

## 総説特集Ⅱ おいしく味わう脳のしくみ—脳内物質の観点から 2

## ヒトの感情と脳機能：非侵襲的解析研究\*

小林 真之\*\*・渡辺 恭良\*\*\*

(\*\*大阪バイオサイエンス研究所・神経科学部門、日本学術振興会・未来開拓学術研究推進事業、

\*\*\*大阪市立大学医学部第一生理学講座)

非侵襲的脳機能イメージング法であるポジトロン・エミッション・トモグラフィーならびに機能的磁気共鳴画像法の特徴について述べるとともに、それらを用いた化学感覚刺激による脳内賦活領域について、我々の最近得られた知見を含めて概説した。さらに、ヒトにおける感情のメカニズムを解明するアプローチとして、これらの手法がもつ可能性とその限界について論じた。

キーワード：非侵襲的機能イメージング、ポジトロン・エミッション・トモグラフィー、機能的磁気共鳴画像法、味覚、嗅覚

## はじめに

脳科学の中で、ヒトにおいてどのようなメカニズムで感情が形成されるかを明らかにすることは、最も興味深いテーマの一つであると思われる。しかしながら一方で、最もアプローチすることが難しいテーマとも言える。何故なら、その客観的な評価が困難で、実験パラダイムを組むことが難しいからである。

我々は、このようなヒトの感情を作り出すメカニズムを解明するために、味覚・嗅覚といった化学感覚の研究からアプローチしようと考えている。何故なら、中枢神経系における嗅覚・味覚情報処理は、対象の認知や判別を行うとともに、「おいしさ」という快楽を提供し、感情に直接関与するからである。

本総説では、非侵襲的機能イメージングによる化学感覚の先行研究を紹介するとともに、我々の研究グループが行っている最新の研究成果をいくつか紹介し、ヒトにおける感情のメカニズムを解明する手段としての非侵襲的アプローチの可能性と限界について論じる。

## 1. 従来の研究手法

ヒトを対象とした化学感覚の中枢神経機構に対する解析は、以下の例に取り上げるような古典的手法が中心であった。第一として、脳の器質的な欠損を

生じた患者において、喪失した機能を調べることに、より、欠損部位の機能を推測することが挙げられる。第二として、脳外科手術時のヒトにおける大脳皮質の電気刺激が挙げられる。これらの手法によって、多くの貴重な知見が得られてきたが、これらの手法が極めて限られた患者における解析であり、化学感覚の情報処理を行う部位の系統的な解析が不可能であることから、多くの未解決な問題が残されてきた。また、健常人を対象とした系統的な解析が可能である脳波計測などの技術が比較的早くから開発され、ヒトにおける化学感覚の研究にも応用されてきた。しかし、脳波計測は時間分解能に優れた手法であるが、容積電流の影響を受けやすく、頭蓋内導電率の不均一性の影響を受けるため、信号の発生源の推定が困難であった。以上のようなことから、健常人に適用することが可能な非侵襲的で、かつ活性化される脳部位の同定が正確に行える手法の開発が待たれていた。

## 2. 非侵襲的脳機能解析法

1980年代に入って、非侵襲的な機能解析法としてポジトロン・エミッション・トモグラフィー (positron emission tomography; PET) が、1990年代には機能

\* Received Feb. 14, 2000; Accepted Feb. 22, 2000.

Feeling and brain function in human: non-invasive analysis of brain activity.

\*\* Masayuki Kobayashi: Department of Neuroscience, Osaka Bioscience Institute, Furuedai 6-2-4, Suita, Osaka 565-0874, Japan; masayuki@obi.or.jp, Fax +81-6-6872-0240

\*\*\* Yasuyoshi Watanabe: Department of Physiology, School of Medicine, Osaka City University.

