



Title	ラットの視床髄板内核群内に存在するoval paracentral nucleusから大脳皮質への投射とその特異性の解明
Author(s)	水野, 友香
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/87975">https://doi.org/10.18910/87975</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

学位論文

ラットの視床髄板内核群内に存在する oval paracentral nucleus から  
大脳皮質への投射とその特異性の解明

大阪大学大学院歯学研究科

口腔科学専攻 顎顔面口腔矯正学

水野 友香

## [要旨]

oval paracentral nucleus (OPC) は、ラットの視床髄板内核群の中心傍核として認められてきた細胞群の中に、近年、異なる細胞群として新たに同定された核である。ラットの OPC には、閉口筋に生じる自己受容感覚が入力することが解明されているが、OPC が大脳皮質のどの領域に投射するのか、また、その領域は他の視床髄板内核群や感覚視床核が投射する領域と異なるのかどうかは不明なままである。そこで本研究では、これらを解明するため、まず、閉口筋に生じる筋紡錘感覚の入力を記録して電気生理学的に同定した OPC に、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を注入した。その結果、多数の標識軸索終末が、注入と同側の一次体性感覚野吻腹側部、二次体性感覚野吻側部、顆粒性島皮質のうちの尾側端を除く部位に認められた。一方、OPC のわずかに吻側に位置する視床中心傍核尾側部に BDA を注入したところ、注入と同側の内側無顆粒性皮質吻外側部と外側無顆粒性皮質吻内側部に標識軸索終末が認められた。さらに、OPC からの投射が認められた一次体性感覚野吻腹側部、二次体性感覚野吻側部、顆粒性島皮質のうちの尾側端を除く部位に逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを注入したところ、注入と同側の視床髄板内核群および感覚視床のうち、いずれの注入においても標識されたニューロンの細胞体が多数認められたのは、OPC だけであった。

本研究によって、ラットの閉口筋に生じる自己受容感覚が、OPC から大脳皮質に伝達される経路と、その経路の特異性が示された。

## [略語一覧]

5C	Trigeminal sensory subnucleus caudalis、三叉神経尾側亜核
5I	Trigeminal sensory subnucleus interpolaris、三叉神経中間亜核
12	Hypoglossal nucleus、舌下神経核
ABC	Avidin-biotin-peroxidase complex
ac	Anterior commissure、前交連
Acb	Accumbens nucleus、側坐核
AcbC	Core part of the accumbens nucleus、側坐核芯領域
AcbS	Shell part of the accumbens nucleus、側坐核殻領域
ACg	Anterior cingulate cortex、前帯状回皮質
Ag1	Lateral agranular cortex、無顆粒性皮質外側部
Agm	Medial agranular cortex、無顆粒性皮質内側部
AI	Agranular insular cortex、無顆粒性島皮質
BDA	Biotinylated dextranamine、ビオチン化デキストランアミン
cc	Corpus callosum、脳梁
CeA	Central amygdaloid nucleus、扁桃体中心核
Cl	Clastrum、前障
CL	Centrolateral thalamic nucleus、視床外側中心核
CM	Central medial thalamic nucleus、視床内側中心核
CPu	Caudate putamen、線条体
Cu	Cuneate nucleus、楔状束核
DAB	Diaminobenzidine、ジアミノベンヂジン
dGlrV2	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
DLO	Dorsolateral orbital cortex、眼窩皮質背外側部
DP	Dorsal peduncular cortex、背側脚皮質
ECu	External cuneate nucleus、外側楔状束核
FG	Fluorogold、フルオロゴールド
fr	Fasciculus retroflexus、反屈束
GI	Granular insular cortex、顆粒性島皮質
ic	Internal capsule、内包
IL	Infralimbic cortex、下辺縁皮質
IPAC	Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure、 前交連後脚間質核
JCMS	Jaw-closing muscle spindle、閉口筋筋紡錘
LGP	Lateral globus pallidus、淡蒼球外側部
L0	Lateral orbital cortex、眼窩皮質外側部
MD	Mediodorsal thalamic nucleus、視床背内側核
Me5	Trigeminal mesencephalic nucleus、三叉神経中脳路核
m1	Medial lemniscus、内側毛帯
M0	Medial orbital cortex、内側眼窩皮質
Mo5	Trigeminal motor nucleus、三叉神経運動核
mt	Mammillothalamic tract、乳頭体視床路
OPC	Oval paracentral thalamic nucleus
Or	Orbital cortex、眼窩皮質
Pb	Parabrachial nucleus、結合腕傍核

PB	Phosphate buffer、リン酸緩衝液
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、視床束傍核
Pom	Medial part of posterior thalamic complex、視床後核内側部
PrL	Prelimbic cortex、前辺縁皮質
RF	Rhinal fissure、嗅脳溝
Rt	Reticular thalamic nucleus、視床網様核
S1	Primary somatosensory cortex、一次体性感覚野
S2	Secondary somatosensory cortex、二次体性感覚野
sm	Stria medullaris of the thalamus、視床髓条
Sm	Submedial thalamic nucleus、視床内側下核
Sol	Solitary tract nucleus、孤束核
Su5	Supratrigeminal nucleus、三叉神経上核
TSNC	Trigeminal sensory nuclear complex、三叉神経感覚核群
Va	Outer part of layer V、第V層表層
VA	Ventral anterior thalamic nucleus、視床前腹側核
Vb	Inner part of layer V、第V層深層
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、視床後内側腹側核
VPMcvm	Caudo-ventromedial edge of the VPM、視床後内側腹側核尾腹内側縁

VPPC Parvicellular part of the ventral posterior thalamic nucleus、視床後腹側  
核小細胞部

## [諸言]

口腔顔面感覚は複数の上行路により伝達されることがわかっている（図1）。例えば、三叉神経節ニューロン-三叉神経感覚核群-視床後内側腹側核主部-一次体性感覚野および二次体性感覚野の経路や、三叉神経節ニューロン-三叉神経感覚核群-視床後核内側部-二次体性感覚野と一次体性感覚野（二次体性感覚野の方が優位）の経路がある（図1の緑色の線）（Dubner et al. 1978; Waite and Tracey 1985; Waite 2004; Jones 2007）。この二つの経路はどちらも、閉口筋に生じる自己受容感覚を除く、口腔顔面の皮膚や粘膜の感覚および深部感覚を伝達する（Dubner et al. 1978; Lund et al. 1978）。口腔顔面の痛覚や温度感覚は、三叉神経節ニューロン-三叉神経中間亜核または尾側亜核-視床内側下核-眼窩皮質腹側部の経路で伝達される（図1の紫色の線）（Dostrovsky et al. 1987; Dostrovsky and Guilbaud 1988; Yoshida et al. 1991, 1992; Ikeda et al. 2003）。味覚は、孤束核-結合腕傍核-視床後腹側核小細胞部（味覚視床と呼ばれる）-不全顆粒性島皮質の経路で伝達される（図1の灰色の線）（Hamilton and Norgren 1984; Kosar et al. 1986; Herbert et al. 1990; Allen et al. 1991; Nakashima et al. 2000）。これらの結果は、感覚の種類によりそれぞれ大脳皮質への情報の伝達経路が異なることを示唆している。

自己受容感覚に関しては、体部に生じる自己受容感覚が、視床の後外側腹側核の“吻背側に位置する殻領域”または吻側（口側）領域に伝達されると、複数の動物で考えられていた（サル、Friedman and Jones 1981; Maendly et al. 1981; Jones and Friedman 1982; Jones et al. 1982; ネコ、Andersson et al. 1966; ラット、Francis et al. 2008）。それゆえ、口腔顔面に生じる自己受容感覚は、上記の部位と連続する視床後内側腹側核（後外側腹側核の内側に位置する）の殻領域に伝達されると予想されてきた（Jones and Friedman 1982）。しかし、私の研究室では、閉口筋に



生じる自己受容感覚が一次求心性ニューロンである三叉神経中脳路核ニューロンを経由して三叉神経上核に伝達され (Fujio et al. 2016)、視床の後内側腹側核尾腹内側縁と髄板内核群内の oval paracentral thalamic nucleus (OPC) の2か所に投射することを解明した (図1の赤色の細線) (Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020)。ここで、視床後内側腹側核尾腹内側縁および OPC のどちらも、前述した視床後内側腹側核吻背側部 (殻領域) からは離れていることはとても重要である (Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020)。Uemura et al. (2020) は、ラットの頸部と上肢に生じる自己受容感覚が入力する外側楔状束核は、視床後外側腹側核吻背側部 (殻領域) ではなく、後内側腹側核尾腹内側縁に近接する後外側腹側核腹内側部に投射することを解明した。これらの結果より、ラットの視床における自己受容感覚の一次体性感覚野への中継は、従来考えられていた視床後外側腹側核吻背側部や後内側腹側核吻背側部からではないことが示唆された。そこで、自己受容感覚の主要経路を完全に理解するためには、ラットにおける後内側腹側核尾腹内側縁、視床後外側腹側核腹内側部および OPC から大脳皮質への投射を検証することが必要である。さらに、Sato et al.

(2017) は、後内側腹側核尾腹内側縁を経由する閉口筋に生じる自己受容感覚が、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である dGIrs2 に伝達されるが (三叉神経中脳路核ニューロン-三叉神経上核-後内側腹側核尾腹内側縁-dGIrs2、図1の赤色の細線)、大脳皮質の一次体性感覚野や二次体性感覚野、運動野には伝達されないことを報告している。これは、以前の研究で、ヒト、サル、ネコにおいて、口腔顔面に生じる自己受容感覚が、一次体性感覚野の 3a 野で記録されたこと (例えば Amassian and Berlin 1958; Phillips et al. 1971; Lund and Sessle 1974; Sirisko and Sessle 1983; Gandevia and Macefield 1989; Macefield et al. 1989) と矛盾する。これらの結果から、閉口筋に生じる自己受容感覚は、視床後内側腹側核尾腹内側縁ではなく、OPC から、他の動物における一次体性感覚野 3a 野

に相当する領域に伝達される可能性が示唆された。

上述した視床の口腔顔面感覚を中継する核のうち、OPCのみが視床髄板内核群に存在する。OPCは、Paxison and Watson (1986)の脳図譜で、視床髄板内核群の中の尾側レベルに存在する中心傍核の中に、卵型の領域として初めて同定された。視床髄板内核群は一般的に、黒質や小脳などの運動関連構造からの投射を受け、線条体や運動野である外側無顆粒性皮質や内側無顆粒性皮質に投射する (Haroian et al. 1981; Berendse and Groenewegen 1991; Groenewegen et al. 1999; Jones 2007; Iwai et al. 2015)。これらの結果は、ラットのOPCは一次体性感覚野だけでなく、運動野にも投射する可能性を示唆している。そこで、本研究では、順行性および逆行性トレーサーを使用し、閉口筋に生じる自己受容感覚 (図1の赤色の太線) を伝達するOPCから大脳皮質への投射経路を明らかにすることを目標とした。

さらに、OPCから大脳皮質への投射経路の詳細な特異性を、感覚視床 (後内側腹側核主部、後核内側部、内側下核、後腹側核小細胞部) や視床髄板内核群 (外側中心核、中心傍核、内側中心核、東傍核) から出る投射経路と比較することも試みた。Berendse and Groenewegen (1991) と Van der Werf et al. (2002) が、ラットの視床髄板内核群から大脳皮質への投射を既に詳細に示しているが、OPCと中心傍核尾側部を区別して行っていないため、本研究では、中心傍核尾側部から大脳皮質への投射経路の特徴についても検証することとした (図1の青色の太線)。

## [方法]

### 動物とトレーサーの注入

体重 250-330 g の Wistar 系雄性ラットを 36 匹用いた。実験は、大阪大学大学院歯学研究科実験動物取り扱い指針とアメリカ合衆国の NIH のガイドラインに則り、使用する動物は最小限になるように努めた。全動物の麻酔のため、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、角膜反射や眼球の自発運動が起きない程度の麻酔深度を維持するため、必要に応じて麻酔薬を追加投与した。皮膚切開部には局所麻酔薬である塩酸リドカインを注射した。保温パッドを用いて直腸温を 37°C から 38°C に維持し、心電図を継続的にモニターした。下記の神経トレーサーの脳内注入と脳部位の細胞構築学的同定には、Paxinos and Watson のラットの脳図譜 (1998, 2014) を参照した。

