



Title	ラットの口腔顔面の筋の自己受容感覚を伝達する三叉神経上核ニューロンの遠心性および求心性の神経連絡
Author(s)	井上, 美沙樹
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/87952
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

学位論文

ラットの口腔顔面の筋の自己受容感覚を伝達する
三叉神経上核ニューロンの遠心性および求心性の神経連絡

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻 高次脳口腔機能学

井上 美沙樹

[要旨]

三叉神経上核（Su5）は閉口筋筋紡錘（JCMS）に生ずる自己受容感覚（JCMS 感覚）が入力し、三叉神経運動核（Mo5）に投射して頸反射に関わっている。しかし、JCMS 感覚の上位脳への伝達部位や、JCMS 感覚に影響を与える上位脳部位、また、頸反射との関連は完全には解明されていない。そこで、本研究では、神経トレーサーを用いて Su5 の遠心性と求心性の神経連絡を解明することを目的とした。Su5 への順行性トレーサーの注入で、Su5 から、対側（または対側優位で両側）の Su5、basilar pontine nuclei、橋網様核、deep mesencephalic nucleus、上丘、視床後内側腹側核尾腹内側縁、視床束傍核、不確帯、視床下部外側部への投射と、同側（または同側優位で両側）の Mo5 と三叉神経間域、三叉神経吻側亜核、延髓背側網様体、舌下神経核への投射を認めた。

Su5 への逆行性トレーサーの注入で、Su5 に終止する、対側優位で両側（または対側）の一次体性感覚野、二次体性感覚野、顆粒性島皮質、Su5 からの投射と、同側（または同側優位で両側）の背側脚皮質、分界条床核、扁桃体中心核、視床下部外側部、parasubthalamic nucleus、三叉神経中脳路核、結合腕傍核、三叉神経傍域、三叉神経吻側亜核、三叉神経尾側亜核、延髓背側網様体からの投射を認めた。

JCMS 感覚は、口腔顔面の運動や感覚情報伝達、自律機能に関する様々な脳領域と神経連絡し、これらの機能と関与することが示唆された。

[略語一覧]

3	Oculomotor nucleus、動眼神經核
5C	Caudal subnucleus of the trigeminal spinal nucleus、三叉神經尾側亞核
5I	Interpolar subnucleus of the trigeminal spinal nucleus、三叉神經中間亞核
50	Oral subnucleus of the trigeminal spinal nucleus、三叉神經吻側亞核
50r	Rostro-dorsomedial part of the 50、三叉神經吻側亞核吻背內側部
7n	Facial nerve、顔面神經
10	Dorsal motor nucleus of vagus、迷走神經背側核
ac	Anterior commissure、前交連
Acb	Accumbens nucleus、側坐核
ACg	Anterior cingulate cortex、前帶狀回皮質
AD	Anterodorsal thalamic nucleus、視床背側前核
Agl	Lateral agranular cortex、無顆粒性皮質外側部
Agm	Medial agranular cortex、無顆粒性皮質內側部
AI	Agranular insular cortex、無顆粒性島皮質
Amb	Ambiguus nucleus、疑核
AmBl	Basolateral amygdaloid nucleus、扁桃體基底外側核
AmC	Central amygdaloid nucleus、扁桃體中心核
AmL	Lateral amygdaloid nucleus、扁桃體外側核
AP	Area postrema、最後野
Aq	Aqueduct、中腦水道
Au	Auditory cortex、大腦皮質聽覺野
AV	Anteroventral thalamic nucleus、視床腹側前核

BDA	Biotinylated dextranamine、ビオチン化デキストランアミン
BPn	Basilar pontine nuclei
BST	Bed nucleus of stria terminalis、分界条床核
BSTl	Lateral division of the BST、分界条床核外側部
BSTM	Medial division of the BST、分界条床核内側部
CC	Central canal、中心管
cc	Corpus callosum、脳梁
CL	Centrolateral thalamic nucleus、視床外側中心核
C1	Clastrum、前障
CM	Central medial thalamic nucleus、視床内側中心核
CPu	Caudate putamen、線条体
CTb	Cholera toxin B subunit、コレラ毒素Bサブユニット
Cu	Cuneate nucleus、楔状束核
cu	Cuneate fasciculus、楔状束
dGIrvs2	Dorsal part of GI rostroventrally adjacent to the rostralmost part of S2、二次体性感覚野最吻側部に接してその吻腹側に位置する顆粒性島皮質背側部
DI	Dysgranular insular cortex、不全顆粒性島皮質
dmRf	Dorsal medullary reticular formation、延髓背側網様体
DP	Dorsal peduncular cortex、背側脚皮質
DpMe	Deep mesencephalic nucleus
DR	Dorsal raphe nucleus、背側縫線核
DTg	Dorsal tegmental nucleus、背側被蓋野
Ect	Ectorhinal cortex、嗅内皮質
ECu	External cuneate nucleus、外側楔状束核（副楔状束核）

f	Fornix、脳弓
fr	Fasciculus retroflexus、反屈束
GI	Granular insular cortex、顆粒性島皮質
Gr	Gracile nucleus、薄束核
I5	Intertrigeminal region、三叉神經間域
IC	Inferior colliculus、下丘
ic	Internal capsule、内包
IL	Infralimbic cortex、下辺縁皮質
IO	Inferior olive、下オリーブ核
IPAC	Interstitial nucleus of the posterior limb of anterior commissure、前交連後脚間質核
J5	Juxtatrigeminal region、三叉神經傍域
JCm	Jaw-closing motor nucleus、閉口筋運動核
JCMS	Jaw-closing muscle spindle、閉口筋筋紡錘
JOm	Jaw-opening motor nucleus、開口筋運動核
KF	Kölliker-Fuse nucleus、ケリカ一布施核
LEnt	Lateral entorhinal cortex、嗅内皮質外側部
lf	Longitudinal fasciculus、縦束
LGP	Lateral globus pallidus、淡蒼球外側部
LH	Lateral hypothalamus、視床下部外側部
LO	Lateral orbital cortex、眼窩皮質外側部
MD	Mediodorsal thalamic nucleus、視床背内側核
Me5	Trigeminal mesencephalic nucleus、三叉神經中腦路核
MGP	Medial globus pallidus、淡蒼球内側部

m1	Medial lemniscus、内側毛帯
M0	Medial orbital cortex、眼窩皮質内側部
Mo5	Trigeminal motor nucleus、三叉神経運動核
OPC	Oval paracentral thalamic nucleus
ox	Optic chiasm、視交叉
PA	Parietal association cortex、頭頂連合野
Pa5	Paratrigeminal nucleus、傍三叉神経核
PAG	Periaqueductal gray、中脳水道周囲灰白質
PB	Phosphate buffer、リン酸緩衝液
Pb	Parabrachial nucleus、結合腕傍核
PBS	Phosphate-buffered saline、リン酸緩衝食塩水
PC	Paracentral thalamic nucleus、視床中心傍核
Pf	Parafascicular thalamic nucleus、視床東傍核
PnR	Pontine reticular nucleus、橋網様核
Po	Posterior thalamic nucleus、視床後核群
Pr	Prepositus nucleus、前位核
Pr5	Trigeminal principal nucleus、三叉神経主感覺核
PRh	Perirhinal cortex、嗅周皮質
PrL	Prelimbic cortex、前辺縁皮質
Psth	Parasubthalamic nucleus
PvH	Paraventricular hypothalamic nucleus、視床下部室傍核
py	Pyramidal tract、錐体
pyx	Pyramidal decussation、錐体交叉
R	Red nucleus、赤核

Rfvm	Reticular formation ventral to the Mo5、三叉神経運動核の腹側の網様体
RRF	Retrorubral field
Rt	Reticular thalamic nucleus、視床網様核
RtTg	Reticulotegmental nucleus、被蓋網様核
S1	Primary somatosensory cortex、一次体性感覚野
S2	Secondary somatosensory cortex、二次体性感覚野
SC	Superior colliculus、上丘
scp	Superior cerebellar peduncle、上小脳脚
Sm	Submedial thalamic nucleus、視床内側下核
SNr	Substantia nigra pars compacta、黒質緻密部
SNr	Substantia nigra pars reticulata、黒質網様部
Sol	Solitary tract nucleus、孤束核
sp5	Spinal trigeminal tract、三叉神経脊髄路
st	Stria terminalis、分界条
Sth	Subthalamic nucleus、視床下核
Su5	Supratrigeminal nucleus、三叉神経上核
TA	Temporal association cortex、側頭連合野
tth	Trigeminothalamic tract、三叉神経視床路
VA	Ventral anterior thalamic nucleus、視床前腹側核
Ve	Vestibular nucleus、前庭神経核
VII	Facial nucleus、顔面神経核
VL	Ventrolateral thalamic nucleus、視床外側腹側核
VM	Ventromedial thalamic nucleus、視床内側腹側核
VO	Ventral orbital cortex、眼窩皮質腹側部

VPL	Ventral posterolateral thalamic nucleus、視床後外側腹側核
VPM	Ventral posteromedial thalamic nucleus、視床後內側腹側核
VPMcvm	Caudo-ventromedial edge of the VPM、視床後內側腹側核尾腹內側緣
VPPC	Parvicellular part of the ventral posterior thalamic nucleus、視床後腹側 核小細胞部
XII	Hypoglossal nucleus、舌下神經核
ZI	Zona incerta、不確帶

[緒言]

全身の筋に生ずる自己受容感覚は、下位脳幹や脊髄レベルに存在する反射弓を介して運動反射に関わっている。例えば、閉口筋筋紡錘（JCMS）に生ずる自己受容感覚（JCMS 感覚）は、三叉神経中脳路核（Me5）に神経細胞体が存在する一次求心性ニューロン（Me5 ニューロン）によって、橋の吻側レベルに位置する三叉神経運動核（Mo5）内の閉口筋運動ニューロンへ伝えられる（Luo et al. 1995, 2001; Fujio et al. 2016; 総説は Dubner et al. 1978; Taylor 1990 を参照のこと）。この単シナプス反射は伸張反射の一種である下顎張反射を惹起させる。JCMS 感覚は Me5 ニューロンによって橋の吻側レベルに位置する三叉神経上核（Su5）に伝達される（Jerge 1963; Takata and Kawamura 1970; Miyazaki and Luschei 1987）。Su5 は Mo5 に投射する興奮性と抑制性の両方の運動前ニューロンを含むので（Ohta and Moriyama 1986; Nakamura et al. 2008; Paik et al. 2009; Nonaka et al. 2012）、JCMS 感覚を伝達する Me5 ニューロンは、Mo5 に直接入力して閉口反射を惹起し、また、Su5 を中継核とする Su5-Mo5 路を介して閉口反射または開口反射を惹起（あるいは抑制）している（Goldberg and Nakamura 1968; Kidokoro et al. 1968; Ohta and Moriyama 1986; Shigenaga et al. 1988b, 1990）。

このように Su5 が関わる顎反射の神経回路は上記のように明らかになっているにもかかわらず、咀嚼筋筋紡錘を含む口腔顔面に生ずる自己受容感覚の上位中枢での作用や調節については解明されていない。Me5 は、ラットでは上下顎の歯根膜感覚はほとんど伝達せず、閉口筋筋紡錘感覚のみを伝達することを本研究室で明らかにしている（Fujio et al. 2016）。この発見は、ラットの Su5 からの遠心性の投射は主に JCMS 感覚を伝達することを示している。しかし、JCMS 感覚を伝える Me5 ニューロンは視床へは直接投射しておらず（例えば Shigenaga et al. 1988a, 1989, 1990; Luo et al. 1995, 2001; Fujio et al. 2016）、JCMS 感覚は Su5 経由で視床に伝達する（Yoshida

et al. 2017)。この Su5 から視床への投射の投射部位は、視床後内側腹側核 (VPM) の一部である尾腹内側縁 (VPMcvm) に限局しており、口腔顔面の皮膚や粘膜の感覚を伝える VPM 中心部とは異なることは、重要な発見であった (Yoshida et al. 2017)。さらに JCMS 感覚が入力する Su5 は、視床髓板内核群にある oval paracentral thalamic nucleus (OPC) にもわずかに投射しており、OPC から JCMS 感覚が記録されている (Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020)。VPMcvm 経由の JCMS 感覚は、さらに二次体性感覚野 (S2) 吻側部に接してその吻腹側に位置する顆粒性島皮質 (GI) 背側部 (dGIrvs2) に伝えられる。一方 OPC は、一次体性感覚野 (S1) 吻側部と S2 吻側部、GI 吻側部に投射している (Sato et al. 2017; Tsutsumi et al. 2021)。GI は痛覚や内臓感覚、味覚、嗅覚、聴覚を含む様々な感覚入力が融合する部位であることがヒト (Augustine 1985, 1996)、サル (Mesulam and Mufson 1982)、ラット (Yamamoto et al. 1981, 1988, 1989; Ito 1992; Hanamori et al. 1998a, b; Ogawa and Wang 2002; Gauriau and Bernard 2004) で分かっている。また GI を含む島皮質は情動に関与するので、JCMS 感覚は感覚の弁別や運動機能よりも情動機能により関与している可能性も示唆される。しかし Su5 経由の JCMS 感覚が視床以外の上位脳のどこに投射するのかは解明されていないままである。この解明は、口腔顔面の自己受容感覚ニューロンの脳全体における神経連絡を完全に理解するために非常に重要である。よって実験 1 では、ラットの Su5 に順行性トレーサーを注入して、Su5 の遠心性の投射を脳全体で明らかにすることを目的とした。