的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) が登場し、従来の手法とは全く異なった革新的な機能解析法として、広くヒトにおける機能診断に利用されつつある。これらの手法は、以下に述べるように、全脳の活動状態を3次元的にmm単位で捕らえることができる画期的手法である。

## 2.1 PETの原理

PETは、ポジトロン核種で標識した化合物を生体内に投与し、血流、グルコース代謝、酸素代謝、神経伝達物質や受容体、酵素活性などを測定するトレーサー解析法であり、脳機能解析の他、肝機能の解析や腫瘍の診断に用いられる。ここでは、 $H_2O$ を用いた脳血流量の計測による賦活部位の解析について述べることにする。 $H_2O$ を脳血流内あるいは脳内に灌流させると、ポジトロン核種が崩壊する際に自由電子と衝突して2つの511KeVの高エネルギーガンマ線を180度反対の方向に放出する。このガンマ線を検出することで、その3次元的な位置を算出し、それらの情報から実際の脳血流を3次元の画像として取り出してくることが出来る。多くのアクチベーション・スタディでは、課題遂行中の状態(タスク)とこれに対応するコントロール状態の脳血流画像を撮像し、これら間で血流量に差が認められた部位を統計学的に検出し、脳解剖画像上に重ねて表現する。ここで注意しなければならないのは、PETは神経活動自体(活動電位)を計測するのではなく、活動電位の発生に伴う局所脳血流の増加を検出している点である。脳神経細胞の活動と脳血流が平行して変動するという仮説は古くから提唱されているが<sup>1)</sup>、未だにこの現象のメカニズムは証明されていない<sup>2)</sup>。従って、PETによるアクチベーション・スタディの結果は、電気生理学的なアプローチなどによって確認することも、時には必要であると思われる。

## 2.2 fMRIの原理

Functional MRIは、空間解像度に優れており、しかもMRIが医学の臨床に広く利用されていることから、研究者に利用しやすい設備になりつつある点で、これから益々利用される方法であると思われる。この手法は、以下に述べるように、ニューロン活動の上昇に伴う局所的な酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの割合の変化を検出するものと考えられている<sup>3)</sup>。安静状態では、脳内の血液内の酸化ヘモグロビンが、ニューロンやグリア細胞などに酸素を供給

し、還元ヘモグロビンとなって心臓へ戻っていく。末梢からの感覚入力など特定部位のニューロン活動が増加すると、その部位への酸素の供給を増加させるために周囲の血管が拡張し、血流量が増加する。この時、実際に放出される酸素の増加量は、約5%で、血流増加量は30%程度であるといわれている。つまり、活動部位における酸化ヘモグロビンが相対的に増加するという現象が生じる。この酸化ヘモグロビンは反磁性体であるのに対し、還元ヘモグロビンは常磁性体であるため、磁場の不均一性が減少し、検出される信号の減衰時の時定数である $T2^*$ が延長し、局所から検出される信号強度が増大する。これをblood oxygen level dependent effect (BOLD効果)と呼んでおり、fMRIはこの効果を検出していると考えられているが、賦活化した部位に血流量自身が増加するinflow効果が混入している可能性もある。

## 3. 嗅覚の機能イメージング

### 3.1 ヒトにおけるPET研究

PETを用いたヒトの嗅覚研究をいくつか紹介する。Zatorreらは、ヒトにおいて、嗅覚刺激によって活性化される部位をPETによって明らかにした<sup>4)</sup>。彼らの報告によると、両側のPyriform cortex および右側の前頭眼窩皮質に血流の有意な増加が認められた。また、Zald とPardoは、非常に不快な嗅覚刺激によって、扁桃体が両側性に活性化されるとともに、左側の前頭眼窩皮質が活性化されることを示した<sup>5)</sup>。このように非侵襲的機能イメージングをヒトに適用すれば、ヒトにおいて化学感覚刺激によってどの領域が賦活化されるか、という問いに対する答えは引き出すことが出来る。しかし、次のような新たな疑問が生じる。これらの領域は化学感覚の情報処理過程の一体どの過程に参与するのだろうか? この問いに答えるためには、その領域の働きを阻害して出てくる現象を捕らえること、そしてその領域のニューロンが一体どのような時間的応答性を示すかを明らかにすることが必要だろう。これらの情報をもって初めて情報処理過程における役割が明らかになるわけで、現在のところ、この問いに対する答えをヒトを対象とした研究によって見出すことは難しい。