### 実験 1：順行性トレーサーを用いた、OPC から大脳皮質への投射様態の解明

右側の頬部の皮膚を切開して咬筋を露出し、咬筋神経を剖出した。電気刺激するため、銀の双極性フック電極を咬筋神経に装着した。その後、ラットを脳定位固定装置に装着した。左側の頭頂骨を削合して脳硬膜を露出し、これを小さく切開し、開窓部から 2.0 M クエン酸カリウム溶液を充填したガラス管微小電極を OPC に向けて刺入した。ガラス管微小電極の刺入位置は、ラットの脳図譜を参考にして、OPC の中心 (ブレグマから約 1.3 mm 外側、約 3.6 mm 尾側、約 6.6 mm 腹側) を狙った。OPC の位置の同定は、以前の研究 (Sato et al. 2020) で確立された電気生理学的な判断基準に基づき、右側 (記録部位と反対側) の咬筋神経の電気刺激 (持続時間 200  $\mu$ sec の矩形波、開口反射を起こすための閾値の 1-10 倍の刺激、1 Hz) に対する応答および開口 (下顎を下制) した時の応答を記録した。開口 (閉口筋の伸張) とその維持のため、

口腔内に挿入したプラスチック棒を使って、下顎を下制した。OPC を電気生理学的に同定後、ガラス管微小電極を、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) 4% を溶解した 0.01 M リン酸緩衝液 (PB, pH 7.4) を封入したものに交換し、同様の方法で再挿入した。本研究では、トレーサーとして、順行性の回路追跡に優れ、最も一般的に使用されている高分子量 BDA を使用した。同定した OPC に、BDA を電気泳動 (+2.0  $\mu$ A、持続時間 300 msec、2 Hz、5-7 分間) にて微量注入した。BDA の注入後、ガラス管微小電極を抜去し、刺激電極を咬筋神経から取り外し、全ての皮膚切開部を縫合した。その後、抗生物質 (cefotiam hydrochloride, 66 mg/kg) と鎮痛薬 (flurbiprofen axetil, 3.3 mg/kg) を腹腔内に投与し、ケージ内で麻酔から回復させた。注入後の生存期間中には、ラットの体重と一般的な行動、術後の合併症 (出血や炎症など) をチェックした。

#### 実験 2 : 順行性トレーサーを用いた、PC 尾側部から大脳皮質への投射様態の解明

実験 1 と同様に OPC を同定し、その位置から 0.2-0.3 mm 背側で 0.4-0.6 mm 吻側の部位に、実験 1 の OPC への注入と同じ条件で BDA を注入した。トレーサー注入後の処置は、実験 1 と同様に行った。

#### 実験 3 : 逆行性トレーサーを用いた、一次体性感覚野、二次体性感覚野および顆粒性島皮質に投射する視床髄板内核群および感覚視床のニューロンの分布の解明

実験 1 で BDA 標識された軸索終末が認められた大脳皮質領域に逆行性トレーサーを注入した。本研究では、逆行性トレーサーとして優れていて、最も一般的に使われているフルオロゴールド (FG, Fluorochrome, Englewood, CO, USA) を用いた。ラットの頭部を脳定位固定装置に固定し、左側の頭頂骨を削合して露出した脳硬膜を切開した。その後、脳定位法を用いて、1% FG を溶解した生理食塩水を封入したガラス管微

小電極を脳の表面に対して垂直に、大脳皮質に刺入した。電気泳動 (+2.0  $\mu$ A、持続時間 300 msec、2 Hz、10-20 分間) にてトレーサーを微量注入した。トレーサー注入後の処置は、実験 1 と同様に行った。

### 切片の作成

トレーサーを注入してから 5~7 日後に、すべてのラットにペントバルビタール (100 mg/kg) を過剰投与し、上行大動脈から 0.02 M リン酸緩衝生理食塩水 (PBS, pH 7.4) 100 ml、4% パラホルムアルデヒドを含む 0.1 M リン酸緩衝液 (PB, pH 7.4) 100 ml、10% スクロースを含む 0.02 M PBS (pH 7.4) 100 ml、20% スクロースを含む 0.02 M PBS (pH 7.4) 100 ml を順次灌流した。脳を摘出し、20% スクロースを含む 0.02 M PB に浸漬した。脳を凍結させ、マイクロトームを用いて厚さ 60  $\mu$ m の連続冠状断切片を作成した。切片は連続性を保って 3 セットに分けた。

実験 1 と実験 2 で BDA を注入したラットの切片は、連続切片の全セットを、ABC 反応 (100 倍希釈の avidin-biotin-peroxidase complex [ABC, Vector, CA] を含む 0.02 M PBS [pH 7.4] に浸漬) 後、0.04% ジアミノベンゼジン (DAB)、0.06% 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) で反応した。実験 3 で FG を注入した切片の 1 セットは、反応や染色を行わなかった。残りの 2 セットは、3% ヤギ血清を含む 0.02 M PBS に浸漬後、3% NGS、0.2% Triton-X と一次抗体を含む 0.02 M PBS に浸漬した。一次抗体として、10,000 倍希釈の抗 FG ウサギ抗体 (Chemicon, CA) を用いた。その後、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 に浸漬後、上記の ABC 反応を行い、その後 DAB 反応を行った。対照実験として、FG を注入しなかった切片、もしくは抗体を含まない反応を行った切片では、標識は認められなかった。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、乾燥させた。各実験のうち 1 セットはニュートラルレッ

ドで対比染色した。これら全ての切片は、アルコールにて脱水後、レモゾールにて透徹し、カバーガラスをかけた。

## データ分析

実験 1、2 で OPC から記録された領域電位は、コンピューターに保存し、PowerLab 8/30 (ADInstruments, Sydney, Australia) を用いてオフラインで解析した。咬筋神経に与えた 5~10 回の連続電気刺激に対する応答を、記録部位毎に平均した。

大脳皮質の各部位、各層に認められた標識軸索終末数は、先行研究 (Krettek and Price, 1977a, b) で採用された方法を参考にして数えた。つまり、大脳皮質の表面に直交する長い帯状 (幅 200  $\mu\text{m}$ ) の範囲内に認められた BDA 標識された軸索膨隆 (通過膨隆と終末膨隆の両方) の数を数えた。そのためにまず、対比染色していない切片で確認された密に認められた標識膨隆をカメラルシダ (描画装置) を用いて、光学顕微鏡下 (60 倍の油浸対物レンズ使用) で描画した。次に、その切片の隣の対比染色した切片を観察して、数を数える標識膨隆の範囲 (幅 200  $\mu\text{m}$  の帯状の範囲) に存在する皮質領域と層を細胞構造的に区別し、その範囲を決定した。最後に、決定した範囲とその中での皮質領域と層の区別を、隣の対比染色していない切片で描画してあるトレース上に転写し、その転写された範囲内に存在する標識膨隆の数を、皮質領域と層を区別して、トレース上で数えた。

以前の研究 (Sato et al. 2017; Ikenoue et al. 2018; Tsutsumi et al. 2018) と同様に、大脳皮質に認められた BDA 標識軸索の分布と FG 注入部位の外側面観を得るために、まず、冠状断切片の大脳皮質に認められた BDA 標識軸索と FG 注入部位を、光学顕微鏡下 (10 倍または 20 倍の対物レンズ使用) でカメラルシダを用いて描画した。描画された BDA 標識軸索の分布と FG 注入部位を、描画されたその切片の大脳皮質の表面上に、表面に直交する方向に転写した。複数の冠状断切片の大脳皮質表面上に転写

された BDA 標識軸索の分布と FG 注入部位を基にして、これらの外側面観を作成した。

さらに、以前の研究 (Chang et al. 2009; Iida et al. 2010) と同様に、各視床核に認められた FG 標識されたニューロンの細胞体の数を数えた。まず、20 倍または 40 倍の対物レンズを用い、光学顕微鏡下で、対比染色していない切片に認められた標識ニューロンの細胞体をカメラルシダで描画した。標識ニューロンの細胞体の位置は、隣接する対比染色した切片の視床核の位置を、対比染色していない切片に転写して決定した。その後、各視床核内の標識ニューロンの細胞体数を、描画したトレース上で数えた。

## [結果]

### 実験 1：順行性トレーサーを用いた、OPC から大脳皮質への投射様態の解明

OPC は、以前の研究 (Sato et al. 2020) と同様に、記録部位とは反対側の咬筋神経に与えた電気刺激や下顎の下制に対する応答を記録することで、電気生理学的に同定した (図 2A, B)。7 匹の各ラットにおいて、最も大きな反応が記録された部位に、BDA を電気泳動で注入した。BDA の注入部位は、以前の研究 (Leak and Moore 2001; Kriegsfeld et al. 2004; Chang et al. 2009; Yoshida et al. 2009) で報告されているように、二層の BDA 呈色反応層 (BDA 反応産物が密に認められる内層と疎に認められる外層) で構成された (図 2D, E; 図 4B, C)。Leak and Moore (2001) と Kriegsfeld et al. (2004) は、BDA の注入部位において、実際に神経細胞体から取り込まれて軸索内を輸送される部位 (有効範囲) は、投射が明らかになっている経路の起始部に BDA を局所的に注入して得られる標識終末の出現パターンと、投射部位に局所的に逆行性トレーサーを注入して得られる標識細胞の出現パターンを比較することで、BDA 呈色反応層の内層と外層の両方を含むことを示した。そこで本研究では、彼らに従い、対比染色していない切片にて正確な BDA の注入部位 (呈色反応された内層および外層を含む部位) を判定した。続いて、隣接する対比染色した切片の細胞構造学的に同定した脳部位に基づいて、BDA の注入部位の有効範囲の位置を断定した (例えば図 2C; 図 4A)。OPC の詳細な細胞構築は、以前の研究 (Sato et al. 2020) で報告されている。7 匹のラットすべてにおいて、BDA の注入部位は OPC の少なくとも一部を含んでいた。そのうち 3 匹 (R228, R125, R207) で、注入部位が OPC に限局していた (例えば R228、図 2C, D, E) が、残りのラット (R116, R331, R220, R625) の注入部位は OPC を超えて隣接する中心傍核に広がっていた。

3 匹のラット (R228, R125, R207) のいずれも、BDA の注入部位は OPC の大部分を含



んでおり、その標識軸索終末の分布は類似していた。ラット R228 では (図 2C, D, E)、多数の BDA の標識軸索終末が、注入部位と同側の体性感覚野 (一次体性感覚野と二次体性感覚野) および顆粒性島皮質に認められたが (図 3)、運動野 (外側無顆粒性皮質と内側無顆粒性皮質) やその他の皮質 (内側前頭前皮質、眼窩皮質、嗅皮質) には認められなかった。一次体性感覚野における標識軸索終末は、一次体性感覚野の吻腹側 1/4 に認められたが (図 2F, G, 3A-C, J)、この部位は Tomita et al. (2012) と Haque et al. (2012) で明らかになった一次体性感覚野の口腔内および口腔周囲に関わる感覚領域と概ね一致した。一次体性感覚野では、その最吻側の背腹的中央の第 IV 層に多数の標識軸索終末が認められた (図 3A-D, F, J)。また第 V 層の表層 (Va) および深層 (Vb) と第 VI 層にも標識軸索終末が認められた。一次体性感覚野で標識軸索終末が認められた領域は、腹側は顆粒性島皮質吻背側部まで、尾側は二次体性感覚野吻側部まで広がっていた。二次体性感覚野における BDA 標識軸索終末は、大部分がその吻側部に認められ、これは Haque et al. (2012) が報告した二次体性感覚野の口腔内および口腔周囲に関わる感覚領域と概ね一致した。多数の標識軸索終末が、二次体性感覚野の最吻側を含む吻側レベルの第 IV~VI 層に認められた。二次体性感覚野最吻側部は、視床後内側腹側核尾腹内側縁を經由して閉口筋に生じる自己受容感覚がわずかに伝達されることが分かっている (Sato et al. 2017)。上述した一次体性感覚野の第 IV 層と比較し、二次体性感覚野の第 IV 層の標識軸索終末の密度がそれほど高くなかったことは、特徴的であった (図 3H と図 3F を比較)。二次体性感覚野のうち標識軸索終末が多数認められた領域は、吻側は一次体性感覚野吻腹側部まで、腹側は顆粒性島皮質背側部まで連続していた (図 2H, 3D, J)。本研究では、以前の研究 (Cechetto and Saper 1987; Allen et al. 1991; Paxinos and Watson 1998; Sato et al. 2013) と同様に、島皮質を細胞構築学的に、背腹方向に、顆粒性島皮質、不全顆粒性島皮質および無顆粒性島皮質に区別した (図 1, 図 3, 図 5, 図 6)。島皮質に認められた標識軸索

