

学位論文

Doctor's Thesis

ラット大脳皮質味覚野における機械受容ニューロンの受容
特性とその円柱状配列

(Receptive property and columnar organization of
mechanoreceptive neurons in the cortical taste area in the rat)

王 曉 東

Wang Xiao-Dong

指 導 教 官

小川 尚 教授

熊本大学大学院医学研究科知覚生理学

2002年3月

学 位 論 文

Doctor's Thesis

論文題名：ラット大脳皮質味覚野における機械受容ニューロンの受容特性とその円柱状配列
(Receptive property and columnar organization of mechanoreceptive neurons in the cortical taste area in the rat)

著 者 名： 王 曉 東
Wang Xiao-Dong

指導教官： 知覚生理学教授
小 川 尚

審査委員名：脳回路構造学講座担当教授 川村 祥介
生理学第一講座担当教授 志賀 潔
薬理学第二講座担当教授 西 勝英
歯科口腔外科学担当教授 篠原 正徳

2002年3月

目 次

要 旨-----	6
発表論文のリスト-----	8
謝 辞-----	9
略語一覧-----	10
研究の背景と目的-----	11
1. 研究の背景-----	11
1. 味覚の意義-----	11
2. 味覚神経系の解剖-----	12
1) 口腔内の神経支配-----	12
2) 味覚伝導路-----	13
(1)ラット-----	13
(2)サル-----	16
3) 大脳皮質味覚野-----	16
(1)げっ歯類-----	16
(2)サル-----	17
4) 大脳皮質島皮質-----	19

3. 大脳皮質味覚野の神経生理学-----	20
1) 味覚ニューロンの受容特性-----	20
2) 機械受容ニューロンの受容特性-----	21
4. 大脳皮質感覚野の一般的な構造-----	22
1) 大脳新皮質の一般的な構造-----	22
2) カラムの重要性-----	25
II. 研究の目的-----	27
1. 実験 1: ラット大脳皮質味覚野における機械受容ニューロンの受容特性-----	27
2. 実験 2: ラット大脳皮質味覚野における機械受容ニューロンの円柱状配列----	28
実験方法-----	31
I. 実験 1-----	31
1. 動物および手術-----	31
2. 記録方法-----	32
3. データ解析-----	34
4. 組織学的同定-----	34
II. 実験 2-----	38
1. 動物および手術-----	38
2. 記録方法-----	38
3. データ解析-----	40
4. 組織学的同定-----	40

実験結果	42
I. 実験 1	42
II. 実験 2	48
考 察	65
I. 実験 1	65
II. 実験 2	67
結 論	75
参考文献	77

要 旨

実験 1

ラット大脳皮質味覚野 (CTA) のほとんどのニューロンは、第一次体性感覚野との境界付近にある対側の鼻裂 (rhinarium) と上唇に受容野をもつ少数のニューロンは別として、口腔内に受容野をもっていた。口腔内に受容野をもつ機械受容ニューロンの約 1/3 は四肢、耳朶の先端、あるいは尻尾 (すなわち、身体外表面の無毛部あるいは毛の薄い皮膚) に別の受容野をもっていた。これらのうち大多数のニューロンは非侵害性と侵害性の両方の入力を受けていた (広作動域型) が、少数のニューロンはどちらか一方の入力だけを受けていた (低閾値機械受容あるいは特異的侵害受容型)。以前の報告と同じように、少数の侵害受容ニューロンは味刺激に対しても応答した。全身型の受容野をもつ侵害受容ニューロンは CTA に広くわたって散在的に分布していた。内臓野には全身に受容野をもつ侵害受容ニューロンがあり、かつ内臓野と味覚野の間には強い大脳皮質間結合があるので、味覚野で見られた侵害受容性入力は内臓野から連合線維によってもたらされるものと推測された。また、この入力は身体状況を符号化しており、大脳皮質味覚ニューロンの味覚応答性を調節することが示唆された。

実験 2

ラット CTA 表面にできるだけ垂直に、外側吻腹側から内側尾背側方向に電極を刺入して、一定間隔で機械受容あるいは味覚ニューロンを記録した。触刺激にのみ応答する低閾値機械受容ニューロン (16 個)、ピンチ刺激にのみ応答する特異的侵害

受容ニューロン（48 個）と、両刺激に応答する広作動域受容ニューロン（392 個）が記録できた。これらは受容野により（1）口腔外（特に口唇）にのみ受容野を有するもの（9 個）と（2）口腔内に受容野を持つもの（447 個）に大きく分類できた。後者は更に（a）口腔限局型（23 個）、（b）口腔口唇型（44 個）、および（c）耳朶や尻尾、四肢先端など全身におよぶ全身型（380 個）に分けられた。さらに受容野は興奮性、抑制性および両者の混合したものが観察されたが、抑制性受容野を持つニューロンは VI 層に有意に多かった。同じ受容特性を示すニューロンが連続して記録できるような皮質に平行な範囲（すなわち、機能的円柱の直径）を測定すると、1 型 75-95 μm （平均値 85 μm ）；2a 型 40-100 μm （平均値 62.5 μm ）；2b 型 25-75 μm （平均値 44.2 μm ）；2c 型 25-300 μm （平均値 113.85 μm ）であり、全身型は他の受容野型より大きかった。他の受容野型では適刺激の如何にかかわらず円柱の径は小さかったが、全身型では適刺激により円柱の径が異なり、広作動域受容型で大きく、特異的侵害受容や低閾値機械受容型で小さかった。一方、15 個のトラックで 33 個の味覚ニューロンを記録した。連続して 2 個以上味覚ニューロンを記録できた例は 5 例あり、更に共通のベスト刺激をもつニューロンを 2 個連続して記録できた例は 4 例あったが、3 個以上連続して記録することはなかった。今回記録した味覚ニューロンは 1 個を除いて、いずれも全身型の機械性受容野をもつ広作動域受容ニューロンに属した。このことから機械受容味覚感受性ニューロンは極めて小さい直径（50 μm ）の円柱状配列をしており、大きい直径（25-300 μm ；平均値 113.85 μm ）を持つ機械受容性円柱の中に存在している可能性が示唆された。

発表論文のリスト

1. Wang X, Ogawa H (2002) Columnar organization of mechanoreceptive neurons in the cortical taste area in the rat. Experimental Brain Research 147: 114 -123
2. Ogawa H, Wang X (2002) Neurons in cortical taste area receive nociceptive afferents from the whole body as well as the oral cavity in the rats. Neuroscience Letters 322: 87-90

謝 辞

この論文を完成するにあたり、来日以来5年間にわたり私の研究が成功するよう、親切な監督、合理的な批評と連続的な鼓舞激励を賜った熊本大学大学院医学研究科脳・免疫統合科学知覚生理学講座（熊本大学医学部生理学第二講座）教授小川尚先生に厚く謝意を表明するために、私は‘ありがとう’よりもっと良い言葉を探したい。小川先生の有用な討議と意見を頂けなかったらこの研究と論文を完成することができなかつたでしょう。

次いで、数々の有意なご助言と懇切丁寧なご指導を頂いた同講座の羽山富雄助教授に心より感謝します。

この4年間の大学院研究生活にあたり、大変お世話になった同講座の長谷川佳代子先生、山下由郎先生、伊藤真一先生および第二生理にいた他の教室員の皆さんに深く感謝の意を表します。彼らから頂いた親切な援助、貴重な助言と友好的な雰囲気は私の今後の人生の道に永遠に役に立つと思います。

私の実験用パソコンのソフトを作成してくれた中村先生と論文の英語を訂正してくれたローゼン先生にもお礼を表します。

私が日本にいた5年間精神面と生活面においていろいろな支援を賜った日本の人々にも心より感謝します。日本の皆様のご支援は、私の大学院研究生活のエネルギー源でありました。

最後に、私の研究や仕事を理解し、常に辛抱強い忍耐と努力で毎日サポートをしてくれた中国と日本の両親と日本人の妻の美智、そして娘の聖佳に感謝の意を表します。

略語一覽

CTA: 大腦皮質味覺野

GI: 顆粒性島皮質

DI: 不全顆粒性島皮質

AI: 無顆粒性島皮質

研究の背景と目的

I. 研究の背景

1. 味覚の意義

生物が生命を維持するためには、体の成長、発育、維持、そして活動に必要な蛋白質、栄養素、エネルギーの源になる化学物質を常に外界から補給しなくてはならない。多くの動物にとって、生体に必要なものが欠乏して補給が必要になると、空腹感、渇き感という生体信号が発生する。ついで、食の対象物を求める探索行動が生じる。自然界には必ずしも生体にとって役に立つ物質だけが存在するわけではなく、取り込むことによって、体に害を及ぼし、ときには致命的な結果を引き起こしかねない物質も数多く存在する。そこで、体に必要なものか、摂取が体に害になるのかを見分ける必要がある。

口腔器官は物質を体内に取り込むための窓口である。口腔粘膜に存在する各種感覚受容器のうち特に味覚受容器は、口腔内に取り込んだ物質が摂取すべきものか吐き出すべきものかの判断に本質的な役割を演じる。自然界の物質の呈味性と生体作用の間には、「おいしいものは栄養物やエネルギー源なので摂取してもよいが、まずいものは体に有害・有毒なので避けなければならない」という原則があり、この原則に従う限り栄養学や毒物学の知識のない野生動物であっても生存できる。

「おいしい」、「まずい」を知覚したあと、意識的に食べる食べないの決断をするわけではない。おいしければ消化液もたっぷり分泌され、にこやかな表情とともに咀嚼もリズムカルとなり自然に食欲は増進する。まずければ嫌悪表情とともに咀嚼リズムも乱れ、食欲は減退し、ときには吐き出してしまうこともある。味覚の中

中枢と下位脳幹の運動系や自律系の中枢および視床下部の食欲中枢の間には緊密な連絡があり、つねにこれらが一体となって機能することにより適正な食行動が発現すると考えられている。

なお、食物の味は多種の感覚からの情報を統合することにより豊富な感覚経験を提供する。すなわち、味は味覚と嗅覚、さらに一般体性感覚と温度の補助的貢献も加わって合成される。従って、一つの物質の味を構成する感覚は、この物質の密度と化学の組成についての情報を示すことになる。味覚と嗅覚および一般体性感覚と温度の感覚入力の統合は食欲を引き起こすだけでなく、生物の生存に必要な情報を提供する。

2. 味覚神経系の解剖

1) 口腔内の神経支配

味覚を伝える神経には、舌前方部 2/3 にある茸状乳頭味蕾および葉状乳頭味蕾の一部からの情報を伝える鼓索神経（顔面神経枝）、舌後部の有郭状乳頭、葉状乳頭の味蕾からの情報を伝える舌咽神経舌枝、口蓋部の味蕾からの情報を伝える浅在性大錐体神経（顔面神経枝）、咽頭および喉頭蓋の味蕾からの情報を伝える上喉頭神経（迷走神経枝）がある。なお、舌前方部の一般体性感覚は三叉神経に属する舌神経、口蓋のそれは三叉神経の口蓋枝により伝えられ、舌後方部の一般体性感覚情報は舌咽神経舌枝により伝えられる。

正常な味覚発現には、三叉神経を介する触、圧、温、冷、痛などの一般体性感覚情報も重要な役割を演じることが示唆されている。上述の味覚神経も舌・口蓋の一般体性感覚情報を伝えることが知られている。

2) 味覚伝導路

味覚情報の中樞経路に関する研究は、トレーサーの順行性、逆行性軸索輸送を利用した神経解剖学的手法と、ニューロン活動を記録しその記録部位を同定することにより生理学的受容特性と機能局在を明らかにし、かつ上位または下位の中継核の電気刺激に対する反応を調べる神経生理学的方法により進められてきた。脳内味覚伝導路は、ラットやサルでよく調べられている。胸部や腹部の内臓の感覚が一般内臓感覚といわれるのに対して、味覚は特殊内臓感覚ともいわれるように、大きくは内臓感覚系の一つとしてみなすことができ、中枢神経内の伝導路をみても両者は相伴って伝達される。

(1) ラット (Hayama, 1997; Yamamoto, 1996)

口腔の味蕾で受容された刺激の情報は神経インパルスに変換され、末梢味覚神経である顔面神経、舌咽神経と迷走神経によって、中枢に伝えられる。末梢神経からの味覚情報は第一次味覚中継核である延髄の孤束核に伝えられる。孤束核からの伝導路は脳幹内の様々な反射系を構成する経路と、上位中枢への経路に分けられる。反射経路はだ液分泌、嚥下、嘔吐等の誘発、顔面の表情筋の制御等に関係している。上位中枢への伝導路は視床を經由して大脳皮質へ上行する経路（視床-皮質経路）と、辺縁系に連絡する経路がある。前者は味の識別に、後者は情動行動、摂食行動に関係している。

視床-皮質経路では、ラットの場合、孤束核から橋背側部の第二次味覚中継核（結合腕周囲核）を經由して視床に連絡する。

この孤束核から大脳皮質へいたる伝導路を味覚伝導路という。図1にラットの味

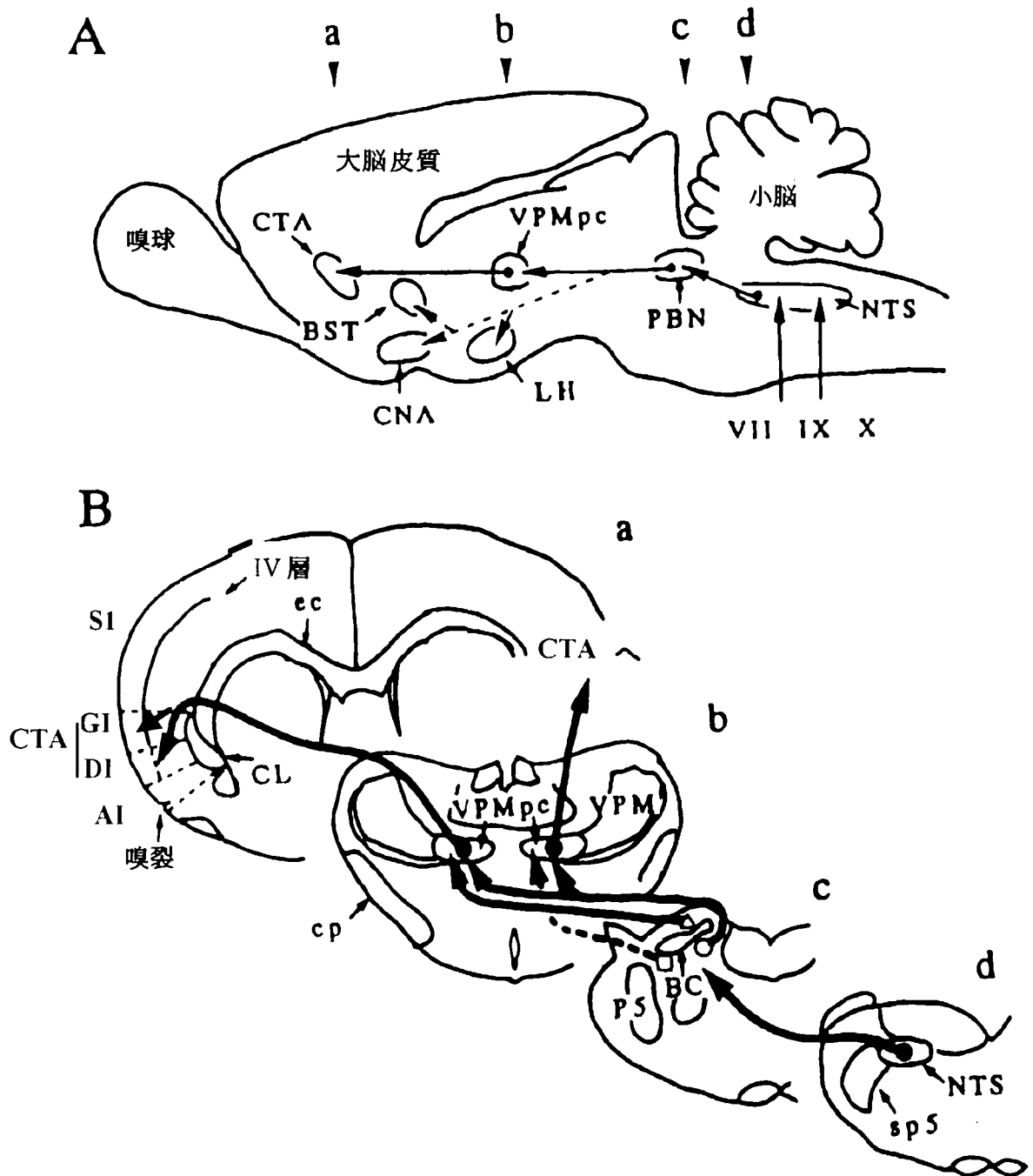


図1 ラットの味覚伝導路

模式図Aのa、b、c、dのレベルでの脳の横断面をBのa、b、c、dに示す。Bcにおける○、△、□はそれぞれ結合腕周囲核内側亜核、腹側外側亜核、外部内側亜核のニューロンが視床に線維を送ることを示す。外部内側亜核からの点線は味覚ニューロンの投射かどうか確定していないことを示す。(A) BST: 分界条床核、CNA: 扁桃中心核、CTA: 大脳皮質味覚野、IX: 舌咽神経、LH: 外側視床下部、NTS: 孤束核、PBN: 結合腕周囲核、VII: 顔面神経、VPMpc: 視床後内側腹側核小細胞部(視床味覚中継核)、X: 迷走神経、(B) AI: 無顆粒性島皮質、BC: 結合腕、CL: 前障、cp: 大脳脚、DI: 不全顆粒性島皮質、ec: 外包、GI: 顆粒性島皮質、P5: 三叉神経主感覚核、sp5: 三叉神経脊髄路核、SI: 第一次体性感覚野、VPM: 後内側腹側核、VPMpc: 視床後内側腹側核小細胞部(視床味覚中継核)。(羽山 富雄(1997)の図を改変)

覚伝導路を示した (Benjamin and Pfaffmann, 1955; Benjamin, 1962; Giza and Scott, 1987)。

各味覚神経はまず延髄の孤束核に終止する。孤束核は吻尾側方向に細長い構造をしており、その吻側先端部に舌前方部の味覚情報を伝える鼓索神経と鼻切歯管開口部と軟口蓋の味覚情報を伝える浅在性大錐体神経がはいり、その尾側部に舌後方部の味覚情報を伝える舌咽神経舌枝、さらに咽頭部の味覚情報を伝える上喉頭神経が入る (Hamilton and Norgren, 1984)。より一般的に言えば、孤束核の吻側から尾側に向かって顔面、舌咽、迷走の各脳神経が重なりあいながらこの順に終止する。機能解剖学の見地からは、味覚性入力には孤束核の中でもっとも吻側部の外側より (外側亜核) に投射し、一般内臓感覚性入力、すなわち、消化器系からの入力、心臓血管系からの入力、呼吸器系からの入力はかなりオーバーラップしながらほぼこの順に孤束核尾側の内側部 (内側亜核) に投射する。なお、孤束核の味覚神経投射部には、舌神経 (三叉神経) 中の一般体性感覚神経の一部も終止するので、味覚性入力と体性感覚性入力が同一ニューロンに収束することがある。孤束核の味覚ニューロンのいくつかは口腔粘膜の触、圧、温度刺激、あるいは内臓刺激にも応じることが示されている。

次に、孤束核は結合腕周囲核に線維を送るが、結合腕周囲核は、味覚や内臓感覚、侵害受容に関係する。第二次味覚中継核は結合腕周囲核の尾側部にあり、内側部と外側部からなる。この核はさらに亜核に分けられる。結合腕周囲核が投射する視床味覚中継核 (後内側腹側核小細胞部) の吻側部、尾側部にはそれぞれ鼓索神経、舌咽神経が投射する。視床味覚中継核は、さらに大脳皮質味覚野 (CTA) (顆粒性島皮質、GI と不全顆粒性島皮質、DI) に線維を送るが (Nakashima et al., 2000)、視床

網様体核の腹内側端にも線維を送る。網様体核は CTA から入力を受け、視床味覚中継核へ投射する。網様体核のほとんどの細胞は、抑制性伝達物質である GABA をもつ。このように、味覚系も他の感覚系と同様に、視床-皮質系に抑制性（またはネガティブ）フィードバック回路を持っている。

(2) サル

本質的にはラットと同じ経路をとるが、孤束核吻側部の味覚情報は結合腕周囲核を経由せず直接同側の視床味覚野に行き（Beckstead et al., 1980）、ニューロンをかえて皮質味覚野へ投射する。

3) 大脳皮質味覚野

(1) げっ歯類

舌前方部の味を伝える鼓索神経、舌前方部の一般体性感覚を伝える舌神経、舌後方部の味を伝える舌咽神経をそれぞれ電気刺激し、ラットの大脳皮質から誘発電位を記録すると、中大脳動脈と嗅裂との交叉部附近で吻側背側部に舌神経投射部、吻側腹側部に鼓索神経、その尾側に舌咽神経の各投射部がみられる（Yamamoto et al., 1980）。

小川ら（1990）はこれら三領域から単一味覚ニューロンの応答を記録し、GI に最も多くの味応答性ニューロンが存在し、ついで DI に存在するが、無顆粒性島皮質（AI）にはほとんど存在しないと報告している。GI のニューロンは四基本味のうちの一つの味だけに応じるものや、味刺激で自発活動が抑制されるものがあり、また、口腔内での受容野も舌尖部と硬口蓋に限局して存在することから、彼らは味の識別

に関与する部位と考えている。これに対し、DIからのニューロンは、受容野を口腔の舌の前方部と後方部の両方にもっているため、味覚情報の統合作用に関与すると考えている。味覚ニューロンは機械受容ニューロンと混在しており、ほとんどの味覚ニューロンは口腔や口腔周辺組織への機械刺激にも感受性があった。