### 3.2 サルにおけるPET研究

我々は、電気生理学的手法や薬理的な手法を適用できるサルにPETの手法を適用し、これらの手法をうまく組み合わせることによって上記の問題にア

ブローチ出来るのではないかと考えている。そこで、我々の研究グループでは、覚醒のサルにPETを適用することを試みてきた。図1は、我々のサルにおけるPET研究の最初の成果である<sup>6)</sup>。右足、右手、下口唇に振動を与えた際に血流が増加する部位をMRIの解剖画像に重ねている。それぞれのスライスはBに示すような角度で切った水平断で、脳底部から順に並べている。血流が増加している部分が、大脳皮質の体性感覚野に良く対応していることが分かる。

次に、PETを嗅覚の脳内情報処理機構の経路の解明に利用するべく、嗅覚刺激システムを作製した。まず顔面にガラス製のマスクを近づけても嫌がらないように訓練した後、マスク内に匂い物質と空気を灌流させ、一方でマスク内の気体を吸引するようにした。この実験では、空気だけを灌流した時に撮像したものをコントロールとし、酢酸のにおいを空気に加えて灌流した時に撮像したものをタスクとした。タスクからコントロールを引いた時に、有意に脳血流が増加した部分をMRの解剖画像に重ねて示したのが図2である。Prepyriform areaと呼ばれる領域が両側性に活性化していることが分かる。また、左側の外側後前頭眼窩皮質(Lateral posterior Orbitofrontal Cortex ; LPOF) と呼ばれる領域にも活性化が認められる。これらの領域は、すでに電気生理学的手法

によって、嗅覚刺激による刺激で活性化されることが知られており、それらの知見と良く一致する。また、小脳の一部および視床の内背側核 (medial dorsal nucleus) にも活性化部位が認められた。

このようにPETをうまく利用すれば、あるタスクに関連して賦活化される脳領域を、効率よく検索することが出来る。こうして賦活化が確認された部位から電気生理学的にニューロン活動を記録したり、あるいは薬理的に活動を阻害するような手法を応用することにより、賦活化部位の本質的な機能的役割を詳細に検討することが出来る。

#### 4. 味覚の機能イメージング

味覚刺激によって賦活化されるヒトの脳領域を、非侵襲的機能イメージング法を用いて検索する研究は、PETを中心に行われてきた。Kinomuraらは、島皮質や帯状回などが生理食塩水の刺激により活性化されることを示した<sup>7)</sup>。その後、Smallら<sup>8)9)10)</sup>やZaldら<sup>11)</sup>によって、上記の領域の他に前頭眼窩皮質が賦活化されることが報告された。FreyとPetrides<sup>12)</sup> は、味覚刺激により少なくとも島皮質から前頭弁蓋部にかけての活性化部位が認められることを確認している。最近になって、fMRIや脳磁図を用いた味覚野の検索の成果が報告されてきた。fMRIによる実験