終末の大部分は、顆粒性島皮質に限局しており（図 2G, H；図 3）、この部位は、Sato et al. (2013) が明らかにした顆粒性島皮質の口腔内および口腔周囲の関連領域と一致していた。さらに標識軸索終末は、隣接する不全顆粒性島皮質にもわずかに認められたが、無顆粒性島皮質には認められなかった。多数の標識軸索終末は、dGIRvs2（その中心はブレグマの約 0.9 mm 吻側に位置する）を含む顆粒性島皮質の吻尾的中央の背側部分の第 Vb 層および第 VI 層に認められた。dGIRvs2 には、視床後内側腹側核尾腹内側縁経路で閉口筋に生じる自己受容感覚が強く伝達されることが明らかにされている（Sato et al. 2017）。また、標識軸索終末が第 IV 層で少なかったことは重要である。

BDA の注入が中心傍核にまで侵入した残りの 4 匹のラット（R116, R311, R220, R625）の標識軸索終末の分布は、上述した 3 匹のラット（R228, R125, R207）および後述する注入部位が中心傍核に限局した例を組み合わせた結果となった。

## 実験 2：順行性トレーサーを用いた、中心傍核尾側部から大脳皮質への投射様態の解明

OPC に隣接した中心傍核尾側部から大脳皮質への投射の分布様態の解明を試みた。6 匹のラットで、実験 1 と同様に OPC を同定した後、微小電極を OPC の位置から 0.2–0.3 mm 背側、0.4–0.6 mm 吻側に移動させた位置に BDA を注入した。組織学的に、BDA の注入部位は、6 匹のすべてで中心傍核を含んでいた。そのうちの 3 例（R213, R206, R225）の注入部位は OPC を含まず、OPC よりわずかに吻側レベルの中心傍核尾側部に位置していた（図 4A–C）。これら 3 例の大脳皮質における標識軸索終末の分布様態は、注入部位と同側に認められ、いずれも類似した結果であった。標識軸索の多くは内側無顆粒性皮質最吻側部および外側無顆粒性皮質吻外側部に認められた（図 4D, 5A, F）。内側無顆粒性皮質最吻側部の外側部では、やや密度の高い標識軸索終末が

第 VI 層と第 V 層に認められた。一方、外側無顆粒性皮質吻側部では第 V 層と第 II/III 層に認められた。さらに、眼窩皮質背外側部、不全顆粒性島皮質、無顆粒性島皮質最吻側部と最尾側部にも BDA の標識軸索終末が認められた。密度の低い標識軸索終末は、主に不全顆粒性島皮質の第 VI 層および第 Vb 層と、無顆粒性島皮質の第 V 層および第 VI 層に認められた。ただし、無顆粒性島皮質の第 V 層は内層と外層に区別できなかった。重要なことは、体性感覚野（一次体性感覚野、二次体性感覚野）、顆粒性島皮質、前頭前皮質内側部（前帯状皮質、前辺縁皮質、下辺縁皮質など）、嗅皮質に標識軸索終末は認められなかったことである。これらの結果より、OPC と中心傍核尾側部は視床の中で隣接しているが、OPC から大脳皮質への投射様態は中心傍核尾側部からのものとは大きく異なっていることが分かった（図 3 と図 5 を比較せよ）。

BDA の注入が中心傍核尾側部から OPC に広がった残りの 3 例（R227, R350, R106）では、BDA 標識軸索終末は、上述した 3 例（R213, R206, R225）と注入部位が OPC に限局した例を組み合わせた結果を示した。

### 実験 3：逆行性トレーサーを用いた、一次体性感覚野、二次体性感覚野および顆粒性島皮質に投射する視床髄板内核群ニューロンおよび感覚視床ニューロンの分布の解明

大脳皮質の複数の領野に投射する OPC ニューロンの存在を確認し、OPC の皮質投射の強さを、他の視床髄板内核群（外側中心核、中心傍核、内側中心核および束傍核）や感覚視床（後内側腹側核主部、後内側腹側核尾腹内側縁、後腹側核小細胞部、後核内側部および内側下核）からの投射と比較した。23 匹のラットに対して、実験 1 で、OPC から出る BDA 標識軸索終末が多数認められた複数の皮質領域に、逆行性トレーサーである FG を注入した。FG の注入部位は、先行研究（Moga and Saper 1994; Leak and Moore 2001; Kriegsfeld et al. 2004; Chang et al. 2009; Yoshida et al. 2009）で報告されているように、トレーサーの 3 個の反応層（壊死が見られる中心

層、濃く染色される内層、その外側で比較的薄く染色される外層) を呈した。Leak and Moore (2001) と Kriegsfeld et al. (2004) は、FG の注入部位において、実際に神経軸索終末から取り込まれて軸索内を輸送される部位 (有効範囲) は、投射が明らかになっている経路の終止部に FG を局所的に注入して得られる標識神経細胞体の出現パターンと、投射の起始部位に局所的に順行性トレーサーを注入して得られる標識軸索終末の出現パターンを比較することで、3 つの FG 呈色反応層の全てを含むことを示した。そこで本研究では、彼らに従い、対比染色していない切片にて正確な FG 注入部位を判定した。次に、隣接する対比染色切片で細胞構築的に観察された位置を参照し、有効な FG の注入部位の範囲を正確に特定した (例えば、R902 の場合は図 6B, 図 7A, D、R313 の場合は図 6B, 図 7F, I、R038 の場合は図 6B, 図 8A, D)。

23 匹のラットのうちの 12 匹は、FG の注入部位が次の 5 つの領域のいずれかに限局していた (図 6、表 1) : 1) 一次体性感覚野の口腔内または口腔周囲領域に関連する一次体性感覚野吻側部 (Haque et al. 2012; Tomita et al. 2012)、2) 二次体性感覚野の口腔内または口腔周囲関連領域を含む、視床後内側腹側核尾腹内側縁から閉口筋に生じる自己受容感覚がわずかに伝達される二次体性感覚野最吻側部 (Sato et al. 2017)、3) 二次体性感覚野の最吻側部を除く二次体性感覚野吻側部 (二次体性感覚野吻側部は、二次体性感覚野の口腔内または口腔周囲関連領域に相当する [Haque et al. 2012])、4) 視床後内側腹側核尾腹内側縁から閉口筋に生じる自己受容感覚が強く伝達される dGIRs2 を含む顆粒性島皮質の吻尾的中央レベル (Sato et al. 2017)、および 5) dGIRs2 よりも尾側の顆粒性島皮質 (この領域は、顆粒性島皮質の口腔周囲領域に相当する [Sato et al. 2013])。表 1 で示すように、5 つの皮質領域に FG を注入後、OPC、その他の髄板内核群 (外側中心核、中心傍核、内側中心核および束傍核) および感覚視床 (後内側腹側核主部、後内側腹側核尾腹内側縁、後腹側核小細胞部、後核内側部および内側下核) に認められた FG 標識ニューロンの細胞数を数えた。残りの

11匹のラットは、注入部位が5個に分類した皮質領域のうち2領域を跨いでいたり、他の皮質領域まで広がっていたため、後述の分析から除外した。

3匹のラット (R902, R305, R403) では、一次体性感覚野吻側部に限局してFGが注入されていた。R902では、FGは主に第IV-VI層に (図7A, D)、吻側にかけて第IIおよびIII層に注入されていた。R305では、FGは主に第I-Vb層に、R403では第II-VI層に注入されていた。これらの結果は、3例の注入のすべてが、実験1でOPCが投射した一次体性感覚野吻側部の第IV-VI層を概ね含んでいることを示している。FG標識ニューロンの分布の結果は、3匹のラットで類似していた (図7B, C, E)。OPCでは、多数の標識ニューロンが認められた (25.2%) (図7B, E, 表1)。この割合は、後内側腹側核主部 (53.7%) を除いて、他の視床髄板内核群と感覚視床の割合と比較して著しく高かった。

2匹のラット (R313, R829) では、二次体性感覚野吻側部にFGが注入された。FGは、2匹とも主に第Va-VI層に注入されたが (例えば、図7F, I)、第IV層に注入されていたのはR829のみであった。したがって、2匹の注入部位は、実験1でOPCから投射を受けた二次体性感覚野最吻側部の皮質層を含んでいた。この2例においてFG標識ニューロンの分布の結果は、類似していた (図7G, H, J)。OPCでは、後内側腹側核主部 (29.6%) および後内側腹側核尾腹内側縁 (23.5%) と同程度の多数の標識ニューロンが認められた (29.1%) (図7G, J, 表1)。

2匹のラット (R818 および R819) では、FGは、二次体性感覚野の最吻側部を除く二次体性感覚野吻側部に注入されていた。FGは、R818では第I-Vb層に、R819では第II-VI層に注入されており、どちらも二次体性感覚野の最吻側部を除く二次体性感覚野吻側部全体を含んでいた。この2例において、FG標識ニューロンの分布の結果は類似していた。OPCにおける標識ニューロンの割合 (10.8%) は、後内側腹側核主部 (71.8%) と後核内側部 (11.9%) を除いて、他の視床髄板内核群と感覚視床の割合

よりも高かったが、他の皮質部位への注入例と比較するとそれほど高くはなかった（表 1）。

3 匹のラット（R038, R216, R113）では、後内側腹側核尾腹内側縁から閉口筋に生じる自己受容感覚が強く伝達される dGIrvs2（Sato et al. 2017）を含む顆粒性島皮質の吻尾的中央レベルに、FG を注入した。R038 では、FG は主に第 II-VI 層に注入されていた（図 8A, D）。R216 と R113 では、FG は主に第 Va-VI 層に注入されていた。つまり、3 例の注入部位が、実験 1 で OPC からの投射を受けた dGIrvs2 を含む顆粒性島皮質の吻尾的中央レベルの皮質層を概ね含むことを示した。この 3 例において、FG 標識ニューロンの分布の結果は類似していた（図 8B, C, E）。OPC では、標識ニューロンが比較的高い割合（17.7%）で認められ（図 8B, E）、この割合は、視床後腹側核小細胞部（42.1%）および後内側腹側核尾腹内側縁（35.7%）を除く他の視床髄板内核群および感覚視床と比較して高かった（表 1）。

2 匹のラット（R830, R208）では、dGIrvs2 より尾側の顆粒性島皮質に FG を注入した。R038 では、主に第 II-VI 層に、R208 では主に第 IV-VI 層に注入されていた。2 例とも、注入部位は、実験 1 で OPC からの投射を受けた dGIrvs2 より尾側の顆粒性島皮質を含んでいた。この 2 例において、FG 標識ニューロンの分布の結果は類似していた（図 8B, C, E）。OPC では、標識ニューロンが高い割合（25.2%）で認められた（図 8B, E）が、この割合は、視床後腹側核小細胞部（48.0%）を除く他の視床髄板内核群および感覚視床と比較して高かった（表 1）。

以上より、視床髄板内核群および感覚視床の中で、OPC は本研究で実験した 5 つの領域すべてに強く投射した唯一の核である、と結論した。

## [考察]

図9に纏めて示したように、本研究は、口腔顔面感覚の一つである閉口筋に生じる自己受容感覚を伝達する新しい大脳皮質への経路を解明した。OPCに注入した順行性トレーサーと大脳皮質に注入した逆行性トレーサーの両方を使用することで、OPCが一次体性感覚野、二次体性感覚野吻側部および顆粒性島皮質吻尾全体に渡って、同側に強く投射することが明らかになった(図9の赤色の太線)。これにより、OPCを経由して投射する領域が、視床の後内側腹側核や後核内側部を経由して一次体性感覚野および二次体性感覚野に投射する皮膚感覚や粘膜感覚などの口腔顔面感覚の投射様態(図9の緑色の線)、内側下核を経由して眼窩皮質に投射される痛覚や温度感覚の投射様態(図9の紫色の線)、視床後腹側核小細胞部を経由して主に不全顆粒性島皮質に投射される味覚の投射様態(図9の灰色の線)、さらに後内側腹側核尾腹内側縁を経由してdGIRV2に投射される閉口筋に生じる自己受容感覚の投射様態(図9の赤色の細線)と比較して、非常に広範囲であることが解明された。