上記のように Su5 は JCMS 感覚を VPMcvm や OPC などの上位脳へ伝達する中継核であり、また頸反射の中継核として運動前ニューロンを含んでいる (Li et al. 1995; Ohta and Moriyama 1986; Nakamura et al. 2008; Paik et al. 2009; Yoshida et al. 2009; Nonaka et al. 2012)。よって、頸反射を調節するために、脳のどの部位が中継核である Su5 に投射しているのかが次の重要な問題になる。Su5 は、GI (Sato et

al. 2013; Ikenoue et al. 2018) や S1 (Hattox et al. 2002; Chang et al. 2009; Yoshida et al. 2009; Tomita et al. 2012) や無顆粒性皮質外側部 (Ag1; Yoshida et al. 2009) などの大脳皮質部位や、分界条床核 (BST; Dong and Swanson 2003) や小細胞性網様体 (Ter Horst et al. 1991)、孤束核 (So1; Oka et al. 2013) のような皮質下構造から投射があることが過去の文献で報告されている。しかし、これらの領域以外の脳部位から Su5 に投射があるかどうかは分かっていない。加えて、脳のどの部位が Su5 と双方向性の神経連絡を持ち、フィードバック制御されているのかも解明されていない。したがって実験 2 では、ラットの Su5 に逆行性のトレーサーを注入し、Su5 に終止する求心性の投射を脳全体で明らかにすることを目的とした。

[方法]

動物

体重 250–340 g の Wistar 系雄性ラットを 19 匹用いた。実験に際しては、大阪大学大学院歯学研究科実験動物取り扱い指針に則り実験を行った。使用する動物は最小限になるように努力した。

術式、記録、トレーサーの注入

全動物の麻酔は塩酸ケタミン (90 mg/kg) と 塩酸キシラジン (10 mg/kg) を腹腔内に投与した。実験中は、眼球の自発運動や角膜反射が起きない麻酔深度を維持するため、この麻酔薬を適宜追加投与した。必要に応じて、皮膚切開部を塩酸リドカインで麻酔した。加熱パッド (ATB-1100, 日本光電, 日本) を用い、ラットの直腸温を 37°C ~38°C で維持し、心電図 (DEN-751S, ダイヤメディカルシステム, 日本) を連続的にモニターした。注入部位の決定のため、ラットを脳定位固定装置 (SR-6R-HT, 成茂, 日本) に固定し、脳アトラス (Swanson 2004 と Paxinos and Watson 1998, 2014) を参照した。

電気生理的に同定した左側の Su5 に、実験 1 では順行性トレーサーを、実験 2 では逆行性トレーサーを細胞外注入するため、以下の手順を用いた。左側の頬部の皮膚を切開し、JCMS を支配している左側の咬筋神経を咬筋から剥離して剖出した。双極フック電極を咬筋神経に装着し、電気刺激を可能にした。その後、ラットの頭部を固定装置に装着した。Su5 への電極刺入方向上に存在する皮膚を切開して頭蓋骨を露出させた後、その部の頭蓋骨を歯科用ドリルで削去して脳硬膜を露出した。脳硬膜を小さく切開し、開窓部から 2.0 M クエン酸カリウムを封入した微小ガラス電極（支持部外径 1.5 mm、先端径 1.5–2 μm）を、大脳と小脳の間の太い血管を避けるために、前頭面に

対し吻側に 18° 傾けて左側の Su5 を狙って挿入した。左側の Su5 の正確な位置は、左側の咬筋神経の電気刺激（シングルパルス、200 μ sec duration, 1 Hz) (SEN-3301, 日本光電, 日本) に対する応答と、口腔内に挿入したプラスチック棒を使って下顎の下制を行った（受動的開口）時の応答を刺入電極から記録して決定した (MEZ-8301, 日本光電, 日本; VC-11, 日本光電, 日本)。クエン酸カリウムを封入した微小ガラス電極を抜去した後、電極を、実験 1 ではガラス電極に 0.01 M リン酸緩衝液 (PB, pH 7.4) に溶解した順行性トレーサーであるビオチン化デキストランアミン (BDA 10,000 MW, Molecular Probes, Eugene, OR, USA) を封入したもの（支持部外径 1.5 mm、先端径 10–15 μ m）に、実験 2 では 0.02 M リン酸緩衝食塩水 (PBS, pH 7.4) に溶解した逆行性トレーサーである 1% コレラ毒素 B サブユニット (CTb; List Biological Laboratories, Campbell, CA, USA) を封入したもの（支持部外径 1.5 mm、先端径 10–15 μ m）に交換した。そのガラス電極を Su5 の決定部位を狙って刺入し、上記と同様の記録ができる Su5 の部位であることを確認した。記録は、300 Hz から 3 kHz のフィルターをかけて増幅し、フィールド電位は 20 kHz の、ユニット記録は 10 kHz のサンプリング周波数でコンピューターに保存した (PowerLab 8/30, ADInstruments, Sydney, Australia)。その後、BDA あるいは CTb を電気泳動 (2.0 μ A, 300 ms duration, 2 Hz, 3–7 分間) にて Su5 に注入した。トレーサー注入後、ガラス電極を慎重に撤去し、刺激電極を咬筋神経から外し、切開部を縫合した。鎮痛薬 (flurbiprofen axetil, 3.3 mg/kg) と抗生物質 (cefotiam hydrochloride, 66 mg/kg) を腹腔内に投与し、ケージの中で麻酔から回復するのを確認した。注入後の生存期間中の毎日、ラットの一般的な行動、体重、出血や炎症などの術後合併症がないか確認した。

切片の作成

注入から 5~7 日後に、ペントバルビタール (100 mg/kg) を腹腔内に投与して深麻

酔し、上行大動脈から、先ず 100 ml の PBS、次に 0.1 M PB (pH 7.4) に 4% パラホルムアルデヒドを溶解した固定液 300 ml を灌流した。その後、脳全体を取り出し、25% シュクロースを溶解した 0.1 M PB に浸漬し、4°Cで数日間保管した。全脳を凍結させ、厚さ 60 μm の連続冠状断切片をミクロトームを用いて作成した。切片は連続性を保って 3 セットに分けた。

実験 1 で BDA を注入したラットの切片は、0.02 M PBS (pH 7.4) で洗浄後、0.01% H_2O_2 と 0.75% Triton-X を含む 0.02 M PBS に 90 分間浸漬した。続いて 100 倍希釈の avidin-biotin-peroxidase complex を含む 0.02 M PBS に 120 分間浸漬し、0.02 M PBS で洗浄後、更に、0.04% diaminobenzidine と 0.006% 過酸化水素と 0.08% 硫酸ニッケルアンモニウムを含む 0.1 M PB (pH 7.4) に 10 分程度浸漬した。実験 2 で CTb を注入したラットの切片は、0.02 M PBS (pH 7.4) で洗浄後、0.01% H_2O_2 と 0.75% Triton-X を含む 0.02 M PBS に 90 分間浸漬し、3% ヤギ血清を含む 0.02 M PBS に 60 分間浸漬した後、3% ヤギ血清と 0.2% Triton-X と、一次抗体として 20,000 倍希釈の抗 CTb ウサギ抗体 (GeneTex, Alton Pkwy Irvine, CA, USA) を含む 0.02 M PBS に 4°Cの冷蔵庫中で一晩浸漬した。その後、3% ヤギ血清を含む 0.02 M PBS に 60 分間浸漬した後、二次抗体として 400 倍希釈のビオチン化抗ウサギ IgG ヤギ抗体を含む 0.02 M PBS に 90 分間浸漬した。0.02 M PBS で洗浄後、100 倍希釈の avidin-biotin-peroxidase complex を含む 0.02 M PBS に 60 分間浸漬し、更に、0.04% diaminobenzidine と 0.006% 過酸化水素と 0.08% 硫酸ニッケルアンモニウムを含む 0.1 M PB (pH 7.4) に 10 分程度浸漬した。上記の反応が終了した全切片をゼラチンで被覆したスライドガラスに貼り付け乾燥した。3 セットのうちの 1 セットは Neutral red または thionin で対比染色した。これら全ての切片は、アルコールにて脱水後、キシレンにて透徹しカバーガラスをかけた。

データ分析

Su5 から記録したフィールド電位をコンピューターに保存し、PowerLab 8/30 を用いてオフラインで解析した。咬筋神経の電気刺激に対する応答は、各記録部位毎に、連続した 6 回から 9 回の応答を平均した。光学顕微鏡に接続した camera lucida (描画装置) を用いて、小脳を除く脳全体の脳構造、BDA の注入部位、BDA で標識された軸索およびその終末、CTb の注入部位、CTb で標識された神経細胞体を描出した。

[結果]

Su5 への注入

実験 1 では、Su5 から脳全体（小脳を除く）への遠心性の投射の詳細を明らかにすることを目的とした。まず、本研究室の過去の報告（Fujio et al. 2016; Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020）を参考にして Su5 の位置を同定するため、咬筋神経（JCMS 受容器に分布する神経を含む）に電気刺激を与え、応答した短潜時のフィールド電位を記録した（図 1a）。また、同じ記録部位で、受動的で持続的な開口に対する応答を記録した（図 1b）。10 匹のラットで、このような応答を記録した部位に、順行性トレーサーである BDA を電気泳動にて注入した（図 1c, d）。

実験 2 では、Su5 に至る求心性投射を出している脳部位（小脳を除く）を解明することを目的とした。実験 1 と同様に、Su5 の位置を電気生理学的に同定した（図 1a, b）9 匹のラットで、記録部位に逆行性のトレーサーである CTb を電気泳動にて注入した（図 1e, f）。

注入の後、実験 1 と 2 で、それぞれ BDA と CTb の正確な注入部位を組織学的に確認した。以前の報告（Fujio et al. 2016; Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020）で Su5 の中心がブレグマから外側に約 2.4 mm、尾側に 9.7 mm、腹側に 7.6 mm に位置することを参考にして、Su5 を細胞構築的に描出した。Su5 は主に中型細胞より構成され、少数の大型細胞および小型細胞も含んでおり、細胞の長軸は内外方向または背内-腹外方向のものが多かった。外側に接する三叉神経主感覚核（Pr5）背内側部（多数の小型細胞が密集している）よりも、小型細胞は少なく、中型および大型細胞がより多く認められた。Su5 の細胞密度は、その腹側に位置する網様体よりも密であり、また、Su5 の背側に位置して主に小型細胞が密に存在する結合腕傍核（Pb）内側部よりも疎であった。Mo5 との間には、Su5 の吻尾的中央レベルを除き、帶状の網様体が介在

していた。この Su5 の位置は、Torvik (1956) と Swanson (2004) のアトラスの Su5 とほとんど同じ位置であったが、Paxinos and Watson (1986, 1998, 2004) のアトラスの Su5 よりも尾外側にあるように見えた（詳細は「考察」の項で説明）。本研究では、BDA と CTb の注入部位が、Su5 の境界を超えることなく Su5 内に限局していたのは、それぞれ 3 ケースあった（図 1c-f, 4i）。

BDA で標識された終末の分布

実験 1 では、3 匹のラット（R116、R621、R810）で注入された BDA が Su5 に限局していた。順行性に BDA 標識された軸索終末はこの 3 匹で類似した分布をしていたので（図 2-4）、R621 のラットを代表例とし、以下には、先ずその注入部位よりも吻側に認められた分布を記述し、その後で、尾側に認められた分布を記述した。また、それぞれの核または領域に認められた標識軸索終末の相対的な数を、表 1 にも示した。注入部位のすぐ吻側の中脳領域では（図 3h）、注入と反対側に、三叉神経視床路（tth）中に BDA 標識された幹軸索が認められた。その分枝から出る多くの軸索終末が、縦束（1f）の腹側に位置する basilar pontine nuclei (BPn) の中の小領域に認められた（図 5d も参照のこと）。これに対し、わずかな標識終末が、tth の背側の被蓋網様核（RtTg）に認められた。中程度の数の標識軸索終末が反対側の橋網様核（PnR）にも認められたが、注入と同側の PnR にはわずかであった。加えて、少数の標識終末が、両側の Pb 吻側部に認められた。

より吻側レベルの中脳では（図 3g）、注入と反対側性に、標識軸索は背外側方向に伸びて deep mesencephalic nucleus (DpMe) に侵入し、中程度の数の標識終末が DpMe 中に認められた。中程度の数の終末が、反対側の上丘（SC）腹外側部、特にその中間層に認められた（図 5c も見よ）。わずかな標識終末が、反対側の赤核（R）と両側の中脳水道周囲灰白質（PAG）にも認められた。

