

味覚の脳機能イメージング

近添淳一

背景

サル¹の電気生理学的研究¹や tracer を用いた解剖学的結合研究²から、島皮質と隣接する前頭弁蓋部が初期味覚野であり、尾外側眼窩前頭皮質が二次味覚野であることが示唆されている。これらの知見を受けて、脳機能イメージング研究においても、島皮質を中心に味覚研究は進められてきた。初期のポジトロン断層法 (positron emission tomography: PET) を用いた研究では、味覚刺激によってこれらの領域が賦活されることが確かめられ³、ヒトにおける味覚野の存在が示唆された。しかしながら、味覚野において基本味覚がどのような様式で表現されているかは明らかにされていない。特に、視覚野における retinotopy (視野と神経細胞集団の空間的対応) や体性感覚野における somatotopy (身体領域と脳領域の空間的対応) にみられるように、感覚野においては、機能的な違いが皮質上の空間的な配置の違いとして観察されることが知られていることから、異なる基本味覚の情報をそれぞれ表現する細胞集団が空間的に弁別しうるクラスタ構造 (味覚マップ) を作っている可能性が指摘されてきた (図1)。本稿では、げっ歯類とヒトを対象にしたイメージング研究を中心に、味覚マップの存在に関する知見を概説する。

げっ歯類を対象とした味覚のイメージング研究

味覚マップの存在を証明しようとするイメージング研究は、げっ歯類を用いた研究で盛んに進められている。Accolla らは、内因性光学的反応を対象としたイメージング研究により、島皮質において、旨味を除く4種の基本味覚 (苦味、甘味、酸味、塩味) に反応する領域を同定した⁴。その結果、4種の味覚刺激により血流増加を示す領域はかなりの部分重複するものの、甘味に反応する領域は島皮質の前方に位置するのに対して、苦味に反応する領域は

後方に位置する、というように、それぞれの味覚で固有のパターンを取ることが示された。さらに、カルシウムイメージングを用いた Zuker のグループの研究によって、甘味に特異的に反応する細胞集団は島皮質の前方に、苦味に特異的に反応する細胞集団は島皮質の後方に位置する、という Accolla らの研究結果と一致する結果が再現された⁵。さらに特筆すべきは、これらの細胞集団が空間的に離れたクラスタを形成しているという結果であり、これらの結果は島皮質に味覚マップが存在することの証拠であると考えられた。さらに、Zuker のグループは、光遺伝学的手法を用いて味覚マップに基づいて区別された皮質領域の細胞集団への光操作が知覚や行動に影響を及ぼすことを明らかにした⁶。この研究においては、苦味または甘味に特異的に反応する細胞集団がそれぞれクラスタを形成している皮質領域を標的に、光活性化イオンチャネルであるチャンネルロドプシン2を発現させ、苦味領域を刺激した条件と甘味領域を刺激した条件で、行動の変化を観察した。その結果、水刺激と同時に甘味領域を光刺激によって賦活すると、水刺激を好んで舐めるようになるのに対し (licking 回数の増加)、苦味領域を賦活した場合には水刺激を嫌がるようになった

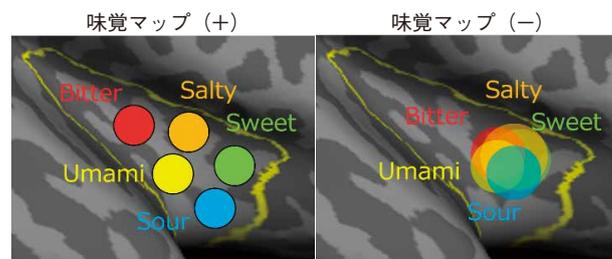


図1 味覚マップの概念図

左) 島皮質内 (黄色線で囲まれた領域) の異なる領域がそれぞれ異なるタイプの基本味覚に反応する。右) 島皮質内では味覚に反応する領域は重複しており、空間的な違いは観察されない。

(licking 回数の減少). さらに、これらの領域の活動を non-NMDA 受容体のアンタゴニストである NBQX により抑制すると、苦味と甘味の弁別が妨げられることが示された。

これらの研究は味覚マップの存在を支持する結果であるが、一方で、電気生理学的実験の結果と矛盾するため、結果の解釈を巡って議論が交わされてきた⁷⁾。これまでに行われてきた電気生理学的実験の結果からは、島皮質の味覚反応性神経細胞の多くは複数の種類の味覚刺激に反応し、空間的にも明確なクラスタを形成せず、島皮質内部で混ざりあった形で分布していることが知られている^{8,9)}。電気生理学的実験も Zuker のグループの二光子顕微鏡で観察したカルシウムイメージング実験も、いずれも単一細胞レベルの活動を対象としているため、いずれの実験方法であっても同様の結果が観察されるべきである。しかしながら、この不一致がどのような要因によってもたらされるかは結論が出ていない。さらに、近年行われたカルシウムイメージング研究では、Zuker のグループの結果と矛盾する結果を報告している。Fletcher らの行った研究では、二光子顕微鏡を用いて単一細胞レベルの神経活動を調べているが、ここでは、過去の電気生理学的研究と同様に、味覚反応性神経細胞は味覚の種類に対して特異性を持つもの（単一の味覚刺激に反応するもの）と持たないもの（複数の味覚刺激に反応するもの）とが観察され、味覚の種類と空間的配置の間で明確な関係性は見出されなかった¹⁰⁾。最近行われた、島皮質を広範囲かつ系統的に探索した電気生理学的研究においても、味覚反応性神経細胞は多くの場合、複数の種類（3~4種類）の味覚刺激に対して反応すること、この傾向は島皮質のいずれの領域においても一致していたこと、味覚特異性を持つ神経細胞のクラスタは見られないことを報告しており、味覚マップの存在を否定する結果であると言える¹¹⁾。