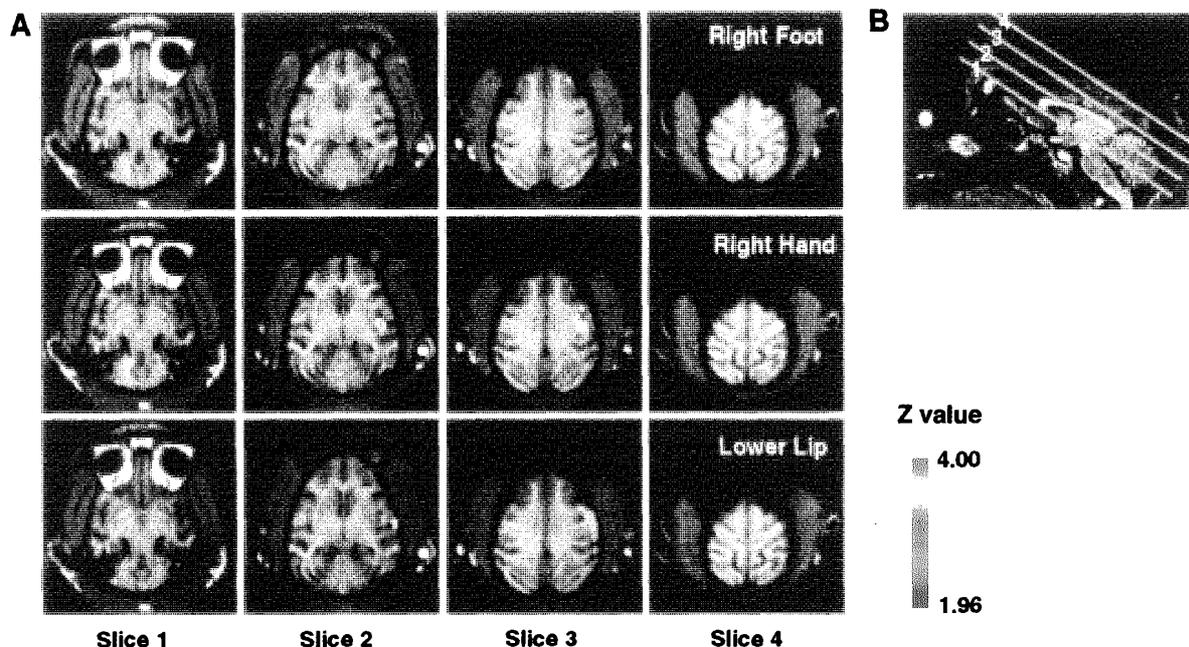


図1. 体性感覚刺激によって賦活化される脳領域 (覚醒サルにおけるPETイメージ)。(A) 右足、右手、下口唇に振動を与えた際に活性化される部位をMRの解剖画像に重ねている。それぞれのスライスは (B) に示す角度で切った水平断で、脳底部から順に並べている。活性化されている部位が、大脳皮質の体性感覚野に対応していることが分かる。

では、味刺激によって島皮質<sup>13)</sup>、さらには前頭眼窩皮質が賦活化されることが報告されている<sup>14)</sup>。また、Kobayakawaらは脳磁図を用いて、味覚刺激によって島皮質から前頭弁蓋部にかけて活性化されると報告している<sup>15) 16)</sup>。

これらの研究成果から、味覚刺激によって、島皮質から前頭弁蓋部、さらには前頭眼窩皮質など幅広い領域が賦活化されることが分かる。さらに、快・不快を伴うような味刺激を行った場合は、扁桃体や帯状回などが賦活されることから<sup>11)14)</sup>、ヒトにおける感情の形成機構を調べるのに味覚刺激が良いパラダイムの一つになりうると考えられる。

#### 4.1 fMRIによる味覚研究

我々は、これらの研究を踏まえて、味覚刺激によって賦活化される領域をfMRIを用いて明らかにした。刺激方法は、トマトジュースあるいはレモン果汁を蒸留水と交互に口腔内に灌流するとともに、排唾管を常に口腔内に留置し、口腔内液をポンプで吸引するシステムを作製した。刺激のパラダイムは、最初に、蒸留水を39秒間灌流し、次に21秒間味溶液を灌流することを6回交互に行うというものである。その間3秒ごとにエコープラナー撮像(EPI)を行った。得られた画像は、SPM99で統計処理を行った。

まず、味溶液で活性化される部位を同定する前に、果たして本当に活性化すべき部位が活性化されるかどうかを確認した。確認に用いた課題は、左の手のひらをブラシで擦るといふもので、図3Aに示すと

おり、右側の体性感覚野に強い活性化が認められ、この活性化部位が、Penfieldらによる脳地図と良く一致していることが分かる<sup>17)</sup>。

次にトマトジュースを灌流したときに活性化される部位を同定した。図3Bに示すように、右側の島皮質から前頭弁蓋部にかけて活性化領域が認められた。左右差に関しては、この例では左が優位であるが、一般的な傾向としては観察されなかった。以上のように味刺激についても、脳の特異的領域が体性感覚と同様に活性化されることが分かった。活性化の時間経過を示したのが図3Cで、0秒の時に刺激がONになり、21秒で刺激がOFFになっていることを示す。今回用いたプロトコルでは、活性化されてからレストの状態に戻るまでの時間が、体性感覚と比較して長いことが分かる。活性化の時間経過を定量化するために、立ち上がりからピークに達する時間と、half durationを測定すると、立ち上がりの時間に差は検出されないが、half durationは味覚刺激で有意に長かった(図3D)。