間脳の尾側レベルでは（図 3e、f）、反対側の VPMcvm に多くの標識軸索終末が認められたが、同側の VPMcvm には稀に認められただけであった（図 5b も参照のこと）。中程度の数の標識軸索終末が、反対側性に、視床東傍核（Pf）、不確帶（ZI）尾腹内側部（図 3e, f, 5a）、ZI の内側に位置する視床下部外側部（LH）に認められた（図 3e, f）。また、少数の標識軸索が、反対側の視床髓板内核群に存在する OPC に認められたが（図 3e）、同側の OPC にはわずかであった。扁桃体には標識軸索は認められなかつた。以上のレベルよりも吻側の切片には、標識終末は認められなかつた（図 2a-d, 3e, f）。

注入部位である Su5 のレベルでは（図 4i）、BDA 標識された多くの軸索終末が、反対側の Su5 に認められた（図 5e）。同側の Mo5 にも多くの標識終末が認められた。重要なことには、標識終末は、同側の Mo5 背外側部（いわゆる閉口筋運動核 [JCm]）に集中したが、Mo5 尾腹内側部（いわゆる開口筋運動核 [J0m]）には少数認められただけであった。対照的に、反対側の JCm では、その背外側部に少数の標識が認められただけであった。標識終末は、Su5 と Mo5 の間に位置する三叉神経間域（I5）には、同側では多く認められたが、反対側では少數であった。さらに、標識終末は、Mo5 の腹側の網様体（Rfvm）を含む、I5 以外の Mo5 の周囲の網様体にはほとんど認められなかつた。

Mo5 より尾側レベルの橋では（図 4j）、同側の三叉神経吻側亜核吻側内側部（50r）に中程度の数の標識終末が認められた。顔面神経核（VII）が出現している橋尾側のレベルでは（図 4k）、多くの標識終末が、同側の三叉神経吻側亜核（50）の内側に接した外側網様体の中の三叉神経傍域（J5）に認められた。中程度の数の標識終末が、同側の 50 背内側部にも認められたが、反対側の 50 には少數の終末のみが認められた。さらに、同側の VII 外側部に少數の標識終末が認められた（図 5f）。

延髓の吻側レベルでは（図 4l）、多くの標識軸索が、同側では、So1 の腹側に位置す

る延髓背側網様体 (dmRf) に認められた (図 5g も参照のこと)。これらの標識終末は外側に向かい、三叉神経中間亜核 (5I) 背内側部の内側に位置する J5 に広がっていた。しかし、反対側の dmRf と J5 には、少数の終末が認められるだけであった。加えて、中程度の数の標識終末が、同側の Sol 吻腹外側部にも認められた (図 4l, m)。少数の標識終末が、同側の傍三叉神経核 (Pa5) に認められた (図 4l, 5h)。なお、Pa5 は Phelan and Falls (1989) によって定義された “paratrigeminal interstitial nucleus” と “dorsal paramarginal interstitial nucleus” を合わせた部位とした。より尾側の、門を含む延髓の吻尾的中央レベルでは (図 4m)、多くの標識終末が、Sol の腹内側の舌下神経核 (XII) の外側に位置する同側の dmRf に認められたが、反対側の dmRf 内の終末はほんの少数であった。なお、dmRf 中の終末は、三叉神経尾側亜核 (5C) 吻背内側部の内側に位置する J5 に続いていた。この分布パターンは、明らかな同側性優位で、両側性に認められた。多くの標識終末は、同側の XII にも認められたが (図 5i も参照のこと)、反対側の XII にはわずかであった。加えて、少数の終末が、同側の 5C 背内側端に認められた。5C の尾側レベルでは (図 4n)、中程度の数の標識終末が、主に、同側性に、楔状束核 (Cu) の腹側で、尾側レベルの 5C の内側に位置する網様体に認められた。

CTb で標識された神経細胞体の分布

実験 2 では、3 匹のラット (R303, R310, R214) で、注入された CTb が Su5 に限局していた。逆行性に標識された神経細胞体の脳全体の分布パターンはこの 3 匹で近似していた。そこで、R303 を代表ケースとし、脳内の核または領域ごとに認められた標識神経細胞体の相対的な数を表 1 にも示した。この代表例では、標識された皮質ニューロンの細胞体は、背側脚皮質 (DP) を除き、明瞭な対側優位で両側性に分布していた (図 2a-c)。最吻側レベルでは (図 2a)、少数の標識細胞体が Ag1 最吻側部に認めら

れたが、無顆粒性皮質内側部 (Agm) や無顆粒性島皮質 (AI) では極めて少数であった。より尾側レベルでは (図 2b)、多数の標識細胞体が S1 吻腹側部と (図 6a)、その腹側に接した GI 吻側レベルに認められた (図 6b)。より尾側レベルでは (図 2c)、中程度の数の標識細胞体が、S2 吻側部とその吻側に接した GI にも認められた。大脳皮質に標識されたこれら全ての神経細胞体は、皮質第 V 層の内層である Vb 層に位置していた。加えて、少数の標識細胞体が DP の第 VI 層に認められたが、この分布は注入部位と同側のみであった。

皮質下構造の中で最吻側レベルでは、中程度の数の標識細胞体が、BST 吻尾的中央レベルの外側部に同側性に認められた (図 2c)。この部は、Swanson (2004) によつて示された BST の菱形亜核を含んでいるように見えた。そこからわずかに尾側レベルでは (図 2d)、多くの標識細胞体が同側の扁桃体中心核 (AmC) 吻側部、特にその内側部に認められたが (図 6c)、少数の標識細胞体が同側の視床下部室傍核 (PvH) の、特にその内側小細胞部にも認められた (図 6d も参照のこと)。さらにその尾側では (図 3e、f)、中程度の数の神経細胞体が、同側の LH 背外側部の尾側レベル (その中の尾側部に存在する parasubthalamic nucleus [Psth] を含む) に認められた (図 6e も参照のこと)。

中脳の中央レベルでは (図 3g)、少数の標識細胞体が同側の retrorubral field (RRF) に認められた (図 6f も参照のこと)。中脳中央レベルから橋吻側レベルでは、多数の標識細胞体が、同側の Me5 に吻尾的に散在していた (図 3g、h、4i)。同じ吻尾的レベルには (図 3h)、少数の標識細胞体が背側縫線核 (DR) に散在していた。さらに、吻側レベルの Pb の腹外側部のみと、その腹側に接した PnR 背外側部に、同側性に、中程度の数の神経細胞体が認められた。

吻側の橋レベルでは (図 4i)、中程度の数の標識細胞体が、CTb 注入側とは反対側の Su5 に認められた (図 6g も参照のこと)。中程度の数の標識細胞体は、同側の Rfvm に

も認められたが、反対側の Rfvm には少數のみであった。加えて、少數の標識細胞体が、Su5 と Mo5 の間に位置する I5 に両側性に認められた。標識細胞体は、同側の Pr5 には稀に認められた。橋の Mo5 から VII の間のレベルでは（図 4j）、ほんのわずかな標識細胞体が 50r と 50r の内側に位置する J5 に両側性に認められた。VII が存在する尾側の橋レベルでは（図 4k）、多くの標識細胞体が、50 背側部と 50 の内側部に位置する J5 を含む外側網様体に同側性に認められたが、反対側の同部位には同側よりも少ない細胞体が認められただけであった。

吻側の延髓レベルでは（図 4l）、多数の標識神経細胞体が、So1 の腹側にある dmRf（図 6h も参照のこと）と 5I 背内側部の内側にある J5 に同側性に認められたが、反対側の同部位には、少數の細胞体が認められただけであった。加えて、少數の細胞体が、同側性に、So1 吻腹外側部、5I 背内側部、Pa5 に認められた（図 6i も参照のこと）。門を含む延髓レベルでは（図 4m）、多くの標識細胞体が同側の 5C 背側部に認められた。しかし、これらの標識細胞体は、三叉神経脊髄路（sp5）の内側に接した 5C 表層には密集していなかった。反対側の 5C には、ごくわずかな細胞が認められただけであった。明らかな同側優位で両側性に、多数の標識細胞体が、尾側レベルの So1 の腹側に位置する dmRf と 5C の内側に位置する J5 に認められたが、So1 尾側部内にはわずかだった。尾側の延髓レベルでは（図 4n）、少數の標識細胞体が同側の 5C と So1 尾側部に認められた。

Su5 に投射し、かつ Su5 からの投射を受ける脳の領域

上記の結果から、Su5 に投射し、かつ Su5 からの投射を受ける脳部位が、Su5 を含む吻尾的レベルとそれよりも尾側のレベルでのみ認められた（図 4i～m、表 1）。これに該当する部位は、同側の PnR と Pb（図 3h）、反対側の Su5（図 4i、5e、6g）、Su5 と Mo5 の間の両側の I5（図 4i）、同側の 50r（図 4j）、両側の 50 背内側部（図 4k）、同側

の Sol 吻腹外側部（図 41）、両側の Sol の腹側に位置する dmRf（図 41、m、5g、6h）、同側の Pa5（図 41、5h、6i）、同側の 5C 吻背内側部（図 4m）であった。

[考察]

本研究で、脳全体（小脳を除く）における、Su5 の遠心性と求心性の投射の詳細が解明された。ラットの Su5 は脳の様々な部位に出力し、また様々な脳部位からの入力を受けており、そのうちのいくつかの部位は両方の機能を担っていた。吻側レベルの脳では、Su5 は、大脳皮質の感覚性と運動性の領野や島皮質背側部、DP などからの入力を受け、また BST や LH、PvH、AmC などの大脳辺縁系や自律神経機能に関わる皮質下構造からの入力を受けていた。尾側レベルの脳では、Su5 は口腔顔面の運動を制御している運動前ニューロンを含む領域と双方向性の神経連絡をしていた。ラットの Su5 は、全ての末梢入力の中で、JCMS に生じる自己受容感覚のみを受容することが知られている (Fujio et al. 2016)。以上のことから、口腔顔面の運動は、Su5 経由で伝達される JCMS に生ずる自己受容感覚が関与する感覚や運動機能、情動、自律機能に働く上位脳からのフィードバック制御を受けている可能性が高いと考えられる。

Su5 の位置

Su5 は Lorente de Nò (1922, 1933) によって、三叉神経の反射弓における介在ニューロン（運動前ニューロン）の存在部位として初めて定義された。Åström (1953) は、Su5 と Mo5 は、咀嚼筋筋紡錘に生じる自己受容感覚を伝える一次求心線維である Me5 ニューロンの軸索側枝が終始する部位であることを確認した。Torvik (1956) はラットの Su5 の位置を、Pr5 の吻背内側部の背内側へ延長した部位と定義したが、Su5 の細胞構築は Pr5 の細胞構築とは異なることを報告した。本研究の “Su5” は、本研究室で行なった研究と同様に (Fujio et al. 2016; Sato et al. 2017, 2020; Yoshida et al. 2017)、Su5 の細胞構築と JCMS の刺激に対する電気生理的応答を基に定義した。この点で、本研究の Su5 は、Paxinos and Watson (1986, 1998, 2014) の有名なアト

ラスで境界線が描かれている Su5 よりも尾外側に位置しており、Torvik (1956) や Swanson (2004) によって定義された Su5 の位置にはほぼ一致している（二つの Su5 の詳細な違いは、Fujio et al. [2016] を参照のこと）。ラットの Su5 の神経連絡に関するこれまでの報告の多くは、Paxinos and Watson のアトラスに基づいてきた (Rokx et al. 1986; Shammah-Lagnado et al. 2001; Hattox et al. 2002; Mascaro et al. 2009; Papp and Palkovits 2014)。それゆえ、本研究では、JCMS の自己受容感覚が入力する“真の Su5”を、電気生理学的および細胞構築的に定義し直して、その遠心性と求心性の投射を考察することを目的とした。

Su5 の遠心性と求心性の神経連絡とその機能に関する考察

橋と延髓との神経連絡

過去の報告で、Su5 は両側の Mo5 の主に JCm に、明瞭な同側優位性を持って投射することが明らかになった。この Su5-Mo5 路はよく調べられてきた (Mizuno 1970; Donga et al. 1990; Yamamoto et al. 2007; Chang et al. 2009; Yoshida et al. 2009)。Su5 経由で伝達される JCMS の自己受容感覚情報が頸の開閉口運動ニューロンの賦活や抑制に関与することは、電気生理学的研究 (Ohta and Moriyama 1986; Nakamura et al. 2008; Nonaka et al. 2012) と形態的研究 (Paik et al. 2009) の両方で確認されている。本研究では、Su5 は同側の VII と XII にも投射しており、Su5 経由で伝達される JCMS に生ずる自己受容感覚情報もまた、顔面や舌の筋収縮を促進または抑制していることを示唆している。