ヒトを対象とした味覚のイメージング研究

ヒトにおいても、味覚マップの存在を明らかにしようという試みは継続的になされているが、現在に至るまで味覚マップの存在を支持するような、明確な証拠は得られていない。

Schoenfeld らが行った初期の機能的 MRI 研究では、解釈が容易でない、複雑な結果が示された¹²⁾。この研究では、6人の被験者に5種類（酸味、苦味、塩味、甘味、旨味）の基本味覚刺激を提示して、各個人の島皮質の活動を用いて味覚マップを作製した。その結果、個人ごとに大きく異なる味覚マップが観察され、被験者間で共通する甘味領域や苦味領域を見つけることはできず、むしろ、いずれの味覚刺激でも同様の賦活を示す領域の存在が示された。

この結果は、ヒトにおける味覚マップの存在に対して否定的な結果であるとともに、島皮質が基本味覚の弁別に関与することを示すことにも成功していない。

中枢神経系が基本味覚の弁別に関与することの最初の証拠は脳波研究によってもたらされた¹³⁾。Crouzet らは、4種の味覚刺激提示中の脳波データを解析することにより、刺激提示後 175 ms 程度で、基本味覚による差異が脳波上で検出可能であることを示した。さらに、信号源推定により、これらの信号が上側頭回、楔部、島、弁蓋部由来であることを示した。また、塩味と酸味のように、主観的に弁別が難しい組み合わせにおいては、脳波パターンも類似していることが示されたことから、この研究で観察された脳波信号のパターンは、主観的な味覚経験を反映していることが示唆された。中枢神経系で味覚の弁別がなされていることを示したイメージング研究としては、この研究が最初のものであるが、脳波における信号源推定は不良設定問題であることが知られており、基本味覚が味覚野において弁別されていることの証拠としては十分であるとは言えない。

そこで、筆者らのグループは基本味覚提示中の脳活動を機能的 MRI によって計測し、多変量パターン解析 (multivariate pattern analysis) を適用することで、島皮質において基本味覚の弁別が行われていることを示すことを試みた¹⁴⁾。従来の味覚の機能的 MRI 研究においては、単ボクセル解析と呼ばれる、個々の画素において観察される脳活動を分離して解析する手法を用いていたのに対し、多変量パターン解析は、脳活動の空間的パターンの情報を活用する手法であり、機能的 MRI 信号からより多くの情報を抽出可能であることが知られている。この手法を用いることで、初期視覚野において表現される方位選択性の情報¹⁵⁾や、嗅内野における匂いの情報¹⁶⁾や、前頭眼窩野における抽象的価値情報¹⁷⁾を抽出できることが先行研究で示されており、味覚研究においても従来発見できなかった基本味覚の弁別の情報が抽出されることが期待された。まず、機能的 MRI 解析における標準的手法である、単画素解析を適用したところ、ヒト島皮質においては、いずれの味覚刺激に対しても、島皮質が反応するという結果が得られた。特に味覚刺激の反応から、無味刺激の反応と味覚の誘意性 (valence) により説明される成分を差し引いた場合、島皮質の反応は消失した。これらの結果は、先行研究と同様に、基本味覚の弁別の情報が単ボクセル解析では抽出できないことを示している。そこで、このデータに対して、機械学習的手法（線形判別）を適用し、島皮質の空間的パターンに基本味覚の弁別に有用な情報が存在するかを調べた。そ

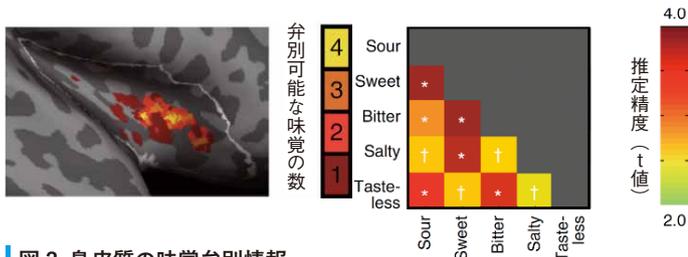


図2 島皮質の味覚弁別情報

左) 島皮質の前部~中部にすべての味覚を弁別する領域が存在する。右) 島皮質内の味覚野はすべての味覚の組み合わせで有意に弁別可能。*多重比較補正後 $p < .05$ 。†多重比較補正前 $p < .05$

