的状況はこうした大脳皮質回路において再構築され，最終的には認知にまで至ると考えられる。

このヒゲ触覚回路における筆者らのグループの研究を以下に簡単に紹介する。まず，機械的なヒゲ刺激と細胞外記録法と細胞形態標識法を組み合わせて三叉神経核内でのニューロンの場所と触覚刺激に対する反応パターンの関係について明らかにした（Furuta et al., 2006）。その後，三叉神経核内で亜核間での抑制性制御が存在すること（Furuta et al., 2008）や，視床ニューロンにおいて触覚刺激に対する反応特性と皮質投射線維の分布パターンとの関係性（Furuta et al., 2009; Furuta et al., 2011）を報告した。さらには，上行性経路の解析だけでなく，大脳皮質からの下降性経路による感覚情報の修飾も調べ，運動皮質の活動が三叉神経核ニューロンの活動に影響を与える事を明らかにした（Furuta et al., 2010）。これは運動制御システムが感覚情報処理に影響を与える事を示唆し，現在新たに取り組んでいる「感覚と運動の統合」というテーマにつながるものである。一方，ヒゲ感覚を大脳皮質に中継する視床（視床後内側腹側核，VPM）のニューロンが，皮質感覚野からの下行性投射にどのような影響を受けるか調べた実験（Hirai et al., 2018）では，皮質－視床投射ニューロンが視床ニューロンの静止膜電位を調整することによって，感覚入力に対する視床ニューロンの反応特性モードをダイナミックに変化させていることがわかった。この皮質視床投射は，皮質の内的状態に応じて，上行性感覚情報処理の過程を修飾する機能として都合がよい。

ヒゲシステムにおける運動制御

ヒゲ感覚受容において，ネズミは積極的にヒゲを動かして探索行動することが知られており，それはまさにアクティブタッチそのものである。ラットの探索行動に伴うヒゲ運動は，主として前後方向の律動的な動きである。その運動によってヒゲが対象物に触れたり表面をこすったりするが，この時に振動入力を生じることとなる（Oladazimi et al., 2018）。この機械的な振動入力の様式は対象物表面の形状（テクスチャ）に依存するだけでなく，ヒゲ運動のパラメータ（速度など）にも影響を受ける。それゆえ，ラットは対象物のテクスチャに合わせて，ヒゲ運動を最適化しているのではないかと推測される。アクティブタッチ研究において，動物の探索行動戦略の詳細を知ることは，第一歩目として重要である。例えば，探索行動中の歩く速度に応じてヒゲの動きが変化することが報告されている（Arkley et al., 2014）。

こうしたヒゲ運動は，脳幹に存在する central pattern generator（CPG）を中心とした回路によって制御されている。この CPG 回路の活動と神経投射を調べた一連の研究では（Moore et al., 2013; Matthews et al., 2015; Deschenes et al., 2016），ヒゲ運動の CPG が呼吸の CPG とリズムを共有しており，呼吸とヒゲ運動が同期することを見出した。また，CPG の上流にある神経回路を調べる研究（Kaneshige et al., 2018）では，眼球運動の制御に重要な役割を持つ上丘が，ヒゲ運動にも大きな影響を与えており，それはヒゲ運動筋を駆動する運動ニューロンが存在する顔面神経核への直接投射が主たる役割を果たしていることが明らかになった。さらに上流の脳領域である運動皮質ヒゲ領域からは，5 層錐体細胞が，下行性の投射回路を形成し，下位運動制御回路（CPG や上丘など）を介してヒゲ運動を制御することが知られている。ヒゲ運動に関わる皮質運動野の軸索投射パターンと発火特性を単一ニューロンレベルで調べる研究では，皮質下の多くの領域に軸索を送る錐体路ニューロン（PT ニューロン）はヒゲ運動が大きい時に発火頻度が上昇したのに対し，反対側まで軸索を伸ばす終脳内ニューロン（IT ニューロン）は小さいヒゲ運動の時に頻繁に発火することが明らかになった（Shibata et al., 2018）。この研究の結果は，皮質からの投射回路毎に運動情報の符号化様式が異なることを示唆する。

末梢における触覚情報

高度な運動感覚統合システムにおいて，感覚器運動のパターンと感覚器の性能とは最適化された関係であるはずだが，そもそも機械的振動入力が神経活動にエンコードされるメカニズムも不明の点が多くある。ラットのヒゲの根元を包むカプセル状の「毛包」という構造が皮膚下にあり，そこに精密な機械刺激受容器（末梢神経の終末）が配置されている。この感覚器機構の仕組みについては，ごく最近，数少ない報告が出され始めたところである（Severson et al., 2017）。感覚情報がエンコードされる機構を知ることは，対象の情報が中枢神経で再構築される（デコード，解読される）仕組みを理解する上で非常に有用な知見となる。