以上の結果に細胞構築学的所見を加えると、ラット、ハムスターなどげっ歯類の皮質味覚野は第一次体性感覚野の腹側で、かつ嗅裂の背側、前交連床核 (bed nucleus of the anterior commissure, BNAC) の前方 2.55–1.20 mm のレベルで、GIまたはDIに位置している (図 2)。

ある研究者のグループは舌先の限局的味刺激を行い、ラット大脳皮質から得られた単一ニューロンの記録部位をその応答性とともプロットし、背側から腹側にかけて、舌の触、温度、味の各刺激に応じるニューロンが分布する傾向にあることを報告している (Yamamoto et al., 1980)。味覚野内では前方から後方にむかって、甘味、酸味、苦味の各刺激によく応じるニューロンが局在していることも示唆している。これは、先に述べたように味覚神経の投射に部位的差があることから各味覚神経の受容特性をそのまま反映していると解釈することもできる。しかし、口腔全体を味刺激すると、このような味質局在的再現は見られない。

光学システムによりラットやハムスターの皮質味覚野神経活動の画像計測の研究が最近進められているが、まだ十分な成果を上げているとは言えない。

(2) サル

リスザルでは、鼓索、舌咽神経の電気刺激により大脳皮質の2ヶ所から誘発電位が記録される (Benjamin, 1968)。一つはシルヴィウス溝吻側背側部の凸表面であり、

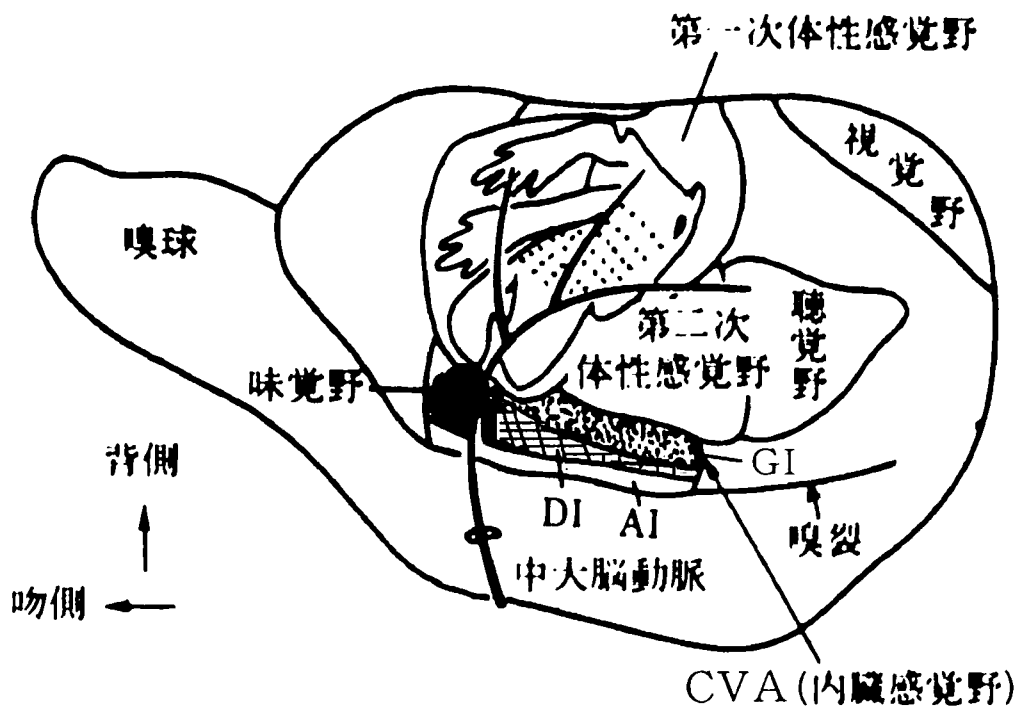


図2 ラット大脳皮質味覚野の存在部位を示す。
 GI：顆粒性島皮質、DI：不全顆粒性島皮質、AI：無顆粒性島皮質。
 (Finger (1987)に引用されたKosarら(1985)の図を改変)

他は前頭弁蓋・島皮質の移行部 (area G) で、いずれも同側性である。「前者は味覚刺激を受けた舌の部位感覚に、後者は味の質の識別に必要な働きをしている。」と Benjamin ら (1968) は推測している。さらに、複雑な脳溝をもつカニクイザル、ニホンザルなどのマカク属サルでも、リスザルとほぼ同様の2ヶ所に味覚神経投射が報告されており (Ogawa et al. 1985; Pritchard et al. 1986)、主に前頭弁蓋・島皮質の移行部 (area G) から味覚ニューロンの記録が行われている (Rolls, 1989; Ogawa et al., 1994; Scott, 2000)。

4) 大脳皮質島皮質 (味覚野と内臓野の関係)

多数の研究によってラットの大脳島皮質吻側部のニューロンが舌の味刺激に対して応答することが明らかになった (Kosar et al., 1986; Ogawa et al., 1990, 1992; Yamamoto et al., 1980, 1984, 1985, 1989)。また、島皮質尾側部は自律反応の調節について重要な領野であるということも多数報告されている (Butcher and Cechetto, 1995; Cechetto and Saper, 1987; Oppenheimer et al., 1991; Saper, 1982; Shipley and Geinisman, 1984)。Cechetto と Saper (1987) は大脳皮質島皮質が主に二つの領野 (前部は味覚野、後部は内臓野) に分かれることを示し、さらに、内臓感覚野が中大脳動脈尾側の DI にあるとした。内臓野はさらに二つの部分に分られる。すなわち、より吻側部の圧力感受部位 (心血管の反応) と尾側部の非圧力感受部位 (化学反応) である (Ruggiero et al., 1987; Yasui et al., 1991)。

中大脳動脈尾側の島皮質におけるニューロンの大多数は味覚と身体表面侵害感覚と内臓感覚に関係する二種以上の感覚器官から収斂性の入力を受けている。ただし、味刺激とともに尻尾の侵害性刺激にも興奮性に応答するニューロンは少数である

(Hanamori et al., 1998)。小川ら (1990) が確立した CTA の範囲はこの内臓感覚野の吻側部と一部重なっていた。最近、味覚野の尾側の GI には内臓からの情報が投射することが生理学的実験で明らかとなってきた (大脳皮質内臓野)。迷走神経電気刺激による誘発電位記録実験 (Ito, 1994, 1998, 2002) や循環系、消化器系を刺激して応じる大脳皮質の単一ニューロンの記録実験 (Hanamori et al., 1988, 1993, 1996, 1997a,b, 1998; Cechetto and Saper, 1987, 1990) では、味覚野と内臓野はこのように明確に区別できるものではなく、互いにかかなりの重なりを持っていることが示唆されている。一方、CTA と内臓野の間には豊富な皮質間の線維結合 (短い連合線維_弓状線維) があることが解剖学的に見出されている (Shi and Cassel, 1998)。

3. ラット大脳皮質味覚野の神経生理学

1) 味覚ニューロンの受容特性

CTA のニューロンの応答は、サル、ネコ、ウサギ、イヌ、ラットなどの動物で記録されている。Yamamoto ら (1984) は、舌尖部に限局的に味刺激を与えて、ウレタン麻酔下のラットの鼓索神経投射前方味覚野より多数のニューロン応答を記録し、分析している。これらのニューロンは舌尖の同側、対側、両側に受容野をもち、鼓索ニューロンと同じように四基本味液の 2 種以上に応答するが、その特徴として次のようなことをあげている。(1) 平均放電インパルス数が一次ニューロンに比べて小さい。(2) 四基本味液に対し応答量が大体同じである、(3) 約 27% のニューロンは味刺激によって放電数が抑制される、(4) 刺激に対する初期応答が顕著でない。ラット皮質ニューロンでは、食塩液の濃度に依存してインパルス数が増すものが 30%、減るものが 10% で、残りのニューロンは複雑な濃度応答関係を示す。これら

のことから、すべてのニューロンが味の強さの情報を伝えているのではなく、全体の約30%のみが味の強さの情報伝達に関与していると推測している。

小川ら（1992）はラットの口腔全体を味刺激して味覚ニューロンの応答を記録した。ほとんどの味覚ニューロンはGIまたはDIにみられた。GI、DIの両ニューロンとも自発放電が多く、応答量はYamamotoら（1984）の舌前半の刺激によって得られたものと変らなかったが、孤束核や結合腕周囲核および視床大脳皮質中継ニューロンよりも少なかった。4基本味刺激のうち1種類だけに応じるニューロンはDIよりGIに有意に多かった。ニューロンをベスト刺激（4基本味刺激の中で、最も大きい応答を生じる刺激）カテゴリーで分類すると、4味それぞれのベスト刺激ニューロンが両皮質でみられた。横軸にショ糖、食塩、塩酸とキニーネの順に味刺激をとり、味応答の大きさを縦軸にとって味応答プロファイルを作ると、下位の中枢とは異なり2つのピーク（峰）をもつニューロンが頻繁にみられた。この二峰性タイプのニューロンは両皮質の4つのベスト刺激タイプの全てにみられたが、GIのキニーネベストニューロンでは二峰性タイプの割合が有意に多かった。2、3の味刺激により抑制されるニューロンがGIとDIでみられた。この抑制は、特に味刺激座標上でベストの隣にある刺激によって抑制される場合が多かった。味刺激座標上で互いに隣にある刺激のペアの相関はDIよりもGIの方が有意に低かった。GIが細かな味識別に重要な役割を果たし、DIが味覚情報の統合を行っているという可能性が高いと考えられる。

2) 機械受容ニューロンの受容特性

村山ら（1989）、小川ら（1992）によると、CTA 機械受容ニューロンの受容特性は

低次の中継核と比べて、以下の特徴をもつ。(1) これらのニューロンは舌の両側および全口腔と口唇受容野をもつ場合が多い。(2) 触刺激、侵害刺激、味刺激などの二種以上の適刺激に同様に応答する場合が多い。(3) 視床、結合腕周囲核など低次の中枢と比べて相対的に応答量は少ない。(4) 各種刺激に対する応答は一過性応答より持続性応答が多い。(5) 抑制性応答が見られることがある。

4. 大脳皮質感覚野の一般的な構造

1) 大脳新皮質の一般的な構造

(1) 大脳新皮質の層構造

新皮質は基本的に6層構造をもち、皮質表面から深部に向かって、第I層から第VIに分けられる。各層は、それぞれ以下の名称と特徴を持つ。

第I層（分子層）：神経細胞に乏しい。

第II層（外顆粒層）：小型の顆粒細胞が密集する。

第III層（外錐体細胞層）：中等大の錐体細胞よりなる。

第IV層（内顆粒層）：小さな星状細胞が密集する。視床の特殊核からの求心性線維がこの層に終止する。

第V層（内錐体細胞層）：主に中型から大型の錐体細胞からなる。

第VI層（多型細胞層）：主として大小の紡錘細胞からなる。

(2) 大脳新皮質線維結合

求心性線維と遠心性線維と連合線維および交連線維で構成されている。

(i) 求心性線維：大脳皮質への入力線維には、視床およびその他の脳幹の核からのものや、同側および反対側の大脳皮質からのものがある。

- a. 皮質外からの求心性投射線維は主に視床からのものである。視床からの求心性線維は特殊核と非特殊核からの求心性線維である。特殊核は特定の中継核から求心性線維を受けて大脳皮質の特定の領域に出力を投射する中継核である。特殊核からの求心性線維の終末は、第IV層内で分枝して、星状細胞の樹状突起または錐体細胞の先端樹状突起の主軸の細胞体に近いほうに終わるとともに、一部は第VI層の上部に終わる。視床の非特殊核からの求心性線維は皮質の浅層、主として第II層に分布し、一部、特殊核からの線維の終末部と重複する。
 - b. 大脳皮質は同側および反対側の多くの皮質と連合線維によって互いに結ばれており、各皮質領野は他の領野からの入力線維を受ける。皮質間を結ぶ線維は、皮質の各領野で行われた情報処理の結果を次の段階に運び、情報の統合の過程で重要な働きをする。
- (ii) 遠心性線維：皮質下の構造に投射する線維は主として皮質の第V層の錐体細胞と第VI層の紡錘細胞から出る。
- (iii) 連合線維：同側の半球内の種々の皮質間を結合する線維を連合線維といい、長短2種類が区別される。
- a. 短い連合線維：同じ脳回または隣の脳回にある機能的に関係の深い近傍の皮質部位を結合する線維で、各脳溝の底部に弓状をなして走行する(弓状線維)。
 - b. 長い連合線維：離れた皮質間を(多くは連合野皮質間を)結合するもので、これらの結合は大部分が両方向性である。
- (iii) 交連線維：左右大脳半球の対応する皮質領野を結合する線維で、大部分は脳梁を通り、一部分は、前交連および海馬交連を通る。

(3) 大脳皮質島皮質の細胞構築

島皮質は細胞構築学的に背側から腹側に GI、DI、および AI に分けられ、皮質味覚野は GI および DI の吻側部に位置するとされている(Ogawa et al., 1990)。ラットの味覚野は、背側の第一次体性感覚野に比べ、第 II と IV 層の顆粒細胞の発達が悪い。

(4) 大脳皮質における柱状構成

成熟した大脳新皮質には軟膜の表面に垂直で、II 層から VI 層にわたって縦方向に並んでいるニューロン群からなる細長い円柱（ミニカラム、直径：50-60 μ m）がある。ほとんどのミニカラムは約 80-100 個のニューロンで構成されており、各カラムでは出力細胞と内在細胞、そして求心性線維の三要素がある一定の規則をもって結合していると考えられる。このミニカラムが互いに緊密に連合線維で結ばれ、カラムを構成する（Mountcastle, 1998）。従って、大脳皮質は機能的に皮質表面にほぼ垂直な径 0.4-0.5mm 程の円柱(カラム)が単位となったモザイク状の構成をしていると考えられる。

Mountcastle (1957) が、ネコの体性感覚野の表面に垂直に微小電極を刺入してニューロンの活動を記録し、各ニューロンの末梢の受容野の性質を調べたところ、次のような結果を得た。(1) 各層で記録されるすべてのニューロンは 1 つの種類の感覚刺激に反応し、他の種類の感覚刺激には応じない。(2) これらのニューロンはほぼ同一の受容野をもっている。(3) 1 つの垂直な円柱の中にある全てのニューロンは、末梢の刺激に対してほぼ同じ潜時で発火する。このような実験事実から、大脳皮質には要素的機能単位として皮質表面にほぼ垂直な直径 0.4_0.5 mm の円柱がある

ことが予想され、この円柱内にある全てのニューロンの性質はおおよそ同じであって、大脳皮質はこれらの円柱がモザイク状に組み合わせられて構成されていると考えられた。このような構成を柱状構成といい、個々の円柱は機能的円柱と呼ばれる。同様の円柱は視覚野でも認められており、刺激の細長いスリットの最適方位軸の違いによって決まる円柱(ミニカラム)や、左右の眼球のどちらから入力を受けるかの違いによって決まる眼優位円柱が報告されている (Hubel and Wiesel, 1962, 1968, 1972, 1974)。

形態学的には、視床からの投射線維の終末が皮質内で分枝する範囲(径 0.2-0.5mm)と、皮質の上下層を結合するその部位の介在ニューロンの広がりなどが柱状構成の境界と性質を決定するものと考えられる (Woolsey and Van der Loos, 1970; Welker, 1971; Welker and Woolsey, 1974; Welker, 1976)。

このように、感覚野の一部でも運動野でも機能単位として機能的円柱が認められるが、味覚野においては機能的円柱が存在するかどうかはまだ知られていない。

2) カラムの重要性

(1) 大脳新皮質の基本単位

前節で述べたカラム構造が大脳新皮質の基本的な機能的単位と考えられているが (Eccles, 1984; Hubel and Wiesel, 1977; Jones, 1981; Mountcastle, 1982; Szentagothai, 1975)、大脳新皮質の基本的構造(神経細胞間の結合様式と層構造)はどの領野でも同じなので (Rockel et al., 1980)、カラムの基本構造はどの領野でも同じであると考えられる (澤口俊之・久保田競, 1986; Sawaguchi and Kubota, 1986)。Mountcastle (1957) や Hubel and Wiesel (1974) が明らかにしたように、同一カラム内では全てのニュー

ロンの適刺激や受容野がほとんど同じなので、逆にカラムを調べることにより、当該の皮質では何（適刺激、受容野）を手がかりに情報処理しているのかが分る。また、その感覚野の適刺激（基本的刺激の質）が何か、刺激の位置の判別に関与しているかなどが分る。

(2) 大脳新皮質の多様性

大脳新皮質の多様な機能は、複数のカラム間の結合様式の多様さ、カラム群の組み合わせの多様さに根ざしている(Rockel et al., 1980)。カラムの内部構造は本質的に同じであるが、部位によって微妙な違いがある。最も異なるのは入力の起源と出力先であり、各カラムはそれぞれ特異的な結合を他のカラム群や他の脳部位との間で持っている。この特異的結合に応じた特異的な機能を各カラムは担う。多数のカラム(数個から数十個のオーダー)がひとまとまりになってモジュールを形成し、そのモジュールが階層的に構造化されてフレームが成立する。

(3) 動物種の違いと大脳新皮質

カラムは霊長類を含む哺乳類を通じて内部構造やその大きさにおいてよく似ている(澤口俊之・久保田競, 1986; Rockel et al., 1980; Sawaguchi and Kubota, 1986)。また、カラム配列のパターンも哺乳類の各系統を通じて似ている(Cusick and Kaas, 1988; Rosa et al., 1988)。一方、大脳新皮質の大きさは種によって非常に差がある。例えばチンパンジーの大脳新皮質の体積はギャラゴ(原猿類の一種)のおよそ100倍であるが、カラムの大きさは1.5ないし2倍にすぎない(Stephan et al., 1981)。したがって、大脳新皮質の拡大(進化的拡張)はカラムの数の増加によると考えられる(Bugbee and Goldman-Rakic, 1983; 澤口俊之・久保田競, 1986; Glezer et al., 1988; Sawaguchi and Kubota, 1986)。カラム構造を解明することによって大脳新皮質の進化様式を明白す

することもできる。

II. 研究の目的

CTA においては円柱自体が存在するかどうかはまだわかっていない。本研究の目的はラットを用いて CTA に機能的円柱が存在するかどうかを調べることである。

機能的円柱を証明するためには、皮質表面にできるだけ垂直に記録電極を刺入して多数のニューロンを記録することにより機能的円柱の直径を調べる必要がある。ラットの味覚野には口腔に受容野をもつ機械受容ニューロンが多数存在しており、味覚ニューロンは機械受容ニューロンの間に散在的に少数存在しているにすぎない (Ogawa et al., 1990; Murayama et al., 1989)。そこで最も記録しやすい機械受容ニューロンを使って味覚野における円柱状構造の存在を研究し、実験中味覚ニューロンを記録できれば、味覚ニューロンの円柱状構造をも調べることを企てた。このため、味覚野の機械受容ニューロンの受容特性（適刺激、受容野）を知っておくことが重要である。そこで、二つの実験を行うことによって、この目的を達成しようとした。すなわち、実験 1 ではラット CTA の機械受容ニューロンの受容特性を調べ、実験 2 では味覚野における機械受容ニューロンの円柱状配列を調べた。

実験 1【ラットの大脳皮質味覚野の機械受容ニューロンの受容特性】

第一次体性感覚野は一般的に体の各部位を再現している。しかし、ラットでは、舌は第一次体性感覚野で再現されず、島皮質に再現されている (Neafsey et al., 1986)。CTA は主に中大脳動脈の吻側、特に GI と DI に局在している (Ogawa et al., 1990)。

味覚ニューロンと、舌あるいは口蓋に受容野をもつ高閾値機械受容ニューロンはこれらの領野で互いに混在している (Kosar et al., 1986; Ogawa et al., 1990)。以前に、Murayama ら (1989) は口腔内と口唇の両方に受容野をもつ多くの機械受容ニューロンについて報告した。最近、ラットの CTA の尾側に存在する島皮質内臓野にある少数のニューロンは味刺激に応答するとともに尻尾の侵害刺激に興奮性に応答することが見出された (Hanamori et al., 1998)。この故に、CTA はこのようなニューロンも含むことが示唆される。今回の研究ではラットの CTA の機械受容ニューロンが口腔内の刺激ばかりでなく、身体の外側面の刺激に対しても応答するかどうかを調べた。

実験 2【ラット大脳皮質味覚野における機械受容ニューロンの円柱状配列】

大脳皮質は組織学的に層構造を形成しており、ニューロンの線維結合はほとんど垂直方向に (大脳皮質軟膜表面から白質へ) 存在し、皮質の接線方向の結合は特定の層に限られている (Lorente de No, 1933; Jones and Powell, 1973)。生理学的にも感覚野や運動野などの新皮質においては、皮質表面に垂直で、ある径をもった円柱内には共通の特性を持ったニューロンが集まっており、神経情報の処理をする機能単位 (機能的円柱) として働いていることが示唆されている (Mountcastle, 1998)。

感覚野のうち体性感覚野 (Mountcastle et al., 1955; Davies et al., 1955; Mountcastle, 1957, 1978, 1984, 1997; Powell and Mountcastle, 1959; Asanuma, 1975; Kaas, 1987; Favorov, 1991; Favorov et al., 1987; Favorov and Whitsel, 1988a,b; Favorov and Diamond, 1990; Tommerdahl et al., 1993; Mckenna et al., 1981)、視覚野 (Hubel and Wiesel, 1960, 1962, 1963, 1968, 1972, 1974, 1977; Blasdel, 1992a,b; Obermayer and Blasdel, 1993)、聴