#### 4.2 想起に伴う活性化部位

以上のように、末梢から求心性に伝えられるヒトにおける味覚情報の経路を検索する一方で、高次脳領域から島皮質および前頭弁蓋部に対して修飾作用を及ぼす経路を明らかにしたいと考えている。日常生活において、食事を味わう際に様々な要因で味が変化することは、誰しも経験がある。これは言い換えると、同じものを摂取していても、脳内の状態に

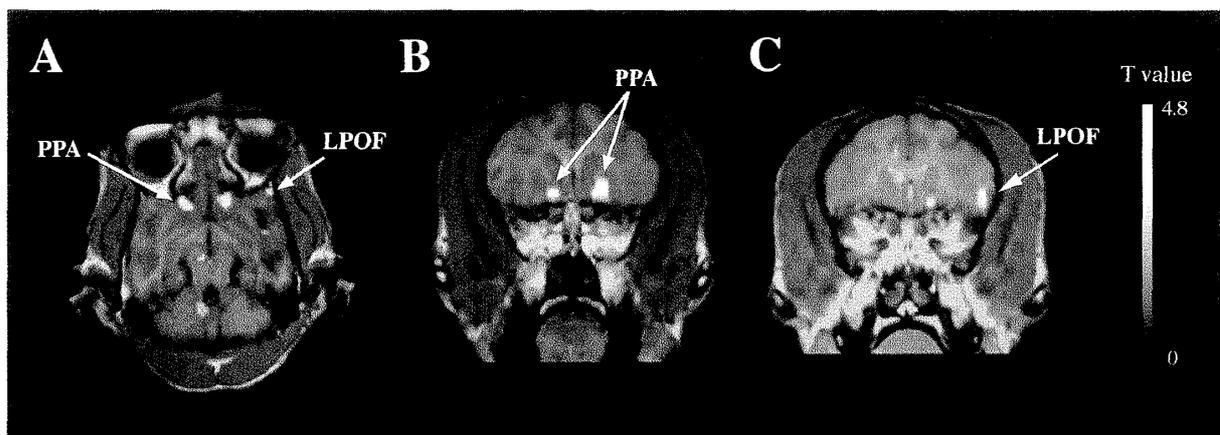


図2 嗅覚刺激によって賦活化される脳領域 (覚醒サルにおけるPETイメージ)。酢酸の匂いを空気に加えて灌流した時に撮像したものから、空気だけを灌流した時に撮像したものを引き算した時に、有意に脳血流が増加した部分をMRの解剖画像に重ねて示す。(A)は水平断、(B)・(C)は前頭断の画像を示す。Prepyriform area(PPA)が両側性に活性化し、左側のLateral posterior Orbitofrontal Cortex (LPOF)も活性化している。また、小脳の一部にも活性化部位が認められる。

よって、意識される感覚が異なることを意味しているように思われる。そこで、味覚の想起で果たしてこのような現象が観察されるか否かを検証するため、味覚の想起時に活性化される脳領域の同定を試みた。味の想起課題は、比較的味を想起することが容易であることと、想起に伴って感情を伴いやすいものを基準に選んだ。ここでは、レモンの味の想起例を示す。レモンの味の想起時には、前頭弁蓋部付近に活性化領域が認められた (図4A)。このような想起課題において実際の感覚刺激なしで脳皮質の

一次感覚野が活性化される例として、本研究以外に視覚想起における脳皮質一次視覚野の活性化が知られている<sup>18)</sup>。興味深いのは、情動の情報処理に関係すると考えられている帯状回もレモンの味想起で賦活される点である (図4B)。このアプローチを進めていけば、化学感覚の脳内情報処理機構が情動の処理機構と密接につながっていることを証明できるかもしれない。