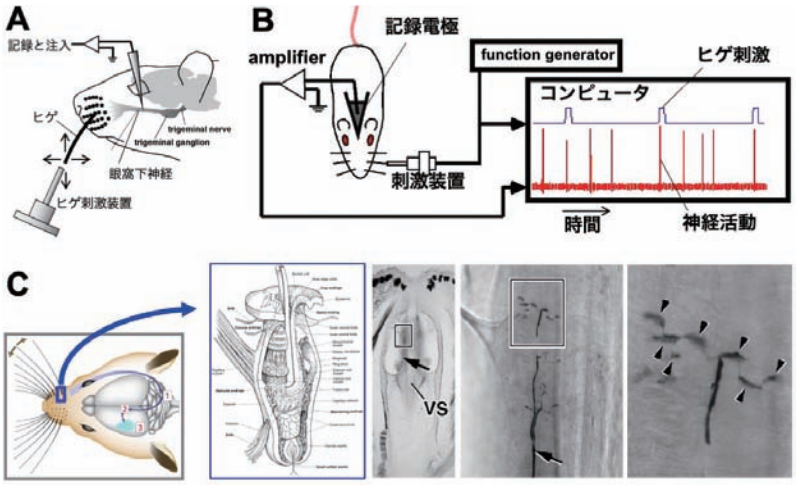

Figure 1　三叉神経系における，一次求心性線維の反応特性調の解析と末梢神経終末（受容器）の可視化。

A，麻酔下で頭部固定されたラットの眼窩下神経にガラス電極を刺入し軸索ない記録を行いながらヒゲを機械刺激する。記録後には神経トレーサーをその軸索に注入する。B，ヒゲ刺激のタイミングと軸索発火のタイミングを解析することにより，その軸索のヒゲ刺激に対する反応特性がわかる。C，軸索内に注入された神経トレーサーによって，その軸索の末梢端（受容器）の形態が可視化される。

そこで我々は，ラットを用いたin vivo実験において，三叉神経の枝の一つである眼窩下神経にて軸索内記録を行い，ヒゲ刺激に反応する一次求心性線維の活動特性を調べ，記録の後にその軸索に神経トレーサーを注入する実験を行なった（Figure 1A，B）。記録実験の数日後に灌流固定を行い，ヒゲ毛包を含む皮膚組織を切り出し，染色を行ったところ，記録され注入された軸索の末梢側神経終末（受容器）が可視化された（Figure 1C）。本研究で標識された終末受容器は形態学的に分類され，毛包の中ほどに位置するメルケル終末（RS-Merkel），毛包と皮膚の境界付近に位置するメルケル終末（RRC-Merkel），槍型終末（lanceolate），棍棒状終末（club-like），の4種類が解析された。この実験で行なったヒゲ刺激は，ヒゲ先端を特定の方向へ「押し」，「ホールド」，「離す」という三つのフェーズで構成されているが，RS-Merkelだけがヒゲを押してホールドしている間持続的に活動し（遅順応性），他のタイプは押しはじめと離した瞬間だけ活動する（速順応性）ということが分かった（Figure 2）。記録された単一終末受容器ごとに，毛軸に対して終末受容器が配置されている位置と，強い反応を引き起こす刺激の方向との関係を調べたところ，RS-MerkelとRRC-Merkelは記録された終末が存在する方向にヒゲが押された時に強く反応することが分かった。この結果を説明する理論的

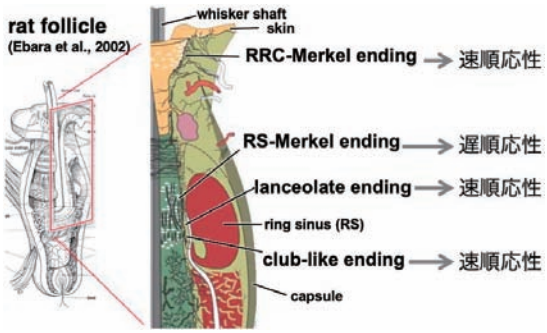

Figure 2　本研究で解析された4種類の受容器の位置と順応性。

毛包の中ほどに位置するメルケル終末（RS-Merkel），毛包と皮膚の境界付近に位置するメルケル終末（RRC-Merkel），槍型終末（lanceolate），棍棒状終末（club-like），の4種類のうちRS-Merkelだけが遅順応性を示し，そのほかの終末は速順応性であった。

モデルを構築し，シミュレーションを行ったところ，ヒゲの根元に伝わった力のうち「倒す方向」の力はメルケル終末（RS-MerkelおよびRRC-Merkel）に影響し，一方，「押し込む力」は槍型終末と棍棒状終末に影響を与えることが示された（Figure 3）。ここで，RS-Merkelとlanceolateは毛包内構造のほとんど同じ場所に存在しており，すなわち似たような力学的作用を受け取ることが推測される。しかし，その反応特性が大きく異な