Su5 は同側優位で両側性に、I5、50 背内側部、50 と 5I の内側に接した J5、Sol 腹外側部、dmRf の 5 部位に投射した。この 5 部位は、Mo5 だけでなく、VII や XII、疑核（咽頭筋を神経支配している運動ニューロンを含んでいる）に投射する運動前ニューロンが存在していることが知られている (Travers and Norgren 1983; Li et al. 1995;

Cunningham and Sawchenko 2000; Yoshida et al. 2009; Oka et al. 2013; Stanek et al. 2014)。これらの発見は、Su5 経由で伝達される JCMS に生ずる自己受容感覚情報が、頸筋の収縮と同様に顔面や舌、咽頭筋の収縮も促進または抑制していることを示唆している。重要なことには、Su5 が、運動前ニューロンを含むこれら 5 か所からの求心性の入力があることも、本研究で明らかになった。それゆえ、Su5 経由で伝達される JCMS に生ずる自己受容感覚によって制御されている顎、顔面、舌、咽頭の筋収縮は、これら 5 か所の運動前ニューロンによるフィードバック制御を受けていると考えられる。つまり、Su5 経由の JCMS に生ずる自己受容感覚情報は咀嚼から嚥下へのリズミカルな移送に関与していると考えられる。加えて本研究では、左右の Su5 の間に、双方向性の神経連絡があることを明らかにした。この反対側との神経連絡は、咀嚼や嚥下中に働く多くの筋の両側性の協調に貢献していると考えられる。

本研究は、Su5 と同側の Pa5 との間の双方向性の神経連絡を明らかにした。Pa5 は、三叉神経 (Takemura et al. 1991)、舌咽神経 (Altschuler et al. 1989; Ma et al. 2007)、上喉頭神経 (Oka et al. 2013) を通って伝えられる感覚入力や、口腔顔面組織 (たとえば歯髄や頸関節) からの侵害性入力を受容する (Zhou et al. 1999; Shimizu et al. 2006)。よって、Su5 経由の JCMS の自己受容感覚は、ほかの口腔顔面や咽頭や喉頭の組織から生じる (侵害受容感覚を含む) 皮膚感覚や、深部感覚と情報交換している可能性がある。

中脳との神経連絡

JCMS に生ずる自己受容感覚を伝える一次求心線維である Me5 ニューロンは、視床にまで上行する軸索を出さない。また、全ての感覚性二次ニューロンの中で、Su5 ニューロンが Me5 一次求心性神経からの最も強い投射を受けている (Shigenaga et al. 1988a, 1989, 1990; Luo et al. 1995, 2001)。これらの事実は、JCMS に生ずる自己

受容感覚が主に Su5 経由で上位脳へ伝えられていることを示唆している。

中脳レベルでは、Su5 から反対側の SC、特にその中間層へ、中程度の強さの投射をしていた。この Su5-SC 路は以前の研究で報告されていたが (Yasui et al. 1993)、その研究では Su5 は厳密には同定されていなかった。SC の中間層は、JCMS に生ずる自己受容感覚を除く口腔顔面の感覚（外眼筋の筋感覚を含む）を伝える三叉神経感覚核群や、黒質網様部からの投射を受けている (Porter and Donaldson 1991; Bickford and Hall 1992; Yasui et al. 1995; VanderWerf et al. 1997)。SC の中間層はまた、頭や目の動きに関する脳幹や脊髄の領域 (Mo5 周囲の網様体を含む) に投射することが知られている (Huerta and Harting 1984; Yasui et al. 1994)。よって、Su5-SC 路は頭部や目の動きに影響を与えていたと思われる。

Su5 から BPn へ、非常に密で局所的な投射をしていることも明らかにした。BPn は大脳皮質から小脳皮質への入力の重要な中継核である (Brodal 1982; Wiesendanger and Wiesendanger 1982 を参照のこと)。BPn は後索核（頸部や上肢の筋紡錘感覚を伝える外側楔状束核を含む）と、三叉神経感覚核群と脊髄からの投射を受ける (Rosén and Sjölund 1973; Campbell et al. 1974; Swenson et al. 1984; Kosinski et al. 1986; Mihailoff et al. 1989)。それゆえ、Su5-BPn 路は、JCMS に生ずる自己受容感覚と全体から感覚入力を融合させ、それを小脳皮質へ伝えていると考えられる。

求心性の投射に関しては、Su5 は同側の中脳から橋の吻側レベルで、吻尾的に散在している Me5 ニューロンの強い投射を受けた。さらに、Su5 は同側の RRF からも弱い投射を受けていた。RRF が口腔顔面の運動に関与するので (Arts et al. 1998; Uchida et al. 2005)、この運動機能は RRF-Su5 路によって遂行されていると推察される。さらに、Su5 は、中脳の尾側から橋の吻側に位置する DR からの入力を受けていた。DR ニューロンは、感覚や覚醒に関与するセロトニン作動性ニューロンを含む (Sanders et al. 1980; Graeff et al. 1996; Ito et al. 2013)。よって DR-Su5 路

は、ブラキシズムやクレンチング症候群といったストレス誘発性の口腔領域の運動異常などに関与している可能性が考えられる。

間脳との神経連絡

Su5 は視床からの投射を受けていなかった。対照的に、Su5 は背側視床と腹側視床に投射していた。例えば、Su5 は、反対側の VPMcvm に強く投射し、視床の OPC や中心傍核、後核へ弱く投射していた。これらの視床投射の様式は本研究室の以前の報告とも一致していた (Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020)。VPMcvm は主に dGIRvs2 に投射し、わずかに S2 にも投射すること、一方 OPC は GI 吻側部に加え、S1 吻側部や S2 吻側部に投射することがわかっている (Sato et al. 2017; Tsutsumi et al. 2021)。

本研究は、Su5 から Pf への弱い投射も発見した。Berendse and Groenewegen (1991) は、ラットの Pf は、主に、靈長類の一次運動野に相当する Ag1 (Donoghue and Wise 1982; Donoghue and Parham 1983) の吻側部に投射し、靈長類の運動前野または補足運動野に相当する Agm (Donoghue and Parham 1983; Hicks and Huerta 1991; Van Eden et al. 1992) の吻側部に少し弱く投射することを報告している。重要なことは、本研究では、Su5 から腹側視床に属する ZI への対側性の投射も見つかった。ZI は、脳幹にある多くの核や脊髄、脳弓下器官からやってくる外受容性と内受容性の強い入力を受けている (総説は、Mitrofanis 2005 を参照のこと) ので、ZI は、体全体の外受容性と内受容性の入力を集約する中継地かもしれない。総括すると、以上の発見は、JCMS で生じ Su5 を経由する自己受容感覚は、情動や感覚の統合、感覚の識別、運動に必要な神経情報であり、これらが別々の視床部位を通ることで働いていることを示唆している。

本研究では、Su5 は LH に中程度の強さの投射をし、Psth を含む同側の LH 後方部からの入力を受けていた。視床下部が、JCMS に生ずる自己受容感覚を除く口腔顔面のほ

ほぼすべての感覚が入力する三叉神経感覚核群からの強い投射を受けることは、既に報告されている (Malick and Burstein 1998; Malick et al. 2000)。ネコの LH の電気刺激は、咬筋を活性化し、閉口反射を促進させることも分かっている (Landgren and Olsson 1980; Weiner et al. 1993)。Goto and Swanson (2004) と Notsu et al. (2008) は、Psth は、Sol や Pb、唾液核といった摂食に関する部位への投射が認められることから、中枢性の副交感神経支配下で摂食中の運動に関する運動を示唆している。以上より、LH/Psth-Su5 路は、摂食行動中の咀嚼を制御していると考えられる。

本研究では、Su5 はまた、同側の PvH、特にその内側の小細胞部からの同側性の投射を受けていた。肉体的および精神的ストレスの原因が、PvH の小細胞ニューロンの活性化に関わることが知られている (Sawchenko et al. 1996; Herman and Cullinan 1997; Thompson and Swanson 2003; Coote 2005)。様々なストレスによって活性化される PvH-Su5 路は、咀嚼運動の運動前ニューロンを活性化することが示唆されている (Dubner et al. 1978; Taylor 1990 を参照のこと)。よって、この経路はストレスで引き起こされる口腔領域の運動異常を誘発するもう一つの経路と考えられる。

終脳基底部との神経連絡

本研究では、Su5 は、Swanson (2004) が定義した BST 菱形亜核を部分的には含んでいるように見える BST 外側部 (BST1) の背側部からの同側性の投射を受けていた。BST 菱形亜核は同側の Su5、Me5、Sol、唾液核、疑核に投射している (Dong and Swanson 2003)。Su5 はまた、同側の AmC の吻側レベルからの投射を受けていた。BST1 と AmC とは、脳の他の領域と、類似した双方向性の神経連絡をしていることが知られているので (Alden et al. 1994; Bienkowski and Rinaman 2013)、BST1 と AmC の両方が Su5 に投射するのは妥当と思われる。実際に、扁桃体の電気刺激はリズミカルな顎運動を

誘発し (Kawamura and Tsukamoto 1960; Nakamura and Kubo 1978; Sasamoto and Ohta 1982)、Su5 ニューロンを興奮させることができる (Ohta and Moriyama 1986)。加えて、BST1 と AmC はともに、内因性や外因性のストレスに対する反応としての行動や生理的反応を調整していると考えられている (Alden et al. 1994; Bienkowski and Rinaman 2013)。それゆえ、この BST1-Su5 路と AmC-Su5 路のいずれもが、ストレスによって活性化され、口腔領域の運動異常を引き起こしているのかもしれない。

大脳皮質との神経連絡

Su5 は、大脳皮質へは投射していなかったが、S1 吻腹側部、S2 吻側部、S1 と S2 の腹側に隣接した GI から対側優位だが両側性の強い投射を受けていた。また、Su5 は同側の DP から少数の投射を受け、対側の Ag1 吻側部からもわずかに投射が認められた。これらの皮質から Su5 への下行性の経路は、大脳皮質に順行性トレーサーを注入した以前の研究結果と一致している (S1 吻腹側部から, Chang et al. 2009; Yoshida et al. 2009; Tomita et al. 2012; S2 吻側部から, Haque et al. 2012; GI から, Sato et al. 2013; Ikenoue et al. 2018; Ag1 吻側部から, Yoshida et al. 2009; DP から, Akhter et al. 2014)。皮質から Su5 への投射は Su5 ニューロンの興奮性を制御していると思われる所以、情動野と感覚野、運動野による顎運動を含む口腔顔面の運動のコントロールを可能にしている。研究室のこれまでの研究で (Sato et al. 2017, 2020; Tsutsumi et al. 2021)、JCMS に生ずる自己受容感覚シグナルは VPMcvm と OPC から GI、S2 吻側部、S1 吻腹側部に伝達されることを明らかにしてきた。よって、GI-Su5 路、S2 吻側部-Su5 路、S1 吻腹側部-Su5 路は上行する筋紡錘感覚のフィードバック回路を形成し、口腔顔面の運動調節に非常に重要な役割を果たしていると考えられる。実際に、S1 吻腹側部と Ag1 吻側部に電気刺激を与えると、リズミカルな顎運動が誘発されることはよく知られている (Sasamoto et al. 1990; Satoh et al. 2007;

Avivi-Arber et al. 2010; Uchino et al. 2015)。一方で、大脳皮質から頭部の筋を支配する運動ニューロン（開閉口運動を司る三叉神経運動ニューロンを含む）への直接投射はラットでは弱いので (Valverde 1962; Zhang and Sasamoto 1990)、皮質から運動前ニューロンへの下行性投射（例えば S1 吻腹側部-Su5 路や Ag1 吻側部-Su5 路）が、皮質刺激で誘発されるリズミカルな顎運動を駆動させているように見える。ラットの島皮質のいわゆる P-領域の電気刺激は、リズミカルな顎運動を誘発することはよく知られている (Sasamoto et al. 1990; Satoh et al. 2007)。しかし、この運動の誘発に有効な刺激部位は、GI ではなく無顆粒性あるいは不全顆粒性島皮質に位置している。さらに、DP は情動や自律機能に関与する前頭葉前部に位置し、恐怖や薬物依存の抑圧に役立っている (Vidal-Gonzalez et al. 2006; Peters et al. 2009)。このように、DP が持っている情動や自律機能は、DP-Su5 路を介して、Su5 ニューロンの活動性に影響を与えているかもしれない。

[結論]

本研究で、脳全体（小脳を除く）における、Su5 の遠心性と求心性の投射の詳細が解明された。ラットの Su5 は脳の様々な部位に出力し、また様々な脳部位からの入力を受けており、そのうちのいくつかの部位は両方の機能を担っていた。ラットの Su5 は、全ての末梢入力の中で、JCMS に生じる自己受容感覚のみを受容することが知られていることから、口腔顔面の運動は、Su5 を経由して伝達される JCMS に生ずる自己受容感覚が関与する感覚や運動機能、情動、自律機能に働く上位脳からのフィードバック制御を受けている可能性が高いと考えられる。