### 他の感覚を伝達する視床皮質路との比較

体部の自己受容感覚だけでなく口腔顔面の筋紡錘感覚も、感覚野の中の、主に一次体性感覚野の3a領域から記録されることが、ヒト(Gandevia and Macefield 1989; Macefield et al. 1989)、サル(Phillips et al. 1971; Iwamura et al. 1983; Sirisko and Sessle 1983)、ネコ(Amassian and Berlin 1958; Oscarsson and Rosen 1963, 1966; Landgren and Silfvenius 1969; Phillips et al. 1971; Lund and Sessle 1974; Iwata et al. 1985; Gandevia and Macefield 1989; Macefield et al. 1989)で報告されている。一方で、一次体性感覚野の3b領域は、主にサルとネコの皮膚感覚を受け取っている(Powell and Mountcastle 1959; Heath et al. 1976;

Felleman et al. 1983; Iwamura et al. 1983)。しかしラットでは、自己受容感覚と皮膚感覚の入力がそれぞれ独立して伝達されるのか、一次体性感覚野の中で区別されているのか、統合されているのかは不明であった。

本研究での最も重要な発見の1つは、閉口筋に生じる自己受容感覚を伝達する OPC が一次体性感覚野、二次体性感覚野、および顆粒性島皮質のすべてに強く投射したのに対し、閉口筋に生じる自己受容感覚を除く、口腔顔面皮膚感覚または深部感覚を伝達する視床後内側腹側核主部と視床後核内側部は、一次体性感覚野と二次体性感覚野に強く投影するが、顆粒性島皮質にはごくわずかであったことである。ラットの OPC から一次体性感覚野への投射に関しては、本研究では、主に第 IV 層に、さらに Va、Vb、VI 層にも強い投射を認めた。一方、視床後内側腹側核主部は、主に第 IV 層と第 VI の外側部分（第 III 層内側部分または第 Vb 層も）に投射することが知られている（Herkenham 1980; Zhang and Deschêses 1998; Pierret et al. 2000; Furuta et al. 2011）が、後核内側部は主に第 I 層と第 Va 層に投射する（Herkenham 1980; Zhang and Deschêses 1998; Pierret et al. 2000; Ohno et al. 2012）。したがって、OPC から一次体性感覚野への投射様態は、視床後内側腹側核主部（後核内側部ではなく）からのものと非常に類似していた。重要なことは、Sato et al. (2017) は、後内側腹側核主部の尾内側部に位置して舌の皮膚感覚を伝える視床の舌感覚領域が、一次体性感覚野の吻腹領域の第 IV 層に投射をすることを示したことである（Sato et al. 2017 の図 9 を参照）。視床の舌感覚領域からの投射を受ける一次体性感覚野内の領域は、本研究で実証された OPC からの入力を受け取る一次体性感覚野内の領域の第 IV 層よりも尾腹側に位置しているように見えるが、両方の投射領域はかなり重複しているようにも見える。つまり、第 IV 層での OPC-一次体性感覚野経路と後内側腹側核主部-一次体性感覚野経路の収束は限定的であり、ラットでは、自己受容感覚と皮膚感覚は独立して一次体性感覚野に投射されることを示す。



ラットの OPC から二次体性感覚野への投射に関しては、第 IV、Va、Vb および VI 層へ均等に投射が認められた。視床後内側腹側核主部は二次体性感覚野の第 IV 層と VI 層に投射されるが (Pierret et al. 2000)、一方、後核内側部は二次体性感覚野の第 Va, I 層に投射される (Zhang and Deschêses 1998; Ohno et al. 2012)。これは、自己受容感覚と皮膚感覚の統合が、二次体性感覚野では、一次体性感覚野と比較して、第 IV、Va および VI 層で起きている可能性を示唆している。

ラットの OPC から顆粒性島皮質への投射に関しては、主に第 Vb 層と VI 層に投射を認めたが、視床後内側腹側核主部と後核内側部は顆粒性島皮質には投射しなかった。つまり、OPC-顆粒性島皮質の経路により伝達される自己受容感覚は、第 Vb 層と VI 層に存在する投射ニューロンを経由して、視床、下位脳幹、脊髄などの皮質下運動構造に独立して影響を与える可能性がある。

#### 閉口筋に生じる自己受容感覚が伝播する視床皮質経路の比較

体部に生ずる自己受容感覚は、視床後外側腹側核の吻背側に位置する殻領域または口側領域に伝達されると報告されている (サル, Friedman and Jones 1981; Maendly et al. 1981; Jones and Friedman 1982; Jones et al. 1982; ネコ, Andersson et al. 1966)。よって、口腔顔面の自己受容感覚の中継部位は、体部に生ずる自己受容感覚が伝達されるこれらの視床部位の内側に隣接する後内側腹側核の吻背側部 (殻領域) に位置すると予測されていた (Jones and Friedman 1982)。しかし、私の研究室での一連の研究で、三叉神経上核を経由して閉口筋筋紡錘に生じる自己受容感覚が OPC と視床後内側腹側核尾腹内側縁に伝達されるが、後内側腹側核の吻背側部の殻領域にはされないことが明らかになっている (Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020)。OPC は、細胞構築学的特徴から、げっ歯類の視床の中心傍核内に存在する卵形の独立した領域として認められたが (Paxinos and Watson 1986; Jones 2007)、霊長

類を含む他の動物では発見されていない。私の研究室で、口腔顔面領域の自己受容感覚を伝達する視床中継核として OPC と後内側腹側核尾腹内側縁を発見できた理由は、電気生理学的および神経回路追跡法を組み合わせ用い、閉口筋に生じる自己受容感覚を伝達するラットの三叉神経上核に着目し、そこからの視床投射の解明を試みたためである (Fujio et al. 2016; Yoshida et al. 2017; Sato et al. 2020)。したがって、ラット以外の動物には、閉口筋に生じる自己受容感覚を伝達する三叉神経上核-OPC/後内側腹側核尾腹内側縁経路もしくは三叉神経上核-OPC の代わりになる視床の部位を通る経路が存在することが推測される。

Sato et al. (2017) は、閉口筋に生じる自己受容感覚が視床後内側腹側核尾腹内側縁を介して顆粒性島皮質の吻尾的に中央レベルの非常に限局した領域 (dGIrvs2) に伝達されることを示した。本研究の逆行性追跡によって、視床後内側腹側核尾腹内側縁-島皮質経路と同様に、OPC-島皮質経路が確認された。したがって、OPC と視床後内側腹側核尾腹内側縁から、閉口筋に生じる自己受容感覚を伝達する 2 つの視床-島皮質経路が存在すると結論付けた。特に dGIrvs2 は、OPC と視床後内側腹側核尾腹内側縁の両方から自己受容感覚を受け取る唯一の領域である、OPC は dGIrvs2 の主に第 Vb および VI 層に、視床後内側腹側核尾腹内側縁は主に第 IV 層に投射する (Sato et al. 2017)。これらの結果は、OPC と視床後内側腹側核尾腹内側縁からの自己受容感覚が、必ずしも dGIrvs2 で統合されているとは言えず、むしろ別々に処理されている可能性があることを示している。自己受容感覚と運動命令の関係については、ラットの島皮質の電気刺激 (反復刺激) により、リズムカルな顎運動が誘発できることが知られている (Zhang and Sasamoto 1990; Satoh et al. 2007; Maeda et al. 2014)。この顎運動の誘発に効果がある刺激部位は非常に広く、dGIrvs2 を一部含んでいると考えられる。dGIrvs2 の第 Vb と第 VI 層に伝達される OPC からの自己受容感覚は、この部位から出る下行路を経て、脳幹、脊髄、視床などに存在する皮質下運動構造に直接影響

を与える可能性がある。確かに、dGIRvs2 から、閉口運動ニューロンと開口運動ニューロンに投射する運動前ニューロンを含んでいる三叉神経上核への直接投射が、形態学的に証明されている (Ikenoue et al. 2018)。

顆粒性島皮質は、歴史的に、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、侵害受容感覚、内臓感覚、味覚、嗅覚、聴覚を含む体性感覚などの複数の種類の感覚を統合することに関与すると考えられている。実際に、本研究において、味覚と内臓感覚の情報を中継することでよく知られている視床後腹側核小細胞部 (いわゆる味覚視床) から顆粒性島皮質への強い投射を明らかにした (Benjamin and Pfaffmann 1955; Benjami and Akert 1959; Cechetto and Saper 1987; Nakashima et al. 2000)。ただし、この場合も、ラットの後内側腹側核小細胞部は顆粒性島皮質の主に第 Va 層に投射するため (Nakashima et al. 2000)、OPC と視床後内側腹側核尾腹内側縁が主に投射する層 (第 Vb, VI, IV 層) とは異なっている。したがって、顆粒性島皮質が、OPC と視床後内側腹側核尾腹内側縁を経由する閉口筋に生じる自己受容感覚と他の口腔顔面感覚の統合部位であるかどうかは、未だ不明である。

#### 視床髓板内核群内における OPC の重要性

視床髓板内核群は、黒質や小脳などの運動関連構造からの投射を受け、線条体や大脳運動皮質 (外側無顆粒性皮質および内側無顆粒性皮質) に投射し、運動機能に関与することが知られている (Haroian et al. 1981; Berendse and Groenewegen 1991; Groenewegen et al. 1999; Jones 2007; Iwai et al. 2015)。したがって、視床髓板内核群が、閉口筋筋紡錘に生ずる口腔顔面の自己受容感覚を受け取り、下位脳幹に存在する反射弓を介した顎運動を活発化している可能性がある (Dubner et al. 1978;

Waite and Tracey 1985; Waite 2004)。これに関し、ラットの視床髄板内核群の中で、OPCのみが閉口筋に生じる自己受容感覚を受け取ることは非常に興味深い (Sato et al. 2020)。本研究の結果は、OPCが他の視床髄板内核群の核とは異なる非常にユニークな皮質投射の特徴を持っていることを示している。実際、本研究および先行研究 (Berendse and Groenewegen 1991; Van der Werf et al. 2002) の結果は、視床髄板内核群の中でOPCのみが、一次体性感覚野、二次体性感覚野および顆粒性島皮質に強力で広範囲に投射することを明らかにしたが、運動皮質 (外側無顆粒性皮質および内側無顆粒性皮質) を含む他の皮質領域への投射は認めなかった。OPCが発生の過程で、視床髄板内核群の外側に位置する感覚系の情報を伝達する後内側腹側核や後核内側部と類似して派生した後、中心傍核の中に移動した可能性が考えられるかもしれない。

興味深いことに、OPCが投射した一次体性感覚野吻側部および吻腹側部、二次体性感覚野吻側部および尾側端を除く顆粒性島皮質は、それぞれ一次体性感覚野、二次体性感覚野および顆粒性島皮質の口腔顔面関連領域に相当している (Welker and Sinha, 1972; Carvell and Simons, 1986; Benison et al. 2007; Haque et al. 2012; Tomita et al. 2012; Sato et al. 2013)。視床髄板内核群の中でOPCのみが三叉神経上核を介した口腔顔面の自己受容感覚を伝達するが (Sato et al. 2020)、視床髄板内核群は、頸部と前肢の自己受容感覚入力を受け取る外側楔状束核からは上行性の投射を受けない (Uemura et al. 2020)。この発見は、口腔顔面の自己受容感覚が、全身の自己受容感覚の中枢処理機構において、特異で重要な特徴を持っている可能性を示唆している。

これまでのところ、OPCは、上述のようにげっ歯類の視床でのみ発見されている。一方、視床正中中心核は類人猿とヒトの視床でよく発達しているが、げっ歯類では発達していない (Jones 2007)。ただし、どちらの核も、視床後内側腹側核の内側の髄板

内核群内に存在する。げっ歯類の OPC は、霊長類の視床正中中心核に相当するのであろうか？ サルの視床正中中心核は、主に運動皮質、運動前野、補足運動野に投射している (Sadikot et al. 1992; Fang et al. 2006; Stepniewska et al. 2007)。一方、本研究の結果より、ラットの OPC から、霊長類の一次運動野に相当する外側無顆粒性皮質 (Donoghue and Wise 1982; Donoghue and Parham 1983; Yoshida et al. 2009; Haque et al. 2010) と霊長類の運動前野と補足運動野に相当する内側無顆粒性皮質 (Donoghue and Parham 1983; Hicks and Huerta 1991; Van Eden et al. 1992) (ただし、ラットの内側無顆粒性皮質は前頭前皮質内側部に分類されることも有る [Leonard 1969; Markowitsch and Pritzel 1981; Akhter et al. 2014]) には投射しないことが分かった。したがって、類人猿および霊長類の視床正中中心核の機能がラットの OPC の機能と類似している可能性は低いと考えられる。