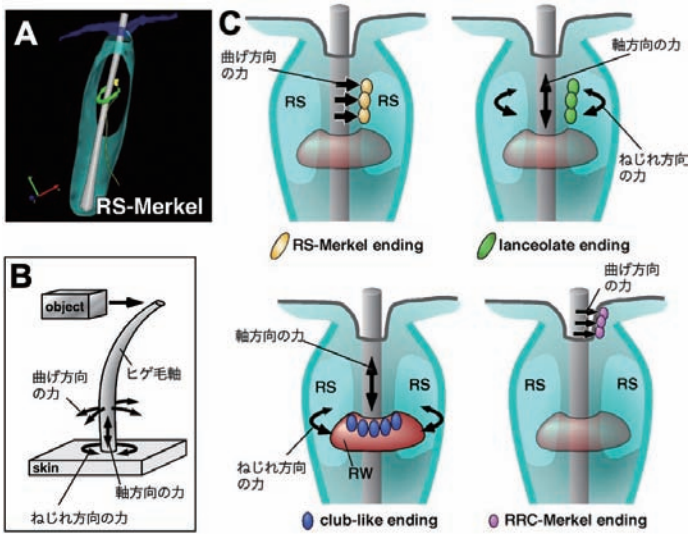

Figure 3　各受容器タイプが受け取る力学的コンポーネント。
受容器の反応特性と三次元再構築された形態学データ（A）との関係性を，理論的力学モデル（B）に当てはめ，シミュレーションをおこなって，受容器の反応に大きな影響を与える力学的コンポーネントを計算したところ，RS-Merkel と RRC-Merkel は曲げ方向の力（横向きの力）に反応し，Lanceolate や club-like は軸方向の力やねじれ方向の力に大きく影響を受けることが示された（C）。

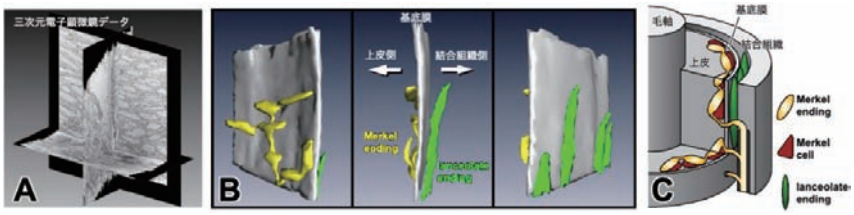

Figure 4　三次元電子顕微鏡技術による毛包内組織構造の解析。
A，電子顕微鏡用に処理された組織ブロックの表面を SEM 撮影した後，その表面を薄く（100 nm 厚）削り取り，また表面を撮影する，ということを繰り返すことによって，電子顕微鏡データの連続画像を取得する。それらを重ねることにより，三次元データとする。B，基底膜（glassy membrane）を境として上皮側に Merkel 終末が配置され，labceolate 終末は基底膜と結合組織に挟まれるように存在していることがわかった。C，三次元電子顕微鏡による解析結果をしめす模式図。

ることが疑問に思われたので，三次元電子顕微鏡技術を用いることにより，その場所の構造を詳細に調べた。その結果，基底膜に相当する構造（毛包では Glassy membrane と呼ばれる）を境に，上皮側に Merkel 終末は埋め込まれており，lanceolate 終末は基底膜と結合組織とに挟まれるように配置されていることがわかった。このような微細形態の違いが，同じ場所にあっても受け取る力のコンポーネントが異なることの理由であろうと考えられる。

本研究結果によって，触覚情報を神経活動に変換する際に多くのタイプの終末受容器が役割分担していることが示唆された。これは，遅れていた触覚情報の変換メカニズム解明に向けて先鞭をつけたという点で，非常に重要なものである。また，シンプルな研究題材を採用して精密な実験と理論的モデルの検証とを組み合わせる，という研究戦略が有効であることを示した。さらに，三叉神経系という口腔顔面領域の触覚を研究することが，全身的な神経システムの研究をリードしていることは特筆に値する。今後は，ここで得られた知見を，触覚全般に当てはめていけるような研究を展開

する必要があると考えている。また，ネズミのヒゲ運動という積極的な行動によって感覚受容を行うというこの題材は，感覚と運動の統合を行うという高次元な脳機能の研究に非常に適している。将来的には，咀嚼や嚥下といった感覚と運動の統合が必要とされる機能について理解が進み，老化に伴うその機能の低下を軽減する方法を開発したり，傷病によって損なわれた感覚運動機能の回復を促進する治療法を考案することにつながればと，期待している。

謝辞

本報告のテーマに関しては，Furuta et al., 2020 について，令和２年度大阪大学弓倉学術賞を拝受いたしまして大変光栄に存じます。関係された先生方に深く感謝しております。また，私が参加した一連の研究におきましては，共著者の方々が偉大な貢献をくださいました，ここに謝意を表します。

References

Alloway KD.（2008）Information processing streams in rodent barrel cortex: the differential functions of barrel and septal circuits. Cereb Cortex. **18**: 979–89.