表1

三叉神経上核 (Su5) へのトレーサー注入で標識された軸索終末と神経細胞体の分布

	同側		反対側			同側		反対側	
	終末	細胞体	終末	細胞体		終末	細胞体	終末	細胞体
<u>大脳皮質</u>					<u>中脳 (続ぎ)</u>				
Ag1	±	+			PnR	±	++	++	
Agm	±	±			RtTg		+		
AI			±		BPn			+++	
GI	+	+++			Pb	+	++	+	
S1	+	+++			Su5			+++	++
S2	+	++			JCm	+++		+	
DP	+				J0m	+			
<u>終脳基底部</u>					I5	+++	+	+	+
BST	++				Rfvm		++		+
AmC	+++				Pr5		±		
<u>間脳</u>					50r	++	+		+
PvH	+				50	++	+++	+	+
LH	++	++			J5	+++	+++		
OPC	±	+			VII	+			++
VPMcvm	±	+++			<u>延髄</u>				
Pf		++			dmRf	+++	+++	+	+
ZI		++			J5	+++	+++	+	+
Psth	+				Sol	++	+		±
<u>中脳</u>					5I		+		
SC		++			Pa5	+	+		
DpMe		++			5C	+	+++		±
RRF	+				XII	+++		±	
Me5	+++								
DR	+								

++, 多くの軸索終末あるいは細胞体; ++, 中程度の数の軸索終末あるいは細胞体; +, 少数の軸索終末あるいは細胞体; ±, ごくわずかな軸索終末あるいは細胞体

[参考文献]

- Akhter F, Haque T, Sato F, Kato T, Ohara H, Fujio T, Tsutsumi K, Uchino K, Sessle BJ, Yoshida A (2014) Projections from the dorsal peduncular cortex to the trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and other lower brainstem areas in rats. *Neuroscience* 266:23–37
- Alden M, Besson JM, Bernard JF (1994) Organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the bed nucleus of the stria terminalis and neighboring regions: a PHA-L study in the rat. *J Comp Neurol* 341:289–314
- Altschuler SM, Bao XM, Bieger D, Hopkins DA, Miselis RR (1989) Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *J Comp Neurol* 283:248–268
- Arts MPM, Bemelmans FFJ, Cools AR (1998) Role of the retrorubral nucleus in striatally elicited orofacial dyskinesia in cats: effects of muscimol and bicuculline. *Psychopharmacol* 140:150–156
- Åström KE (1953) On the central course of afferent fibres in the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagal nerves and their nuclei in the mouse. *Acta Physiol Scand* 39: Suppl 106:209–320
- Augustine JR (1985) The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 7:2–10
- Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22:229–244
- Avivi-Arber L, Lee JC, Sessle BJ (2010) Effects of incisor extraction on jaw and tongue motor representations within face sensorimotor cortex of adult rats. *J Comp Neurol* 518:1030–1045
- Berendse HW, Groenewegen HJ (1991) Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 42:73–102
- Bickford ME, Hall WC (1992) The nigral projection to predorsal bundle cells in the superior

- colliculus of the rat. *J Comp Neurol* 319:11–33
- Bienkowski MS, Rinaman L (2013) Common and distinct neural inputs to the medial central nucleus of the amygdala and anterior ventrolateral bed nucleus of stria terminalis in rats. *Brain Struct Funct* 218:187–208
- Brodal P (1982) The cerebropontocerebellar pathway: Salient features of its organization. *Exp Brain Res [Suppl.]* 6:108–133
- Campbell SK, Parker TD, Welker W (1974) Somatotopic organization of the external cuneate nucleus in albino rats. *Brain Res* 77:1–23
- Chang Z, Haque T, Iida C, Seki S, Sato F, Kato T, Uchino K, Ono T, Nakamura M, Bae YC, Yoshida A (2009) Distribution of premotoneurons for jaw-closing and jaw-opening motor nucleus receiving contacts from axon terminals of primary somatosensory cortical neurons in rats. *Brain Res* 1275:43–53
- Coote JH (2005) A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol* 90:169–173
- Cunningham Jr ET, Sawchenko PE (2000) Dorsal medullary pathways subserving oromotor reflexes in the rat: implications for the central neural control of swallowing. *J Comp Neurol* 417:448–466
- Dong HW, Swanson LW (2003) Projections from the rhomboid nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis: implications for cerebral hemisphere regulation of ingestive behaviors. *J Comp Neurol* 463:434–472
- Donga R, Lund JP, Veilleux D (1990) An electrophysiological study of trigeminal commissural interneurons in the anaesthetized rabbit. *Brain Res* 515:351–354
- Donoghue JP, Parham C (1983) Afferent connections of the lateral agranular field of the rat

motor cortex. *J Comp Neurol* 217:390–404

Donoghue JP, Wise SP (1982) The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping. *J Comp Neurol* 212:76–88

Dubner R, Sessle BJ, Storey AT (1978) The Neural Basis of Oral and Facial Function. Plenum Press, New York

Fujio T, Sato F, Tachibana Y, Kato T, Tomita A, Higashiyama K, Ono T, Maeda Y, Yoshida A (2016) Revisiting the supratrigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience* 324:307–320

Gauriau C, Bernard JF (2004) Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci* 24:752–761

Goldberg LJ, Nakamura Y (1968) Lingually induced inhibition of masseteric motoneurones. *Experientia* 24:371–373

Goto M, Swanson LW (2004) Axonal projections from the parasubthalamic nucleus. *J Comp Neurol* 469:581–607

Graeff FG, Guimarães FS, De Andrade TG, Deakin JF (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 54:129–141

Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H (1998a) Neurons in the posterior insular cortex are responsive to gustatory stimulation of the pharyngolarynx, baroreceptor and chemoreceptor stimulation, and tail pinch in rats. *Brain Res* 785:97–106

Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H (1998b) Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J Neurophysiol* 79:2535–2545

Haque T, Akhter F, Kato T, Sato F, Takeda R, Higashiyama K, Moritani M, Bae YC, Sessle BJ, Yoshida A (2012) Somatotopic direct projections from orofacial areas of secondary somatosensory cortex to trigeminal sensory nuclear complex in rats. *Neuroscience* 219:214–

- Hattox AM, Priest CA, Keller A (2002) Functional circuitry involved in the regulation of whisker movements. *J Comp Neurol* 442:266–276
- Herman JP, Cullinan WE (1997) Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20:78–84
- Hicks RR, Huerta MF (1991) Differential thalamic connectivity of rostral and caudal parts of cortical area Fr2 in rats. *Brain Res* 568:325–329
- Huerta MF, Harting JK (1984) Connectional organization of the superior colliculus. *Trends Neurosci* 7:286–289
- Ikenoue E, Akhter F, Tsutsumi Y, Sato F, Ohara H, Uchino K, Furuta T, Tachibana Y, Yoshida A (2018) Transcortical descending pathways through granular insular cortex conveying orofacial proprioception. *Brain Res* 1687:11–19
- Ito S (1992) Multiple projection of vagal non-myelinated afferents to the anterior insular cortex in rats. *Neurosci Lett* 148:151–154
- Ito H, Yanase M, Yamashita A, Kitabatake C, Hamada A, Suhara Y, Narita M, Ikegami D, Sakai H, Yamazaki M, Narita M (2013) Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Mol Brain* 6:59 <https://doi.org/10.1186/1756-6606-6-59>
- Jerge CR (1963) The function of the nucleus supratrigeminialis. *J Neurophysiol* 26:393–402
- Kawamura Y, Tsukamoto S (1960) Analysis of jaw movements from the cortical jaw motor area and amygdala. *Jpn J Physiol* 10:471–488
- Kidokoro Y, Kubota K, Shuto S, Sumino R (1968) Possible interneurons responsible for reflex inhibition of motoneurons of jaw-closing muscles from the inferior dental nerve. *J*

Neurophysiol 31:709–716

- Kosinski RJ, Neafsey EJ, Castro AJ (1986) A comparative topographical analysis of dorsal column nuclear and cerebral cortical projections to the basilar pontine gray in rats. *J Comp Neurol* 244:163–173
- Landgren S, Olsson KA (1980) The effect of electrical stimulation in the hypothalamus on the monosynaptic jaw closing and the disynaptic jaw opening reflexes in the cat. *Exp Brain Res* 39:389–400
- Li YQ, Takada M, Kaneko T, Mizuno N (1995) Premotor neurons for trigeminal motor nucleus neurons innervating the jaw-closing and jaw-opening muscles: differential distribution in the lower brainstem of the rat. *J Comp Neurol* 356:563–579
- Lorente de Nò R (1922) Contribució na l'conocimiento del nervio trigémino. Libro en honor de Dn. S. Ramón y Cajal. Madrid, Mo'ya 2:13
- Lorente de Nò R (1933) Vestibulo-ocular reflex arc. *Arch Neurol Psychiat* 30:245–291
- Luo P, Moritani M, Dessem D (2001) Jaw-muscle spindle afferent pathways to the trigeminal motor nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 435:341–353
- Luo P, Wong R, Dessem D (1995) Projection of jaw-muscle spindle afferents to the caudal brainstem in rats demonstrated using intracellular biotinamide. *J Comp Neurol* 358:63–78
- Ma WL, Zhang WB, Xiong KH, Guo F (2007) Visceral and orofacial somatic afferent fiber terminals converge onto the same neuron in paratrigeminal nucleus: An electron microscopic study in rats. *Auton Neurosci* 131:45–49
- Malick A, Burstein R (1998) Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 400:125–144
- Malick A, Strassman RM, Burstein R (2000) Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*

84:2078–2112

Mascaro MB, Prosdo'cimi FC, Bittencourt JC, Elias CF (2009) Forebrain projections to brainstem nuclei involved in the control of mandibular movements in rats. *Eur J Oral Sci* 117:676–684

Mesulam MM, Mufson EJ (1982) Insula of the old world monkey. III: efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 212:38–52

Mihailoff GA, Kosinski RJ, Azizi SA, Border BG (1989) Survey of noncortical afferent projections to the basilar pontine nuclei: a retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 282:617–643

Mitrofanis J (2005) Some certainty for the "zone of uncertainty"? Exploring the function of the zona incerta. *Neuroscience* 130:1–15

Miyazaki R, Luschei ES (1987) Responses of neurons in nucleus supratrigeminalis to sinusoidal jaw movements in the cat. *Exp Neurol* 96:145–157

Mizuno N (1970) Projection fibers from the main sensory trigeminal nucleus and the supratrigeminal region. *J Comp Neurol* 139:457–471

Nakamura S, Inoue T, Nakajima K, Moritani M, Nakayama K, Tokita K, Yoshida A, Maki K (2008) Synaptic transmission from the supratrigeminal region to jaw-closing and jaw-opening motoneurons in developing rats. *J Neurophysiol* 100:1885–1896

Nakamura Y, Kubo Y (1978) Masticatory rhythm in intracellular potential of trigeminal motoneurons induced by stimulation of orbital cortex and amygdala in cats. *Brain Res* 14:504–509

Nonaka M, Nishimura A, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Iijima T, Inoue T (2012) Convergent pre-motoneuronal inputs to single trigeminal motoneurons. *J Dent Res* 91:888–

- Notsu K, Tsumori T, Yokota S, Sekine J, Yasui Y (2008) Posterior lateral hypothalamic axon terminals are in contact with trigeminal premotor neurons in the parvicellular reticular formation of the rat medulla oblongata. *Brain Res* 1244:71–81
- Ogawa H, Wang XD (2002) Neurons in the cortical taste area receive nociceptive inputs from the whole body as well as the oral cavity in the rat. *Neurosci Lett* 322:87–90
- Ohta M, Moriyama Y (1986) Supratrigeminal neurons mediate the shortest, disynaptic pathway from the central amygdaloid nucleus to the contralateral trigeminal motoneurons in the rat. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 83:633–641
- Oka A, Yamamoto M, Takeda R, Ohara H, Sato F, Akhter F, Haque T, Kato T, Sessle BJ, Takada K, Yoshida A (2013) Jaw-opening and -closing premotoneurons in the nucleus of the solitary tract making contacts with laryngeal and pharyngeal afferent terminals in rats. *Brain Res* 1540:48–63
- Paik SK, Lee HJ, Choi MK, Cho YS, Park MJ, Moritani M, Yoshida A, Kim YS, Bae YC (2009) Ultrastructural analysis of glutamate-, GABA-, and glycine-immunopositive boutons from supratrigeminal premotoneurons in the rat trigeminal motor nucleus. *J Neurosci Res* 87:1115–1122
- Papp RS, Palkovits M (2014) Brainstem projections of neurons located in various subdivisions of the dorsolateral hypothalamic area—an anterograde tract-tracing study. *Front Neuroanat* 8:34 <https://www.doi.org/10.3389/fnana.2014.00034>
- Paxinos G, Watson C (1986) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 2nd ed. Academic Press, Sydney
- Paxinos G, Watson C (1998) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 4th ed. Academic Press,