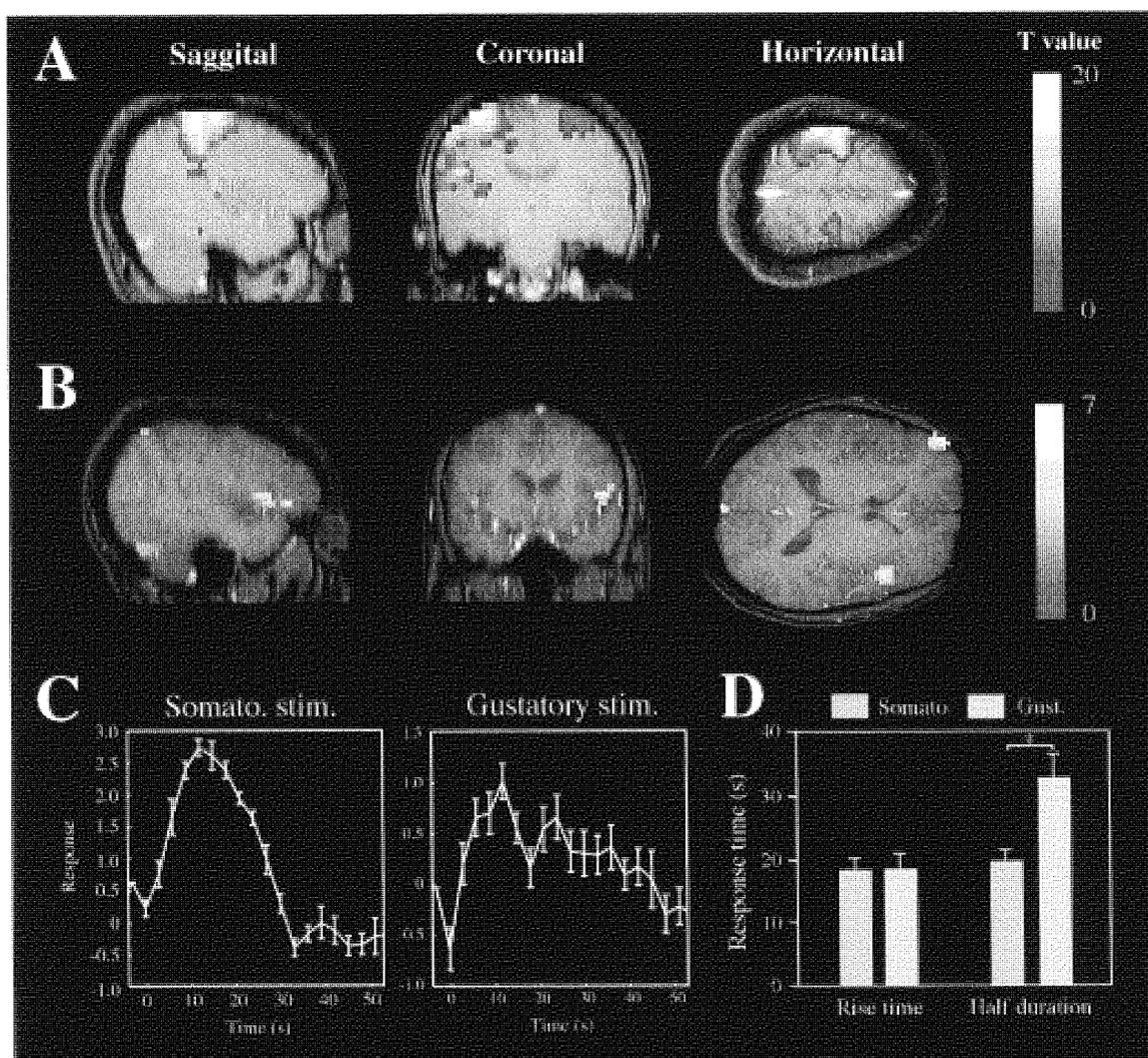


図3. 味覚刺激によって賦活化されるヒト脳領域 (fMRI)。(A)左手のひらをブラシで擦る時に活性化される領域。右側の体性感覚野に強い活性化が認められる。(B)トマトジュースを灌流したときに活性化される部位。左側の島皮質から前頭弁蓋部にかけて活性化領域が認めらる。(C)(A)の刺激で最も強く活性化された部位 (Somato. Stim.)と(B)において最も強く活性化された部位 (Gustatory Stim.)の時間経過。0秒の時に刺激がONになり、21秒で刺激がOFFになっている。縦軸は、反応の相対値。(D)立ち上がりからピークに達する時間と、half durationを計測すると、体性感覚刺激 (Somato.)と味覚刺激(Gust.)間で、立ち上がりの時間には有意な差がなく、味覚刺激のhalf durationは体性感覚刺激より有意に長い ( $P<0.01$ ; unpaired t-test)。