覚野 (Abeles and Goldstein, 1970; Imig and Adrian, 1977; Reale and Kettner, 1986; Shen et al., 1997; Suga and Jen, 1976; Suga and Manabe, 1982; Stiebler et al., 1997; Jun-Xian Shen et al., 1999) では機能的円柱が見出されており、円柱の大きさは含まれるニューロンの特性により、また領野により異なることが知られている。ラットの第一次体性感覚野には組織学的に“樽”の構造があることで円柱組織の存在が示唆されていたが (Woolsey and van der Loos, 1970; Armstrong-James, 1975)、CTA を含む島皮質の中にも円柱構造が存在しているかどうか、そして円柱組織があればこの中のニューロンはどのような特性を共通に持っているのかはまだ不明である。大脳皮質の味覚情報処理を明白するためには、(1) CTA にニューロンの円柱状配列があるかどうか、もし、機能的円柱があるとすれば、(2) 円柱に含まれるニューロンに共通の受容特性は何かを研究することが最も重要である。

CTA は視床内の一つ特殊核 (後内側腹側視床核の小細胞部) からの入力を受けて、嗅裂のすぐ背側で島皮質の吻側部に存在している (Yamamoto et al., 1980; Kosar et al., 1986; Ogawa et al., 1990)。細胞構築学的には味覚野は顆粒そして不全顆粒島皮質から構成されている (Ogawa et al., 1990)。ラットの CTA に対して斜めに刺入した電極では味覚ニューロンは多数の機械受容性あるいは無応答性ニューロンの間に見出されること、そして味覚ニューロンを連続的に記録できないことが報告されている (Ogawa et al., 1990)。

機能的円柱を証明するためには、皮質表面にできるだけ垂直に記録電極を刺入し多数のニューロンを記録することにより円柱の直径を調べる必要がある。CTA の中には口腔に受容野をもつ機械受容ニューロンが多数存在し、少数の味覚ニューロンは機械受容ニューロンの中にばらばらに存在している (Ogawa et al., 1990; Ogawa

and Wang, 2002; Murayama et al., 1989)。これらの機械受容ニューロンは受容特性（適刺激、受容野）により、三種に分けられて、その詳細が実験 1 により判明している (Ogawa and Wang, 2002)。従って、CTA では味覚ニューロンよりも機械受容ニューロンの構成を研究することが相対的に容易である。これらの機械受容ニューロンが円柱状配列をしているかどうかを調べることにより味覚野の微小構造を明らかにできると考えられる。

本実験では、機能的円柱が存在するかどうかを明らかにすることを目的として CTA における機械受容ニューロンの構成を研究した。従って、ラット CTA 表面にできるだけ垂直に電極を刺入して、一定間隔で機械受容ニューロンあるいは味覚ニューロンを記録することにより、機械受容ニューロンの構成する機能的円柱の特性を明らかにするとともに機械受容味覚感受性ニューロンの円柱状配列の可能性と両ニューロンの円柱状配列の関係を調べた。

実験方法

1. 実験 1

1. 動物および手術

80 匹の SD (Sprague-Dawley) 系アルビノラット (雌 : 90-120 日 : 体重 : 220-280 g) を用いた。動物を腹腔内注射で麻酔した (ウレタン、1000 mg / kg) 。人工呼吸を行うために気管を切開、挿管し、大腿静脈を薬物投与のために確保した。動物の頭部を Paxinos and Watson 法 (1982) に従って ear bar で脳定位固定装置に固定し、頭蓋背側面が U-フレームの水平面と平行になるようにした。実験中は、ラットの左側を上約 45° 傾けた。

左側頭の大脳皮質味覚野 (CTA) からニューロンを記録するために、周辺の皮膚および筋肉を取り除き、頭蓋骨を露出した。電気ドリルで頭蓋骨を薄くなるまで削り、それから中大脳動脈を覆っている骨を注意深く取り除いた。電極を刺入するために注射針の先で硬膜に小さい穴を開けた。また、口腔全体を刺激するために、左側の頬 (buccal) 壁を口角から下顎骨枝の前方端まで切開し、動物の口を約 30-40° 開き、舌を吻側腹側へ伸ばした。切開部と圧迫点は全て 1% のキシロカインで局所麻酔した。動物を筋弛緩剤 (*d*-tubocurarine) で非動化し、人工呼吸を行った。終末呼気 CO₂ 濃度を常時呼気ガス (CO₂) モニターで監視し、3.5-4.5% に維持した。麻酔が切れたような時は、角膜反射で麻酔深度レベルをチェックして、ウレタン (100 mg / kg, iv) を追加した。体温は水流式のヒーターで 37° C に保った。実験中は心電図 (ECG) と心拍数をモニターした。

2. 記録方法

1) 記録電極：0.5 M 酢酸ナトリウムに2%のボンタミン・スカイブルーを溶解した液をつめたガラス微小電極（先端直径 < 2 μ m、周波数 1 kHzで計測した抵抗 < 2 M Ω ）あるいは先端を除いてcashew paintで絶縁したタングステン電極（周波数 1kHzで計測した抵抗 < 2 M Ω ）を用いて、マルチニューロンの活動を大脳皮質ニューロンの細胞体から細胞外で記録した（Bishop et al., 1962）。電極はブレグマ（bregma）を基準にして中大脳動脈の近くで第一次体性感覚野とGI野の境界部附近で刺入し、前額面で大脳皮質の表面に対して腹内側方向に斜めに進めた。電極は微動式マイクロマニピュレータ（SM-21, Narishige）で刺入し、刺入部位より記録電極を 50-100 μ m ずつ進め、明確なスパイクを見つけた。活動電位を連続記録したとき、記録が終了した前の活動電位が損傷されたかどうかあるいは新しい活動電位の波形が前の波形と違うかどうかを注意深くチェックした。

2) 機械刺激：毛筆で触れる、ガラス棒で押す、または撫でる（stroking）、無鉤ピンセットでつまむ（pinching）ことにより、口腔全体とその周辺組織および身体外表面に機械刺激を与えた。

3) 機械性応答の記録：マルチニューロン活動を記録しつつ、口腔および身体外表面のあらゆる場所の機械刺激および全口腔の味刺激に対する応答を調べた。あらかじめ作成した口腔や身体の図に受容野の位置と大きさを記録した。記録したニューロンのスパイクは前置および主増幅器からなる通常の記録装置（帯域フィルター :300

- 3000 Hz) で増幅し、一台のオシロスコープと一台のオーディオモニターを用いて監視した。機械刺激に対するマルチニューロン神経活動は増幅後 IBM コンパチブルのパーソナルコンピュータに導き、Spike-Spider システム(Forster and Handwerker, 1990)によりデジタル化し、刺激のマークと共にハードディスクに記録保存し off line でデータ処理した。一部はデータレコーダにも記録し、off-line でフォトレコーダに打ち出した。

電極トラックの各記録部位において、数分間に亘って記録したマルチニューロン活動から単一ニューロン活動電位を選び出して各種刺激に対する応答を調べた。

4) 味刺激：味刺激はいわゆる 4 基本味といわれる塩味、甘味、酸味、苦味を代表するものとして、0.1 M 食塩、0.5 M ショ糖、0.01 N 塩酸、0.02 M 塩酸キニーネを使用した。パソコンにより 2 つのモードの味刺激を制御した。第 1 のモード（探索モード）は味覚ニューロンの探索のために用い、まず口腔内に蒸留水を 5 秒間流し、それから 4 基本味液を 5 秒間流した。第 2 のモード（データ収集モード）は実際にデータを記録するために用いた。洗浄用の水を 15 秒間、それから味刺激の 1 つを 10 秒間流し、その後再び洗浄用の蒸留水を 15 秒間流した。刺激と刺激の間も口腔内を蒸留水で繰り返し洗い、自発放電を刺激前のレベルに戻した。味刺激と蒸留水は室温（27-29° C）に維持した。

5) 味応答の記録：ニューロンの自発放電が認められた場合、まず刺激の探索モードを用いて記録中のニューロンが味刺激に応答するかどうかを数回調べた。神経活動が記録できない時でも 50-100 μ m 毎に味刺激を動物の口腔内にランダムに与えて、

自発放電を示さない CTA ニューロンの見落としがないかチェックした。記録しているニューロンが味覚ニューロンである可能性がある場合には、データ収集モードを用いて味応答の記録を行った。10 秒間の味刺激中に、刺激前の平均放電頻度 ± 2 SD を上まわる放電の変化が少なくとも 1 秒間持続する時に味応答があるとした。応答の大きさは味刺激直後の 5 秒間の放電数から味刺激直前の 5 秒間の放電数を差し引いて計算した (Ogawa et al., 1984)。味覚刺激に応答するマルチニューロンのスパイクを味刺激をコントロールするために使った同じパソコンに導き、スパイクの波形をデジタル化し、後日分析のためハードディスクに記録保存した。図 3 に実験模式図を示す。

3. データ解析

機械刺激に対して発射されたマルチニューロンのスパイクはデジタル化してパーソナルコンピュータのハードディスクに記録した。デジタル化したスパイク系列は、実験終了後 off-line で Spike-Spider ソフトウェア (Forster and Handwerker, 1990) を用いて、一定のスパイクのテンプレートを示すものを選び出すことにより単一ニューロン活動を抽出し、刺激前後時間ヒストグラムを作成した (図 8A)。一方、デジタル化してハードディスクに保存した味覚刺激に対するスパイク系列の応答は、Lab-View (National Instruments Co., Texas) で作製したソフトを用い特定のスパイク波形を持ったものをソートして刺激前後時間ヒストグラムの形で表示した。

4. 組織学的同定

電極を味覚野を過ぎて白質まで刺入したら、記録された細胞の記録部位を組織的

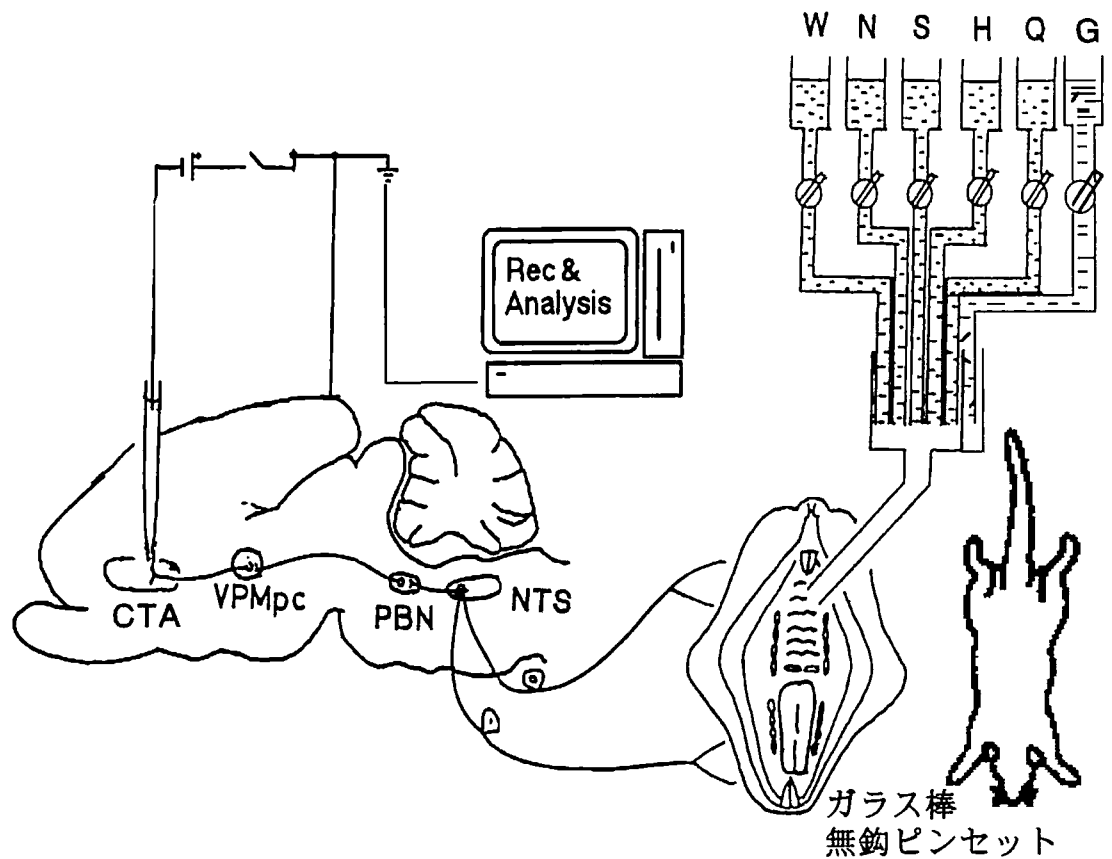


図3 実験セットアップの模式図。機械刺激としてガラス棒による触刺激、無鉤ピンセットによる侵害刺激を口腔を含む全身に与えた。味刺激として4基本味（N：食塩、S：ショ糖、H：塩酸、Q：キニーネ）または4基本味とグルタミン酸ソーダ（G）を一定の流速で口腔全体に与え、蒸留水（W）で口腔を洗浄した。味刺激の場合、味蕾内の味細胞で受容され、味神経にインパルスが発生し、孤束核（NTS）、結合腕周囲核（PBN）、視床後内側腹側核小細胞部（視床味覚中継核）（VPMpc）を経て大脳皮質味覚野（CTA）に伝達される。大脳皮質味覚野の単一ニューロンの神経活動を微小電極により細胞外で記録して、microcomputerに取り込んだ。

に同定するために、記録電極の刺入跡（トラック）に沿って、ボンタミン・スカイブルーを含む記録用ガラス電極を陰極として通電（cathodal, 10 μ A で 5 分間）し、色素を沈着させて、細胞外マーキングを行った（図 4）。タングステン電極の場合は通電（電極を陰極にし、5 μ A で 5 秒）による焼き跡（マーク）を作った（図 4）。電極のトラックを再構築するため、ニューロンの記録部位と電極軌道の終点を含めて 3 ケ所に色素沈着マークあるいは焼き跡（マーク）を作った。また、記録トラックと平行に 2 本の電極をより吻側部に刺入し、色素を流し込んだ。こうしてできた 2 本の色素のラインを切片作成のときのガイドとした。実験終了後、動物を深麻酔して 10 %ホルマリン（リン酸緩衝）で心臓から灌流した。脳を吻-尾側方向を垂直にして凍結プレートに置いて凍結し、前額面で 50 μ m の連続切片を作成した。切片はチオニンで染色後包埋し、色素沈着部位あるいは焼き跡をもとに組織学的にニューロンの記録部位を同定した。焼き跡マークの直径は 50-200 μ m（主に 60-150 μ m）だった、これは大脳皮質で電極の先端の位置を決めるのには十分な大きさだった。記録した全ニューロンの位置を、刺入口からの深さと 2 つのマーク間の距離または一番浅いマークと刺入口の距離から計算して求めた。ラットの GI、DI 野そして AI 野の細胞構築学的な同定は Cechetto and Saper（1987）の記述に基づいた。

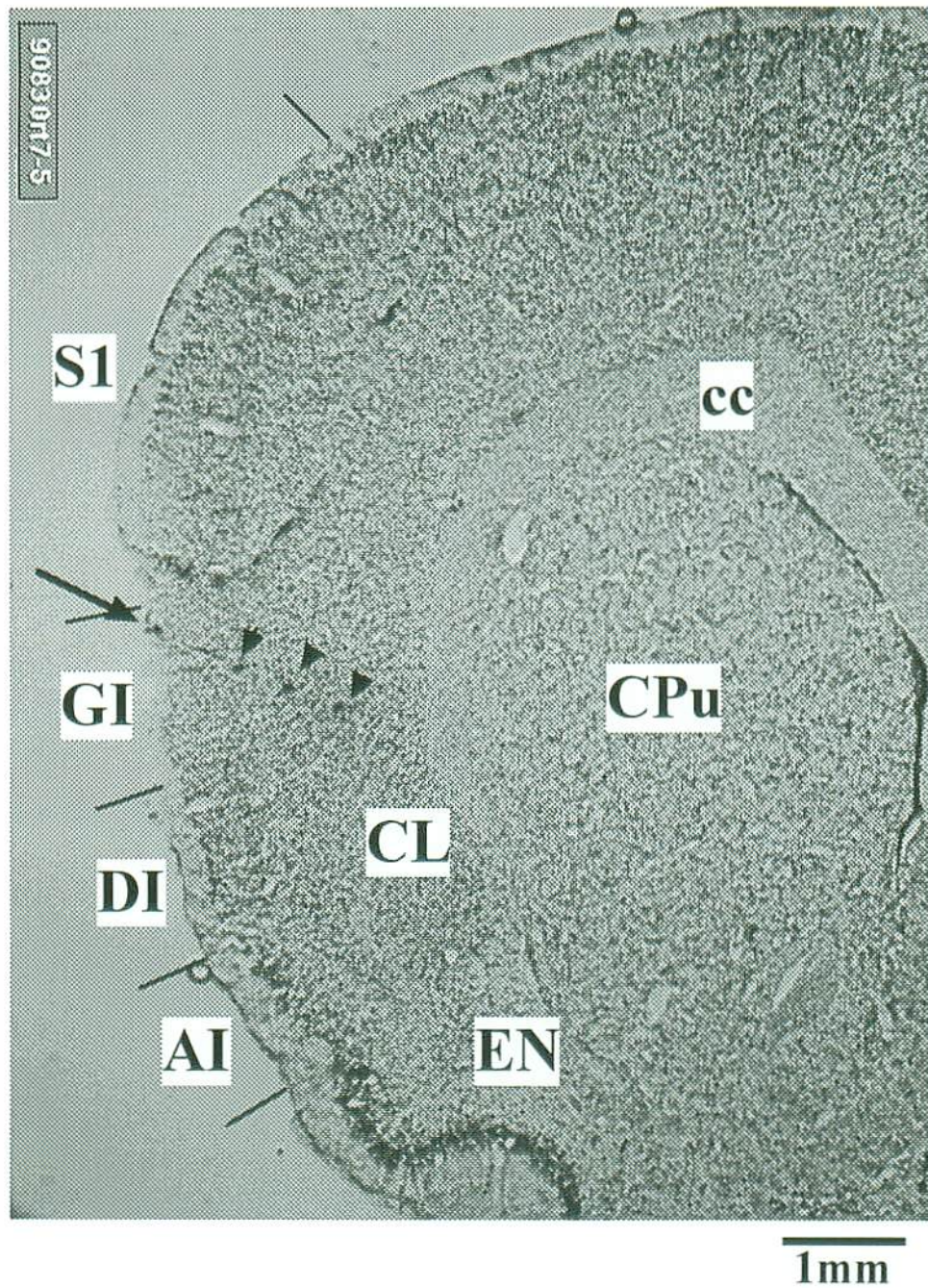


図4 ポンタミン・スカイブルーを含むガラス電極トラックに沿って記録部位と刺入の終点を含めて3ヶ所に施した色素沈着マークの顕微鏡写真。前交連の床核 (BNAC) から2200 μm 吻側のレベルで記録。細い矢印は電極の刺入口を示す。3つの矢頭は3ヶ所のマークを示す。AI: 無顆粒性島皮質、cc: 脳梁、CL: 前障、CPu: 尾状核・被殻群、DI: 不全顆粒性島皮質、EN: endopiriform nucleus、GI: 顆粒性島皮質、SI: 第一次体性感覚野。スケールバーは1mmを表す。

II. 実験 2

1. 動物および手術

実験 1 と同じ。

2. 記録方法

1) 記録電極：実験 1 とほとんど同じだが、少し高い抵抗の電極（ガラス微小電極：先端直径 = 2-3 μ m、抵抗 = 2-4 M Ω 、周波数 1 kHz）を用いた。記録電極の刺入方向は実験 1 と異なる。ラット CTA 表面にできるだけ垂直に、外側吻腹側から内側背側方向に電極を刺入して、刺入部位より記録電極を 50-100 μ m 進める毎にマルチニューロンを記録した。図 5 に電極トラックを含む脳横断面と前額断切片との相対的關係を模式的に示す。

2) 機械刺激：実験 1 と同じ。

3) 機械性応答の記録：実験 1 と同様、記録ニューロンの適刺激と受容野を調べた後、全てのニューロンについて、あらかじめ決めた七ヶ所の身体部位（対側上唇、対側舌前半、臼歯間隆起、鼻切歯管開口部、対側前肢、同側耳尖、尻尾）のガラス棒による（ストローク）触刺激、無鉤ピンセットによるピンチ刺激に対する反応を Spike-Spider によりマイクロコンピュータのハードディスクに記録保存した。