Sydney

Paxinos G, Watson C (2014) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7th ed. Academic Press,

Sydney

Peters J, Kalivas PW, Quirk GJ (2009) Extinction circuits for fear and addiction overlap in

prefrontal cortex. *Learn Mem* 16:279–288

Phelan KD, Falls WM (1989) The interstitial system of the spinal trigeminal tract in the rat:

anatomical evidence for morphological and functional heterogeneity. *Somatosens Mot Res*

6:367–399

Porter JD, Donaldson IM (1991) The anatomical substrate for cat extraocular muscle

proprioception. *Neuroscience* 43:473–483

Rokx JT, van Willigen JD, Jüch PJ (1986) Bilateral brainstem connections of the rat

supratrigeminal region. *Acta Anat (Basel)* 127:16–21

Rosén I, Sjölund B (1973) Organization of group I activated cells in the main and external

cuneate nuclei of the cat: identification of muscle receptors. *Exp Brain Res* 16:221–237

Sanders KH, Klein CE, Mayor TE, Heym C, Handwerker HO (1980) Differential effects of

noxious and non-noxious input on neurones according to location in ventral periaqueductal

grey or dorsal raphe nucleus. *Brain Res* 186:83–97

Sasamoto K, Ohta M (1982) Amygdaloid-induced jaw opening and facilitation or inhibition of

the trigeminal motoneurons in the rat. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 73:349–354

Sasamoto K, Zhang G, Iwasaki M (1990) Two types of rhythmical jaw movements evoked by

stimulation of the rat cortex. *Jpn J Oral Biol* 32:57–68

Sato F, Akhter F, Haque T, Kato T, Takeda R, Nagase Y, Sessle BJ, Yoshida A (2013) Projections

from the insular cortex to pain- receptive trigeminal caudal subnucleus (medullary dorsal

horn) and other lower brainstem areas in rats. *Neuroscience* 233:9–27

Sato F, Kado S, Tsutsumi Y, Tachibana Y, Ikenoue E, Furuta T, Uchino K, Bae YC, Uzawa N, Yoshida A (2020) Ascending projection of jaw-closing muscle-proprioception to the intralaminar thalamic nuclei in rats. *Brain Res* 1739:146830.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146830>

Sato F, Uemura Y, Kanno C, Tsutsumi Y, Tomita A, Oka A, Kato T, Uchino K, Murakami J, Haque T, Tachibana Y, Yoshida A (2017) Thalamo-insular pathway conveying orofacial muscle proprioception in the rat. *Neuroscience* 365:158–178

Satoh Y, Ishizuka K, Murakami T (2007) Changes in cortically induced rhythmic jaw movements after lesioning of the red nucleus in rats. *Brain Res* 1165:60–70

Sawchenko PE, Brown ER, Chan RK, Ericsson A, Li HY, Roland BL, Kovacs KJ (1996) The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. *Prog Brain Res* 107:201–222

Shammah-Lagnado SJ, Alheid GF, Heimer L (2001) Striatal and central extended amygdala parts of the interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure: evidence from tract-tracing techniques in the rat. *J Comp Neurol* 439:104–126

Shigenaga Y, Doe K, Suemune S, Mitsuhiro Y, Tsuru K, Otani K, Shirana Y, Hosoi M, Yoshida A, Kagawa K (1989) Physiological and morphological characteristics of periodontal mesencephalic trigeminal neurons in the cat –intra-axonal staining with HRP. *Brain Res* 505:91–110

Shigenaga Y, Mitsuhiro Y, Shirana Y, Tsuru H (1990) Two types of jaw-muscle spindle afferents in the cat as demonstrated by intra-axonal staining with HRP. *Brain Res* 514:219–237

Shigenaga Y, Mitsuhiro Y, Yoshida A, Cao CQ, Tsuru H (1988b) Morphology of single mesencephalic trigeminal neurons innervating masseter muscle of the cat. *Brain Res*

445:392–399

- Shigenaga Y, Sera M, Nishimori T, Suemune S, Nishimura M, Yoshida A, Tsuru K (1988a) The central projection of masticatory afferent fibers to the trigeminal sensory nuclear complex and upper cervical spinal cord. *J Comp Neurol* 268:489–507
- Shimizu K, Asano M, Kitagawa J, Ogiso B, Ren K, Oki H, Matsumoto M, Iwata K (2006) Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in medullary and upper cervical cord neurons following noxious tooth pulp stimulation. *Brain Res* 1072:99–109
- Stanek IV E, Cheng S, Takatoh J, Han BX, Wang F (2014) Monosynaptic premotor circuit tracing reveals neural substrates for oro-motor coordination. *eLife* 3:e02511.
<https://doi.org/10.7554/eLife.02511>
- Swanson LW (2004) Brain maps: Structure of the rat brain. A laboratory guide with printed and electronic templates for data, models and schematics (3rd ed.). Elsevier, Amsterdam, The Netherlands
- Swenson RS, Kosinski RJ, Castro AJ (1984) Topography of spinal, dorsal column nuclear, and spinal trigeminal projections to the pontine gray in rats. *J Comp Neurol* 222:301–311
- Takata M, Kawamura Y (1970) Neurophysiologic properties of the supratrigeminal nucleus. *Jpn J Physiol* 20:1–11
- Takemura M, Sugimoto T, Shigenaga Y (1991) Difference in central projection of primary afferents innervating facial and intraoral structures in the rat. *Exp Neurol* 111:324–331
- Taylor A (1990) Neurophysiology of the Jaws and Teeth. Macmillan Press, London
- Ter Horst GJ, Copray JC, Liem RS, Van Willigen JD (1991) Projections from the rostral parvocellular reticular formation to pontine and medullary nuclei in the rat: involvement in autonomic regulation and orofacial motor control. *Neuroscience* 40:735–758
- Thompson RH, Swanson LW (2003) Structural characterization of a hypothalamic visceromotor

- pattern generator network. *Brain Res Brain Res Rev* 41:153–202
- Tomita A, Kato T, Sato F, Haque T, Oka A, Yamamoto M, Ono T, Bae YC, Maeda Y, Sessle BJ, Yoshida A (2012) Somatotopic direct projections from orofacial areas of primary somatosensory cortex to pons and medulla, especially to trigeminal sensory nuclear complex, in rats. *Neuroscience* 200:166–185
- Torvik A (1956) Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures. *J Comp Neurol* 106:51–141
- Travers JB, Norgren R (1983) Afferent projections to the oral motor nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 220:280–298
- Tsutsumi Y, Mizuno Y, Haque H, Sato F, Furuta T, Oka A, Moritani M, Bae YC, Yamashiro T, Tachibana Y, Yoshida A (2021) Widespread corticopetal projections from the oval paracentral nucleus of the intralaminar thalamic nuclei conveying orofacial proprioception in rats. *Brain Struct Funct* 226:1115–1133
- Uchida T, Adachi K, Fujita S, Lee J, Gionhaku N, Cools AR, Koshikawa N (2005) Role of GABA_A receptors in the retrorubral filed and ventral pallidum in rat jaw movements elicited by dopaminergic stimulation of the nucleus accumbens shell. *Eur J Pharmacol* 510:39–47
- Uchino K, Higashiyama K, Kato T, Haque T, Sato F, Tomita A, Tsutsumi K, Moritani M, Yamamura K, Yoshida A (2015) Jaw movement-related primary somatosensory cortical area in the rat. *Brain Res* 284:55–64
- Uemura Y, Haque T, Sato F, Tsutsumi Y, Ohara H, Oka A, Furuta T, Bae YC, Yamashiro T, Tachibana Y, Yoshida A (2020) Proprioceptive thalamus receiving forelimb and neck muscle spindle inputs via the external cuneate nucleus in the rat. *Brain Struct Funct* 225:2177–2192
- Valverde F (1962) Reticular formation of the albino rat's brain stem cytoarchitecture and

corticofugal connections. *J Comp Neurol* 119:25–53

VanderWerf F, Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Baljet B, Speelman JD, Otto AJ (1997) A retrograde double fluorescent tracing study of the levator palpebrae superioris muscle in the cynomolgus monkey. *Exp Brain Res* 113:174–179

Van Eden CG, Lamme VA, Uylings HB (1992) Heterotopic cortical afferents to the medial prefrontal cortex in the rat. A combined retrograde and anterograde tracer study. *Eur J Neurosci* 4:77–97

Vidal-Gonzalez I, Vidal-Gonzalez B, Rauch SL, Quirk GJ (2006) Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learn Mem* 13:728–733

Weiner S, Shaikh MB, Siegel A (1993) Electromyographic activity in the masseter muscle resulting from stimulation of hypothalamic behavioral sites in the cat. *J Orofac Pain* 7:370–377

Wiesendanger R, Wiesendanger M (1982) The corticopontine system in the rat. II. The projection pattern. *J Comp Neurol* 208:227–238

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

Yamamoto T, Matsuo R, Kiyomitsu Y, Kitamura R (1989) Sensory and motor responses of trigeminal and reticular neurons during ingestive behavior in rats. *Exp Brain Res* 76:386–400

Yamamoto M, Moritani M, Chang Z, Taki I, Tomita A, Ono T, Bae YC, Shigenaga Y, Yoshida A (2007) The somatotopic organization of trigeminal premotoneurons in the cat brainstem. *Brain Res* 1149:111–117

Yamamoto T, Yuyama N, Kawamura Y (1981) Cortical neurons responding to tactile, thermal

and taste stimulations of the rat's tongue. *Brain Res* 221:202–206

Yasui Y, Kayahara T, Shiroyama T, Nakano K (1993) Neurons in the intertrigeminal region of the rat send projection fibers to the superior colliculus. *Neurosci Lett* 159:39–42

Yasui Y, Tsumori T, Ando A, Domoto T (1995) Demonstration of axon collateral projections from the substantia nigra pars reticulata to the superior colliculus and the parvicellular reticular formation in the rat. *Brain Res* 674:122–126

Yasui Y, Tsumori T, Ando A, Domoto T, Kayahara T, Nakano K (1994) Descending projections from the superior colliculus to the reticular formation around the motor trigeminal nucleus and the parvicellular reticular formation of the medulla oblongata in the rat. *Brain Res* 656:420–426

Yoshida A, Fujio T, Sato F, Ali MS, Haque T, Ohara H, Moritani M, Kato T, Dostrovsky JO, Tachibana Y (2017) Orofacial proprioceptive thalamus of the rat. *Brain Struct Funct* 222:2655–2669

Yoshida A, Taki I, Chang Z, Iida C, Haque T, Tomita A, Seki S, Yamamoto S, Masuda Y, Moritani M, Shigenaga Y (2009) Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. *J Comp Neurol* 514:368–386

Zhang GX, Sasamoto K (1990) Projections of two separate cortical areas for rhythmical jaw movements in the rat. *Brain Res Bull* 24:221–230

Zhou Q, Imbe H, Dubner R, Ren K (1999) Persistent Fos protein expression after orofacial deep or cutaneous tissue inflammation in rats: implications for persistent orofacial pain. *J Comp Neurol* 412:276–291

[図の説明]

図 1

三叉神経上核 (Su5) から記録された神経応答 (a、b) と、その記録部位に注入した順行性トレーサーであるビオチン化デキストラノアミン (BDA) の注入部位 (c、d) と、逆行性トレーサーであるコレラ毒素Bサブユニット (CTb) の注入部位 (e、f)。a、b : R621 のラットの Su5 から記録した、咬筋神経を電気刺激した時の応答 (a) と、受動的で持続性の開口時 (下線は開口時間 5.4 秒を示す) のマルチユニットスパイク (b)。c、d : 3 匹のラット (ケース番号を示す) で、a、b と同様の記録ができた部位に注入された BDA の注入部位 (c)。R621 のラットの注入部位が青く塗られた部位である。c の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真が d である。e、f : 3 匹のラット (ケース番号を示す) で、a、b と同様の記録ができた部位に注入された CTb の注入部位 (e)。R303 のラットの注入部位が赤く塗られた部位である。e の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真が f である。d と f の切片はニュートラルレッドで対比染色されている。他の略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

図 2

R303 のラットの左側の Su5 に CTb を注入した後、逆行性に標識された神経細胞体 (赤丸) の分布を示した図。冠状断切片が、吻尾的に a から d の順に並んでいる。CTb の注入部位は図 1e、4i の赤く塗られた部分と、図 1f の顕微鏡写真に示してある。各パネルの左側が注入部位と同側である。各パネルの左上の数値は、切片のブレグマからの距離 (mm ; ブレグマよりも吻側を+で、尾側を-で表す) を示している。パネル b と d の緑色の四角で囲まれた部位は、図 6a-d の顕微鏡写真と一致している。R621 のラットの左側の Su5 に BDA を注入したケースで順行性に標識された軸索終末は、この図中