Arkley K, Grant RA, Mitchinson B, Prescott TJ.（2014）Strategy change in vibrissal active sensing during rat locomotion. Curr Biol. **24**: 1507–12.

Deschênes M, Takatoh J, Kurnikova A, Moore JD, Demers M, Elbaz M, Furuta T, Wang F, Kleinfeld D.（2016）Inhibition, Not Excitation, Drives Rhythmic Whisking. Neuron. **90**: 374–87.

Deschenes M, Urbain N（2009）Vibrissal afferents from trigeminus to cortices. Scholarpedia. **4**, 7454.

Furuta T, Nakamura K, Deschenes M.（2006）Angular tuning bias of vibrissa-responsive cells in the paralemniscal pathway. J Neurosci. **26**: 10548–57.

Furuta T, Timofeeva E, Nakamura K, Okamoto-Furuta K, Togo M, Kaneko T, Deschênes M.（2008）Inhibitory gating of vibrissal inputs in the brainstem. J Neurosci. **28**: 1789–97.

Furuta T, Kaneko T, Deschênes M.（2009）Septal neurons in barrel cortex derive their receptive field input from the lemniscal pathway. J Neurosci. **29**: 4089–95.

Furuta T, Urbain N, Kaneko T, Deschênes M.（2010）Corticofugal control of vibrissa-sensitive neurons in the interpolaris nucleus of the trigeminal complex. J Neurosci. **30**: 1832–8.

Furuta T, Deschênes M, Kaneko T.（2011）Anisotropic distribution of thalamocortical boutons in barrels. J Neurosci. **31**: 6432–9.

Furuta T, Bush NE, Yang AE, Ebara S, Miyazaki N, Murata K, Hirai D, Shibata K, Hartmann MJZ.（2020）The cellular and mechanical basis for response characteristics of identified primary afferents in the rat vibrissal system. Current Biology. **30**: 815–826.

Hirai D, Nakamura KC, Shibata KI, Tanaka T, Hioki H, Kaneko T, Furuta T.（2018）Shaping somatosensory responses in awake rats: cortical modulation of thalamic neurons. Brain Struct Funct. **223**: 851–872.

Kaneshige M, Shibata K, Matsubayashi J, Mitani A, Furuta T.（2018）A Descending Circuit Derived From the Superior Colliculus Modulates Vibrissal Movements. Front Neural Circuits. **12**: 100.

Ma PM, Woolsey TA.（1984）Cytoarchitectonic correlates of the vibrissae in the medullary trigeminal complex of the mouse. Brain Res. **306**: 374–9.

Matthews DW, Deschênes M, Furuta T, Moore JD, Wang F, Karten HJ, Kleinfeld D.（2015）Feedback in the brainstem: an excitatory disynaptic pathway for control of whisking. J Comp Neurol. **523**: 921–42.

Moore JD, Deschênes M, Furuta T, Huber D, Smear MC, Demers M, Kleinfeld D.（2013）Hierarchy of orofacial rhythms revealed through whisking and breathing. Nature. **497**: 205–10.

Oladazimi M, Brendel W, Schwarz C.（2018）Biomechanical Texture Coding in Rat Whiskers. Sci Rep. **8**: 11139.

Petersen CC.（2007）The functional organization of the barrel cortex. Neuron. **56**: 339–55.

Severson KS, Xu D, Van de Loo M, Bai L, Ginty DD, O' Connor DH.（2017）Active Touch and Self-Motion Encoding by Merkel Cell-Associated Afferents. Neuron. **94**: 666–676.

Shibata K, Tanaka T, Hioki H, Furuta T.（2018）Projection Patterns of Corticofugal Neurons Associated with Vibrissa Movement. eNeuro. **5**: ENEURO. 0190–18

Simons DJ, Woolsey TA.（1979）Functional organization in mouse barrel cortex. Brain Res. **165**: 327–32.

Sugitani M, Yano J, Sugai T, Ooyama H（1990）Somatotopic organization and columnar structure of vibrissae representation in the rat ventrobasal complex. Exp Brain Res. **81**: 346–52.

Veinante P, Jacquin MF, Deschênes M.（2000）Thalamic projections from the whisker-sensitive regions of the spinal trigeminal complex in the rat. J Comp Neurol. **420**: 233–43.

Woolsey TA, Van der Loos H.（1970）The structural organization of layer IV in the somatosensory region（SI）of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Res. **17**: 205–42.