4) 味覚刺激：実験 1 とほとんど同じだが、4 基本味のほかにうま味を代表するものとして、0.1M グルタミン酸を加えて 5 種の味覚刺激溶液を用いた。

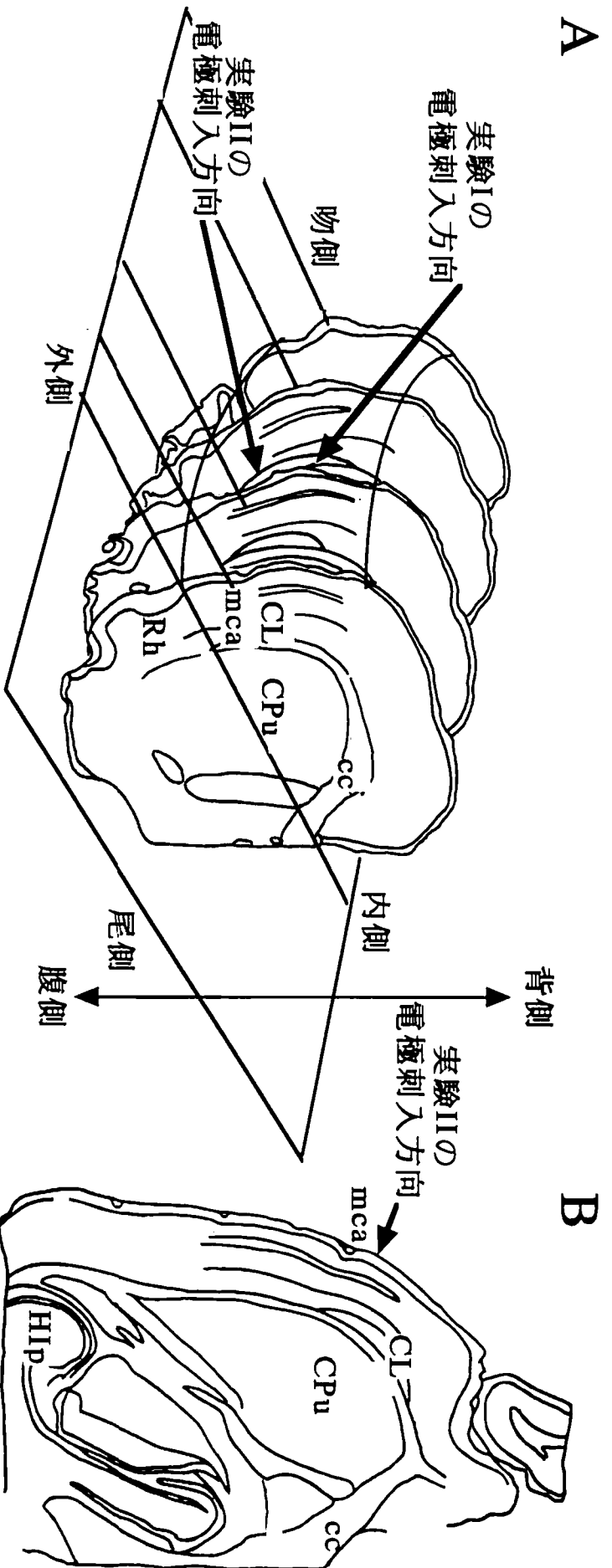


図5 ラット大脳皮質味覚野表面に垂直に刺入した電極トランスを含む脳組織切片の模式図。A 四枚の前額断の模式図に対して、電極トランスを含む面はほぼ水平面であるが、外側から内側にかけて腹側背側方向に傾いていることが分る。矢印は電極刺入方向を示す。電極はさらに吻側外側から尾側内側方向に刺入されている。CL: 前障、CPU: 尾状核・被殻群、mca: 中大脳動脈、cc: 脳梁、Hip: 海馬。

5) 味応答の記録：実験 1 と同じ。

3. データ解析

実験 1 と同じ。

4. 組織学的同定

灌流と染色などは実験 1 とほとんど同じだが、切片の方向は異なる。記録完了の直後、記録電極のトラックと平行に、記録トラックより背側部に 2 本のガラス管を刺入して 2 本の痕跡を作成し、切片作成の際のガイドとした。凍結ステージ上に脳を腹側部を下にし大脳皮質背側面がほぼ水平になるようにして凍らせた。2 本のガイドが、全て同じように見られるように凍結ステージの傾きを調節した。図 6 に電極刺入痕跡を含む実際の脳切片を示す。

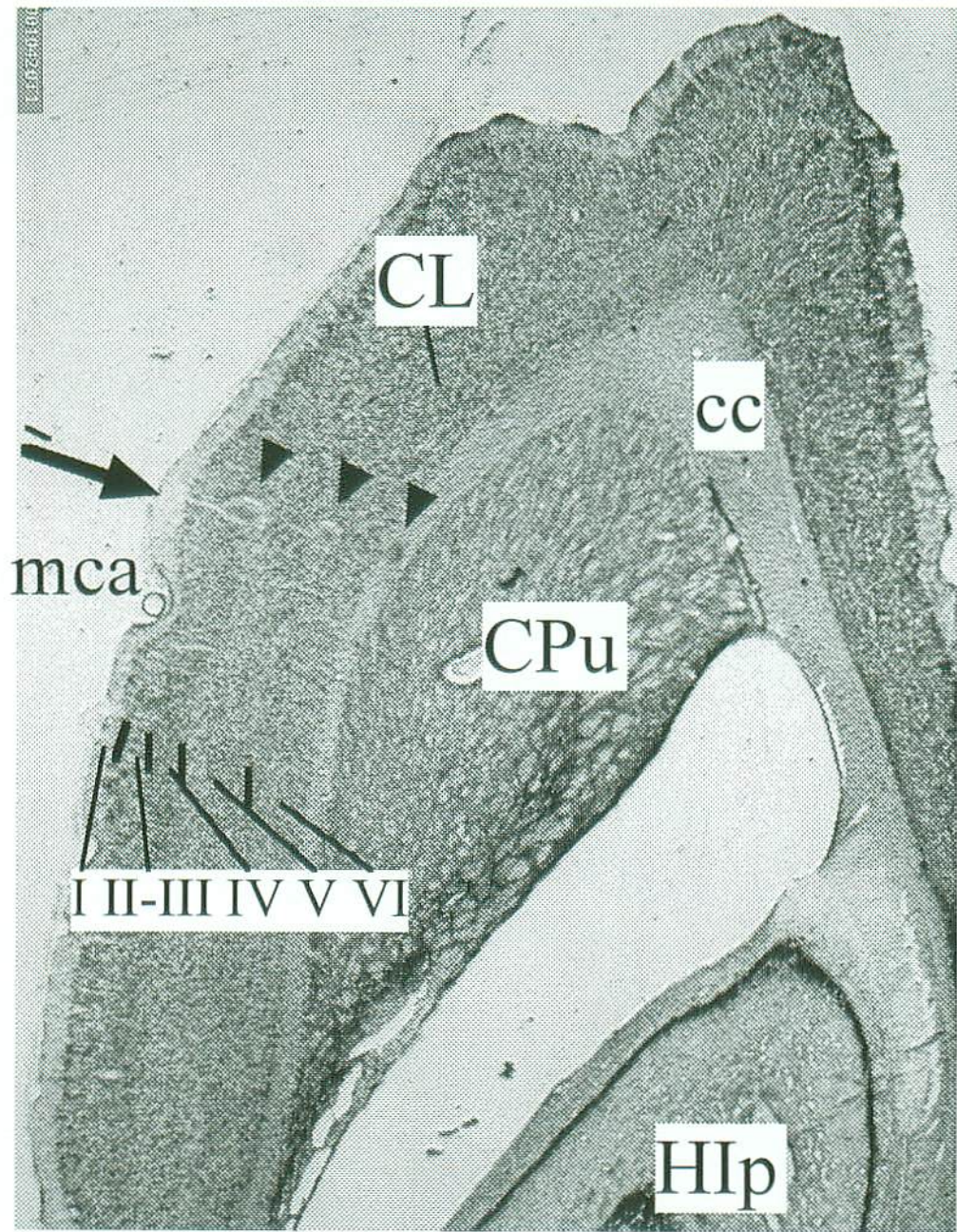


図6 ラットの擬似水平面で刺入した電極トラックの光学顕微鏡写真。矢印は電極の刺入口を示し、矢頭は記録電極先端から沈着させた色素よる印（マーク）を示す。mca：中大脳動脈、CL：前障、CPu：尾状核・被殻群、cc：脳梁、HIp：海馬、横線：1mm。

実験結果

I. 実験 1

中大脳動脈の近くの第一次体性感覚野と顆粒性島皮質（GI）野の境界部附近で電極を刺入し、前額面で大脳皮質の表面に対して腹内側方向に斜めに電極を刺入しつつ、ニューロン活動を記録した。第一次体性感覚野と GI 野の境界部附近では以前の記述（Welker, 1976）のように、鼻、唇の周囲の無毛部あるいは唇自体に対側の受容野をもつ機械受容ニューロンを記録することができた。電極をさらに進めることにより、受容野の一部分あるいは全部が口腔内にある機械受容ニューロンあるいは機械受容味覚感受性ニューロンを見出した。しかし、今回の実験では、機械受容ニューロンの受容野は必ずしも対側ではなかった。刺入部位を変えることにより、大脳皮質味覚野（CTA）および周囲の領域から総計で 322 個のニューロンを記録した。この 322 個のうち 140 個は口腔の味覚刺激あるいは口腔、口唇あるいは顔の機械刺激で興奮した。ニューロンの全記録部位は組織学的に同定できた。ほとんどのニューロン(134 / 140)は島皮質から記録された。94 個が area GI、30 個が area DI（不全顆粒性島皮質）、10 個が area AI（無顆粒性島皮質）で記録された。少数のニューロンは第一次体性感覚野（n=4）あるいは第二次体性感覚野（n=2）で記録できた。4 個の味覚ニューロン（表 1）を除くと、CTA ニューロンはほとんど機械受容性であった。33 個のニューロンは軽い触刺激（低閾値機械受容）だけに応答した。侵害性機械刺激に対しては 65 個（特異的侵害受容）のニューロンが、両種の刺激に対しては 32 個（広作動域受容）のニューロンが応答した。図 7 に上唇と舌先端の組織のピンチ刺激に応答した特異的侵害受容ニューロンの応答を示す。少数の機械受容ニュー

領野と適刺激による分類

types 領野	LTM型	NS 型	WDR型	味覚のみ	合計
GI	28(1)	41(1)	23(5)	3	95(7)
DI	5	17(2)	13	1	36(2)
AI	0	7	7	0	14
合計	33(1)	65(3)	43(5)	4	145(9)

() 内は機械受容味覚感受性ニューロン

LTM：低閾値機械受容、NS：侵害特殊性、WDR：広作動域

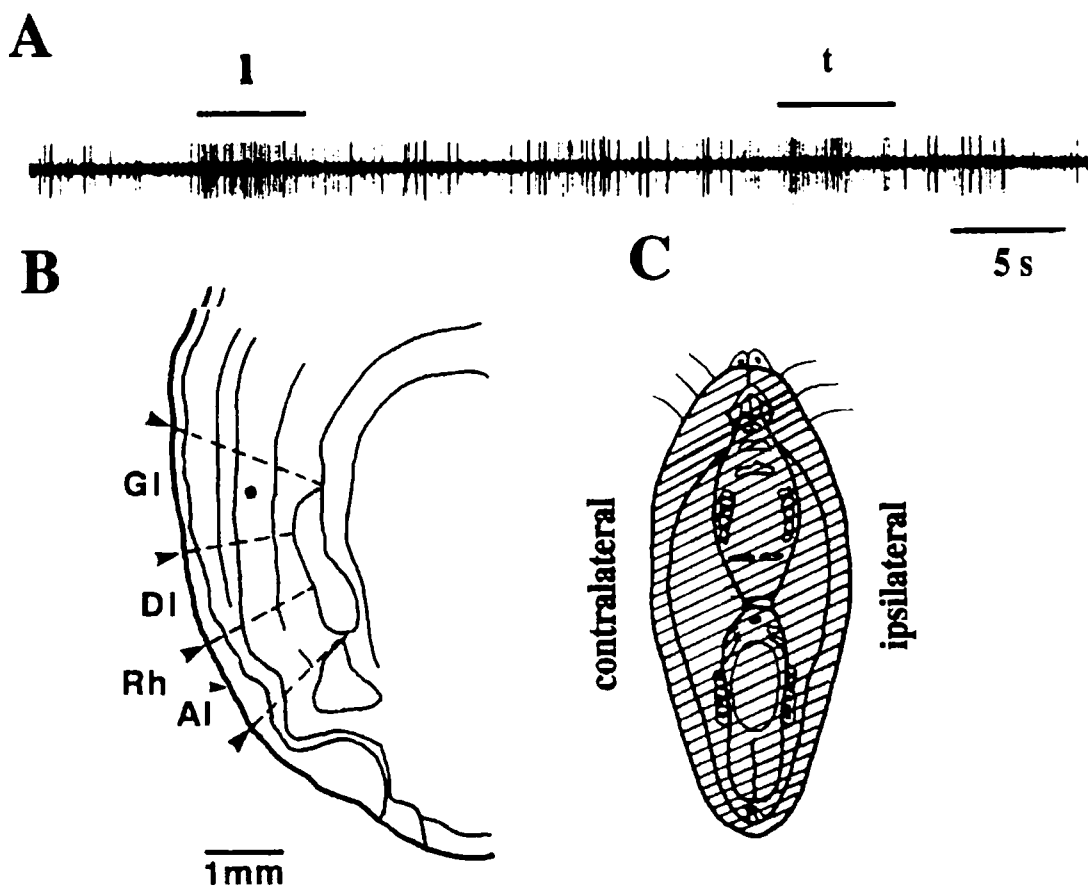


図7 口唇と舌の侵害刺激に対する単一大脳皮質味覚野ニューロンの受容特性。A：同側上唇(l)と舌前半(t)のピンチ刺激にตอบสนองして生じるインパルス放電のオシログラフ記録。横線は刺激期間を示す。B：黒丸は記録部位 (GI野、V層)。C：受容野の広がり。全口腔と口唇に受容野が見られる。(19990830T1U5)

一ロン (n = 8) は味刺激にも応答した (機械受容味覚感受性ニューロン)。

第一次体性感覚野との境界に近い GI 野の背側部にある少数のニューロン (n = 21) と DI 野で見つかった 1 個のニューロンは対側の口唇と口唇の buccal pad に限局した受容野をもっていた。大多数の CTA 機械受容ニューロン (n = 108) は口腔内の片側のみあるいは両側性の受容野をもっていた。このうちの約 4 分の 1 (n = 26) には口腔内に限局した受容野があったが、他のニューロン (n = 82) ではこの他の体の部分にも受容野があった。すなわち、43 個のニューロンは口唇にも受容野をもち、一方 39 個のニューロンは体外表面の無毛または毛の薄い皮膚に (たとえば、四肢の先端、耳朶あるいは尻尾) 受容野があった、後者は非常に多くの場合に口唇 (ニューロンの 35 / 39) にも受容野があった。図 8 は体の各部分での軽い触刺激と組織のピンチ刺激に対するニューロンの応答を示す。上部の口唇の buccal pad はガラス棒の軽い触刺激に対して持続的な放電を生じ、最も感じやすかった。これに対し、体の無毛あるいは毛のまばらな皮膚は多くの場合に侵害刺激に対して敏感であった。全てのニューロンは体躯幹の有毛部のいかなる機械刺激にも応答しなかった。体のいろいろな部分に受容野を持つニューロン群 (n = 39) は主に侵害刺激 (n = 22) あるいは侵害と非侵害の両刺激 (n = 16) に応答し、軽い触刺激だけに応答するニューロン (n = 1) はほとんどまれであった。8 個の機械受容味覚感受性ニューロン中 4 個は口腔内だけに機械受容野をもっていたが、他の 4 個は口腔内と体の外表面に機械受容野をもっていた。体の外表面に受容野を持つニューロンは CTA にわたって散在的に広く分布していた。ほとんど全部のニューロンは刺激に対して興奮性に応答したが、6 個のニューロンは全身 (n = 4) あるいは口腔と口唇 (n = 2) の無鉤ピンセットによる侵害刺激 (n = 3) あるいはガラス棒による触刺激 (n = 2)、あるいは

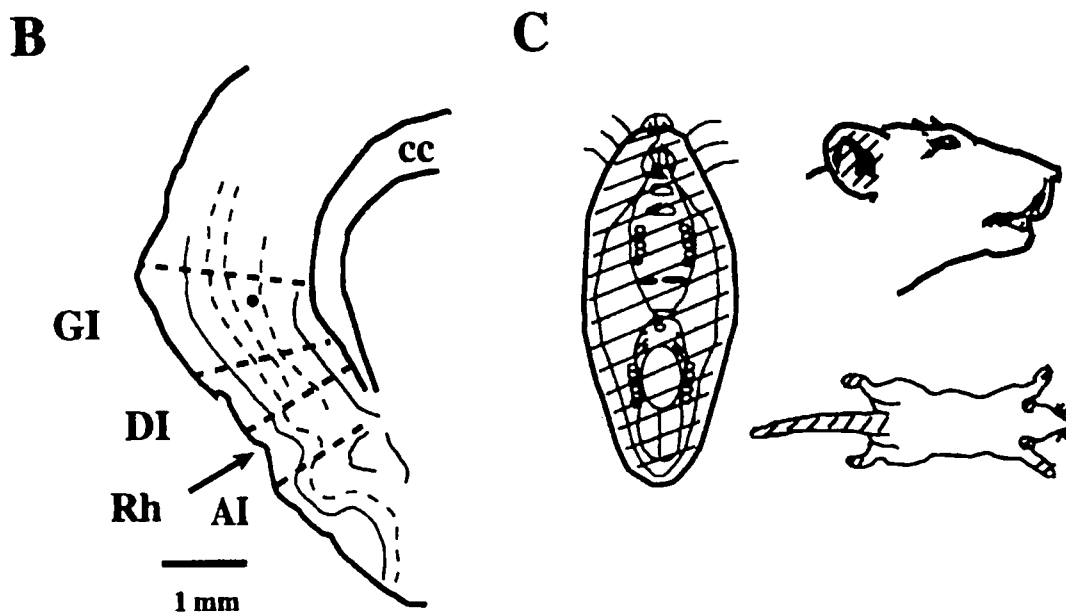
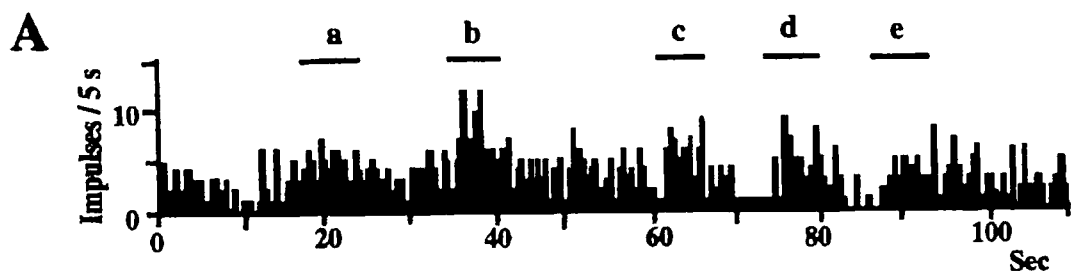


図8 身体のいろいろな部分の侵害刺激に対する単一大脳皮質味覚野ニューロンの受容特性。A：いろいろな組織のピンチ刺激に対する応答でインパルス放電の刺激時間ヒストグラム。a:臼歯間隆起、b:対側舌前半、c:対側上唇、d:同側前肢の趾、e:同側耳尖。SPIKE-SPIDIソフトウェア[6]で処理された。B：記録部位（GI野、V層）。C：受容野の広がり。受容野は口腔内、口唇と身体の外表面のいろいろな部分に見られる。（20000118T1U12）

この両方の刺激 ($n = 1$) により抑制された。

記録ニューロンの層分布を調べると、大多数のニューロン (72 / 134) は V 層に存在した。侵害受容入力をもつ特異的侵害受容および広作動域ニューロンの大部分 (60 / 97) も V 層で見つかった。侵害受容ニューロンは顆粒層 (IV 層) 下部の第 V、VI 層で優勢であった (74 / 88) が、顆粒層よりも上の II-III 層 (11 / 24) あるいは顆粒層自体 (12 / 22) にも見出された。この故に、侵害受容ニューロンは第一次体性感覚野での所見 (Lamour et al., 1983a) とは対照的に、すなわち、顆粒層より下の第 V、VI 層に限局することはなかった。GI 野 II-III 層にある 1 個を除くと、機械刺激に対して抑制応答を持つニューロンのほとんど全部 (5 個) は顆粒層より下の層 (3 個 / V 層と 2 個 / VI 層) に見出された。

II. 実験 2

記録電極をラットの島皮質表面にできるだけ垂直に 43 トラック刺入して、456 点で機械受容ニューロンを記録することができた。全ての刺激に対する応答性を数分間にわたって調べることでできたマルチニューロン活動電位から単一ニューロン活動電位を選び出した。各記録点につき 1 個の単一ニューロンの受容特性を調べた。15 トラックで記録した 33 個の機械受容ニューロンは味覚刺激にも応答した。調べた範囲は前交連床核より 1.1–2.1mm 吻側で、且つ IV 層に‘樽’構造のある第一次体性感覚野より腹側であることが組織学的に同定できた。この記録範囲は CTA の範囲 (Ogawa et al., 1992) と一致する。456 個のニューロン中、422、24 そして 10 個のニューロンがそれぞれ GI、DI、AI 野から記録された。本実験で抽出した標本は GI 野に偏在していたので、ひとまとめにして処理した。

1. 機械受容性応答と受容野

本実験では、マルチスパイクを記録したが、機械刺激に対して応答する単一ニューロンのスパイクを、Spike-Spider ソフトウェア (Forster and Handwerker, 1990) で特定のテンプレートに合致するものとして抽出して、図 9 のように機械刺激に対する応答を刺激前後時間ヒストグラムで表した。適刺激によって 3 グループの機械受容ニューロンに分類した。すなわち、組織のブラッシング或はストロッキングに応答する低閾値機械受容ニューロン ($n=16$)、組織のピンチ刺激に応答する特異的侵害受容ニューロン ($n=48$)、そして同一あるいは異なる受容野に与えた 2 種の異なる刺激に応答する広作動域、言い換えれば侵害受容非特異性 (Lamour et al. 1983a) ニューロン ($n=392$) である。図 9 は広作動域性ニューロンにおける、7 つの異なる