## おわりに

以上の研究成果から、化学感覚を研究することにより、ヒトの感情にアプローチすることが可能であり、PETやfMRIによる非侵襲的機能解析法がこれらのアプローチに非常に有力な手法であると考えられる。ただし、いずれの手法も、ヒトにのみ適用しては限界があるように思われる。我々がサルでPETの実験を行うシステムを開発した理由は、破壊実験や薬物の投与実験など、ヒトでは行うことが出来ない手法を組み合わせたい為であり、これらの階層を行き来することでヒトにおける脳研究が進んでいくものと思われる。現段階では、両手法による解析には時間分解能に限界があり、早い時間経過でしか観察されない現象を見落とす可能性が多分にある。この問題については、電気生理学的手法や脳磁図など、時間分解能に優れた手法と組み合わせ、解決していく必要がある。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、貴重なご意見をいただいた大阪バイオサイエンス研究所・今村一之先生、竹田真己氏に感謝します。本稿の化学感覚に関する我々の研究成果は、大阪バイオサイエンス研究所とBF

研究所との共同研究によるものであり、fMRI研究は服部憲明先生・福永雅喜先生、PET研究は吉久保真一先生・近藤祐介先生に多大な御協力をいただいた。ここに深謝の意を表する。

## 文 献

- 1) Roy CS and Sherrington CS : On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol.* 11, 85-108 (1890).
- 2) Villringer A and Dirnagl U : Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 7, 240-276 (1995).
- 3) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 9868-9872 (1990).
- 4) Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC and Meyer E : Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360, 339-340 (1992).
- 5) Zald DH and Pardo JV : Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc. Natl. Acad.*

