

Title	口腔内感覚の脳内認知機構の解明とその臨床医学的展開 ：（１）研究成果報告 プロジェクト6
Journal	歯科学報, 109(1): 32-34
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/1913">http://hdl.handle.net/10130/1913</a>
Right	

## (1)研究成果報告

### プロジェクト6： 口腔内感覚の脳内認知機構の解明とその臨床医 学的展開

#### ヒト大脳皮質体性感覚機能の特殊性

一戸達也<sup>1)</sup>, 加藤元一郎<sup>2)</sup>, 加藤 隆<sup>2)</sup>  
金子 譲<sup>1)</sup>, 久保浩太郎<sup>1)</sup>, 澁川義幸<sup>3)\*</sup>  
新谷益朗, 田村洋平<sup>1)</sup>, 富岡俊也<sup>4)</sup>  
西澤秀哉<sup>1)</sup>, 松浦信幸<sup>1)</sup>  
(五十音順：責任著者：澁川義幸)

東京歯科大学・口腔科学研究センター・脳科学研究  
施設

<sup>1)</sup>東京歯科大学歯科麻酔学講座

<sup>2)</sup>慶応義塾大学・医学部・精神神経科学講座

<sup>3)</sup>東京歯科大学生理学講座

<sup>4)</sup>東京大学医学部附属病院麻酔科

緒言：ヒト大脳皮質一次体性感覚野のマッピングは、ペンフィールドらによって初めて報告され(Penfield and Boldrey 1937)，“体性感覚の小人(ホムンクルス)”と名付けられた。彼らの報告から、口腔領域の皮質再現領域は、四肢および体幹と比較して体性感覚野の中で大きな割合を占めることが明らかになっている(Penfield and Boldrey 1937; Penfield and Rasmussen 1950)。以来、多くの研究者が様々な非侵襲的ニューロイメージングツールを使用し、より詳細な体性感覚野のマッピングを報告している。口腔・顔面領域の体性感覚刺激に対する大脳皮質への入力是非常に早く、最も早い皮質活動を反映した応答(初期応答)の潜時は約15msと報告されている(Shöhr and Petruich. 1979; Hashimoto et al., 1988; Baumgartner et al., 1992; McCarthy et al., 1993)。そのため、応答の記録と活動源の推定には、高時間解像度と高空間解像度を有する magnetencephalography (MEG) が有用であり、多くの研究者が MEG を使用し一次体性感覚野における口腔粘膜再現領域のマッピング研究を報告している。MEG 研究では、皮質における初期応答成分の電流源は前向き電流源で同定される(Nagamatsu et al.,

2000; Bessho et al., 2007)。しかしながら多くの研究では初期応答の記録が困難であり、また、後ろ向き電流源を有する二次応答成分を解析し、大脳皮質活動源を推定している。これまで口腔粘膜刺激による初期応答の前向き電流源を同定し、皮質再現領域を推定した報告は口唇(Nagamatsu et al., 2000)、口蓋(Bessho et al., 2007)、歯髄(Kubo et al., 2008)のみである。さらには、MEG を用いて口腔粘膜の個々における皮質再現領域は推定されているが、口腔粘膜全体における体性感覚野皮質再現領域の機能的配列は明らかにされていない。

また口腔・顔面領域の体性感覚刺激は両側性の皮質活動を誘発すると報告されている(Nevalainen et al., 2006)。ペンフィールドらは片側の大脳皮質を直接刺激することで、両側性の感覚が誘発されたことを報告している(Penfield and Boldrey 1937)。そしてそれは三叉神経領域のみに認められる特徴であった。また臨床的にも、片側の三叉神経領域の大脳皮質体性感覚野を損傷しても、重大な障害が残りにくいことが報告されており(Penfield and Rasmussen, 1950; Lehman et al., 1994)、これらのことから三叉神経領域の感覚は両側性に大脳皮質体性感覚野へ投射されることが推測されている。しかしながら、刺激同側半球への上行性伝導路・投射様式は未だ解明されていない。本研究は、詳細な口腔粘膜全体における体性感覚野皮質再現領域の機能的配列、および口腔・顔面領域体性感覚情報の一次体性感覚野への両側性投射様式明らかにすることを目的とした。

#### 方法と対象：

・被験者および記録手技

実験に先立ち、全被験者には実験の内容について詳細な説明を行い同意を得た。また、本実験はヘルシンキ条約に基づく本学倫理委員会の審査を受け許可を受けている。

被験者は右利き健康成人男性10名とした。平均年齢は28歳であった。刺激部位は右側の頬粘膜上方・下方部、舌粘膜前方・後方部、上唇・下唇粘膜および示指掌面とした。触圧覚刺激は、今回我々が新たに開発したピエゾ駆動触覚刺激装置を用いて刺激を行った。触圧覚刺激はピンピッチ2.4mmの8本の

触知ピンをストローク0.7mm, 押圧力19.0gfで駆動し, 駆動時間は10msとした。解析時間は刺激前-100msから刺激後400msまでの500msとした。また電気刺激を右手正中神経に与え, コントロールとした。400回の刺激を加算平均し得られたSEFs波形から一次応答ピーク潜時(1M)における電流源(Equivalent current dipoles: ECD)局在を3Dで推定し, ECD局在の位置を比較した。