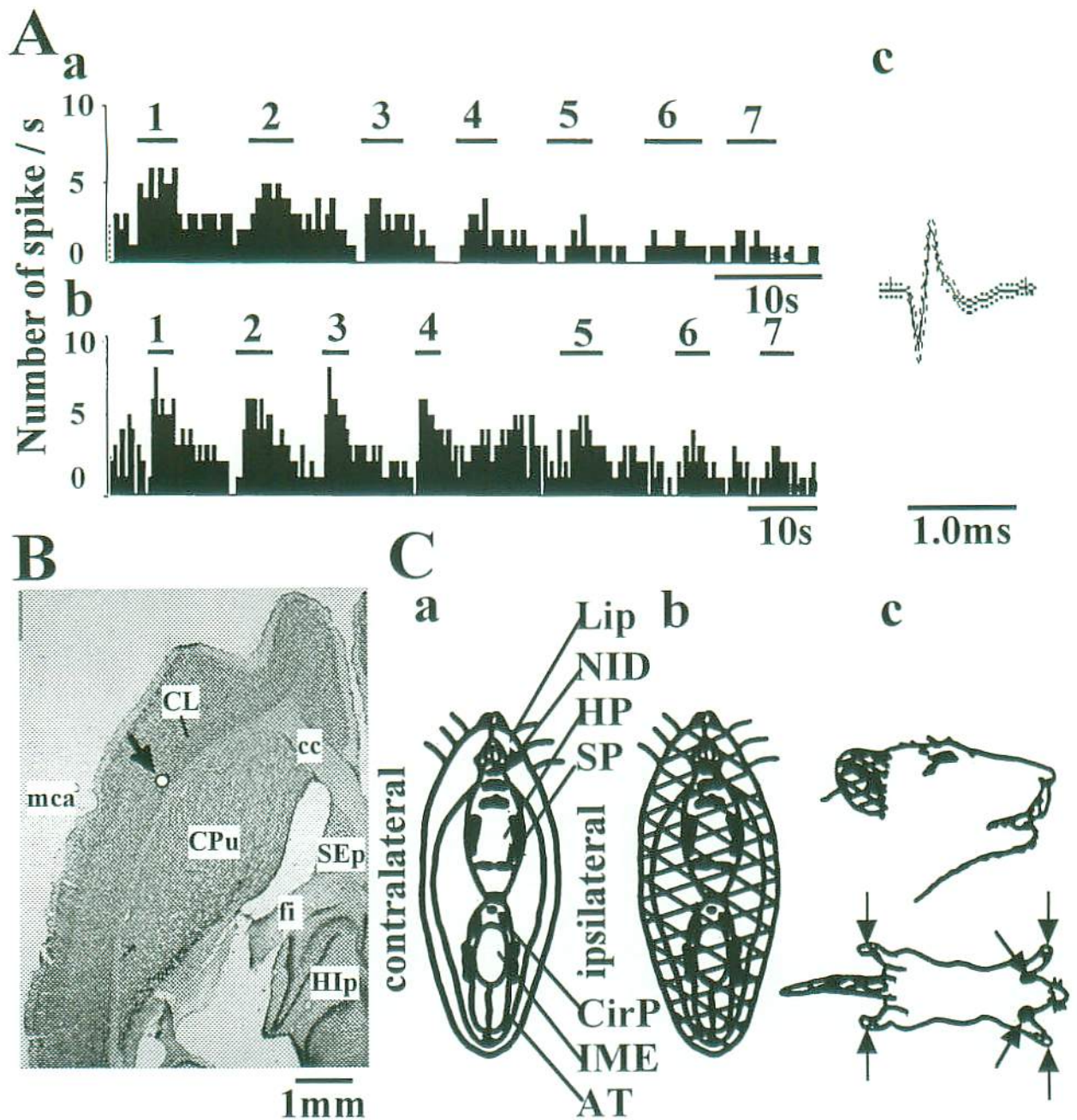


図9 ラット大脳皮質味覚野における単一機械受容ニューロンの受容特性。A：ガラス棒による触刺激(a)と無鉤ピンセットによる侵害刺激(b)に対する応答。PSTHで表示してある。ピン幅：0.5s。水平線は刺激を与えた期間、上の文字は刺激を与えた場所を示す：1：対側上唇（CUL）、2：鼻切歯管開口部（NID）、3：対側舌尖（CT）、4：臼歯間隆起（IME）、5：対側前肢（CH）、6：同側耳尖（IE）、7：尻尾（TAIL）。全ての刺激に対して興奮性応答を生じている。cはマルチユニットのスパイク波形から抽出した単一ユニットのスパイク波形のテンプレート。B：記録部位を含むラットの脳の組織切片の光学顕微鏡写真。白丸はニューロンの記録部位を示す。CL：前障、CPu：尾状核・被殻群、mca：中大脳動脈、cc：脳梁、fi：海馬采、SEp：中隔、HIp：海馬。C：受容野の広がり。交叉斜線はガラス棒と無鉤ピンセットの両方に対する興奮性受容野を示す。aはラットの口腔内と口唇の各部位の模式図と名称。AT：舌尖端、CirP：有郭乳頭、HP：硬口蓋、IME：臼歯間隆起、Lip：口唇、NID：鼻切歯管開口部、SP：軟口蓋。bは口腔内と口唇の受容野、cは身体の外表面の受容野。矢印は耳朶と四肢の末端部分の受容野を示す。（20010521T1U15）

身体部位で与えたガラス棒によるストローク（図 9Aa）および無鉤ピンセットのピンチ刺激（図 9Ab）に対するそれぞれの興奮性ならびに抑制性応答を示している。機械刺激に対する受容野は口腔内、口唇、両側前肢と後肢の末端および尻尾にあった。

口腔外だけに受容野をもつ数個のニューロン（ $n = 9$ ）を除くと、ほとんど全部のニューロン（ $n = 447$ ）は口腔内に受容野の一部または全部があった。口腔内受容野をもつニューロンは3つの受容野タイプに分けることができた。すなわち、口腔内だけに受容野をもつもの（口腔限局型、 $n = 23$ 個）、口腔と口唇の両方に受容野をもつもの（口腔口唇型、 $n = 44$ 個）、および口腔と耳朶や尻尾、四肢先端など全身に受容野をもつもの（全身型、 $n = 380$ 個）である（図 9Cb,c）。

2. 単一電極トラックに沿って記録される機械受容ニューロンの受容特性

図 10 は電極トラックに沿って表層近くから VI 層まで 50-100 μm 毎 15 ケ所で記録した機械受容ニューロンの 7 ケ所の身体部位に与えた侵害刺激に対する応答を図示している。V 層内にある U8 と U9 のニューロンを除いて、ほとんど全ての点で明瞭な機械的応答が認められている。詳細に調べると U3 から U11 のニューロンでは興奮性応答が見られるのに対し、U12 から U14 のニューロンでは抑制性応答が見られる。さらに、電極の刺入点から深くなるにつれ自発放電数や応答の大きさと持続性に違いが見られた。このように同一の刺激部位に応答したり、同じ適刺激を共有する、則ち同じ受容特性（受容野と適刺激）を持ったニューロンが電極トラックに沿って数個連続して見出された。

3. いろいろな受容野型の機械受容ニューロンが出現する電極トラック

口腔内に限局した受容野をもつ機械受容ニューロン（口腔限局型）を連続して記録できたトラックが6個あった。一方、口腔と口唇にのみ受容野をもつニューロン（口腔口唇型）が連続して記録できたトラックは8個であった。図11はそのようなトラックの例を示す。このトラックでは、口腔限局と口腔口唇型が交互に記録された。図11-A-bのトラックでU1-U5, U7-U8, U12は舌前半の対側半分あるいは両側に限局した受容野をもつ口腔限局型であったが、U6とU9-U11は対側の舌前半と対側口唇に受容野をもつ口腔口唇型であった。このトラックでは、大多数のニューロンはガラス棒の刺激で興奮したが、U1とU2はピンチ刺激だけで、そしてU4とU5は触と侵害刺激の両方で興奮した。口腔限局あるいは口腔口唇型の受容野をもつニューロンがトラックに沿ってどこでも見出された直接の原因は不明であったが、これらは図12のように他の受容野型ニューロンと混在してよく見出された。図12では、あるトラックの初めの記録点で記録された性質不明のU1-2に続き、口腔内臼歯間隆起と対側上唇に受容野を持ち侵害刺激に反応するニューロンがU3からU5まで連続して記録されている。口腔内あるいは口腔と口唇に限局した受容野を持つニューロンが記録できる記録点がいくつ連続するか見てみると平均2.7個あるいは3.2個で、比較的小さかった。

一方、口腔と口唇のみならず四肢末端や耳朶や尻尾に受容野をもつニューロン（全身型受容野ニューロン）が連続して記録できたトラックは35個にのぼった。図12ではトラックの1部で全身型の受容野をもつニューロンが連続して記録された例を示す。図13ではトラックの全長にわたり全身型の受容野をもつニューロンが記録で

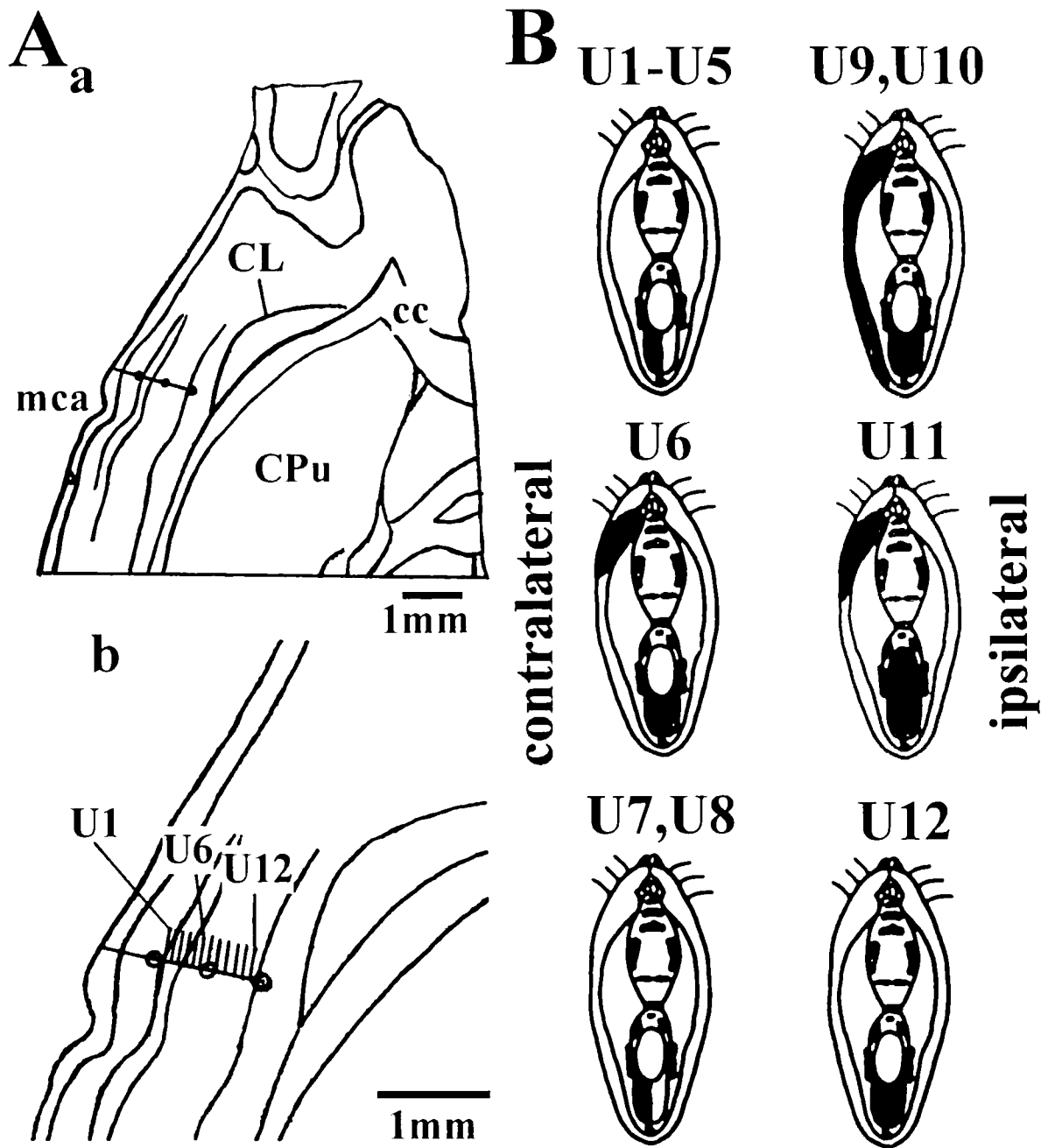


図11 口腔型受容野あるいは口腔口唇型受容野ニューロンのみを連続して記録できたトラックの例。Aaとb：電極トラックと記録部位。詳細は図3の説明を参照。B：機械受容ニューロン（U1-U12）の受容野。舌と口唇の上の黒い部分は機械受容ニューロンの受容野を示す。U1とU2：侵害刺激に対して応答。U3：ガラス棒の触刺激に対して応答。U4-U5：触とピンチの両刺激に反応。U6-U12：触刺激に対してのみ応答。（20000516T1）

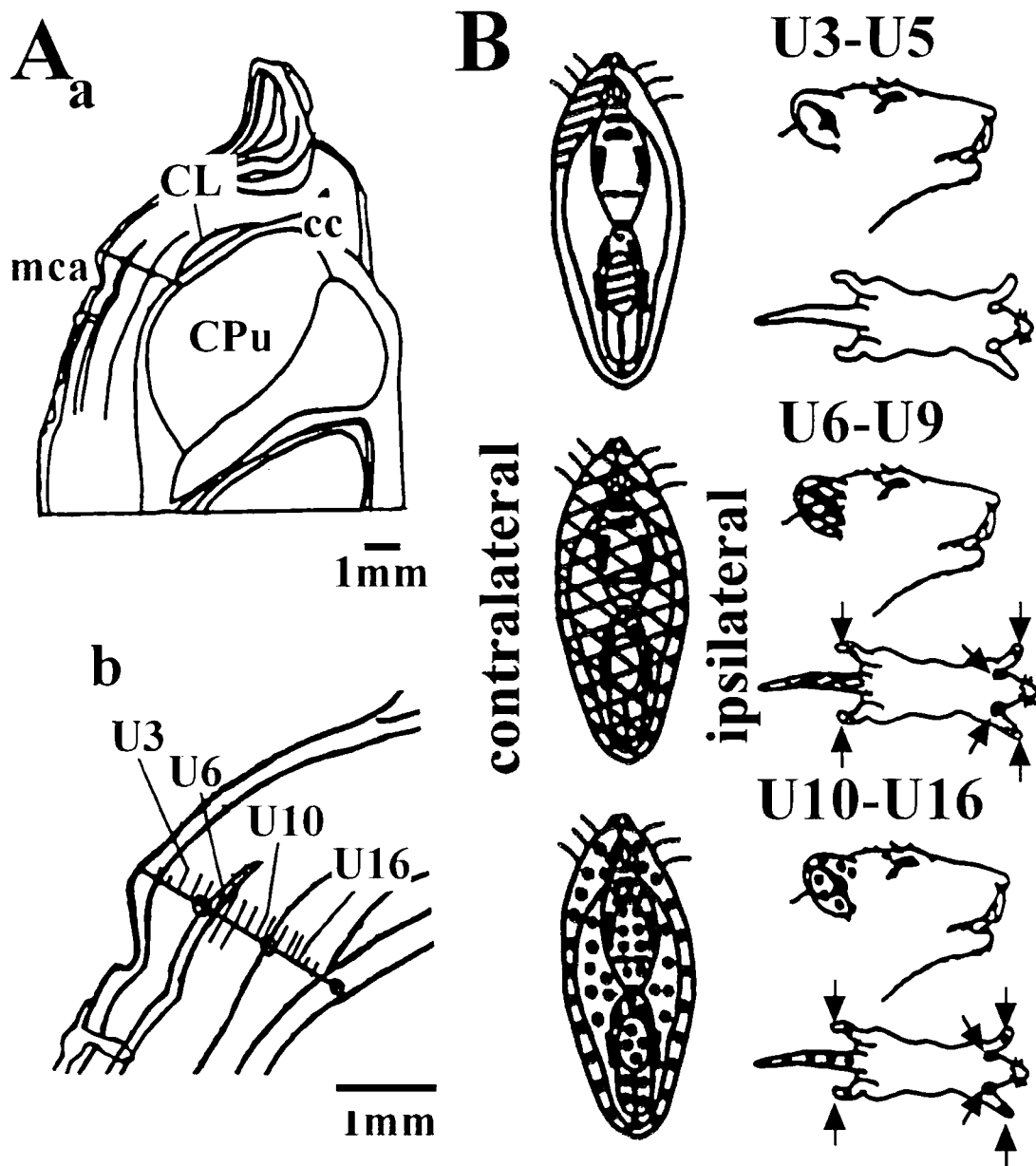


図12 口腔口唇型受容野を持つニューロンを連続して記録できたトラックの例。Aaとb：電極トラックと記録部位。トラックの上の短い垂直線は特性不明なニューロンの記録部位を示す。詳細は図3の説明を参照。B：機械受容性ユニットの受容野（U3からU16）。斜線部分は触刺激に対する興奮性受容野を示す。交差線部分は触と侵害両方の刺激に対する興奮性受容野を示す。黒点を施してある部分は侵害刺激に対する抑制性受容野を示す。矢印は耳尖と四肢の受容野を示す。（20010412T1）

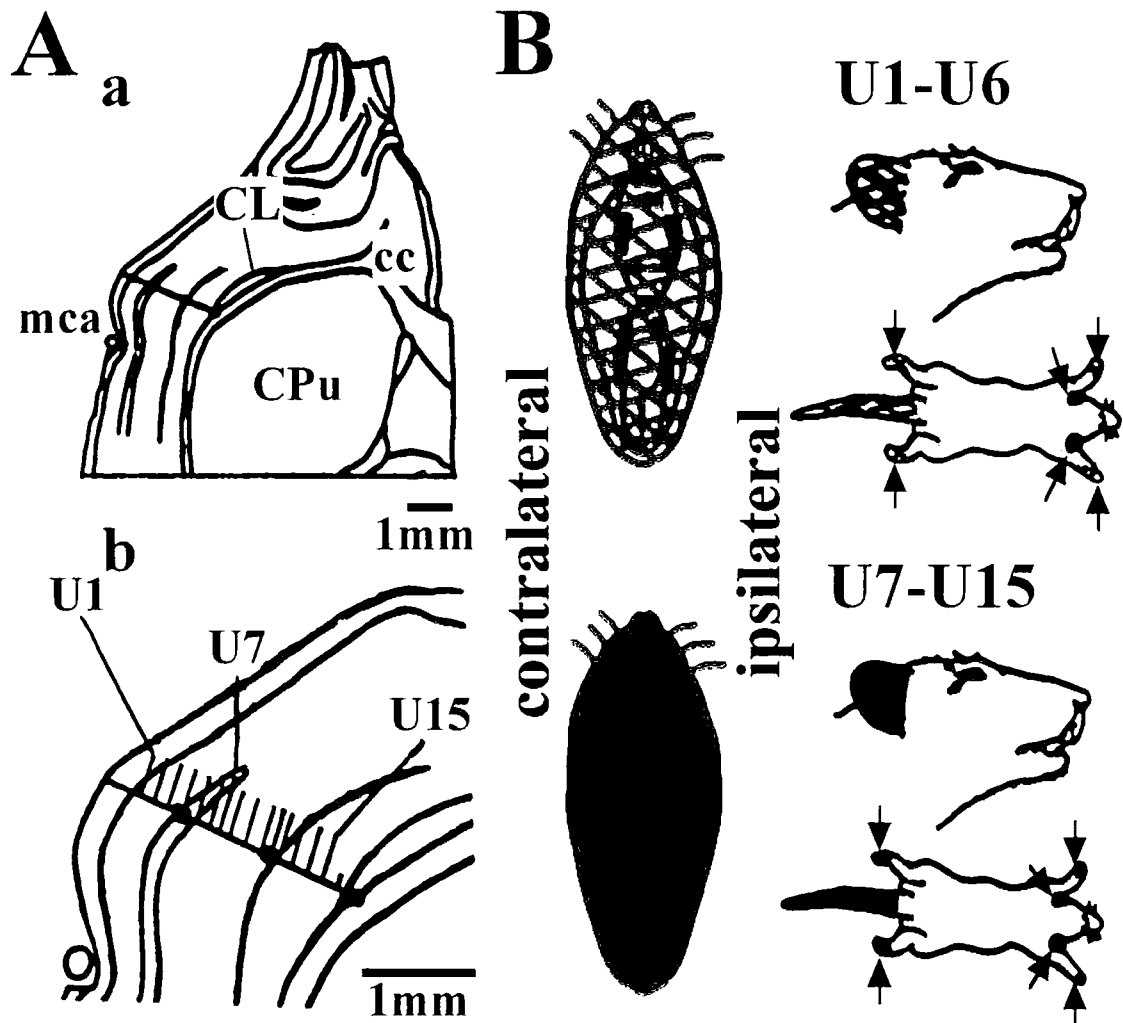


図13 全身型受容野を持つニューロン型をトラックの全長で記録できた例。
 Aaとb：電極トラックと記録部位。詳細は図3の説明を参照。B：機械受容
 ニューロンの口腔内、口唇と全身の外表面の受容野 (U1-U15)。交叉する斜
 線は触、侵害刺激両方に対する興奮性受容野。黒で塗りつぶした部分は両刺
 激に対する抑制性受容野。矢印は耳朶と四肢の受容野を示す。
 (20010427T1)

きた例を示す。図 13 のトラックでは、U 1-6 は全身の触覚と侵害の両刺激に対して興奮性受容野を持ち、U 7-15 は全身の触覚と侵害の両刺激に対して抑制性受容野を持っている。全身に受容野を持つニューロンが連続して記録できる場合の連続するニューロンの数は、2 個から 15 個におよび、平均 8.95 個であり、他の受容型と比較して多かった。