以上を要約すると、本研究では、他の視床髄板内核群および感覚視床から発する視床 - 皮質経路と比較して、OPC 経由で伝達される閉口筋に生じる自己受容感覚は、一次体性感覚野、二次体性感覚野、および顆粒性島皮質に、強くかつ広く伝達されることが明らかになった。この経路は、閉口筋に生じる自己受容感覚を、視床後内側腹側核尾腹内側縁から dGIRvs2 に収束的に伝達する経路と比較して、非常にユニークである。OPC を介した閉口筋に生じる自己受容感覚は、口腔顔面感覚の識別的側面と統合的側面の両方に関与している可能性が考えられる。

表 1

実験 3 で視床の各部位に認められた標識ニューロンの割合 (細胞体数)

注入部位 ラットの番号	視床髄板内核群					感覚視床					合計
	OPC	CL	PC	CM	PF	core VPM	VPMcvm	VPPC	Pom	Sm	% (細胞数)
一次体性感覚野 吻側部 R902	25.2 (113)	0.7 (3)	1.8 (8)	1.6 (7)	0 (0)	53.7 (241)	0.9 (4)	1.3 (6)	14.9 (67)	0 (0)	100 (449)
二次体性感覚野 最吻側部 R313	29.1 (72)	0 (0)	2.8 (7)	3.6 (9)	0 (0)	29.6 (73)	23.5 (58)	8.9 (22)	2.4 (6)	0 (0)	100 (247)
二次体性感覚野 最吻側部を除く 吻側部 R819	10.8 (105)	0 (0)	1.7 (17)	0 (0)	0.6 (6)	71.8 (700)	0.7 (7)	2.5 (24)	11.9 (116)	0 (0)	100 (975)
dGIRvs2 R038	17.7 (55)	0 (0)	2.3 (7)	2.3 (7)	0 (0)	0 (0)	35.7 (111)	42.1 (131)	0 (0)	0 (0)	100 (311)
dGIRvs2 より尾 側の顆粒性島皮 質 R830	25.2 (115)	0 (0)	2.0 (9)	15.8 (72)	1.5 (7)	3.3 (15)	0.2 (1)	48.0 (219)	3.9 (18)	0 (0)	100 (456)

縦軸が逆行性神経トレーサーである FG の注入部位で、横軸が測定部位である。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

[参考文献]

Akhter F, Haque T, Sato F, Kato T, Ohara H, Fujio T, Tsutsumi K, Uchino K, Sssle 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

Allen GV, Saper CB, Hurley KM, Cechetto DF (1991) Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 311:1–16

Amassian VE, Berlin L (1958) Early cortical projection of group I afferents in forelimb muscle nerves of cat. *J Physiol* 143:61

Andersson SA, Landgren S, Wolsk D (1966) The thalamic relay and cortical projection of group I muscle afferents from the forelimb of the cat. *J Physiol* 183:576–591

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

Benison AM, Rector DM, Barth DS (2007) Hemispheric mapping of secondary somatosensory cortex in the rat. *J Neurophysiol* 97:200–207

Benjamin RM, Akert K (1959) Cortical and thalamic areas involved in taste discrimination in the albino rat. *J Comp Neurol* 111:231–259

Benjamin RM, Pfaffmann C (1955) Cortical localization of taste in albino rat. *J Neurophysiol* 18:56–64

Berendse HW, Groenewegen HJ (1991) Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 42:73–102

Carvell GE, Simons DJ (1986) Somatotopic organization of the second somatosensory area

- (SII) in the cerebral cortex of the mouse. *Somatosens Res* 3:213–237
- Cechetto DF, Saper CB (1987) Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 262:27–45
- 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
- Coggeshall RE, Lekan HA (1996) Methods for determining numbers of cells and synapses: a case for more uniform standards of review. *J Comp Neurol* 364:6–15
- 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
- Dostrovsky JO, Broton JG, Warma NK (1987) Functional properties of subnucleus caudalis lamina I neurons projecting to nucleus submedius. In: Schmidt RF, Schaible H-G, Vahle-Hinz C (eds.) *Fine afferent nerve fibers and pain*. VCH, Germany
- Dostrovsky JO, Guilbaud G (1988) Noxious stimuli excite neurons in nucleus submedius of the normal and arthritic rat. *Brain Res* 460:269–280
- Dubner R, Sessle BJ, Storey AT (1978) *The neural basis of oral and facial function*. Plenum Press, New York
- Fang PC, Stepniewska I, Kaas JH (2006) The thalamic connections of motor, premotor, and prefrontal areas of cortex in a prosimian primate (*Otolemur garnetti*). *Neuroscience* 143:987–1020
- Felleman DJ, Wall JT, Cusick CG, Kaas JH (1983) The representation of the body surface in S-I



- of cats. *J Neurosci* 3:1648–1669
- Francis JT, Xu S, Chapin JK (2008) Proprioceptive and cutaneous representations in the rat ventral posterolateral thalamus. *J Neurophysiol* 99:2291–2304
- Friedman DP, Jones EG (1981) Thalamic input to areas 3a and 2 in monkeys. *J Neurophysiol* 45:59–85
- 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
- Furuta T, Deschênes M, Kaneko T (2011) Anisotropic distribution of thalamocortical boutons in barrels. *J Neurosci* 31:6432–6439
- Gandevia SC, Macefield G (1989) Projection of low-threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol* 77:203–214
- 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
- Groenewegen HJ, Galis-de Graaf Y, Smeets WJ (1999) Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: an experimental tracing study in rats. *J Chem Neuroanat* 16:167–185
- Hamilton RB, Norgren R (1984) Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol* 222:560–577
- 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* 219:214–233
- Haque T, Yamamoto S, Masuda Y, Kato T, Sato F, Uchino K, Oka A, Nakamura M, Takeda R, Ono T, Kogo M, Yoshida A (2010) Thalamic afferent and efferent connectivity to cerebral cortical areas with direct projections to identified subgroups of trigeminal premotoneurons in the rat. *Brain Res* 1346:69–82
- Haroian AJ, Massopust LC, Young PA (1981) Cerebellothalamic projections in the rat: an autoradiographic and degeneration study. *J Comp Neurol* 197:217–236
- Heath CJ, Hore J, Phillips CG (1976) Inputs from low threshold muscle and cutaneous afferents of hand and forearm to areas 3a and 3b of baboon's cerebral cortex. *J Physiol (Lond)* 257:199–227
- Herbert H, Moga MM, Saper CB (1990) Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. *J Comp Neurol* 293:540–580
- Herkenham M (1980) Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science* 207:532–535
- Hicks RR, Huerta MF (1991) Differential thalamic connectivity of rostral and caudal parts of cortical area Fr2 in rats. *Brain Res* 568:325–329
- Iida C, Oka A, Moritani M, Kato T, Haque T, Sato F, Nakamura M, Uchino K, Seki S, Bae YC, Takada K, Yoshida A (2010) Corticofugal direct projections to primary afferent neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus of rats. *Neuroscience* 169:1739–1757
- Ikeda T, Terayama R, Jue S-S, Sugiyo S, Dubner R, Ren K (2003) Differential rostral

- projections of caudal brainstem neurons receiving trigeminal input after masseter inflammation. *J Comp Neurol* 465:220–233
- 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
- Iwai H, Kuramoto E, Yamanaka A, Sonomura T, Uemura M, Goto T (2015) Ascending parabrachio-thalamo-striatal pathways: potential circuits for integration of gustatory and oral motor functions. *Neuroscience* 294:1–13
- Iwamura Y, Tanaka M, Sakamoto M, Hikosaka O (1983) Functional subdivisions representing different finger regions in area 3 of the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Exp Brain Res* 51:315–326
- Iwata K, Itoga H, Ikukawa A, Hanashima N, Sumino R (1985) Distribution and response characteristics of masseteric nerve-driven neurons in two separate cortical projection areas of cats. *Brain Res* 342:179–182
- Jones EG (2007) *The Thalamus*. Cambridge University Press, Cambridge
- Jones EG, Friedman DP (1982) Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 48:521–544
- Jones EG, Friedman DP, Hendry SH (1982) Thalamic basis of place- and modality-specific columns in monkey somatosensory cortex: a correlative anatomical and physiological study. *J Neurophysiol* 48:545–568
- Kosar E, Grill HJ, Norgren R (1986) Gustatory cortex in the rat. II. Thalamocortical projections. *Brain Res* 379:342–352

- Krettek JE, Price JL (1977a) The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 171:157–192
- Krettek JE, Price JL (1977b) Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *J Comp Neurol* 172:723–752
- Kriegsfeld LJ, Leak RK, Yackulic CB, LeSauter J, Silver R (2004) Organization of suprachiasmatic nucleus projections in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*): an anterograde and retrograde analysis. *J Comp Neurol* 468:361–379
- Lanciego LJ, Wouterlood FG (2011) A half century of experimental neuroanatomical tracing. *Chem Neuroanat* 42:157–383
- Landgren S, Silfvenius H (1969) Projection to cerebral cortex of group I muscle afferents from the cat's hind limb. *J Physiol* 200:353–372
- Leak RK, Moore RY (2001) Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J Comp Neurol* 433:312–334
- Leonard CM (1969) The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Res* 12:321–343
- Lund JP, Richmond FJ, Touloumis C, Patry Y, Lamarre Y (1978) The distribution of Golgi tendon organs and muscle spindles in masseter and temporalis muscles of the cat. *Neuroscience* 3:259–270
- Lund JP, Sessle BJ (1974) Oral-facial and jaw muscle afferent projections to neurons in cat frontal cortex. *Exp Neurol* 45:314–331
- Macefield G, Burke D, Gandevia SC (1989) The cortical distribution of muscle and cutaneous afferent projections from the human foot. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72:518–528

- Maeda N, Kobashi M, Mitoh Y, Fujita M, Minagi S, Matsuo R (2014) Differential involvement of two cortical masticatory areas in submandibular salivary secretion in rats. *Brain Res* 1543:200–208
- Maendly R, Rüegg DG, Wiesendanger M, Wiesendanger R, Lagowska J, Hess B (1981) Thalamic relay for group I muscle afferents of forelimb nerves in the monkey. *J Neurophysiol* 46:901–917
- Markowitsch HJ, Pritzel M (1981) Prefrontal cortex of the guinea pig (*Cavia porcellus*) defined as cortical projection area of the thalamic mediodorsal nucleus. *Brain Behav Evol* 18:80–95
- 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
- Moga MM, Saper CB (1994) Neuropeptide-immunoreactive neurons projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 346:137–150
- Nakashima M, Uemura M, Yasui K, Ozaki HS, Tabata S, Taen A (2000) An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. *Neurosci Res* 36:297–309
- 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
- Ohno S, Kuramoto E, Furuta T, Hioki H, Tanaka YR, Fujiyama F, Sonomura T, Uemura M, Sugiyama K, Kaneko T (2012) A morphological analysis of thalamocortical axon fibers of rat posterior thalamic nuclei: a single neuron tracing study with viral vectors. *Cereb Cortex* 22:2840–2857
- Oscarsson O, Rosén I (1963) Projection to cerebral cortex of large muscle-spindle afferents in

- forelimb nerves of the cat. *J Physiol* 169:924–945
- Oscarsson O, Rosén I (1966) Short-latency projections to the cat's cerebral cortex from skin and muscle afferents in the contralateral forelimb. *J Physiol* 182:164–184
- 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
- Phillips CG, Powell TP, Wiesendanger M (1971) Projection from low-threshold muscle afferents of hand and forearm to area 3a of baboon's cortex. *J Physiol* 217:419–446
- Pierret T, Lavallée P, Deschênes M (2000) Parallel streams for the relay of vibrissal information through thalamic barreloids. *J Neurosci* 20:7455–7462
- Powell TP, Mountcastle VB (1959) Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull Johns Hopkins Hosp* 105:133–162
- Sadikot AF, Parent A, François C (1992) Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *J Comp Neurol* 315:137–159
- 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
- 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
- Sirisko MA, Sessle BJ (1983) Corticobulbar projections and orofacial and muscle afferent inputs of neurons in primate sensorimotor cerebral cortex. *Exp Neurol* 82:716–720
- Stepniewska I, Preuss TM, Kaas JH (2007) Thalamic connections of the dorsal and ventral premotor areas in New World owl monkeys. *Neuroscience* 147:727–745
- 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
- Tsutsumi Y, Tachibana Y, Sato F, Furuta T, Ohara H, Tomita A, Fujita M, Moritani M, Yoshida A (2018) Cortical and subcortical projections from granular insular cortex receiving orofacial proprioception. *Neuroscience* 388:317–329
- 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
- Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002) The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev* 39:107–140