の結果、島皮質の前部および中部にすべての味覚の弁別情報を持つ領域が同定された(図2)。

さらに、前頭弁蓋および頭頂弁蓋においても、すべての基本味覚の弁別情報を持つ領域が存在することが明らかにされ、従来より味覚野と考えられた、島皮質およびそれを覆う弁蓋部が基本味覚の情報処理を行うことの証拠であると考えられた。また、上述の結果が、基本味覚の種類によるものであって、特定の化学物質の性質によるものではないことを確認する目的で、超高磁場MRI(7テスラ)を用いた追加実験を行った。その結果、島皮質において表現される味覚の弁別は、化学物質依存ではなく、基本味覚の種類に依存することを明らかにした。これらの結果は、ヒト味覚野における情報処理が分散的に行われていることを示唆しており、味覚マップの存在を否定する結果であると考えられる。

Averyらが行った、超高磁場MRI研究でも、単面素解析ではいずれの味覚刺激に対しても島皮質の反応は類似した活動を示し、味覚の種類による空間的な偏りは観察できないという結果を示したが、多変量パターン解析では、島皮質において基本味覚の弁別に有用な情報が存在することが示された¹⁸⁾。さらに、味覚野のみでなく、扁桃体、線条体、前頭眼窩野などの情動処理領域においても、基本味覚の弁別がなされることを示したが、いずれの領域においても基本味覚の種類による空間的偏りはないことが示された。これらの結果は、筆者らのヒトにおける味覚マップの存在を否定する結果を再現している。味覚研究において多変量パターン解析が用いられるようになったのはごく最近であって、ヒトの機能的MRI研究の知見は十分とはいいがたく、今後の知見の蓄積が待たれる。

おわりに

げっ歯類における味覚研究においては、2011年のZuker

研究室からの発表を契機に哺乳類の中枢神経系において味覚マップが存在するとする考えが一時優勢となったものの、電気生理学的研究やイメージング研究において、味覚マップの存在を否定する結果も継続的に示されており、現在でも結論が出ていない。ヒトにおいては、現在まで一貫して味覚マップの存在を支持する結果は得られていない。島皮質は、味覚のみでなく、体性感覚や情動、意思決定など多様な認知過程に関与することが知られており¹⁹⁾、これらの影響が味覚マップの発見を困難にしている。超高磁場MRIの利用や認知過程の分離法など、今後の計測・解析技術の発展により、この問題が解明されることを期待している。

文献

1. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *J Neurophysiol.* 1990; 63: 689-700.
2. Pritchard TC, Hamilton RB, Morse JR, et al. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol.* 1986; 244: 213-28.
3. Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, et al. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport.* 1999; 10: 7-13.
4. Accolla R, Bathellier B, Petersen CC, et al. Differential spatial representation of taste modalities in the rat gustatory cortex. *J Neurosci.* 2007; 27: 1396-404.
5. Chen X, Gabitto M, Peng Y, et al. A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. *Science.* 2011; 333: 1262-6.
6. Peng Y, Gillis-Smith S, Jin H, et al. Sweet and bitter taste in the brain of awake behaving animals. *Nature.* 2015; 527: 512-5.
7. Staszko SM, Boughter Jr JD, Fletcher ML. Taste coding strategies in insular cortex. *Exp Biol Med.* 2020; 245: 448-55.
8. Yamamoto T, Yuyama N, Kato T, et al. Gustatory responses of cortical neurons in rats. I. Response characteristics. *J Neurophysiol.* 1984; 51: 616-35.
9. Katz DB, Simon SA, Nicolelis MA. Dynamic and multimodal responses of gustatory cortical neurons in awake rats. *J Neurosci.* 2001; 21: 4478-89.
10. Fletcher ML, Ogg MC, Lu L, et al. Overlapping representation of primary tastes in a defined region of the gustatory cortex. *J Neurosci.* 2017; 37: 7595-605.
11. Levitan D, Lin J-Y, Wachutka J, et al. Single and population coding of taste in the gustatory cortex of awake mice. *J Neurophysiol.* 2019; 122: 1342-56.
12. Schoenfeld MA, Neuer G, Tempelmann C, et al. Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience.* 2004; 127: 347-53.
13. Crouzet SM, Busch NA, Ohla K. Taste quality decoding parallels taste sensations. *Curr Biol.* 2015; 25: 890-6.
14. Chikazoe J, Lee DH, Kriegeskorte N, et al. Distinct representations of basic taste qualities in human gustatory cortex. *Nat Commun.* 2019; 10: 1-8.
15. Kamitani Y, Tong F. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 679-85.
16. Howard JD, Plailly J, Grueschow M, et al. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nat Neurosci.* 2009; 12: 932-8.
17. Chikazoe J, Lee DH, Kriegeskorte N, et al. Population coding of affect across stimuli, modalities and individuals. *Nat Neurosci.* 2014; 17: 1114-22.
18. Avery JA, Liu AG, Ingeholm JE, et al. Taste quality representation in the human brain. *J Neurosci.* 2020; 40: 1042-52.
19. Craig AD, Craig AD. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10: 59-70.