全身型受容野を持つニューロンが連続して記録された場合、電極の位置が変わると、受容野が少し変化する例や適刺激が部位的に変化する例などが観察された。口腔内と口唇の受容野は変わらないのに、体表面の受容野の広がり微妙に変化が見られた。たとえば、連続して全身型のニューロンが記録され、ほとんどすべてのニューロンで尻尾にも受容野が認められたが、途中の 1 ヶ所だけは尻尾への刺激に回答しないニューロンが出現することなどがあった。

4. 皮質層と機械受容ニューロン受容特性の関係

前節で提示したデータから、特定の皮質層では特定の受容特性を示すニューロンが存在する可能性が考えられる。従って、皮質層とニューロンの受容特性（適刺激、受容野）との関係を調べた。

1) 各種受容野型を持つニューロンの層分布

各大脳皮質層で記録された全ニューロン群の割合は、II-III 層に 14.3%、IV 層に 7.2%、V 層に 49.4%、そして VI 層に 29.1%であった。このように、最も多くのニューロンは V 層で見出された。図 14A のように、いろいろな受容野型をもつニューロンは異なる層分布を示した。各受容野型での層分布を統計的に調べると、口腔口

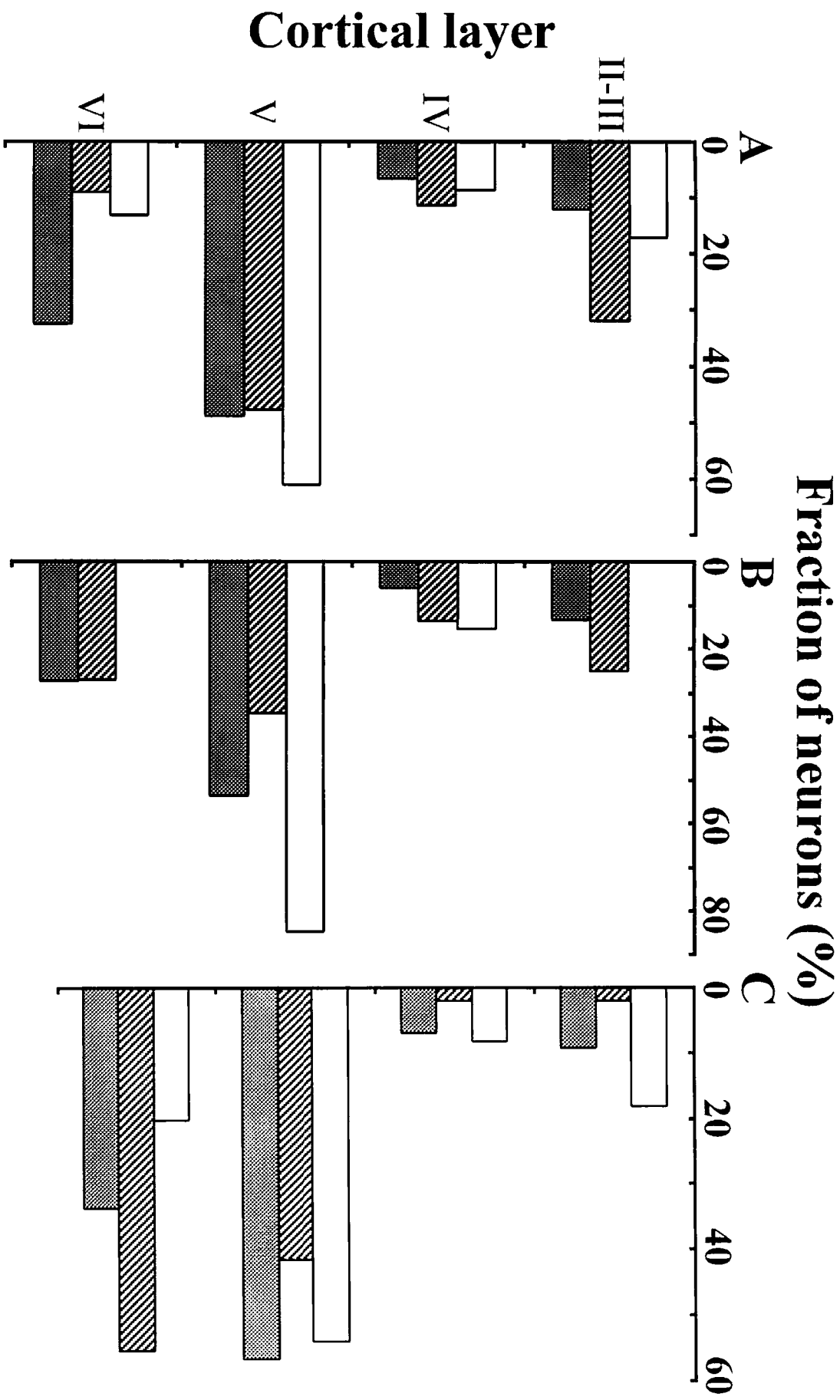


図14 異なる受容特性を持つニューロンの層分布。横軸は観察されたニューロン種別の割合(%)、縦軸は大脳皮質層。A: 各種タイプの受容野をもつニューロンの層分布。白棒: 口腔型受容野をもつニューロン(口腔局在型)、斜線棒: 口腔口唇型受容野をもつニューロン(口腔口唇型)、黒棒: 全身型受容野をもつニューロン(全身型)。各受容野型での層別分布を統計的に調べると、口腔型と口腔口唇型の間で有意差があるが($p < 0.01$, 自由度 = 3, χ^2 検定)、他の組み合わせでは差は見出されなかった($P > 0.05$, 自由度 = 3, χ^2 検定)。B: 異なる適刺激をもつニューロンの層分布。白棒: 低閾値機械受容性ニューロン型(LTM)、斜線棒: 特異的侵害受容性ニューロン型(NS)、黒棒: 広作動域ニューロン型(WDR)。各適刺激に応答するニューロンの層別分布間の統計的な差異を調べると、LTM型とNS型、NS型とWDR型間では有意差が見られ($0.01 < P < 0.05$, 自由度 = 3, χ^2 検定)だが、他の組み合わせでは有意差は無かった($P > 0.05$, 自由度 = 3, χ^2 検定)。C: 興奮または抑制性応答をもつニューロンの層分布の違い。白棒: 興奮性ニューロン型、斜線棒: 抑制性ニューロン型、黒棒: 興奮と抑制混合応答ニューロン型。3応答型の層分布の違いを統計的に調べると、全ての組み合わせで、有意な差が見られた($P < 0.05$, 自由度 = 3, χ^2 検定)。

唇型と全身型の間で有意の差があり ($p < 0.01$, 自由度=3; χ^2 検定)、全身型の受容野をもつニューロンは VI 層により多く、口腔口唇型が II-III 層に多い傾向が見出された。しかし、他の組み合わせでは分布に有意の差異は見出されなかった ($P > 0.05$, 自由度=3; χ^2 検定)。

2) 触と侵害刺激に対しいろいろな応答性をもつニューロンの層分布特性

適刺激に基づいてニューロンの層分布をしらべると、図 14B のように低閾値機械受容ニューロンは IV 層と V 層に局限して記録でき、V 層でより頻繁に見られた。特異的侵害受容ニューロンは II-III 層から VI 層まで全ての層で記録でき、おおよそ一様な分布を示したが、IV 層で少なく、V 層で最も頻繁にみられた。これに反し、ニューロンの大多数を占める広作動域受容ニューロンは V 層と VI 層で多く、特に V 層で最も頻繁に見られた。各適刺激型ニューロン群内の層分布上の統計的な差異を調べると、低閾値機械受容型と特異的侵害受容型ニューロンの間で有意の差が見られ ($0.01 < P < 0.05$, 自由度=3; χ^2 検定)、低閾値機械受容型ニューロンは特異的侵害受容型ニューロンに比べ V 層で、特異的侵害受容型ニューロンは II-III 層と VI 層でもっとも頻繁に出現した。一方、特異的侵害受容型と広作動域受容型でも有意差があり ($0.01 < P < 0.05$, 自由度=3; χ^2 検定)、広作動域受容型は V 層に多かったが、特異的侵害受容型は II-III 層と IV 層で多いという傾向があった。しかし、低閾値機械受容型と広作動域受容型の間には皮質層分布に有意の差は無かった ($P > 0.05$, 自由度 = 3 ; χ^2 検定)。

3) 興奮・抑制性ニューロンの層の分布特性

図 14C に示すように、機械刺激に対する応答には興奮性応答と抑制性応答がみられたが、全ての型の機械刺激に対して興奮性応答のみを示すニューロンは 68%、抑制性応答のみを示すニューロンは 11.4%であった。残りの 19.5%は刺激の種類や刺激部位によって興奮性あるいは抑制性応答を示した。これらのニューロンの層分布を調べると、3 種類のニューロンとも全ての層に見出されたが、最も頻繁に出現する皮質層は応答型によって異なっていた。興奮性応答を示すニューロンは V 層 (53.6%) で最も多かったのに対し、抑制性応答を示すニューロンは VI 層 (54.9%) で最も多かった。また、刺激の種類や刺激部位によって興奮性応答と抑制性応答を示す混合応答型ニューロンは V 層 (56.3%) で最も頻繁に見られた。3 応答型の層分布を統計学的に比較すると、全ての組み合わせで有意な差が見られた ($P < 0.05$ 、自由度 = 3; χ^2 検定)。興奮型と抑制型、あるいは興奮・抑制型応答を持つニューロン間の層分布の比較では、興奮型は II-III 層で、抑制型は VI 層で最も頻繁に見られた。抑制型と興奮・抑制型の間の比較でも、興奮・抑制型が II-III 層に多く、抑制型は VI 層に最も多かった。このことから、明らかに興奮性応答を示すニューロンは II-III 層に多く、抑制性応答を示すニューロンは VI 層で最も頻繁に見られた。

5. 機械受容性機能的円柱の直径

前節より、皮質層によって機械受容ニューロンの適刺激、受容野および応答型が異なることがわかったが、深層と浅層で大きく分布が異なるのは興奮性応答と抑制性応答であった。他の感覚野と同じように CTA でもニューロンが円柱状に配列していると仮定すると、円柱は深層と浅層を通して存在するはずであるので、興奮性あ

るいは抑制性応答にかかわらず、連続して同じ適刺激と受容野（受容特性）を示すニューロンが記録できる範囲（すなわち、機能的円柱の直径）を皮質表面に平行な幅として計測した。一つのトラックの中で、1個だけ上下のニューロンと異なった受容特性を示す場合には、その1個についての機能的円柱の径の測定を行うことなく、機能的円柱の径の計測の対象外とした。直径の測定は同じ受容特性をもつニューロンが2個以上連続的に記録された場合だけに行った。

機能的円柱の直径の分布を3つの機械受容ニューロン型ごとにヒストグラムにしたものが図15である。口唇に限局的な受容野をもつニューロンも対照としてプロットしてある。口唇にのみ受容野をもつ型の直径は75-95 μm （平均値 85 μm , $n = 2$ ）、口腔内に限局した受容野をもつ型は40-100 μm （平均値 62.5 μm , $n = 4$ ）、口腔と口唇に受容野をもつ型は25-75 μm （平均値 44.2 μm , $n = 8$ ）と小さい径を示した。口唇、口腔型と口腔口唇型の機械受容ニューロンの間に有意な差はなかった。一方、口腔のみならず全身にわたって受容野をもつ型は25-300 μm （平均値 113.85 μm , $n = 39$ ）と大きな値を示した。則ち、受容野型によって同じ特性のニューロンを記録できる範囲が異なっており、全身型受容野をもつニューロンの円柱の直径は他の受容野型のそれより有意に大きかった。

6. 適刺激を共通にするニューロンの機能的円柱の直径

口唇に限局した受容野、口腔型と口腔口唇型受容野を持つニューロンはそれぞれに2, 4, 8個のトラックで連続的に記録された。口唇型、口腔型と口腔口唇型受容野を持つニューロンの直径は適刺激（23-100 μm の範囲内、平均 = 55.2 μm , $n = 14$ ）の種類にかかわらず、ほとんど同じであった。しかし、全身型ニューロンの場合、

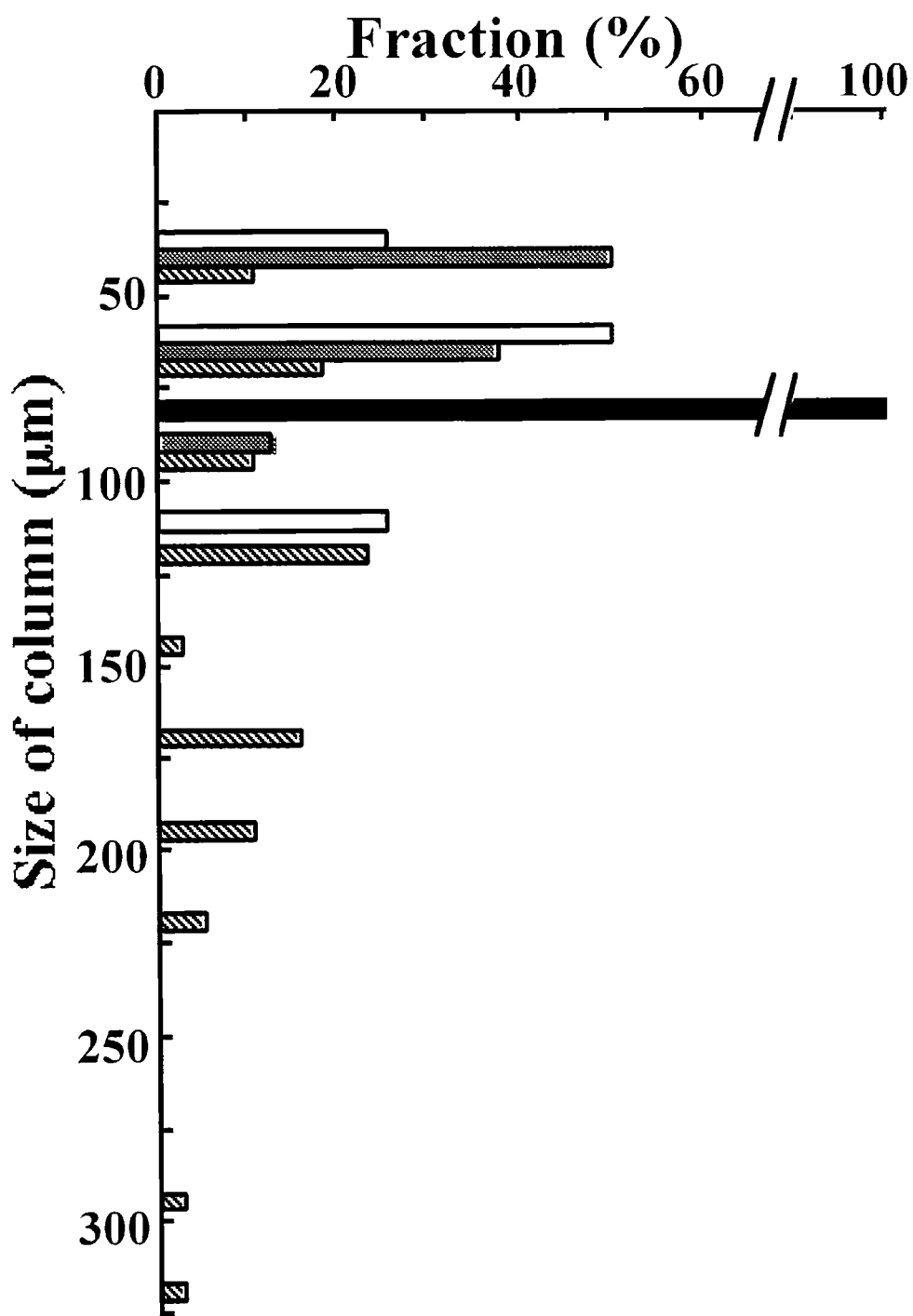


図15 受容野型と機能的円柱のサイズの関係。横軸は各ニューロン群の割合(%)、縦軸は円柱のサイズ(直径、 μm)。黒棒：口唇型受容野、白棒：口腔型受容野型、交叉線棒：口腔口唇型受容野、斜線棒：全身型受容野。口唇、口腔、口唇口腔型の円柱の平均サイズはそれぞれ85、44.2と62.5 μm であるのに対し、全身型の円柱の平均サイズは113.85 μm であった。

適刺激によって同一の受容特性を示すニューロンの記録できる範囲が異なった。すなわち、広作動域受容型は 25-300 μm (平均 = 119.4 μm , $n = 35$) であり、特異的侵害受容型は 25-100 μm (平均 65.6 μm) であった。特異的侵害受容型は連続して記録できた場合が 4 例 (2 個から 8 個) で、一個だけ記録できた場合が 6 例であった。特異的侵害受容型の連続して記録できた範囲は、広作動域受容型と比較して小さい傾向があったが、統計学的に有意ではなかった ($P > 0.05$; Mann-Whitney U-test)。一方、低閾値機械受容型は 2 個あったが、いずれも単独で記録され、記録範囲の計測はできなかった。

7. 味覚ニューロン記録の連続性

調べた 43 のトラック中 15 のトラックで、ある特定の味刺激に対して 5 秒間に 5 個以上のスパイクを発射した (確実に味覚ニューロンと思われるもの) 味覚感受性ニューロン 33 個を記録できた。これらは、1 例 (特異的侵害受容型) を除き、全て全身に受容野をもつ広作動域受容型の機械受容ニューロンであった。2 個以上の味覚ニューロンを連続して記録できた例は 5 例であった。図 16 に味覚ニューロンが連続して記録できたトラック例を示す。図では口腔のいかなる刺激にも応答しない 2 記録点の後で、広作動域で全身型の受容野を持ち、且つ味刺激に応答するニューロンが連続的に記録できている。U4 は繰り返し刺激に対して応答の再現性が不十分で、味応答は疑わしかったが、他の U3 と U5-U7 の 4 個は確実な味応答を示した。用いた 5 つの味刺激に対する応答プロフィールを調べると (図 16A)、U3 と U4、U6 と U7 は最大応答を生じるベスト刺激が共通で、前者ではキニーネ、後者では塩酸がベスト刺激であった。他の 1 つのトラックでも 11 個の広作動域受容ニューロンが

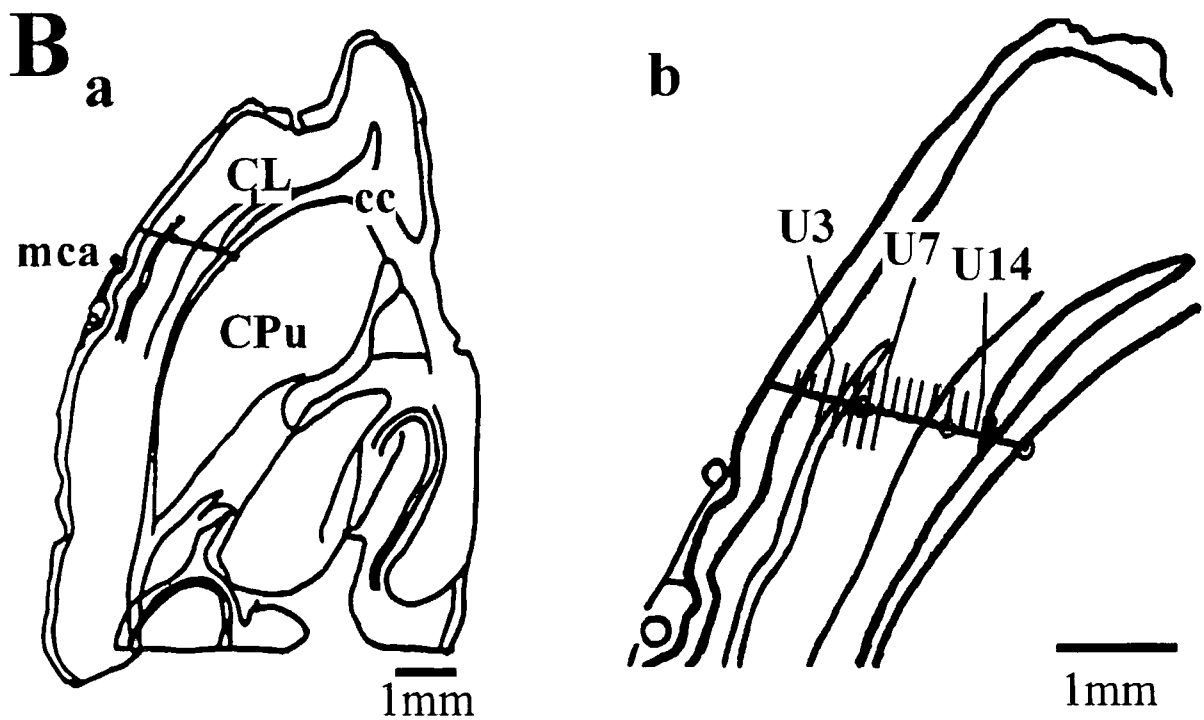
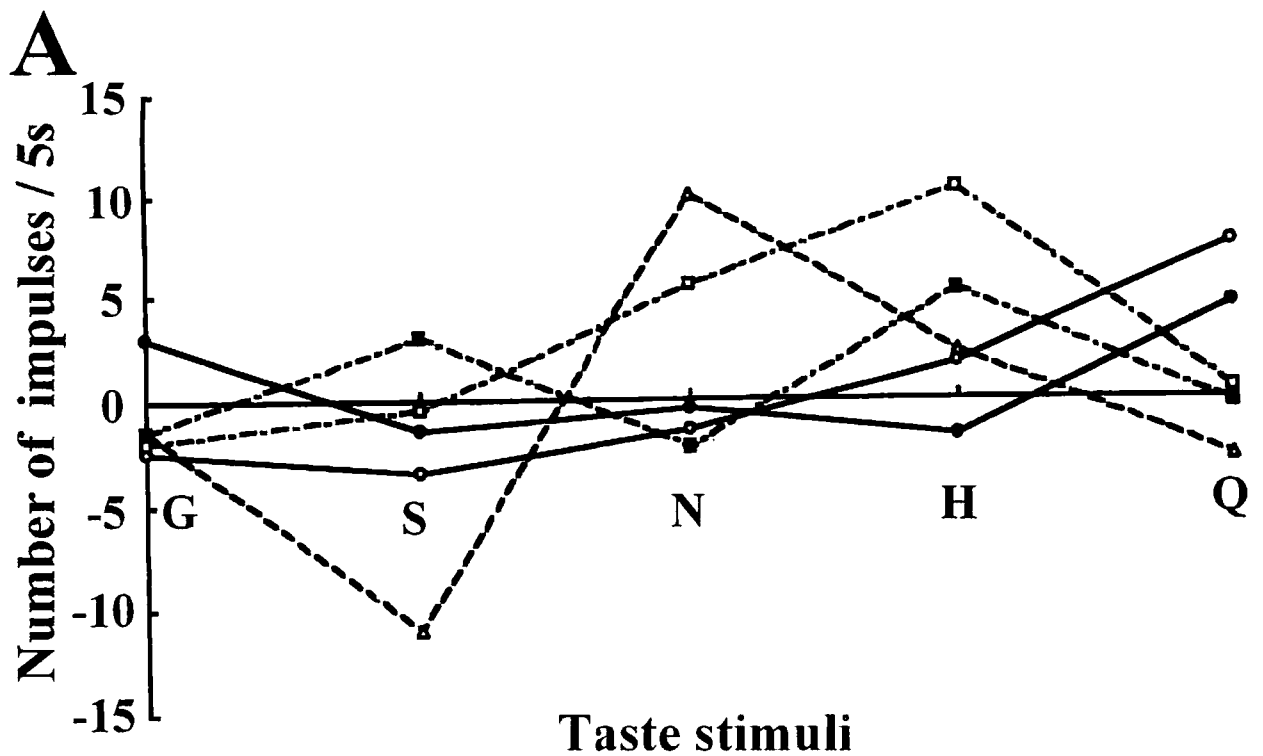