- 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
- Waite PME (2004) Trigeminal sensory system. In: Paxinos G (ed) *The rat nervous system*. 3rd edn. Elsevier Academic Press, San Diego, pp 817–851
- Waite PME, Tracey DJ (1985) Trigeminal sensory system. In: Paxinos G (ed) *The rat nervous system*, 2nd edn. Academic Press, San Diego, pp 705–724
- Welker C, Sinha MM (1972) Somatotopic organization of Sm II cerebral neocortex in albino rat. *Brain Res* 37:132–136
- Wouterlood FG (2015) A survey of current Neuroanatomical tracing techniques. In: Arenkiel BR (ed) *Neural tracing methods. Tracing neurons and their connections*. Humana Press, New York, pp 1–49
- 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 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
- Yoshida A, Dostrovsky JO, Chiang CY (1992) The afferent and efferent connections of the nucleus submedialis in the rat. *J Comp Neurol* 324:115–133
- Yoshida A, Dostrovsky JO, Sessle BJ, Chiang CY (1991) Trigeminal projections to the nucleus submedialis of the thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 307:609–625



- 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, Fukami H, Nagase Y, Appenteng K, Honma S, Zhang LF, Bae YC, Shigenaga, Y (2001) Quantitative analysis of synaptic contacts made between functionally identified oralis neurons and trigeminal motoneurons in cats. *J Neurosci* 21:6298–6307
- 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
- Yoshida A, Yamamoto M, Moritani M, Fukami H, Bae YC, Chang Z, Sugiyo S, Takemura M, Park KP, Shigenaga Y (2005) Bilateral projection of functionally characterized trigeminal oralis neurons to trigeminal motoneurons in cats. *Brain Res* 1036:208–212
- Zhang ZW, Deschênes M (1998) Projections to layer VI of the posteromedial barrel field in the rat: a reappraisal of the role of corticothalamic pathways. *Cereb Cortex* 8:428–436
- Zhang GX, Sasamoto K (1990) Projections of two separate cortical areas for rhythmical jaw movements in the rat. *Brain Res Bull* 24:221–230

## [図の説明]

### 図 1

これまでの報告に基づいた口腔顔面感覚の複数の上行性伝達経路の模式図。  
脳の側面観と、視床の2個のレベル、橋のレベル、延髄のレベルの4個の冠状断切片を吻尾的に並べている。ラットの脳図譜 (Paxinos and Watson 1986) を参考にして作成した。各経路の説明は、本文を参照せよ。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

### 図 2

oval paracentral nuclae (OPC) を同定するために OPC から記録された応答 (A, B)、記録部位に注入され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) の注入部位のトレース (C) とその顕微鏡写真 (D, E)、および、その結果として大脳皮質に認められた標識軸索終末 (F-H) (ラット R228)。

A, B : ラット R228 で得られた OPC からの記録。記録部位とは反対側の咬筋神経の電気刺激で得られた領域電位 (A) と下線で示した約 4.6 秒間の持続的開口中に記録された多ユニット性電位 (B)。(A) の矢頭は 3.8 ミリ秒の潜時を示す。C : プレグマから尾側方向 (-) に 3.60 mm 離れた左側の背側視床の冠状断切片に認められた、OPC に注入された BDA 注入部位 (赤の領域) のトレース。D, E : (C) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片 (D) (対比染色していない) と切片 (E) (ニュートラルレッドで対比染色している) は隣の切片である。F-H : 切片 (F) は一次体性感覚野、切片 (G) は一次体性感覚野と顆粒性島皮質、切片 (H) は二次体性感覚野と顆粒性島皮質に認められた標識軸索終末を示す。切片はいずれも対比染色していない。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

### 図 3

OPC に BDA を注入した結果得られた標識軸索終末の分布 (ラット R228)。

A-E: 左側 (注入部位と同側) の脳の 5 個のレベルの冠状断切片を、吻尾的に並べている。各切片の左上の数字はブレグマからの距離 (mm、尾側方向は [-]) を表す。これらの切片の位置は、(J) の中で、それぞれ a-e の縦ラインで示されている。標識された軸索と終末を赤色の細線と点で示されている。注入部位は図 2C-E に示されている。

(B-D) の四角で囲まれた領域の顕微鏡写真は、それぞれ図 2F-H に示されている。F-H: 緑の線 f (B)、g (C)、h (D) で示した位置に存在する幅 200  $\mu\text{m}$  の帯状の範囲内の各皮質層に認められた標識軸索終末の密度 (数/ $\text{mm}^2$ ) の分布。I: 左脳の外側面観で、大脳皮質の一次体性感覚野、二次体性感覚野、顆粒性島皮質、不全顆粒性島皮質、無顆粒性島皮質を示す。J: (I) の黒色の四角で囲まれた領域の拡大図で、大脳皮質における標識軸索の分布 (赤色の領域) を示す。横軸の座標はブレグマからの距離であり、尾側は-で表している。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

### 図 4

中心傍核に注入した BDA の注入部位のトレース (A) と顕微鏡写真 (B, C)、およびその結果として大脳皮質に認められた標識軸索終末 (D) (ラット R213)。

A: ブレグマから尾側方向 (-) に 3.14 mm 離れた背側視床の冠状断切片に認められた、中心傍核尾側部に注入された BDA の注入部位のトレース。B, C: (A) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片 (B) (対比染色していない) と切片 (C) (ニュートラルレッドで対比染色している) は隣の切片である。D: 内側無顆粒性皮質最吻側部と外側無顆粒性皮質最吻側の外側部に認められた標識軸索終末の顕微鏡写真 (対比染色していない)。(D) の範囲は、図 5A の黒色の四角で囲まれた領域に相当する。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

## 図 5

中心傍核に BDA を注入した結果得られた標識軸索終末の分布（ラット R213）。

A-E: 左側（注入部位と同側）の脳の 5 個のレベルの冠状断切片を、吻尾的に並べている。各切片の左上の数字はブレグマからの距離（mm、尾側方向は [-]）を表す。これらの切片の位置は、(K) の中で、それぞれ a-e の縦ラインで示されている。標識された軸索と終末を青色の細線と点で示されている。注入部位は図 4A-C に示されている。

(A) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真は図 4D に示されている。F-I: 緑の線 f (A)、g (B)、h (B)、i (C) で示した位置に存在する幅 200  $\mu\text{m}$  の帯状の範囲内の各皮質層に認められた標識軸索終末の密度（数/ $\text{mm}^2$ ）の分布。J: 左脳の外側面観で、大脳皮質の一次体性感覚野、二次体性感覚野、顆粒性島皮質、不全顆粒性島皮質、無顆粒性島皮質を示す。K: (J) の黒色の四角で囲まれた領域の拡大図で、大脳皮質における標識軸索終末の分布（青色の領域）を示す。横軸の座標はブレグマからの距離であり、尾側は-で表している。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

## 図 6

左脳の側面図 (A) と、逆行性トレーサーであるフルオロゴールド (FG) の注入部位 (B)。

A: 黒色の四角で囲まれた部位の拡大が B に示した領域に相当する。B: 各 FG の注入部位は、実線で囲まれ、ラットの番号が付されている。ピンク、緑、オレンジの線は、それぞれラット R902、R313、R038 の注入部位を示しており、その実験結果はそれぞれ図 7A-E、7F-J、8A-E に示されている。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

## 図 7

一次体性感覚野吻側部と二次体性感覚野吻側部に注入された FG の注入部位

(A, D, F, I) と、その結果として注入部位と同側の背側視床の OPC のレベル

(B, E, G, J) と OPC よりもやや尾側のレベル (C, H) に認められた標識ニューロンの細胞体の分布。

A-E : ラット R902。A : ブレグマから吻側に 2.4 mm 離れた一次体性感覚野吻側部に認められた FG の注入部位のトレース。注入部位をピンク色で示している。B, C : ブレグマから尾側に 3.3 mm と 3.9 mm のレベルの視床の冠状断切片のトレースを吻尾的に並べている。FG 標識ニューロンの細胞体をピンク色の点で描いている。D : (A) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片は対比染色していない。E : (B) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片は対比染色していない。F-J : ラット R313。F : ブレグマから吻側に 0.2 mm 離れた二次体性感覚野最吻側部に認められた FG の注入部位のトレース。注入部位を緑色で示している。G, H : ブレグマから尾側に 3.5 mm と 3.9 mm のレベルの視床の冠状断切片のトレースを吻尾的に並べている。FG 標識ニューロンの細胞体を緑色の点で描いている。I : (F) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片は対比染色していない。J : (G) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片は対比染色していない。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

## 図 8

顆粒性島皮質の吻尾的中央部に注入された FG の注入部位 (A, D) と、その結果として注入部位と同側の背側視床の OPC のレベル (B, E) と OPC よりもやや尾側のレベル (C) に認められた標識ニューロンの細胞体の分布。

A-E : ラット R038。A : ブレグマから吻側に 1.0 mm 離れた切片。注入部位はオレンジ色で示している。B, C : ブレグマから尾側に 3.5 mm と 4.1 mm のレベルの視床の冠状断

切片のトレースを吻尾的に並べている。FG 標識ニューロンの細胞体をオレンジ色の点で描いている。D：(A) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片は対比染色していない。E：(B) の黒色の四角で囲まれた部位の顕微鏡写真。切片は対比染色していない。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

## 図 9

本研究で明らかになった閉口筋筋錘感覚を伝達する OPC から大脳皮質への投射（赤色の太線）と中心傍核から大脳皮質への投射（青色の線）を含む口腔顔面感覚の上行性伝達路の模式図。図 1 と比較のこと。略語の正式名称は略語一覧表を参照せよ。