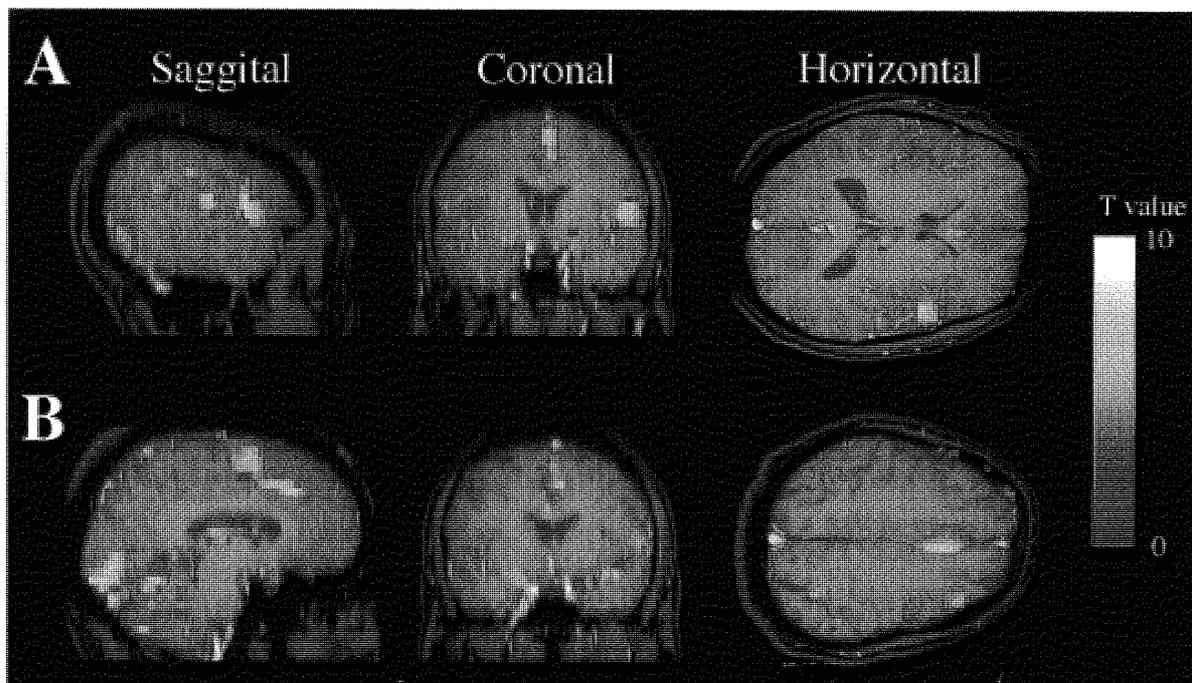


図4. レモンの味を想起した際に賦活化されるヒト脳領域。前頭弁蓋部付近に活性化領域が認められ(A)、帯状回にも強く賦活される部位が存在する(B)。

- Sci. USA* 94,4119-24 (1997).
- 6) Takechi H, Onoe H, Imamura K, Onoe K, Kakiuchi T, Nishiyama S, Yoshikawa E, Mori S, Kosugi T, Okada H, Tsukada H and Watanabe Y : Brain activation study by use of positron emission tomography in unanesthetized monkeys. *Neurosci. Lett.* 182, 279-282 (1994).
  - 7) Kinomura S, Kawashima R, Yamada K, Ono S, Itoh M, Yoshioka S, Yamaguchi T, Matsui H, Miyazawa H, Itoh H, Goto R, Fujiwara T, Satoh K and Fukuda H : Functional anatomy of taste perception in the human brain studied with positron emission tomography. *Brain Res.* 659, 263-266 (1994).
  - 8) Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M and Evans AC : Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 8, 3913-3917 (1997).
  - 9) Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M and Evans AC : A role for the right anterior temporal lobe in taste quality recognition. *J. Neurosci.* 17, 5136-5142 (1997).
  - 10) Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S and Petrides M : Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10, 7-14 (1999).
  - 11) Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV : Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 121, 1143-1154 (1998).
  - 12) Frey S and Petrides M : Re-examination of the human taste region: a positron emission tomography study. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2985-2988 (1999).
  - 13) Faurion A, Cerf B, Van De Moortele PF, Lobel E, MacLeod P, Le Bihan D : Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. *Neurosci. Lett.* 277, 189-192 (1999).
  - 14) Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E : The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 10, 453-459 (1999).
  - 15) Kobayakawa T, Endo H, Ayabe-Kanamura S, Kumagai T, Yamaguchi Y, Kikuchi Y, Takeda T, Saito S and Ogawa H : The primary gustatory area in human cerebral cortex studied by magnetoencephalography. *Neurosci. Lett.* 212, 155-158 (1996).
  - 16) Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H and Saito S : Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. *Chem. Senses* 24, 201-209 (1999).
  - 17) Penfield Wand Rasmussen T : The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. Macmillan, New York (1950).
  - 18) Chen W, Kato T, Zhu XH, Ogawa S, Tank DW and Ugurbil K : Human primary visual cortex and lateral geniculate nucleus activation during visual imagery. *Neuroreport* 9, 3669-3674 (1998).

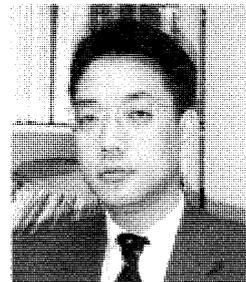
< 著者紹介 >

**小林 真之氏略歴**

平成5年 大阪大学歯学部 卒業

平成9年 大阪大学大学院歯学研究科博士課程修了（歯学博士）  
大阪バイオサイエンス研究所・神経科学部門・特別研究員

平成10年 日本学術振興会・未来開拓学術研究推進事業・研究員



**渡辺 恭良氏略歴**

昭和51年 京都大学医学部 卒業

昭和55年 京都大学医学部大学院博士課程修了（医学博士）

昭和56年 京都大学放射性同位元素総合センター 助手

昭和59年 大阪医科大学医学部医化学 講師

昭和62年 大阪バイオサイエンス研究所・神経科学部門 部長

平成11年 大阪市立大学医学部生理学第一 教授