#### ・MEG記録

306チャンネルのSQUID(超伝導量子干渉素子)全頭型脳磁計(Neuromag社, Vectorview)を用いて, 頭蓋上の102点から全磁場およびこの磁場の2方向の直交する方向(頭部の径度及び緯度方向)の1次微分成分を記録した。記録に先立ち, 頭蓋上の解剖学的指標となる部位3点(鼻根点および左右耳珠前点)と, 左右の外耳道後方の乳様突起および前額外側部にそれぞれ貼付した4個の頭位置検出装置(Head position indicator, HPI)のコイルの位置を3次元デジタルライザー(座標計測装置)で決定した。また, HPIコイルへの通流によって作られる磁場を検出し, 上記の3点の解剖学的部位を基準とした座標軸に対するHPIコイルの位置を記録し, 頭部に対するSQUIDセンサーの位置及び方向を決定した。MEGは, 1000Hzでデジタル化して, 提示した刺激を基準にしてon-lineで加算平均した。

磁場のisocontour map(20 fT step)は, 加算平均によって得られた磁場分布に基づいて, ノルム最小化法(minimum-norm estimate)により, 全頭部に出現した磁場のピークの時点について描き, 電流源の位置・強度・方向を, 時間変動性複数双極子解析法(time-varying multidipole analysis)で検索した。ついで, この双極子の位置を, HPIコイルと解剖学的指標との3次元的位置関係から, 同一被験者のMRI画像上で決定した。

結果: 口腔粘膜触覚刺激による1Mは約15msで両側性に同定された。1M潜時は, 両側半球間において有意差は認められなかった。1MのECDは一次体性感覚野に両側性に前向き電流源で局在した。1Mの電流源強度は刺激対側半球が刺激同側半球より大きい傾向であったが, 有意差は認められなかった。示指触圧覚刺激による1Mは30msであり, そのECDは正中神経のECDと近接した位置

に存在した。触圧覚刺激によるECD局在は, 上方より示指, 口唇粘膜, 舌粘膜, 頬粘膜の順に中心溝後壁に推定された。口腔粘膜のECD局在は, 示指触覚刺激時のECD局在と比較して有意に前下外方に位置した。口唇粘膜のECD局在は頬粘膜, 舌粘膜と比較し有意に上方に位置していたが, 頬粘膜, 舌粘膜のECD局在の位置関係に有意差は認められなかった。また, 同一器官(頬粘膜上方・下方, 舌粘膜前方・後方, 上下口唇粘膜)のECD局在においても, それぞれ位置関係に有意差は認められなかった。しかしながら, 口腔粘膜再現領域は一次体性感覚野において30%もの範囲を占めることが明らかになった。

考察: ヒト三叉神経領域刺激によるSEFの記録は1)解剖学的部位がSQUIDセンサーに近接することにより, 刺激ノイズが混入しやすいこと2)口腔粘膜は常に湿潤環境下にあり, 電気刺激では目標刺激部位外への漏電を惹起し, 純粋な応答記録が困難であること3)舌への電気刺激は電気味覚を誘発する可能性があること(Bujas et al., 1979; Yamamoto et al., 2003), これらの理由から困難とされてきた。しかし, 今回我々が新たに開発したピエゾ駆動触覚刺激装置を使用することにより, 純粋な触覚刺激によるSEFと, 大脳皮質における初期応答を記録することが可能であった。そして大脳皮質の初期応答の電流源は, 大脳皮質体性感覚野に両側性に前向き電流源で同定された。末梢からの両側大脳皮質への投射経路として以下の経路が考えられる。1)刺激対側に投射された応答の脳梁を經由した刺激同側への投射2)視床からの両側皮質への投射3)刺激同側皮質へ直上する経路の存在。しかしながら1)の経路については, 刺激対側・同側の初期応答潜時に有意差が認められないことから否定的である。2), 3)の経路が考えられるが, サルの皮質投射経路には2)の経路は存在しないことが報告されており(Jones et al., 1986; Rausell and Jones, 1991, Manger et al., 1996), このことから3)の経路の存在が示唆された。

今回の結果から, ヒト大脳皮質体性感覚野における口腔器官再現領域の機能的配列も明らかにした。同研究所からの過去の報告(Kubo et al., 2008)と, 今回の我々の結果を合わせると, 口腔器官の機能的

配列は上方より、口唇、歯髄、舌、頬粘膜となる。この結果はペンフィールドらの報告と良く一致し (Penfield and Rasmussen, 1950)、ペンフィールドのホムンクルスに新たに頬粘膜を加えた。