図16 一つのトラックで機械受容味覚感受性ニューロンが連続的に記録された例。
 A: 連続的に記録された5つのニューロンの五基本味刺激に対する応答プロフィール。白丸: U3、黒丸: U4、白三角: U5、白四角: U6、黒四角: U7。BaとBb: 電極トラックに沿った記録部位。電極トラックを横切る長い線で印したU3-U7は機械受容味覚感受性ニューロンの記録部位である。(20010507T1)

連続して味応答の可能性を示した。そのうち、6個だけは確実な味応答を示したが、2個の味覚ニューロンが連続的に記録できたのは2例で、そのうちの一組だけがベスト刺激（グルタミン酸）を共通していた。本研究中、全味覚ニューロンのうち、共通のベスト刺激をもつニューロンを連続して2個記録できた場合は4例であったが、連続して3個以上記録することはなかった。

考 察

I. 実験 I

今回の研究ではラットの大脳皮質味覚野（CTA）の機械受容ニューロンが口腔内の刺激ばかりでなく、身体の外側面の刺激に対しても応答するかどうかを調べた。以前、村山ら（1989）は口腔内と唇の上の両方に受容野をもつ CTA 機械受容ニューロンがあることを明らかにした。口腔と口唇からの体性感覚の信号は食べる時に食物の触感（テクスチャー）の認識に役立ち、味覚情報を修飾すると考えられる。

1. 全身型機械受容野をもつ CTA ニューロン

本研究は口腔内の受容野をもつニューロンが体の外表面にも受容野をもつことを明らかにした。少数の味覚ニューロンも身体外表面に機械性受容野をもっていた。本所見は三叉神経の支配体部位領域あるいは脊髄神経支配体部位領域からの侵害受容性求心性線維がラットの島皮質に投射するという報告（Barnett et al., 1995）と一致する。

大脳皮質内臓野は CTA の尾側の島皮質内に位置している（Allen et al., 1991）。解剖学的には、大脳皮質内臓野の DI 野は内臓と体性感覚を中継する結合腕周囲核から求心性入力を直接受けている（Allen et al. 1991）。また、大脳皮質内臓野の DI 野は視床後核群からの侵害受容性求心性線維の投射も受けており（Shi and Cassell, 1998）、CTA と大脳皮質内臓野両方の腹側の AI 野は視床の髄板内核と正中部の核からの求心性線維を受けていることが示唆されている（Krout and Loewy, 2000）。視床正中部の核群から求心性線維が CTA と大脳皮質内臓野両方の GI, DI と AI 野の I 層に投

射することも示唆されている (Kroust and Loewy, 2000)。一方、生理学的にはラットの結合腕周囲核 (Bester et al., 1995; Menendez et al., 1996) と視床髄板内核あるいは視床正中部核 (Berkley et al., 1995; Dostrovsky and Guilbaud, 1990) に存在する侵害受容ニューロンは体の一部あるいは多数の部分を含む中等度から巨大な受容野を持っている。大脳皮質内臓野は誘発電位の記録によると、全身からの侵害受容求心性線維の投射を受けている (Ito, 1998)。そして単一の CVA ニューロンには尻尾からの侵害受容入力、内臓受容器からの内臓求心性線維と喉頭からの味覚性入力収斂している (Hanamori et al., 1998)。CTA と大脳皮質内臓野の間に豊富な皮質間の連合 (Shi and Cassell, 1998) があるので、CTA への侵害受容入力は、大脳皮質内臓野に起源をもつと示唆されている。

2. 全身状態に関わる体性感覚情報が味覚情報処理を修飾する可能性

CTA の多数の侵害受容性ニューロンが口腔、口唇や全身型など大きい受容野をもつ特異的侵害受容あるいは広作動域タイプであったという今回の所見は、結合腕周囲核と視床からの侵害受容求心性線維をもつ大脳皮質内臓野 (Berkley et al., 1995; Bester et al., 1995; Dostrovsky and Guilbaud., 1990; Menendez et al., 1996; Shi and Cassell, 1998) から CTA が豊富な入力を受けることを示唆している。大脳皮質内臓野は辺縁系脳領域 (たとえば扁桃核) と相互に線維連絡がある、辺縁系では体のいろいろな部分からの侵害受容性入力を統合することで身体状態に関係する情動について符号化することが可能であり、そして大脳のほかの部分に対して信号を提供するかもしれない。これらの情報は CTA における味覚情報処理も修飾する可能性がある。

II. 実験 2

本研究では、大脳島皮質にある味覚野に機能的円柱が存在するかどうかを調べる目的で、口腔内に受容野をもち味覚野に最も沢山存在する機械受容ニューロンが機能的円柱を形成して分布しているかどうかを調べ、且つ同時に（低頻度であるが）記録される味覚ニューロンが機械受容ニューロンの円柱状配列とどのような関係で存在するかについて調べた。本研究では、純粋な味覚ニューロンは記録できなかつたため調べることはできなかった。

このため、皮質表面にできるだけ垂直に記録電極を刺入できるように、電極をやや吻側腹外側から尾側背内側方向に刺入した（図 5 参照）。調べた領域は前に小川ら（1992）が明らかにした CTA の範囲と一致した。50-100 μm 毎に電極を進めマルチニューロンを記録し、ガラス棒による触刺激、無鉤ピンセットによるピンチ刺激および全口腔の味刺激に対する応答を調べた。

実験 1 におけると同じように、適刺激によりニューロンを低閾値機械受容、特異的侵害受容および広作動域受容型に分類したが、実験 1 と異なり本実験では広作動域受容ニューロンが標本の大部分を占めた。少数の例を除いて、機械受容ニューロンはすべて口腔に受容野を持っていた。口角から下顎枝の前縁まで同側の頬壁を切開し、局所的に麻酔したが、切開部附近の組織を除いて上下口唇と頬壁の受容野は同側でも対側と同様の頻度で見出された。口腔に受容野を持つ機械受容ニューロンは、実験 1 と同様に、受容野により口腔だけに受容野をもつ口腔限局型、口腔内と口唇上両方に受容野をもつ口腔口唇型および口腔内と身体の外表面に受容野をもつ全身型の 3 型に分けることができた。また、この他に口唇にのみ限局した受容野をもつニューロンも見出されたが、これも実験 1 と同様であった。一方、味覚応答は

全て機械受容ニューロンにのみ見出され、純粋な味覚ニューロンは記録できなかった。これらは、実験 2 では電極を中大脳動脈附近で外腹側から内背側の擬似水平面で吻外_尾内側方向 (図 5) にすすめており、GI-DI 野などを広く探索する実験 1 の記録方法と異なるので、記録部位に偏りが生じたためと考えられる。

1. 皮質層縦断的な機械受容ニューロンの特性

皮質表面に垂直に電極を刺入することによって、しばしば同じ機械受容特性をもつニューロンを連続して記録できた。しかし、仔細に調べてみると、皮質層により受容野特性の異なるニューロンが存在していた。例えば、低閾値機械受容ニューロンは IV および V 層だけに見出され、特異的侵害受容ニューロンは相対的に II-III 層に多く、広作動域受容ニューロンは V 層に最も高頻度に存在した。この所見は、特異的侵害受容または広作動域受容ニューロンは V および VI 層に多いという第一次体性感覚野における侵害ニューロンの層分布 (Lamour et al., 1983b) と大きく異なっていた。今回、受容特性にかかわらず、大多数のニューロンは V 層で見出されたが、興奮性応答を示すニューロンは II-III 層に多い傾向があり、抑制性応答を示す機械受容ニューロンが VI 層に多い傾向があった。後者の所見は特に、もし CTA のニューロンが機能的円柱配列をしているとすれば、抑制性応答か興奮性応答かで円柱を異にすることは無いことを示唆している。

2. 機械受容ニューロンの機能的円柱配列

1) 同一の機械受容特性を共通にもち連続して記録されるニューロン: 電極トラックに沿って同じ機械受容特性を持つニューロンを複数連続して見出したが、さらに

電極を進めていくと今までとは機械受容特性を異にするニューロンが突然記録された。このことから CTA では特定の機械受容特性を共有するニューロン群が集団を形成しており、他の感覚野 (Mountcastle, 1998) と同じように円柱状に配列している可能性が示唆された。

2) 機械受容性機能的円柱の直径: 同じ受容特性を示すニューロンが連続して記録できる皮質に平行な範囲 (すなわち、機能的円柱の直径) を測定すると、受容野型により直径が異なり、口唇型、口腔型および口唇口腔型では直径が小さく (25-125 μm)、全身型では大きかった。全身型の円柱直径の値 (25-300 μm) は、ラットとネコの第一次体性感覚野で知られている受容部位で定義される円柱の直径の値 (ラット: 100-350 μm , Senft and Woolsey, 1991; Rice, 1995; ネコ: 300-400 μm , Favorov and Kelly, 1994; Favorov and Whitsel, 1988a, b) とほぼ同じで、他の受容野型の直径はこれより小さかった。全身型ニューロンでは、体表面の受容野の位置に多少変化があっても、また興奮性受容野から抑制性受容野に変化しても、同じ円柱に属するものと解釈して円柱の径を測定した。また、多くの全身型ニューロンは広作動域受容型であるが、まれに特異的侵害受容型ニューロンが介在することもあった。しかし、全身型受容野をもつニューロン群の機能的円柱を求める場合には、これら適刺激の異なるニューロンをすべて含んだ範囲を計測した。このため、他の受容野型のニューロン群より径が大きくなったのかもしれない。

3. 受容野の円柱と適刺激の円柱

口腔型ニューロンや口腔口唇型ニューロンでは適刺激の如何にかかわらず円柱のサイズが 25-100 μm と小さかった。また、適刺激や受容野は大きく変化しなかった

が、これらの型のニューロンが幾つも連続して記録されることは少なかった。全身型ニューロンの場合、適刺激によって円柱のサイズが異なっており、広作動域受容ニューロン群では大きく、特異的侵害受容ニューロン群では小さかった。低閾値機械受容ニューロンは連続して記録できなかつたので円柱のサイズは測定できなかつた。共通な全身型の受容野をもつニューロンの円柱の中で、記録電極を進めると、適刺激が変化するのが観察され、電極が異なった円柱組織に入ったことを窺わせた。このことから、二種類の円柱組織（適刺激によるものと受容野によるもの）が存在するという仮説を提出することができるであろう。ただし、この考えは全身型受容野を持つニューロンだけに対して適用できるものである。すなわち、受容野を共通特性とする比較的大きな円柱があり、それは適刺激を共通とするニューロン群の小さな円柱の集団で構成されると推測される（図 17）。

第一次体性感覚野と第一次視覚野では、直径 30-60 μm あるいは 25-50 μm のミニカラムが数個、大きいカラム（マクロカラム）のなかに見出されている（Favorov and Kelly, 1994; Hubel and Wiesel, 1974）。しかし、本研究でみられたさまざまなサイズの円柱が第一次体性感覚野や第一次視覚野で見られるミニカラムあるいはマクロカラムと一致するかどうかは分からない。本研究は CTA の機能的ニューロン集団の二次元の組織構成を明らかにし、ある一つの擬似水平面切片でその構成の幅を測定した。本当の直径を知るためには三次元組織で測定する必要がある、今後の研究がまたれる。

4. 機能的円柱内の層とニューロン特性

大脳皮質の他の感覚野では機能的円柱は異なる機能をもつ幾つかの層で構成され

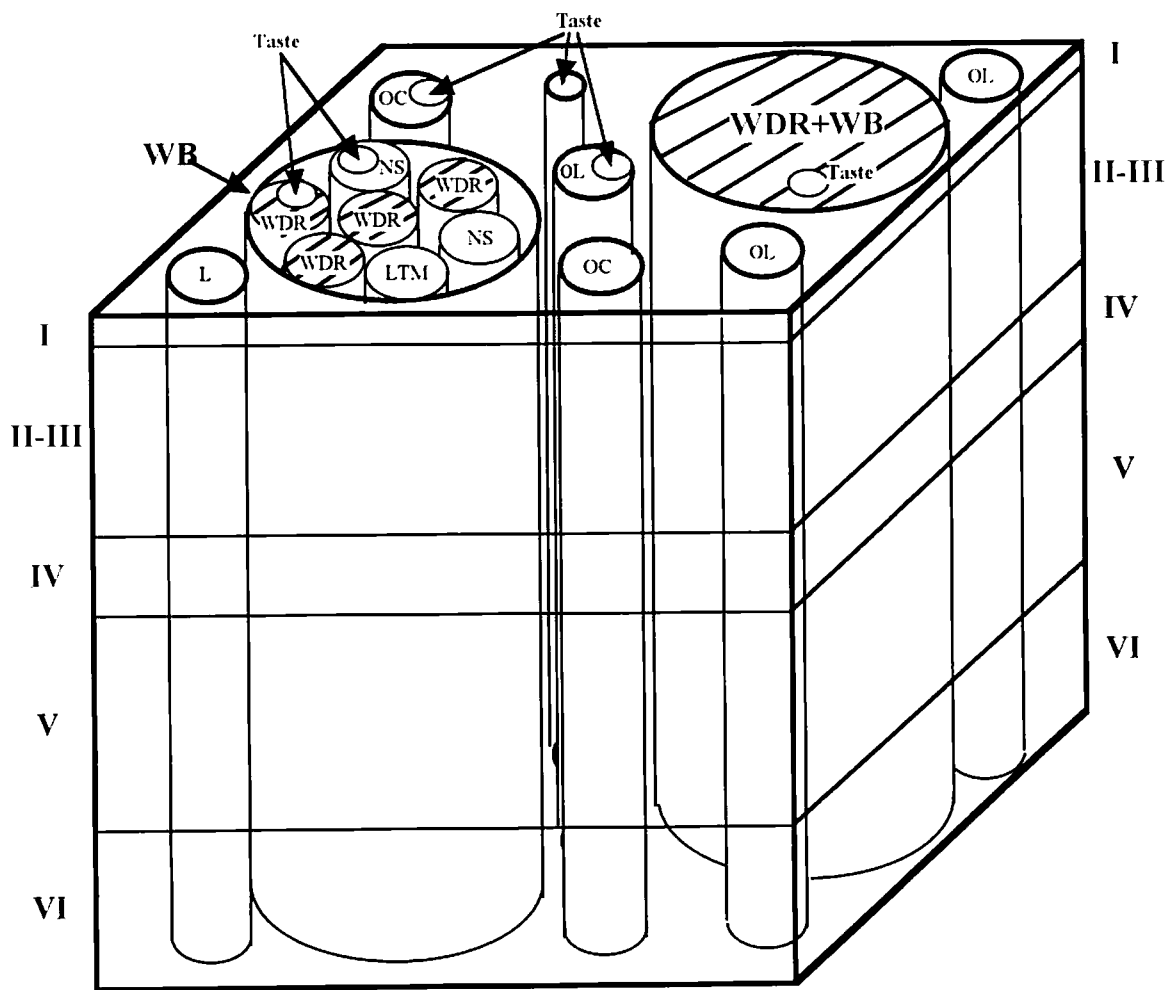


図17 大脳皮質味覚野にあるカラム構造配列の想像図。大脳皮質軟膜にほぼ垂直に6層に亘ってカラムが存在し、受容型により異なる各種のカラムが互いに分布している。WB：全身の受容野を持つ型（全身型）、OC：口腔内の受容野をのみ持つ型（口腔型）、OL：口腔と口唇両方の受容野を持つ型（口腔口唇型）、L：口唇だけの受容野を持つ型。大きいWB型カラムの中には適刺激により分けられた小さい数個のカラムを含む。WDR：広作動域型、NS：特異的侵害受容型、LTM：低閾値機械受容型、Taste：味覚受容型。

ていることが知られている。IV層は視床の求心性線維を受け、VとVI層は出力を出し、II-III層は他の皮質と情報を交換する。円柱は感覚情報を処理する機能単位として働くことが想定されている (Mountcastle, 1998; Douglas and Martin, 1998)。これらの円柱の一般的な概要に加えて、Lamourら (1983b)は侵害受容性ニューロンが第一次体性感覚野では顆粒下層にもっぱら存在すると報告した。本研究では、味覚野にはこのことが当てはまらないことを見出したが、大多数の抑制性応答を示す機械受容ニューロンが味覚野のVとVI層にほぼ限局して存在することを示した (図14C)。VとVI層は、機能的円柱の出力層であって、それぞれ脳幹の中継核と視床中継核や視床網様体核に遠心性線維を送る (Mountcastle, 1998)。遠心性線維はそれぞれの核に興奮あるいは抑制性の情報伝達を行うが、多くの場合脳幹ではシナプス前抑制により情報の選択、視床では視床網様体の抑制性介在ニューロンを介しての視床味覚中継ニューロンの抑制による情報の安定化あるいは雑音の抑圧などを行っていると考えられている (Andersen et al., 1964a,b; Maekawa and Purpura, 1967)。V層とVI層の出力ニューロンに抑制性応答を生じることは、中継核ニューロンに対して興奮性出力ニューロンとは逆に脱促進あるいは脱抑制シナプス伝達を起こすことが考えられる。但し、V層、VI層のニューロン全てが投射ニューロンではないので、抑制性応答を示すニューロンが下位中継核ニューロンに対してどのような作用をするのか、それによって情報処理上如何なるメリットがあるのか、今後調べる必要がある。

5. 味覚ニューロンの円柱状配列の可能性

今回、垂直なトラックで味覚ニューロンを連続して記録することを試み、5例で2

個の味覚ニューロンを連続記録することができた。このうち、連続する2つのニューロンがベスト刺激を共有する場合は3例だけであった。多くの場合、機械受容性あるいは無応答性ニューロンで分断され、単一の味覚ニューロンが孤立して記録された。味覚ニューロンが記録できた皮質層は、II-III層からVI層にわたっており、特定の層（たとえばV層）にのみ限局していることはなかった。従って、味覚ニューロンもまた、円柱状配列をしている可能性がある。もし、味覚円柱が存在するとすれば、2個が連続的に記録できる例しかないので、恐らく50 μm 位の直径の円柱が考えられる。以前、中村と小川（1997）は、シングル電極とダブル電極を使って、互いに高い相関を示す味覚ニューロン対を複数記録し、味覚円柱の存在の可能性を提唱した。その際、3個以上の味覚ニューロンを同時に記録できなかったので、円柱の直径を50 μm と推定した。本研究の見解は、中村と小川の仮説と一致する。

今回記録できた味覚ニューロンは全て全身型受容野の機械受容性を示した。従って、これは機械受容ニューロンの円柱内に味覚ニューロンのミニカラムが存在することを意味するのかもしれない（図17）。機械感受性の無い味覚ニューロンもラットCTAに存在するが（Ogawa et al., 1992；および実験1）、これらがどのような円柱構造を成しているかについては、今回何の所見も得ることができなかった。

機械受容ニューロンの性質を調べることを主体としたため、味覚の受容野を明らかにする時間的余裕がなかった。したがって、ベスト刺激のみが円柱内の味覚ニューロンの共通特性なのか、受容野もまた同一円柱内味覚ニューロンの共通の性質であるかどうかは不明である。今後更に連続して味覚ニューロンを記録し、味覚円柱の特徴を明らかにする必要がある。

6. CTA のカラム構造

実験 2 の所見に基づいて受容野型・適刺激型のカラムをまとめて、図 17 に模式図として示した。受容野型で最も大きい全身型のカラムの中に、適刺激により特異的侵害受容、広作動域受容、味覚の少なくとも 3 種のカラムを配置した。低閾値機械受容のカラムは存在が確認できなかったが入れてある。一方、全身型カラムの外には小さい受容野型カラム、これは適刺激をも共有しているが、これらが散在していると仮定した。味覚のカラムも配置したが、受容野や適刺激でどのように分けることができるのかは不明である。今後、味覚ニューロンのカラムを明らかにする必要がある。