のパネル a-d のレベルには認められなかった。他の略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

図 3

図 2d の続きの冠状断切片を、吻尾的に e から h の順に並べた図。R621 のラットの左側の Su5 に BDA を注入して順行性に標識された軸索と終末（青色の線と点）と、R303 のラットの左側の Su5 に CTb を注入して逆行性に標識された神経細胞体（赤丸）の分布を描いている。R303 のラットの冠状断切片上に標識された神経細胞体の分布を、類似した R621 のラットの冠状断切片上にプロットしてある。BDA の注入部位は、図 1c の青色と図 4i の青色で塗られた部位と、図 1d の顕微鏡写真に示されている。パネル e-h のオレンジ色の四角で囲った部位の顕微鏡写真を図 5a-d に示す。パネル f と g の緑色の四角で囲った部位の顕微鏡写真を図 6e と f に示す。図の他の説明は、図 3 の説明を参照せよ。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

図 4

図 3h の続きの冠状断切片を、吻尾的に i から n の順に並べた図。BDA と CTb の注入部位をパネル i の青色と赤色で示している。パネル i、k-m のオレンジ色の四角で囲った部位に一致する顕微鏡写真を図 5e-i に示す。パネル i と l の緑色の四角で囲った部位に一致する顕微鏡写真を図 6g-i に示す。図の他の説明は、図 3 の説明を参照せよ。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

図 5

R621 のラットの左側の Su5 に BDA を注入し、標識された軸索と終末の顕微鏡写真。パネル a-i のうち、a は不確帶 (ZI)、b は視床後内側腹側核尾腹内側縁 (VPMcvm)、c は

上丘 (SC)、d は basilar pontine nuclei (BPn)、e は Su5、f は顔面神経核 (VII)、g は延髓背側網様体 (dmRf)、h は傍三叉神経核 (Pa5)、i は舌下神経核 (XII) の顕微鏡写真である。それぞれ、図 3e、f、g、h、図 4i、k、l (右の四角)、l (左の四角)、m のオレンジ色の四角で囲われた部位である。スケールバーは全て 50 μm である。

図 6

R303 のラットの左側の Su5 に CTb を注入して、標識された神経細胞体の顕微鏡写真。パネル a-i のうち、a は一次体性感覚野 (S1)、b は顆粒性島皮質 (GI)、c は扁桃体中核 (AmC)、d は視床下部室傍核 (PvH)、e は parasubthalamic nucleus (Psth)、f は retrorubral field (RRF)、g は Su5、h は dmRf、i は Pa5 の顕微鏡写真である。それぞれ、図 2b (上の四角)、図 2b (下の四角)、d (左の四角)、d (右の四角)、図 3f、g、図 4i、l (右の四角)、l (左の四角) の緑色の四角で囲われた部位である。スケールバーは全て 50 μm である。