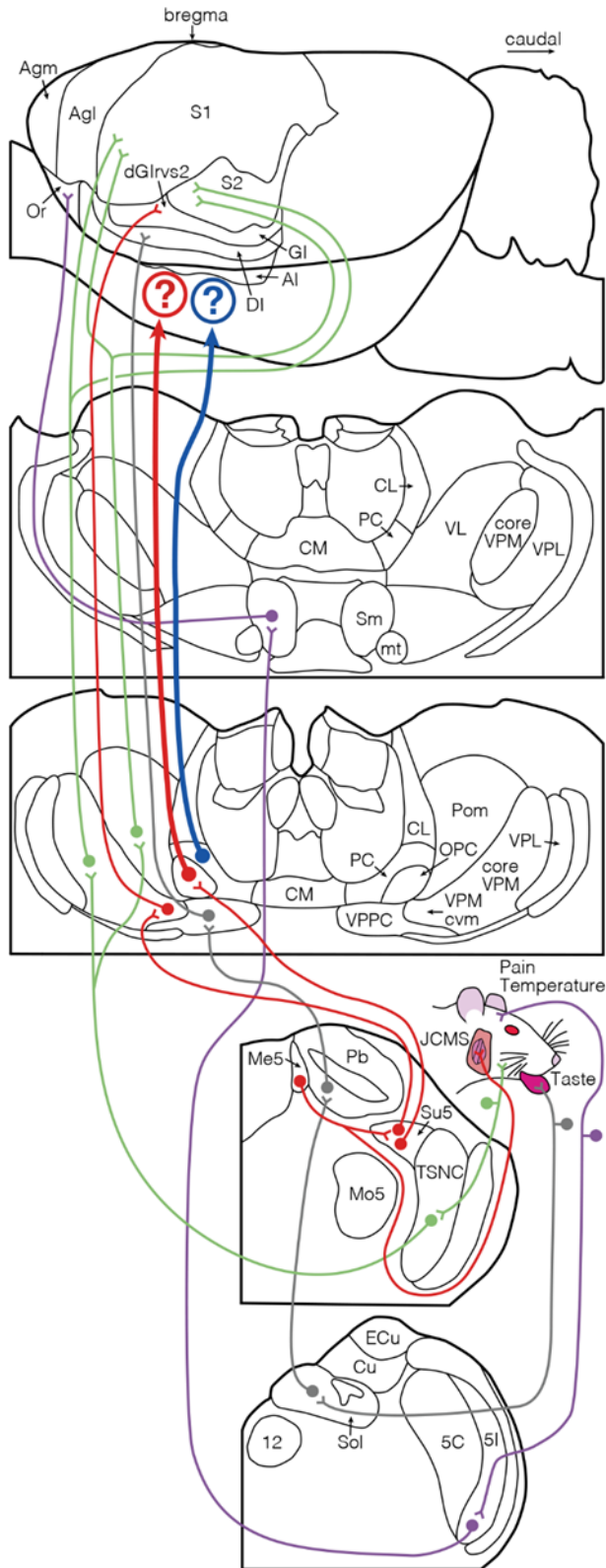


图 1

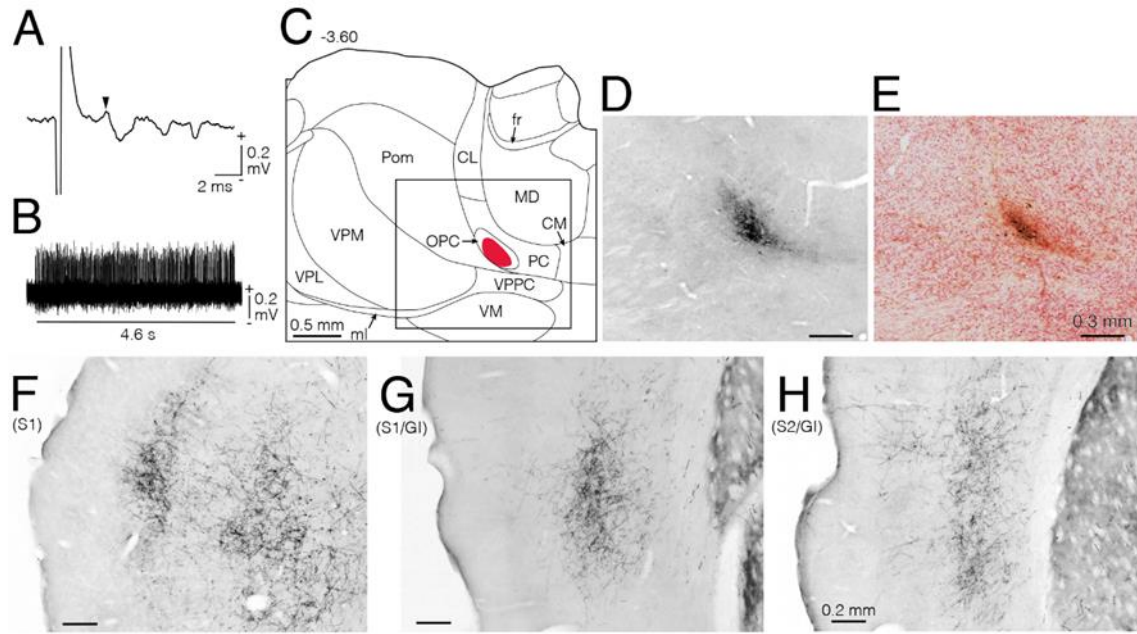


图 2



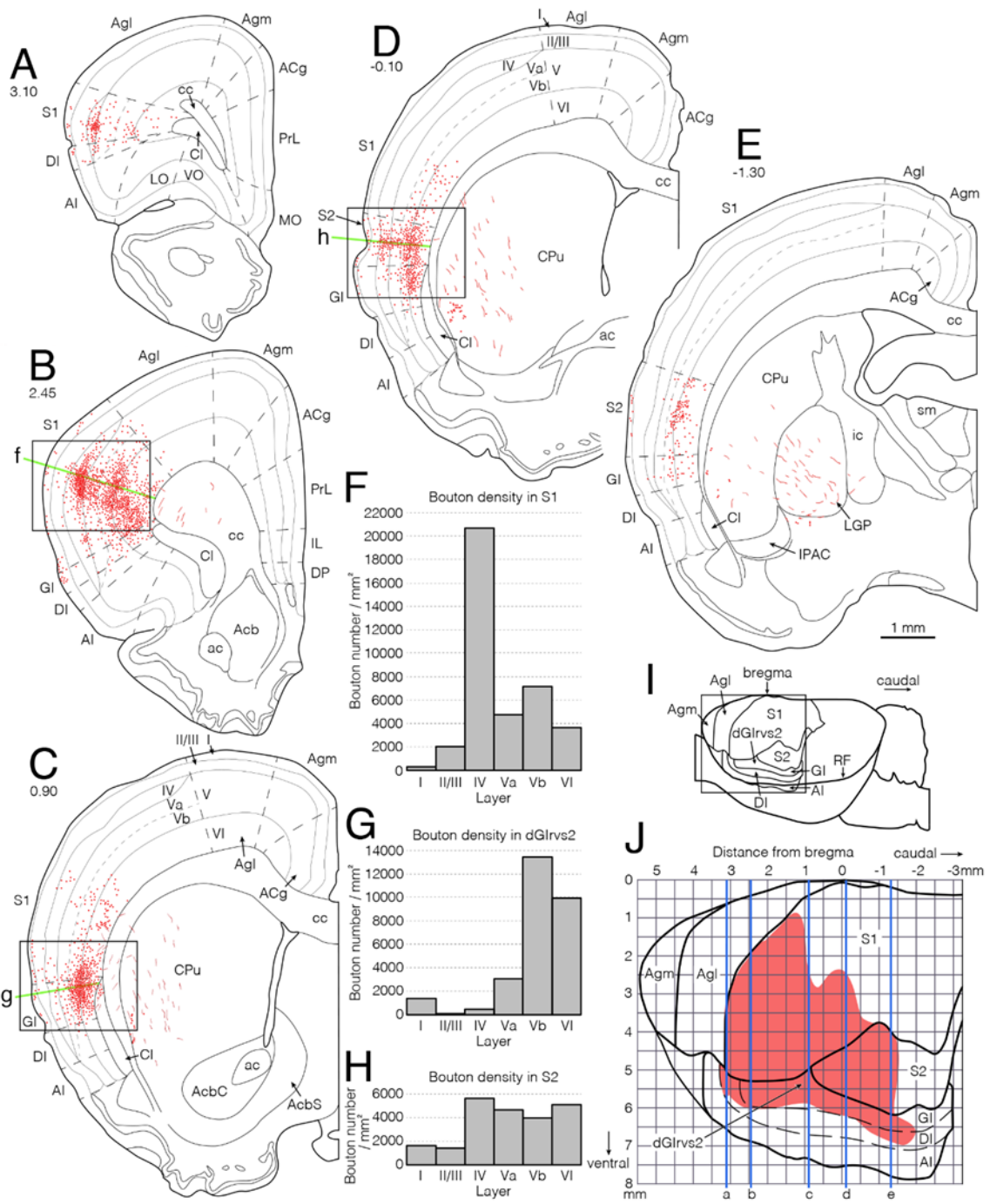


图 3

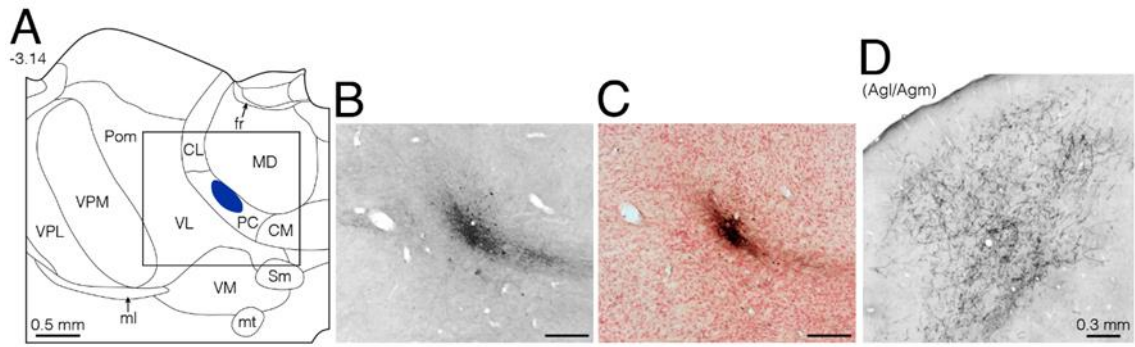


图 4

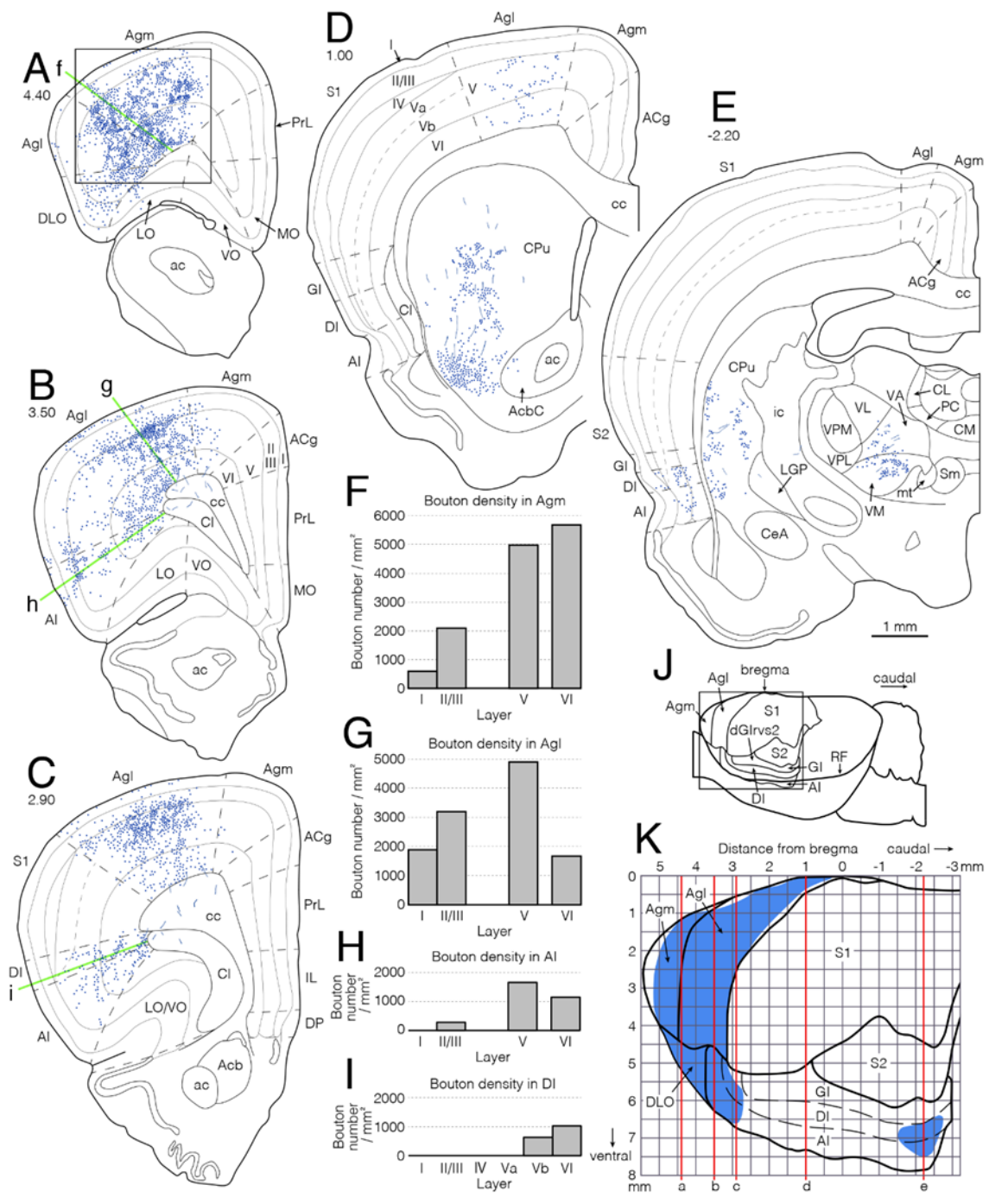


图 5

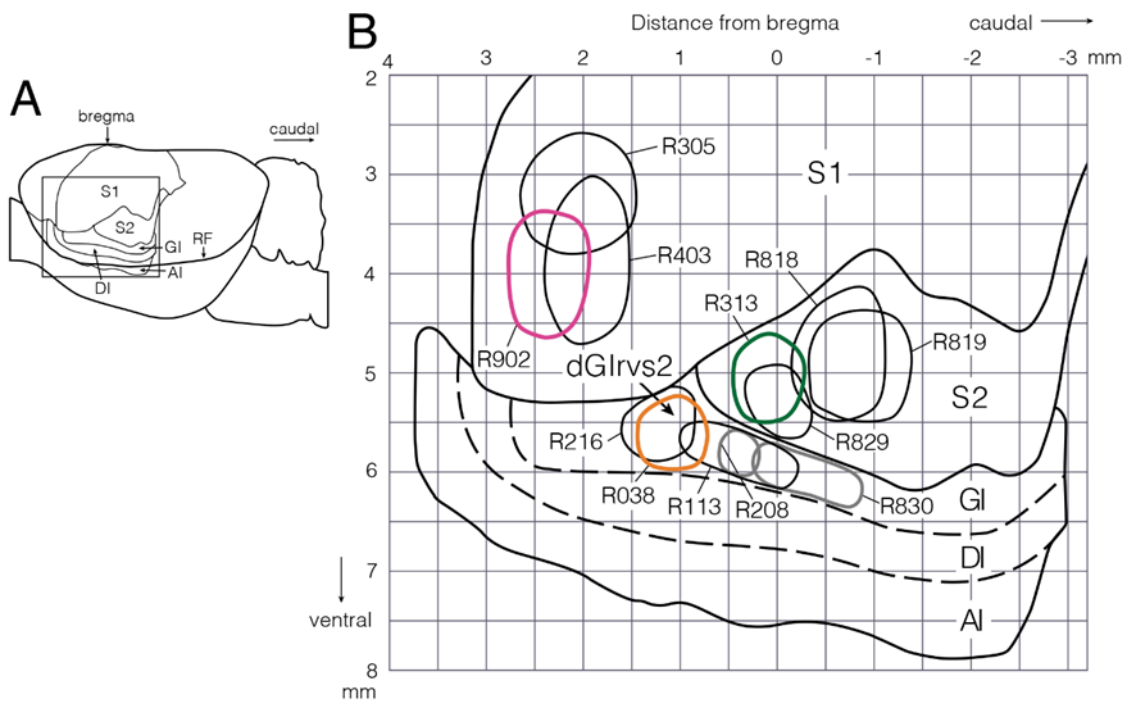


图 6

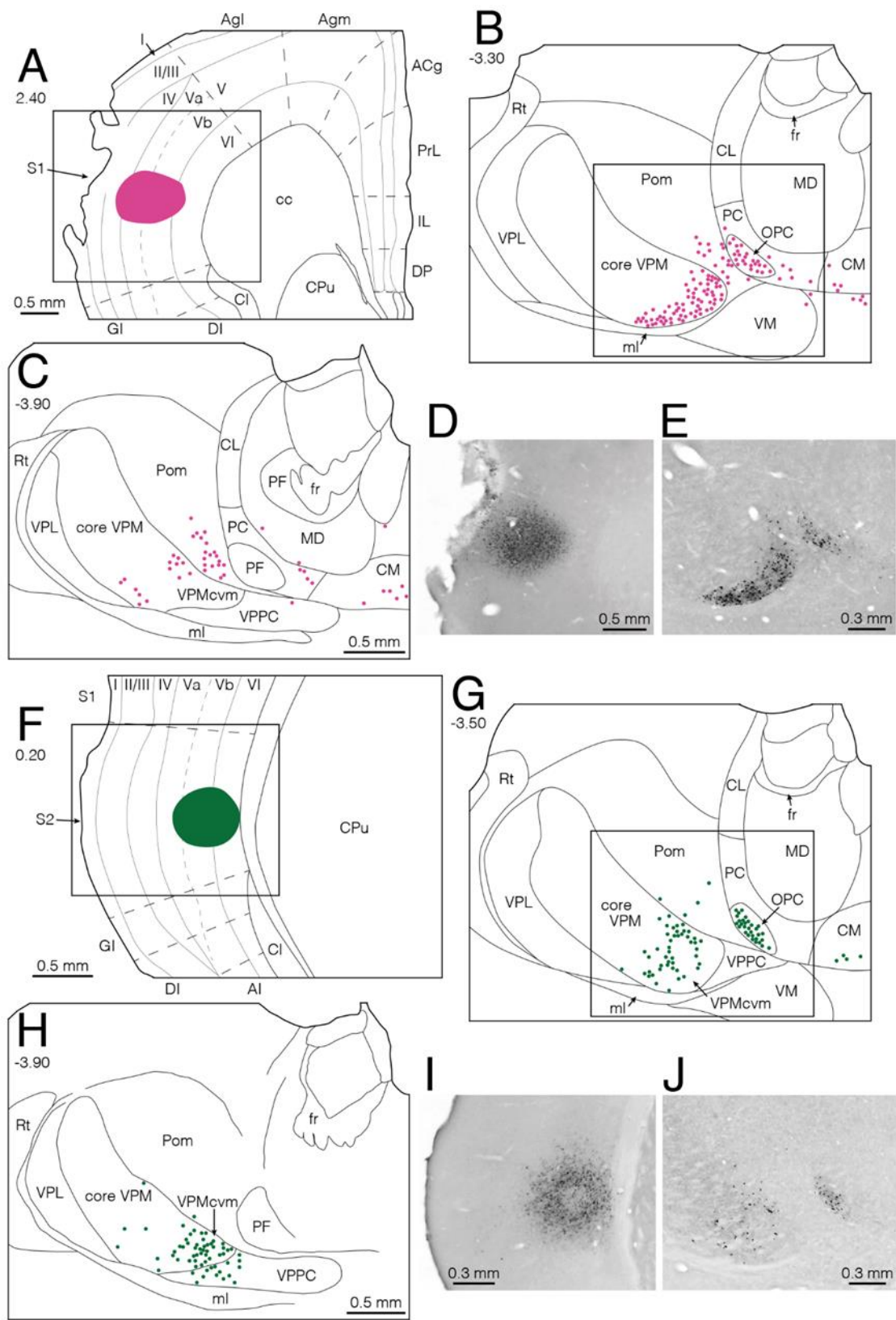