しかしながら、各口腔粘膜 ECD 局在の位置関係、および同一器官内の ECD 局在の位置関係(頬粘膜上方・下方、舌粘膜前方・後方、上・下口唇粘膜)に有意差は認められなかった。サルの大脳皮質ニューロンは上下口唇に受容野を持つ、上下顎ニューロンの存在が報告されており (Lin et al., 1994; Toda and Taoka, 2002)、それ以外にも口唇と舌、口蓋と口唇など複数器官に受容野を持つニューロンの存在が報告されている (Toda and Taoka, 2004)。今回我々の報告において、ECD 局在に有意差が認められなかった理由として、これらのニューロンがヒト大脳皮質にも存在すると考えられた。これらのニューロンが存在することで摂食、発音、嚥下などの複雑な口腔内の立体認知機構を可能にしていると推測された。

結語：今回、我々は新たに開発したピエゾ駆動触覚刺激装置と MEG を使用することにより、口腔粘膜触圧覚刺激後の約 15ms のピーク潜時の応答と、両側性に前向き電流の ECD を推定することが可能であった。加えて、三叉神経領域からの感覚の大脳皮質投射経路が両側性に存在し、刺激対側半球が優位であることが示唆された。また本研究の結果から、詳細な口腔粘膜領域の再現領域の機能的配列が明らかとなり、口腔粘膜再現領域は大脳皮質体性感覚野の約 30% もの範囲を占めていることが明らかになった (Tamura et al, 2008)。

#### 文献

- 1) Baumgartner, C., Barth, D.S., Levesque, M.F., Sutherland, W.W., 1992. Human hand and lip sensorimotor cortex as studied on electrocorticography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 84 : 115~126.
- 2) Bessho, H., Shibukawa, Y., Shintani, M., Yajima, Y., Suzuki, T., Shibahara, T., 2007. Localization of palatal area in human somatosensory cortex. *J Dent Res.* 86 : 265~270.
- 3) Bujas, Z., Frank, M., Pfaffmann, C., 1979. Neural effects of electrical taste stimuli. *Sens Processes* 3 : 353~365.
- 4) Hashimoto I., 1988. Trigeminal evoked potentials following brief air puff : enhanced signal-to-noise ratio. *Ann Neurol.* 23 : 332~338.
- 5) Jones, E. G., Schwark, H. D., Callahan, P. A., 1986. Extent of the ipsilateral representation in the ventral posterior medial nucleus of the monkey thalamus. *Exp Brain Res.* 63 : 310~320.
- 6) Kubo, K., Shibukawa, Y., Shintani, M., Suzuki, T., Ichinohe, T., Kaneko, Y., 2008. Cortical representation area of human dental pulp. *J Dent Res* 87 : 358~362.
- 7) Lehman, R., Andermann, F., Olivier, A., Tandon, P.N., Quesney, L.F., Rasmussen, T.B., 1994. Seizures with onset in the sensorimotor face area : clinical patterns and results of surgical treatment in 20 patients. *Epilepsia* 35 : 1117~1124.
- 8) Lin, L-D., Murray, G.M., Sessle, B.J., 1994. Functional properties of single neurons in the primate face primary somatosensory cortex. I. Relations with trained orofacial motor behaviors. *J Neurophysiol.* 71 : 2377~2400.
- 9) Manger, P. R., Woods, T. M., Jones, E. G., 1996. Representation of face and intra-oral structures in area 3b of macaque monkey somatosensory cortex. *J Comp Neurol.* 371 : 513~521.
- 10) McCarthy, G., Allison, T., Spencer, D.D., 1993. Localization of the face area of human sensorimotor cortex by intracranial recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg.* 79 : 874~884.
- 11) Nagamatsu, K., Nakasato, N., Hatanaka, K., Kanno, A., Iwasaki, M., Yoshimoto, T., 2000. Neuromagnetic localization of N15, the initial cortical response to lip stimulus. *Neuroreport* 12 : 1~5.
- 12) Nevalainen, P., Ramstad, R., Isotalo, E., Haapanen, M.L., Lauronen, L., 2006. Trigeminal somatosensory evoked magnetic fields to tactile stimulation. *Clin Neurophysiol.* 117 : 2007~2015.
- 13) Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic motor and somatosensory representation in cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60 : 389~443.
- 14) Rausell, E., Jones, E. G., 1991. Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci.* 11 : 226~237.
- 15) Shöhr, M., Petruch, F., 1979. Somatosensory evoked potentials following stimulation of the trigeminal nerve in man. *J Neurol.* 220 : 95~98.
- 16) Tamura Y, Shibukawa Y, Shintani M, Kaneko Y, Ichinohe T, 2008. Oral Structure Representation in Human Somatosensory Cortex. *Neuroimage*, in Press.
- 17) Toda, T., Taoka M., 2002. Integration of the upper and lower lips in the postcentral area 2 of conscious macaque monkeys (Macaca fuscata). *Arch Oral Biol.* 47 : 449~456.
- 18) Toda, T., Taoka, M., 2004. Converging patterns of inputs from oral structures in the postcentral somatosensory cortex of conscious macaque monkeys. *Exp Brain Res.* 158 : 43~49.
- 19) Yamamoto, C., Takehara, S., Morikawa, K., Nakagawa, S., Yamaguchi, M., Iwaki, S., Tonoike, M., Yamamoto, T., 2003. Magnetoencephalographic study of cortical activity evoked by electrogustatory stimuli. *Chem Senses.* 28 : 245~251.