図1

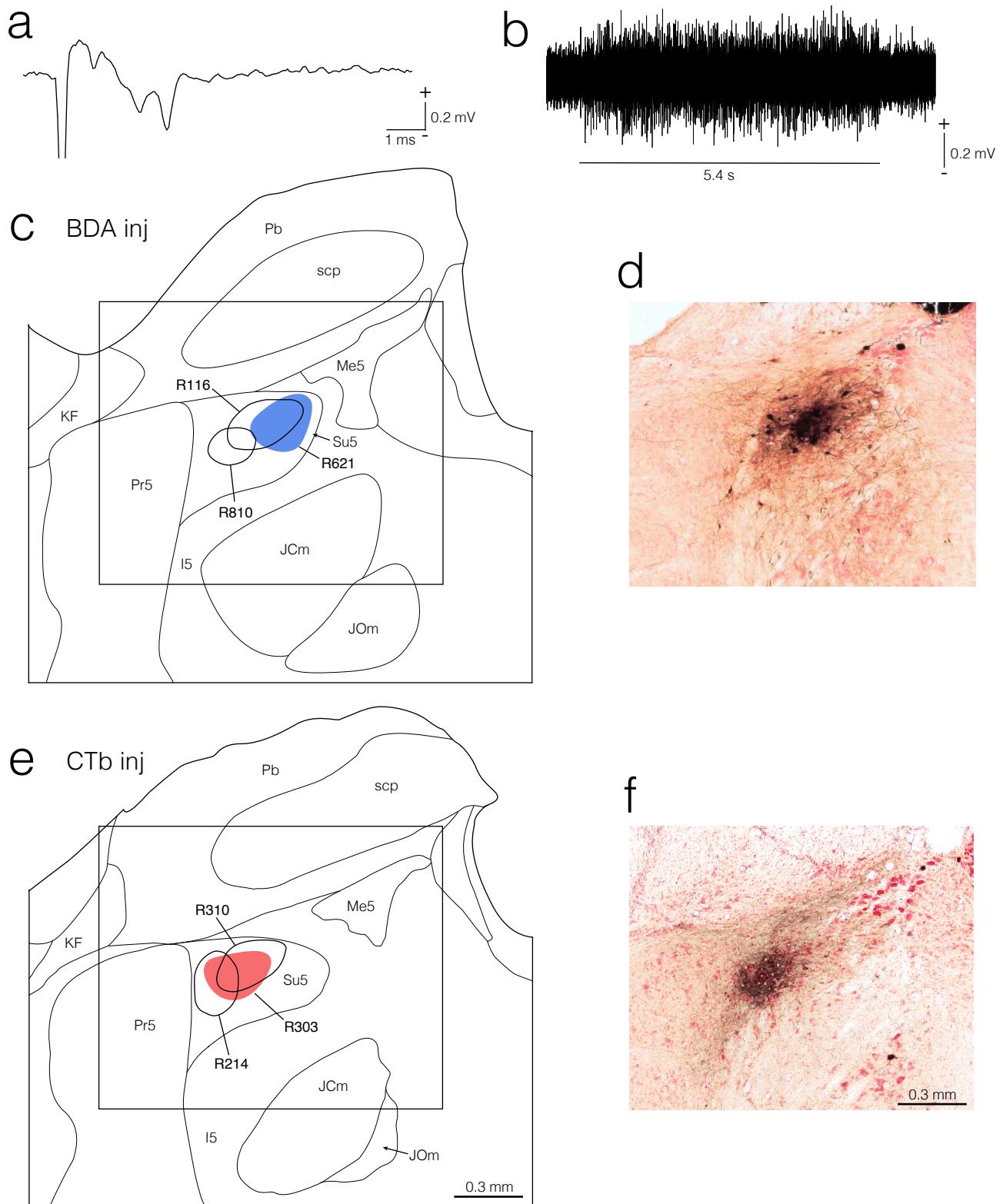


図2

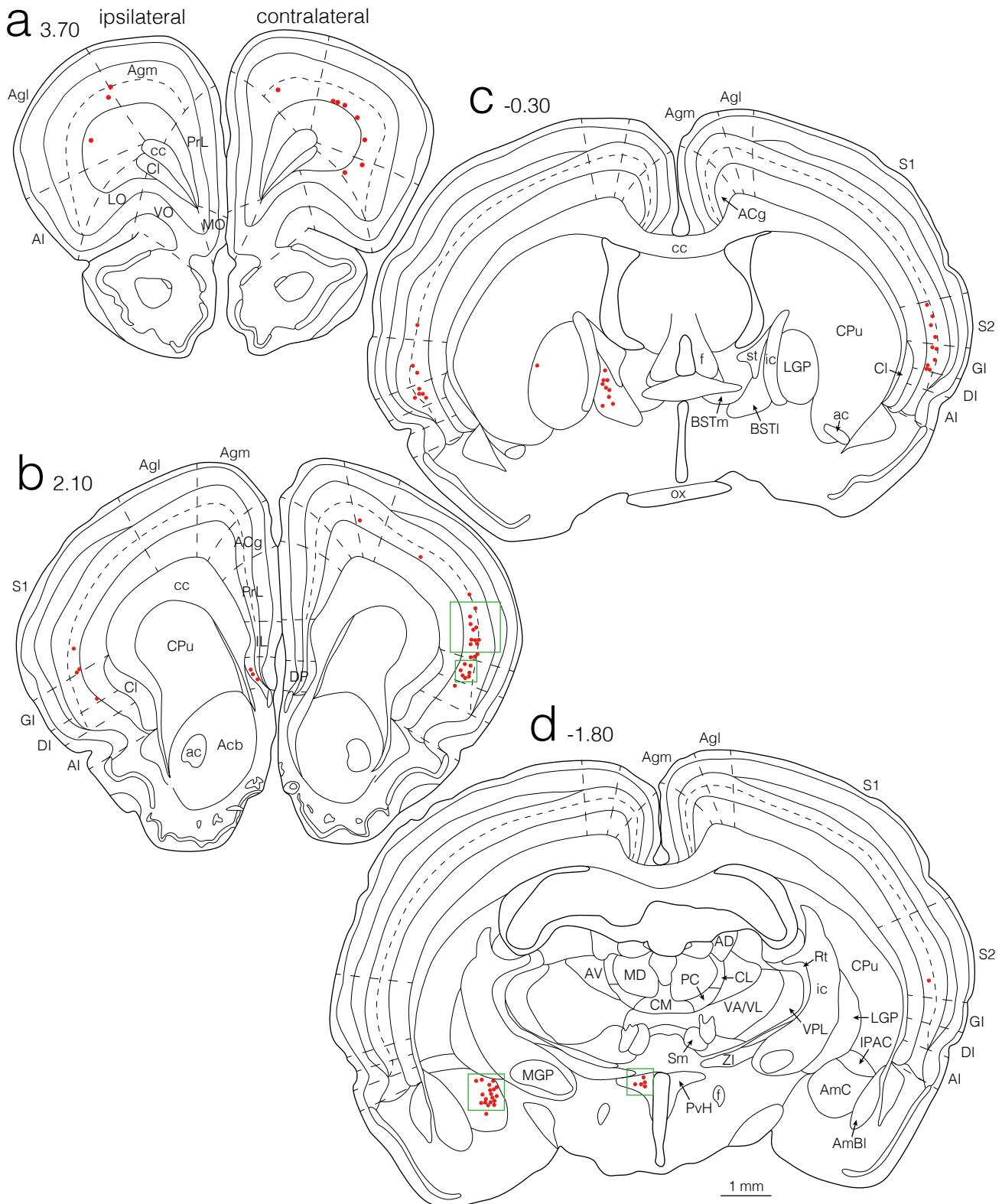


図3

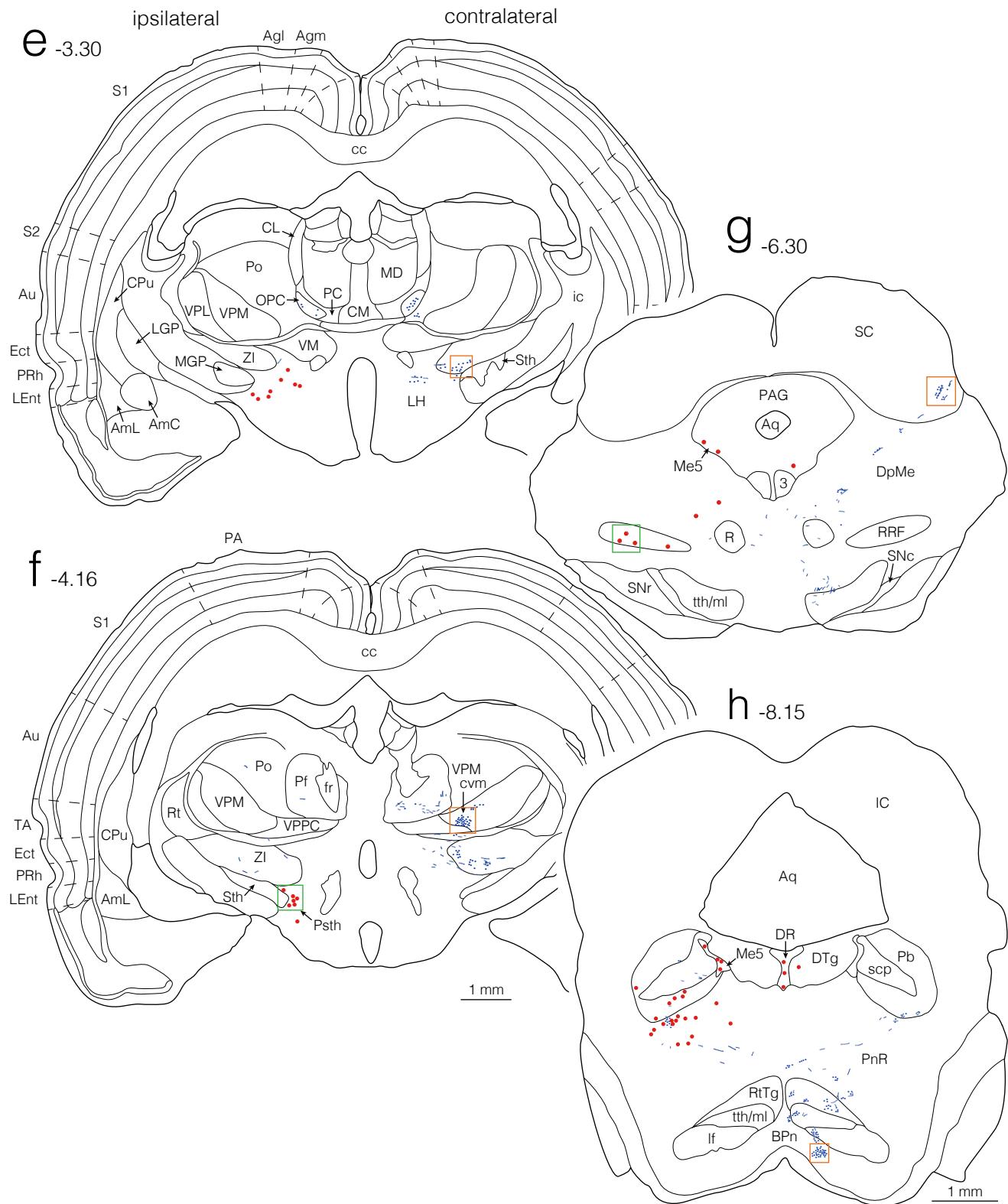


図4

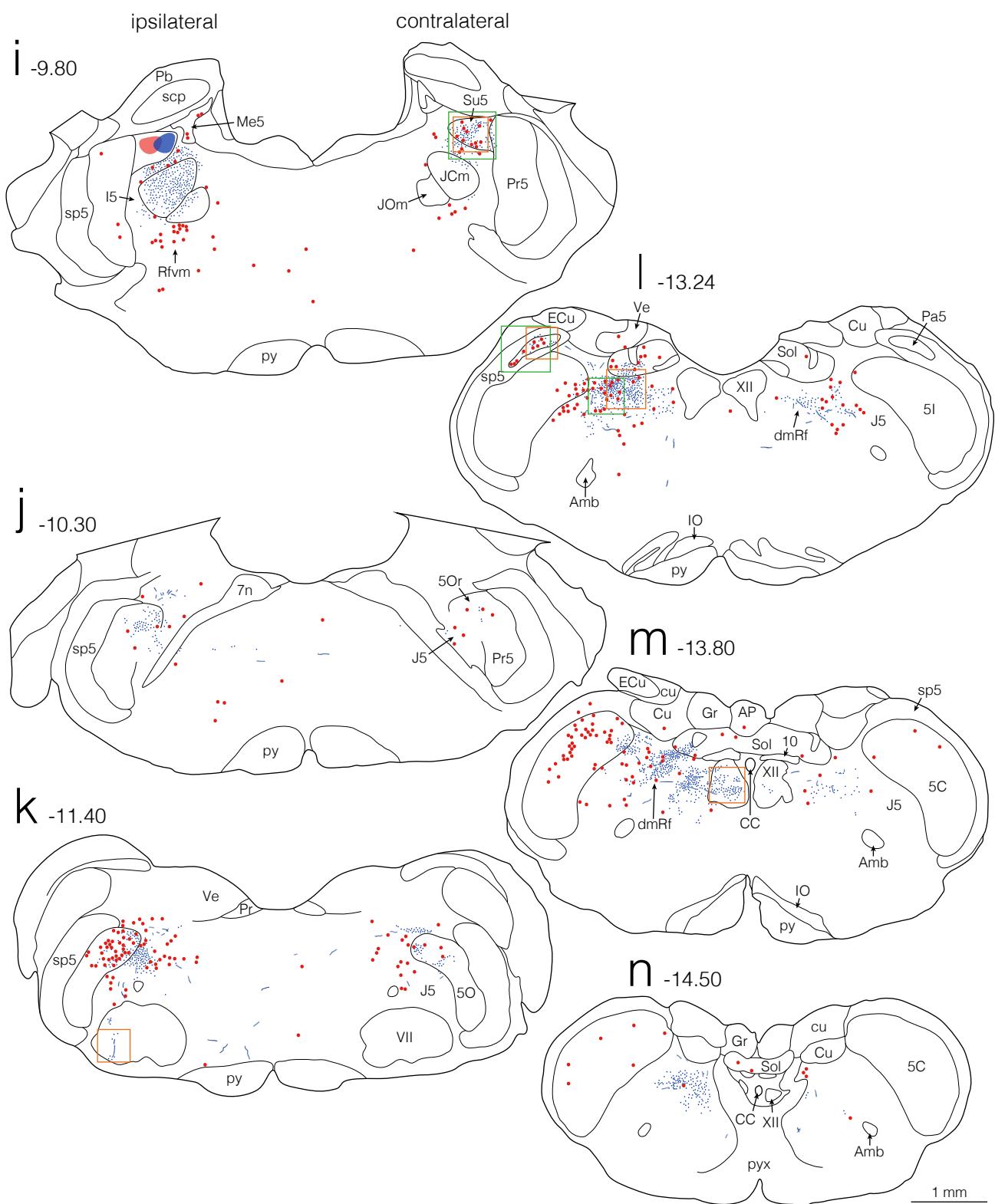


図 5

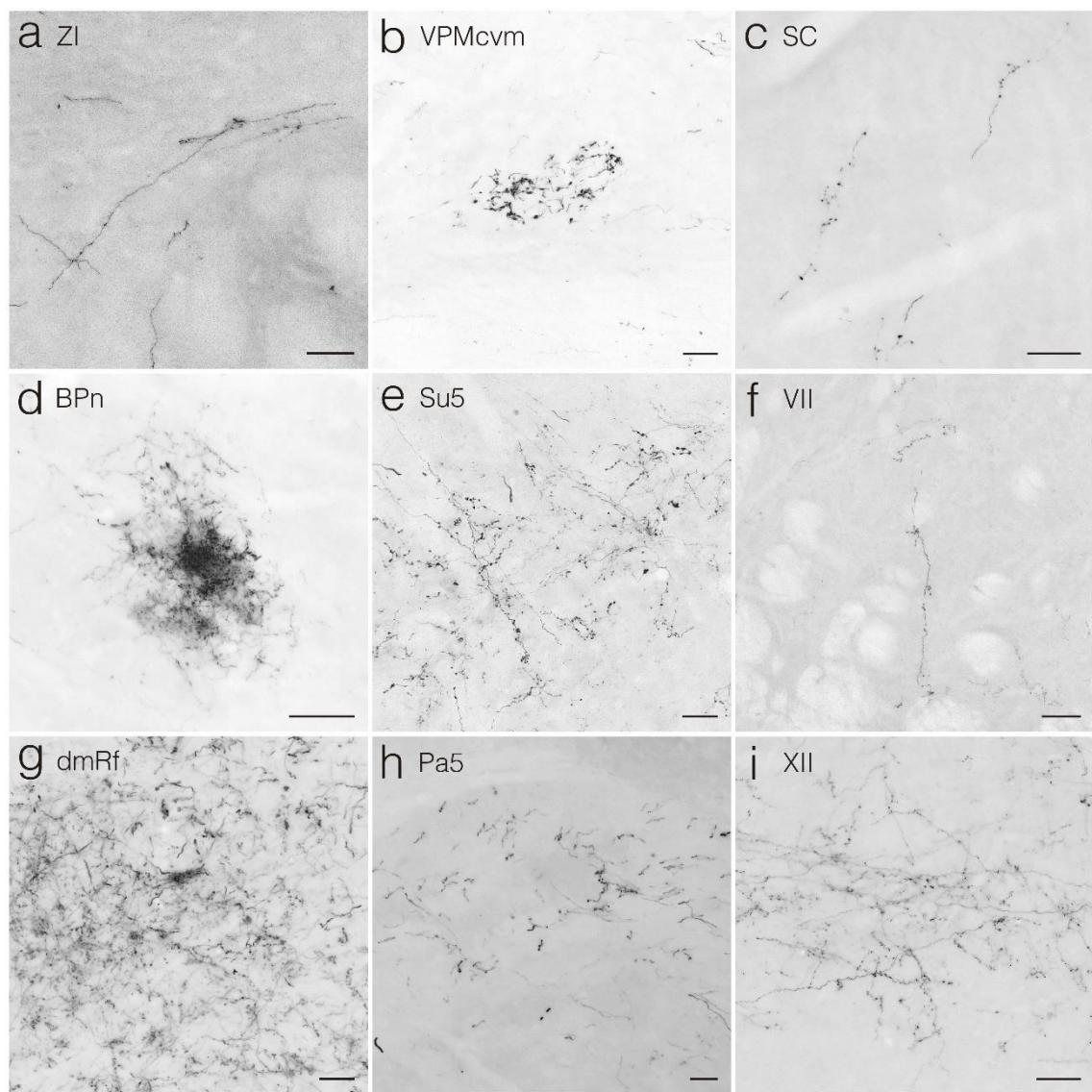
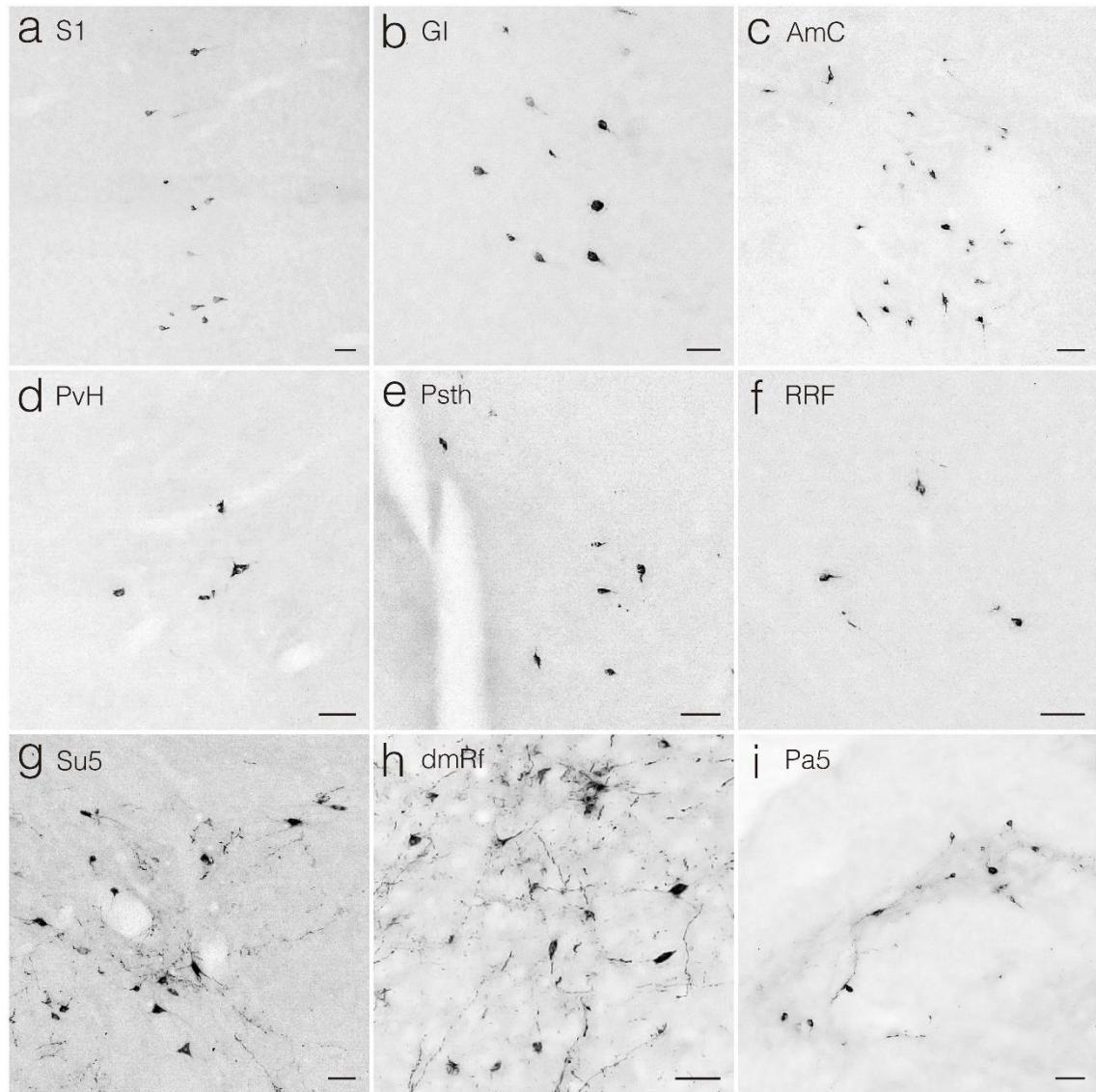


図 6



[謝辞]

稿を終えるにあたり、本研究を行う貴重な機会を与えて頂き、ご懇切なるご指導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（口腔解剖学第二教室）吉田篤教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり、多くのご助言とご協力を頂きました口腔解剖学第二教室の教員の方々に厚くお礼申し上げます。