

「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」
平成21年度採択研究代表者

H23 年度 実績報告

森 憲作

東京大学大学院医学系研究科・教授

匂いで誘起される意欲・情動行動の神経回路機構

§1. 研究実施体制

(1) 森グループ(東京大学)

① 研究代表者: 森 憲作 (東京大学大学院医学系研究科、教授)

② 研究項目

- ・1. 嗅覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路の解析
- ・2. 感覚入力がない off-line 時の、嗅覚中枢ニューロンの動作原理の解析

§ 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

- (1) 嗅球から嗅皮質への2つの並列神経経路(僧帽細胞経路と房飾細胞経路)の嗅覚情報処理機能と軸索投射パターンの差異の解明 (平成21年度から継続)

嗅球で受け取られた匂い情報は2種類の嗅球投射ニューロン(僧帽細胞と房飾細胞)により嗅皮質へと伝えられる。平成22年度までの研究により、「同じ匂い分子受容体の情報を担当する僧帽細胞と房飾細胞は全く異なった軸索投射パターンを示すこと」、および「僧帽細胞と房飾細胞では、匂い入力に対する応答様式も異なること」を報告した。平成23年度の研究では、房飾細胞が呼吸の早い phase で応答するのにに対し、僧帽細胞では遅い phase で応答し、両者の signal timing が明確に異なることを見出した。(Igarashi et al., in revision)

- (2) 徐波睡眠時に特異的に、嗅皮質鋭波(Olfactory cortex sharp wave:OC-SPW)が発生し、OC-SPW に伴う嗅皮質ニューロンの同期活動が Top-down 経路を介して嗅球へと伝わることを見出した。(平成21年度から継続)

嗅皮質は、覚醒中には外界の匂い情報を受け取りその情報処理をするが、徐波睡眠中は感覚ゲーティングにより外界情報から遮断される。それでは、嗅皮質は徐波睡眠中はどのような働きをするのだろうか。我々は、自由行動下のラット嗅皮質から局所電場電位記録とニューロン活動記録を行った。その結果嗅皮質は、「徐波睡眠中に鋭波(OC-SPW)を発生すること」および、「この OC-SPW 発生時には多くの嗅皮質ニューロンの同期発射活動が起こること」を見出した。この嗅皮質 SPW は、海馬 SPW とはほぼ独立して発生し、前梨状皮質の錐体細胞の反回性軸索側枝(連合線維)が梨状皮質内で作る興奮性シナプスが、嗅皮質 SPW の発生に関与していた。さらに嗅皮質 SPW に伴う前梨状皮質ニューロンの同期的活動は、徐波睡眠中にトップダウン経路を通して嗅球の顆粒細胞に伝わり、顆粒細胞上のシナプスに可塑的変化を誘導することが分かった。これらの実験結果から、徐波睡眠中に、嗅皮質 SPW に伴うトップダウン入力が嗅球へと伝わり、嗅球の神経回路の再編成に寄与していると推測した。(2.Manabe et al., 2011)

- (3) 嗅球の新生顆粒細胞の除去は食事後の休息・睡眠時に起こることを見出した。

嗅球では成体においてもニューロンが新生し神経回路の可塑性に寄与している。新生した顆粒細胞のうち、約半数は既存の嗅球神経回路に組み込まれ機能するが、残りは細胞死を起こし除去される。本研究により、新生顆粒細胞の生死決定が食事後の休眠時間、特に食後睡眠時に行われることを見出された。1日の特定の時間のみ食事を与えられたマウスでは、摂食行動とその後の休眠行動の組合せが新生顆粒細胞の細胞死を顕著に促進した。数十分の食後睡眠が細胞死をおこす新生顆粒細胞の数を増大させた。匂い入力は新生顆粒細胞の生死決定に重要な役割を持つが、匂い入力の遮断は食後の休眠時の細胞死の著しい

増大を引き起こした。しかし、食後睡眠以外の時間帯では、匂い入力を遮断しても細胞死の亢進はみられなかった。これらの結果から、摂食など覚醒時の嗅覚経験を反映して、そののちの休眠時に嗅球において新生顆粒細胞の生死決定が行われることが明らかになった。この機構により匂い経験に即した嗅球の神経回路の再編(新生顆粒細胞の除去や組み込み)が食後の休眠時に効率よく行わると推測される。(4.Yokoyama et al., 2011)

- (4) 嗅球の顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に除去すると、そのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に補充されることを見出した。

嗅球の神経回路において、既存の顆粒細胞の除去と新生顆粒細胞の組み込みが成体においても常時大規模に起こっている。本研究で我々は、嗅球の特定の場所だけで顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に Immunotoxin 法で除去すると、数週間後にはその場所でそのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に組み込まれていることを見出した。また、除去をおこなった部位に新しく組み込まれた顆粒細胞のスパインは、Immunotoxin による除去を行わない部位に組み込まれた顆粒細胞のスパインよりもサイズが有意に増大していた。これらの結果は、嗅球の神経回路は特定の顆粒細胞サブセットごとにその除去と組み込み補充を調整する機能をもつことを示す。(3.Murata et al., 2011)

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

- 論文詳細情報

1. Sakamoto M, Imayoshi I, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Mori K, Kageyama R. Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:8479-8484, 2011. (doi:10.1073/pnas.1018782108)
2. Manabe H, Kusumoto-Yoshida I, Ota M, Mori K. Olfactory cortex generates synchronized top-down inputs to the olfactory bulb during slow-wave sleep. *J. Neurosci.* 31:8123-8133, 2011. (doi:10.1523/JNEUROSCI.6578-10.2011)
3. Murata M, Imai M, Nakanishi S, Watanabe D, Pastan I, Kobayashi K, Nihira T, Mochizuki H, Yamada S, Mori K, Yamaguchi M. Compensation of depleted neuronal subsets by new neurons in a local area of the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* 31:10540-10557, 2011. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.1285-11.2011)
4. Yokoyama TK, Mochimaru D, Murata K, Manabe H, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Sakano H, Mori K, Yamaguchi M. Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period. *Neuron* 71:883-897, 2011. (doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.046)
5. Matsumoto T, Saito K, Nakamura A, Saito T, Nammoku T, Ishikawa M, Mori K. Dried-bonito aroma components enhance salivary hemodynamic responses to broth tastes detected by near-infrared spectroscopy. *J Agric Food Chem.* 60:805-811, 2012. (doi: 10.1021/jf203725r)
6. Yoshihara S, Takahashi H, Nishimura N, Naritsuka H, Shirao T, Hirai H, Yoshihara Y, Mori K, Stern PL, Tsuboi A. 5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32:2217-2226, 2012. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.5907-11.2012)

(3-2) 知財出願

- ① 平成 23 年度特許出願件数(国内 0件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 0件)