

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：匂いで誘起される意欲・情動行動の神経回路機構
2. 研究代表者：森 憲作（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
3. 研究概要

近年、嗅覚神経系の研究は急速に進歩しており、嗅上皮や嗅球での匂い分子コーディングの基本メカニズムや嗅球の匂い分子受容体地図が解明された。しかし、嗅皮質やより上位の嗅覚中枢の機能の大部分は未知のままである。本研究の目的は、哺乳動物の脳の嗅覚中枢において、(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、および(2)食後の睡眠時など感覚入力のオフライン時の嗅覚中枢ニューロンの活動の機能的意義の解明である。げっ歯類の嗅覚中枢を対象として、(1)においては、「食べ物の匂いによって引き起こされる食欲や快情動を担う神経回路」および「捕食動物の匂いによって引き起こされる恐怖・忌避反応や不快情動を担う神経回路」を解析し、感覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路ロジックを解明する。(2)においては、研究代表者らは、ラット嗅皮質で食事後の徐波睡眠時に特定のニューロン群が同期してバースト発火することによる鋭波 (Olfactory Cortex Sharp Wave; OC-SPW) が出現することを見出している。この OC-SPW は覚醒時の嗅覚入力パターンの反映であり、これが嗅球にフィードバックされることにより嗅球神経回路に可塑的变化を引き起こし、嗅覚記憶の固定が行われるとする仮説の検証を行い、オフライン時の脳活動の機能的意義を明らかにすることを旨とする。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究チームは研究代表者の1グループのみからなり、研究代表者のリーダーシップの下に着実に研究が進展しており、当初の計画どおりの成果が挙げられている。それらの成果は原著論文としてトップジャーナルに発表されている。

主な研究成果は、まずテーマ(1)については、嗅覚系神経回路の解析で、嗅球→嗅皮質への軸索投射が機能および投射標的部位の異なる二つの並列する経路(速いが識別能力の低い房飾細胞経路と遅いが識別能力の高い僧帽細胞経路)からなること、および前嗅核外層垂核 (*pars externa*) が匂い源の方向検知に関与することを明らかにしたことである。また、嗅球からの出力の嗅結節への投射パターンの解析、行動学的解析、最初期遺伝子発現パターンの解析を組み合わせることにより、「摂食モチベーション・モジュール」と「警戒モチベーション・モジュール」が嗅結節の特定の部位に配置されていることを明らかにした。テーマ(2)については、OC-SPWは徐波睡眠時に嗅皮質の錐体細胞の反回性連合線維シナプスにより形成され、嗅皮質から嗅球へとトップダウンに伝達されること、このトップダウン経路のバースト刺激により顆粒細胞に長期増強が起こることを示した。さらに、嗅球では成体においても多数の新生顆粒細胞が神経回路に組み込まれることが可塑性発現に寄与しているが、この回路に組み込まれる新生ニューロンの細胞死は食後の徐波睡眠時に著しく増加し、この細胞死の増加は OC-SPW によってもたらされること、すなわち、覚醒時の匂い体験によって徐波睡眠時に嗅皮質で形成された OC-SPW がトップダウンシグナルとして、嗅球神経回路の再編に関与することを明らかにした。

#### 4-2. 今後の研究に向けて

テーマ(1)については、嗅結節の特定の部位に「摂食モチベーション・モジュール」と「警戒モチベーション・モジュール」の存在することが明らかにされた。嗅結節は腹側線条体の一部であり、嗅球や嗅皮質から強い入力を受けるとともに、前眼窩皮質や扁桃体からも入力を集め、腹側淡着球を介して意欲・情動制御に関与する脳領域に抑制性出力を送り出している。従って、嗅結節の「摂食モチベーション・モジュール」と「警戒モチベーション・モジュール」は嗅覚情報を各種のモチベーション行動へ変換する神経回路機構の要衝となっている。今後、嗅結節の各種モチベーション・モジュールの機能解明とこれらへの嗅球、嗅皮質、および前頭前野からの軸索

投射パターンの解析が行われるが、これらの研究により、嗅覚入力を意欲・行動反応に翻訳する神経回路の実体が明らかになるものと思われる。

テーマ(2)については、徐波睡眠時の嗅覚系神経回路の再編に関して、嗅球や嗅皮質での神経回路再編の分子・細胞メカニズムの解明が計画されている。特に、OC-SPW が嗅球神経回路に組み込まれた新生顆粒細胞の生死をどのような分子メカニズムにより決定するのか、また、この選別による嗅球神経回路の改変と嗅覚記憶の固定との具体的な関連を明らかにすることが望まれる。

また、これまでの研究は、げっ歯類の嗅覚系を対象としてきたが、嗅覚と意欲・行動反応の関連に関する脳内メカニズムの解明はヒトにおいても重要であり、かつ嗅覚機能の低下はアルツハイマー病やパーキンソン病などの中樞変性疾患の初期段階で起こることが知られており、これらの嗅覚異常の病態解明も社会的なインパクトの大きい重要な研究課題である。今後ヒトの嗅覚系研究グループとの共同研究が望まれる。

#### 4-3. 総合評価

研究は極めて順調に進んでおり、すでに多くの優れた成果を発表している。特に、テーマ(1)において、嗅球から嗅皮質に入力する二種類の並列回路の存在すること、および嗅結節の特定の場所に、「摂食モチベーション・モジュール」と「警戒モチベーション・モジュール」が配置されていることを発見したことは重要である。また、テーマ(2)において、睡眠時に嗅皮質からのトップダウンシグナルが新生顆粒細胞の生死決定を制御し、嗅球の神経回路再編をもたらす要因となることを明らかにしたことも画期的な成果である。これらの成果に基づき、今後の2年半の期間で行われる着実な研究計画が立案されており、感覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路ロジックの解明と off-line 時の脳活動の機能的意義の解明という脳科学の2つの重要課題に関して、国際的にも他の研究グループの追随を許さない優れた成果の生まれることが期待できる。また、これらの成果に基づき、ヒトの中樞神経疾患における嗅覚異常の病態解明についても基礎研究側から臨床サイドへの協同を求める努力を望みたい。