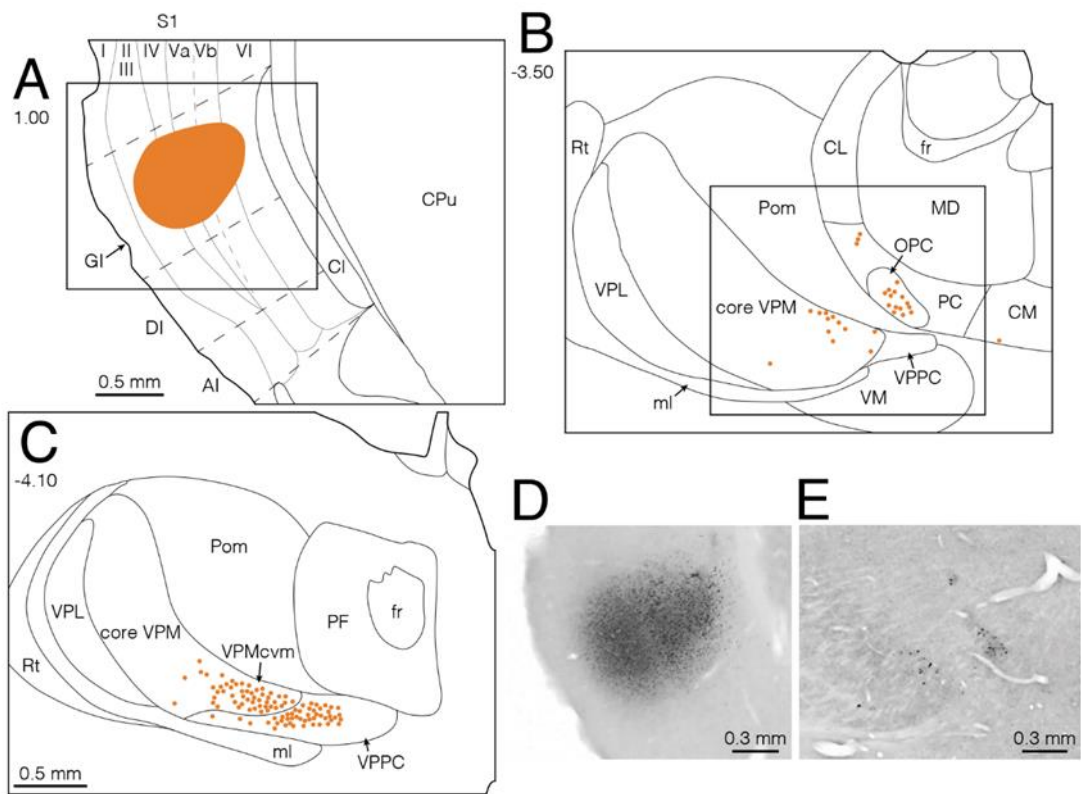


图 7



8



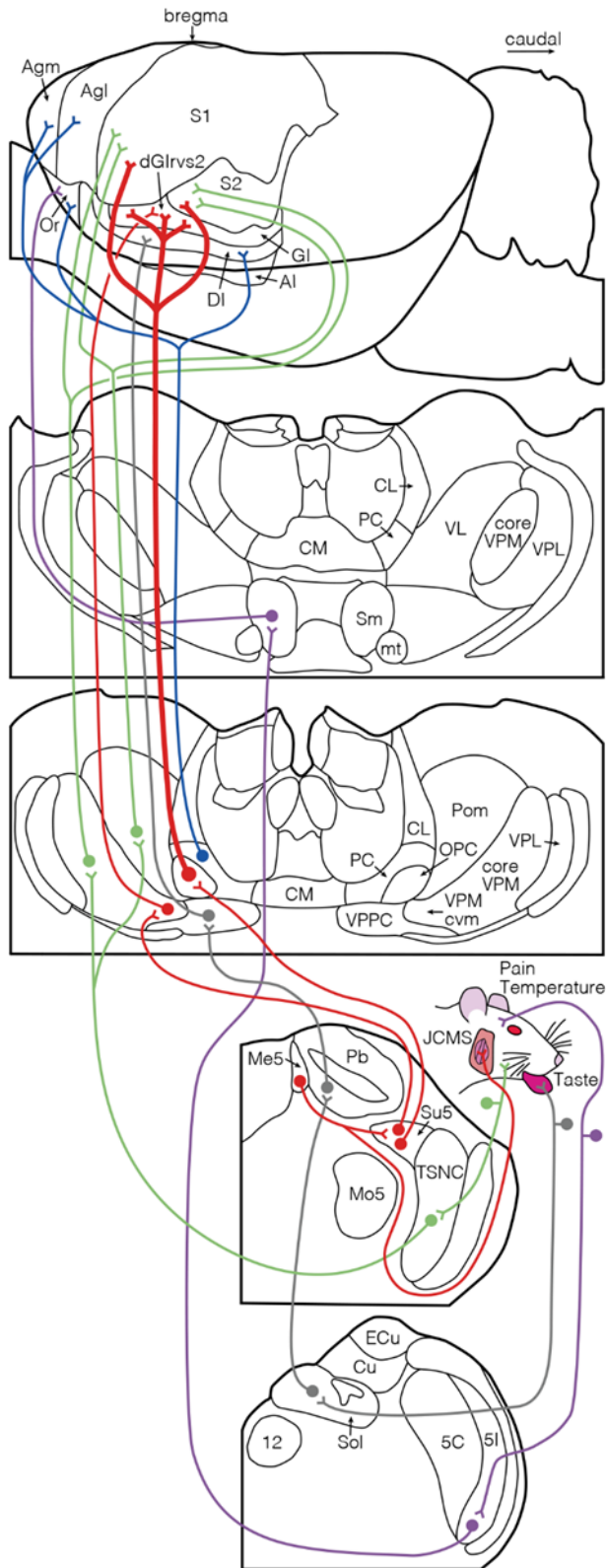


图 9

## [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、ご懇切なご指導を賜りました大阪大学大学院歯学研究科口腔分化発育報学講座（顎顔面口腔矯正学教室）山城隆教授と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顎顔面口腔矯正学教室、口腔解剖学第二教室の教室員の方々に厚くお礼申し上げます。