結 論

I. 実験 1

1. 各層ニューロンの受容特性を調べると、特異的侵害性受容ニューロンが全層に存在し、第一次体性感覚野では V,VI 層に限局するという Lamour らの所見と異なっていた。また、VI 層に抑制性応答を示すニューロンが多かった。
2. ラット味覚野に存在する機械受容ニューロンは適刺激により低閾値機械受容、特異的侵害受容、広作動域受容の 3 群に分けられ、また口腔内に受容野の一部をもつニューロンでは受容野の部位により、口腔限局型、口腔口唇型、全身型の 3 型に分類できた。口唇や頬など口腔外にのみ受容野を持つニューロンも少数見られた。
3. 大脳皮質味覚野 (CTA) の入力源としては (1) 結合腕周囲核から求心性繊維によって大脳皮質内臓野に到達し、大脳皮質内臓野から連合繊維によって味覚野の III 層と V 層に入力。または (2) 視床正中核群から CTA の第 I 層に入力していることが考えられる。
4. 全身型受容野をもつ機械受容ニューロンにより全身の身体状況を反映する情報が、大脳皮質内臓野に入力している。大脳皮質内臓野は情動 (emotion) に関わる扁桃体など脳の辺縁系と強く相互結合している。身体の様子は情動に影響を与えると同時に味覚情報処理を修飾しているだろう。また情動の変化が大脳皮質内臓野を介して間接的に CTA での味覚情報処理に影響を与える可能性もある。

II. 実験 2

1. ラット CTA に垂直に電極を刺入することにより、同じ受容野特性をもつ機械受容ニューロンが連続して記録できた。
2. 機械受容ニューロンの存在する機能的円柱の径は受容野型によって異なり、全身型受容野をもつものが最も大きく、他の受容野型（口腔内限局型や口腔口唇型など）は何れも小さかった。また、適刺激を共有するニューロンは全身型のニューロンの円柱の中で適刺激毎に存在していた。
3. 抑制受容野をもつニューロンは顆粒下層、特に VI 層に多かった。抑制性受容野を共通とする機能的円柱は存在しないことが示唆された。
4. 味覚ニューロンは機械受容性を示すものと示さないものがあるが、実験 2 では前者のみが記録でき、全身型受容野で広作動閾型機械受容性を示した。ベスト刺激を共通とするニューロンが連続して 2 個を記録できたが、3 個続くことはなかった。これらは、全身型ニューロンの円柱の中でさらに小さな集団を作り、同じベスト刺激を共有することが示唆された。従って、味覚ニューロンの機能的円柱は極めて小さい径をもって、機械受容ニューロンの円柱内に存在している可能性がある。

参考文献

- Abeles M, Goldstein MH (1970) Functional architecture in cat primary auditory cortex: columnar organization and organization according to depth. *J Neurophysiol* 33: 172-187
- 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
- Andersen P, Eccles JC, Sears TA (1964a) The ventrobasal complex of the thalamus: types of cells, their responses and their functional organization. *J Physiol (Lond)* 174: 370-399
- Andersen P, Eccles JC, Sears TA, Yokota T (1964b) Depolarization of presynaptic fibres in the cuneate nucleus. *J Neurophysiol* 27: 92-106
- Armstrong-James M (1975) The functional status and columnar organization of single cells responding to cutaneous stimulation in neonatal rat somatosensory cortex SI. *J Physiol (Lond)* 246: 501-538
- Asanuma H (1975) Recent developments in the study of the columnar organization of neurons within the motor cortex. *Physiol Rev* 55: 143-156

- Barnett EM, Evans GD, Sun N, Perlman S, Cassell MD (1995) Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 15: 2972-2984
- Beckstead RM, Morse JR, Norgren R (1980) The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J Comp Neurol* 190: 259-282
- Berkley KJ, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G (1995) Responses of neurons in the caudal intralaminar thalamic complex of the rat to stimulation of the uterus, vagina, cervix, colon and skin. *Brain Res* 695: 92-95
- Bester J, Menendez L, Besson JM, Bernard JF (1995) Spino (trigemino) parabrachiohypothalamic pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain process. *J Neurophysiol* 73: 568-585
- Bishop PO, Burke W, Davis R (1962) The identification of single units in central visual pathway. *J Physiol (Lond)* 162: 409-431
- Bishop PO, Burke W, Davis R (1962) The interpretation of the extracellular response of single lateral geniculate cells. *J Physiol (Lond)* 162: 451-472
- Blasdel GG (1992a) Differential imaging of ocular dominance and orientation selectivities in

monkey striate cortex. *J Neurosci* 12: 3115-3138

Blasdel GG (1992b) Orientation selectivity, preference, and continuity in monkey striate cortex. *J Neurosci* 12: 3139-3161

Brumberg JC, Pinto JD, Simons DJ (1999) Cortical columnar processing in the rat Whister-to-Barrel system. *J Neurophysiol* 82: 1808-1817

Bugbee NN, Goldman-Rakic PS (1983) Columnar organization of corticocortical projection in squirrel and rhesus monkeys: similarity of column width in species differing in cortical volume. *J Comp Neurol* 220: 355-364

Butcher KS, Cechetto DF (1995) Autonomic responses of the insular cortex in hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 268 (Regulatory Integrative Comp Physiol 37): 214-222

Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E, Casanova MF (2000) Quantitative analysis of cell columns in the cerebral cortex. *J Neurosci Methods* 97: 7-17

Buxhoeveden DP, Lefkowitz W, Loats P, Armstrong E (1996) The linear organization of cell columns in human and nonhuman anthropoid Tpt cortex. *Anat Embryol* 194: 23-26

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

Cechetti DF, Saper CB (1990) Role of the cerebral cortex in autonomic functions. In:
Central Regulation of Autonomic Functions, edited by AD Loewy and KM Spyer.
Oxford Univ, New York, p 208-223

Chapin JK, Lin CS, Woodward DJ (1980) Laminar differences in the size and shape of
receptive fields in rat somatosensory (SI) cortex. 10th Annual Meeting, Cincinnati.
Neuroscience Abstr 6: 62

Cusick CG, Kaas JH (1988) Surface view patterns of intrinsic and extrinsic cortical
connections of area 17 in a prosimian primates. Brain Res 458: 383-388

Davies PW, AL Berman, VB Mountcastle (1955) Functional analysis of first somatic area of
cat's cerebral cortex in terms of activity of single neurons. Am J Physiol 183: 646

Dostrovsky JO, Guilbaud G (1990) Nociceptive responses in medial thalamus of the normal
and arthritic rat. Pain 40: 93-104.

Douglas R, Martin K (1998) Neocortex. In: GM Shepherd (ed) The Synaptic Organization
Of The Brain (4rd edn). Oxford University Press, New York, pp 459-509

Eccles JG (1984) The cerebral neocortex, A theory of its operation. In : EG Jones and A

Peters (eds) Cerebral Cortex. New York: Plenum Press, vol 2, pp 1-36

Favorov OV, Diamond ME, Whitsel BL (1987) Evidence for a mosaic representation of the body surface in area 3b of the somatic cortex of cat. Proc Natl Acad Sci USA 84: 6606-6610

Favorov OV, Whitsel BL (1988a) Spatial organization of the peripheral input to area 1 cell columns: I. The detection of 'segregates'. Brain Res Rev 13: 25-42

Favorov OV, Whitsel BL (1988b) Spatial organization of the peripheral input to area 1 cell columns: II. The forelimb representation achieved by mosaic of segregates. Brain Res Rev 13: 43-56

Favorov OV, Diamond ME (1990) Demonstration of discrete place-defined columns – segregates - in the cat SI. J Comp Neurol 298: 97-112

Favorov OV, Kelly DG (1994) Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates: I. Development of afferent connections. Cereb Cortex 4: 408-427

Favorov OV, Kelly G (1994a) Minicolumnar organization within somatosensory cortical malformations. Progr Brain Res 73: 15-37

Favorov OV, Kelly G (1994b) Minicolumnar organization within somatosensory cortical

segregates: II. Emergent functional properties. *Cereb Cortex* 13: 25-42

Finger TE (1987) Gustatory nuclei and pathways in the central nervous system. In: Finger TE and Silver WL (eds) *Neurobiology of Taste and Smell*. John Wiley & Sons, Inc. pp 331-353

Forster C, Handwerker HO (1990) Automatic classification and analysis of microneurographic spike data using a PC/AT. *J Neurosci Methods* 31: 109-118

Gilbert CD, Kelly JP (1975) The projection of cells in different layers of the cat's visual cortex. *J Comp Neurol* 163: 81-106

Gilbert CD, Wiesel TN (1989) Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connection in cat visual cortex. *J Neurosci* 9: 2432-2442

Glezer II, Jacobs MS, Mogane PJ (1988) Implication of the "initial brain" concept for brain evolution in cetacean. *Behav Brain Sci.* 11: 75-116

Hamilton PB, Norgren R (1984) Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol* 222: 560-577

Hanamori T, Miller IJ, JR, Smith DV (1988) Gustatory responsiveness of fibers in the hamster glossopharyngeal nerve. *J Neurophysiol* 60: 478-498

Hanamori T, Ishiko N (1993) Cardiovascular responses to gustatory and mechanical stimulation of the nasopharynx in rats. *Brain Res* 619: 214-222

Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H (1996) Fiber types of the lingual branch of the trigeminal nerve, chorda tympani, the lingual-tonsillar and pharyngeal branches of the glossopharyngeal nerve, and superior laryngeal nerve and their relation to the cardiovascular responses in rats. *Neurosci Lett* 219: 49-52

Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H (1997a) Convergence of oropharyngolaryngeal, baroreceptor, and chemoreceptor afferents onto insular cortex neurons in rats. *Chem Senses* 22: 399-406

Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H (1997b) Convergence of afferent inputs from the chorda tympani, the lingual-tonsillar and pharyngeal branches of the glossopharyngeal nerve, and superior laryngeal nerve on the neurons in the insular cortex in rats. *Brain Res* 763: 267-270

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

Hubel DH, Wiesel TN (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional

architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol (Lond)* 160: 632-642

Hubel DH, Wiesel TN (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol (Lond)* 195: 215-243

Hubel DH, Wiesel TN (1972) Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibres in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 158: 267-94

Hubel DH, Wiesel TN (1974) Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 158: 267-294

Hubel DH, Wiesel TN (1977) Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc Roy Soc Lond B* 198:1-59

Hubel DH, Wiesel TN (1998) Early exploration of the visual cortex. *Neuron* 20: 401-412

Imig TJ, Adrian HO (1977) Binaural columns in the primary field (A1) of cat auditory cortex. *Brain Res* 138: 241-257

Ito S (1994) Electrophysiological evidence for projections of myelinated and nonmyelinated primary vagal afferents to the rat insular cortex. *Neurosci Lett* 179: 29-32

Ito S (1998) Possible representation of somatic pain in the rat insular visceral sensory

cortex: a field potential study. *Neurosci Lett* 241: 171-174

Ito S (2002) Visceral region in the rat primary somatosensory cortex identified by vagal evoked potential. *J Comp Neurol* 444: 10-24

Jones EG, Powell TPS (1973) Anatomical organization of the somatosensory cortex. In: Iggo A (ed) *Handbook of Sensory Physiology II*. Springer-Verlag, Berlin. pp 579-620

Jones EG (1981) Anatomy of the cerebral cortex: columnar input-output organization. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds) *The Organization of the Cerebral Cortex*. Cambridge, MA: MIT Press, pp 199-235

Jones EG, Friedman DP (1982) Thalamic basis of place- and modality-specific columns in monkey and somatosensory cortex: a correlative anatomical and physiological study. *J Neurophysiol* 48: 545-568

Kaas J (1987) The organization of the neocortex in mammal: implications for theories of brain function. *Ann Rev Psychol* 38: 129-151

Kaas JH (1991) The parcellations of somatosensory cortex: Modules, columns, and somatotopic segregates. In: O Franzen and J Westman (eds) *Information processing in the Somatosensory Cortex*. London: Macmillan, pp 211-218

- Kaas JH, Collins CE (2001): The organization of sensory cortex. *Current opinion in neurobiology* 11: 498-504
- Katz LC, Gilbert CD, Wiesel TN (1989) Local circuits and ocular dominance columns in monkey striate cortex. *J Neurosci* 9: 1389-1399
- Kosar E, Norgren R, Grill HJ (1985) Delimitation of rat gustatory cortex. *Chem Senses* 10: 436
- Kosar E, Grill HJ, Norgren R (1986) Gustatory cortex in the rat. I. Physiological properties and cytoarchitecture. *Brain Res* 379: 329-341
- Krout EK, Loewy AD (2000) Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 428: 475-494
- Lamour Y, Willer JC, Guilbaud G (1983a) Rat somatosensory (Sml) cortex: I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation. *Exp Brain Res* 49: 35-45
- Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC (1983b) Rat somatosensory (sml) cortex: II. Laminar and columnar organization of noxious and non-noxious inputs. *Exp Brain Res* 49: 46-54

- Lorente de No R (1933) Studies on the structure of the cerebral cortex. *J Psychol Neurol* 45: 382-438
- Lorente De No R (1938) Cerebral cortex. architecture, intracortical connections, motor programs. In: JF Fulton (ed) *Physiology of the Nervous System*. New York: Oxford University Press. pp 274-301
- Maekawa K, Purpura DP (1967) Properties of spontaneous and evoked synaptic activities of thalamic ventrobasal neurons. *J Neurophysiol* 30: 360-381
- Menendez L, Bester H, Besson JM, Bernard JF (1996) Parabrachial area: electrophysiological evidence for an involvement in cold nociception. *J Neurophysiol* 75: 2099-2116
- Mountcastle VB, Berman AL, Davies PW (1955) Topographic organization and modality representation in first somatic area of cat's cerebral cortex by method of single unit analysis. *AM J Physiol* 183: 646
- Mountcastle VB (1957) Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20: 408-434
- Mountcastle VB (1978) An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In: Edelman GM, Mountcastle VB (eds) *The Mindful Brain:*

Cortical Organization and the Group-Selective Theory of Higher Brain Function.

Cambridge, MA: MIT Press, pp 7-51.

Mountcastle VB (1982) An organization principle for cerebral function : the unit module and the distributed system. In : GM Edelman and VB Mountcastle (eds) *The Mindful Brain*. Cambridge: MIT Press, pp 7-50

Mountcastle VB (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120: 701-722

Mountcastle VB (1998) *Perceptual Neuroscience: The Cerebral Cortex*. Harvard University Press, Cambridge, pp 145-203

Murayama N, Ogawa H, Miki K (1989) Oral representation in the insular cortex of rats. Abstracts of IUPS, Helsinki, p 204

Nakamura T, Ogawa H (1997) Neural Interaction Between Cortical Taste Neurons in rats: A Cross-correlation Analysis. *Chem Senses* 22:517-528

Nakashima M, Uemura M, Yasui K, Ozaki HS, Tabata S, Taen A (2000) An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projection from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. *Neurosci Res* 36: 297-309

Neafsey EJ, Bold EL, Haas G, Hurley-Gius KM, Quirk G, Sievert CF, Terreberry RR
(1986) The organization of the rat motor cortex: A microstimulation mapping study.
Brain Res. Rev 11: 77

Nomura T, Ogawa H (1985) The taste and mechanical response properties of neurons in the
parvicellular part of the thalamic posteromedial ventral nucleus of the rat. Neurosci
Res 3: 91-105.

Obermayer K, Blasdel GG (1993) Geometry of orientation and dominance columns in
monkey striate cortex. J Neurosci 13: 4114-4129

Ogawa H, Hayama T, Ito S (1984) Location and taste responsiveness of parabrachio-
thalamic relay neurons in rats. Exp Neurol 83: 507-517

Ogawa H, Ito S, Murayama N, Hasegawa K (1990) Taste area in granular and dysgranular
insular cortices in the rat identified by stimulation of the entire oral cavity. Neurosci
Res 9: 196-201

Ogawa H, Hasegawa K, Murayama N (1992) Difference in taste quality coding between two
cortical taste areas, granular and dysgranular insular areas, in rats. Exp Brain Res 91:
415-424

小川 尚、王曉東 (2000) ラット大脳皮質島野における機能的円柱：口腔機械刺激

情報処理. 味と匂誌 7: 599-600

Ogawa H, Wang S (2000) Representation of the oral cavity in the insular cortex in rats.

Jpn J Physiol 50 (Suppl): 489

Ogawa H, Wang X (2002) Neurons in cortical taste area receive nociceptive afferents from

the whole body as well as the oral cavity in the rats. Neurosci Lett 322: 87-90

Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF (1991) Insular cortex stimulation

produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death. Brain Res 550: 115-

121

Paxinos G, Watson C (1982) The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press,

Sydney

Powell TPS, Mountcastle VB (1959) Some aspects of 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

Reale RA, Kettner RE (1986) Topography of binaural organization in primary auditory

cortex of the cat: effects of changing interaural intensity. J Neurophysiol 56: 663-682

Rice FL (1995) Comparative aspects of barrel structure and development. In: Jones

- EG and Diamond IT (eds) Cerebral Cortex, vol 11: The Barrel Cortex of Rodents.
Plenum Press, New York, pp 1-62
- Rockel AJ, Horns RW, Powell TPS (1980) The basic uniformity in structure of the
neocortex. Brain 103: 221-244
- Rosa MGP, Cattass R, Firani JrM (1988) Complete patterns of ocular dominance strips in
VI of a New World monkey, Cebus paella. Exp Brain Res 72: 645-648
- Ruggiero DA, Mraovitch S, Granata AR, Anwar M, Reis DJ (1987) A role of insular cortex
in cardiovascular function. J Comp Neurol 257: 189-207
- Saper CB (1982) Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of
the rat. J Comp Neurol 200: 163-173
- Sawaguchi T, Kubota K (1986) A hypothesis on primate neocortex evolution : column-
multiplication hypothesis. Int J Neurosci 30: 58-64
- 澤口俊之・久保田競 (1986) 霊長類の脳新皮質進化に関するコラム重複仮説 [霊長
類研究] 2: 118-126
- 澤口俊之 (1989) コラム重複仮説、知性の脳構造と進化 (精神の生物学序説) : 82-85

Senft SL and Woolsey TA (1991) Mouse Barrel cortex viewed as dirichlet domains.

Cerebral Cortex 1: 348-363

Shen JX, Chen QC, Jen PHS (1997) Binaural and frequency representation in the primary auditory cortex of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. J Comp A 181: 591-597

Shen JX, Xu ZM, Yao YD (1999) Evidence for columnar organization in the auditory cortex of the mouse. Hearing Research 137: 174-177

Shi CJ, Cassell MD (1998) Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. J Comp Neurol 399: 440-468

Shipley TM, Geinisman Y (1984) Anatomical evidence for convergence of olfactory, gustatory, and visceral afferent pathways in mouse cerebral cortex. Brain Res. Bull 12: 221-226

Simons DJ (1978) Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex. J Neurophysiol 41: 798-820

Stephan H, Frahm H, Baron G (1981) New and revised data on volumes of brain structure in insectivores and primates. Folia primatol 35: 1-29

Stiebler I, Neulist R, Fichtel I, Ehret G (1997) The auditory cortex of the house mouse: Left-

right differences, tonotopic organization and quantitative analysis of frequency representation. *J Comp Physiol A* 181: 559-571

Suga N, Jen PHS (1976) Disproportionate tonotopic representation for processing CF-FM sonar signals in the mustache bat auditory cortex. *Science* 194: 542-544.

Suga N, Manabe T (1982) Neural basis of amplitude-spectrum representation in the auditory cortex of the mustached bat. *J Neurophysiol* 47: 225-255

Szentagothai J (1975) The 'module-concept' in cerebral cortex architecture. *Brain Res* 95 : 475-496

Trusson M, Gregory KE (1997) Low-threshold mechanoreceptive afferents in the human lingual nerve. *J neurophysiol* 77: 737-748

Wang X, Ogawa H (2002) A further study on columnar organization of mechanoreceptive neurons in the cortical taste areas in rats. *Chem Senses* 27: 190

Welker C (1971) Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of Sml cerebral neocortex in albino rat. *Brain Res* 26: 259-275

Welker C, Woolsey TA (1974) Structure of layer IV in the somato sensory neocortex of the rat: Description and comparison with the mouse. *J Comp Neurol* 158: 437-454

Welker C (1976) Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat. *J Comp Neurol* 166: 173-190

Woolsey CN (1958) Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In: Harlow H, Woolsey CN (eds) *Biological and biochemical bases of behavior*. University of Wisconsin Press, Madison, pp 63-81

Woolsey TA, Van der Loos H (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of the mouse cerebral cortex: the description of a cortical field composed of discrete Cytoarchitectonic units. *Brain Res* 17: 205-242

Yamamoto T, Matsuo R, Kawamura Y (1980) Localization of cortical gustatory area in rats and its role in taste discrimination. *J Neurophysiol* 44: 440-455

Yamamoto T, Yuyama N, Kato T, Kawamura Y (1984) Gustatory responses of cortical neurons in rats. I. Response characteristics. *J Neurophysiol* 51: 616-635

Yamamoto T, Yuyama N, Kato T, Kawamura Y (1985) Gustatory responses of cortical neurons in rats. II. information processing of taste quality. *J Neurophysiol* 53: 1356-1369

Yamamoto T, Matsuo R, Kiyomitsu Y, Kitamura R (1989) Taste responses of cortical

neurons in freely ingesting rats. *J Neurophysiol* 61: 1244-1258

Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF (1991) Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 303: 355-374

Zhang ZH, Oppenheimer SM (2000) Baroreceptive and somatosensory convergent thalamic neurons project to the posterior insular cortex in the rat. *Brain Research* 861: 241-256