

「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

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. 研究実施の概要

- (1) ラットの嗅球の背側ゾーンにある「捕食動物(キツネ)の匂い」に応答する僧帽細胞および房飾細胞の活動を微小電極を用いて記録した後、その全軸索を染め出し、嗅皮質への投射パターンを観察した。同様に嗅球の背側ゾーンにある「腐敗臭」に応答する僧帽細胞および房飾細胞の活動を微小電極を用いて記録した後、その全軸索を染め出し、嗅皮質への投射パターンを観察した。
- (2) 嗅球の「匂い分子受容体地図」と「匂い応答地図」との間の対応関係の発見。
- (3) 嗅皮質の最も吻側部にある前嗅核の *pars externa* (AONpE) のニューロンは「匂い源の方向検知」に関与することを見出した。
- (4) 徐波睡眠時の嗅皮質の神経活動パターンを調べた。
- (5) 嗅球の新生顆粒細胞の除去が、動物のどのような行動状態時なされるのかについて調べた。

§ 2. 研究実施体制

- (1) 森グループ
 - ① 研究分担グループ長: 森 憲作(東京大学大学院、教授)
 - ② 研究項目
 - 1) 嗅覚と意欲・情動行動の神経回路
 - 2) 嗅覚神経回路の可塑的变化と再編

§ 3. 研究実施内容

- (1) 機能が同定された嗅球ニューロンの嗅皮質各領野への軸索投射パターンの決定

本研究の第一の目的は、哺乳類の嗅覚中枢神経系における、「食べ物の匂いによって引き起こされる食物探索モチベーション・摂食モチベーションおよび快情動を担う神経回路」や、「捕食動物の匂いによって引き起こされる恐怖・忌避モチベーションおよび不快情動を担う神経回路」の解明である。そこで平成21年度は、ラットを用いて「嗅球の糸球群の匂い応答の光学的測定法」、「応答糸球に属する僧帽細胞や房飾細胞からの単一細胞匂い応答記録法」、および「記録細胞へのトレーサー色素注入法」を組み合わせた実験手法を用い、機能を同定した以下の3種類の僧帽細胞・房飾細胞の全軸索を染め出し、嗅皮質の各領域(嗅結節、前梨状皮質、後梨状皮質、扁桃皮質、前嗅核など)への軸索投射を3次元再構成することにより調べた。

- (1-a) ラットの嗅球の背側ゾーン DII ドメインに存在し、「捕食動物(キツネ)の匂い」に応答する僧帽細胞および房飾細胞の嗅皮質への軸索投射
- (1-b) ラットの嗅球の背側ゾーン DI ドメインに存在し、「腐敗臭」に応答する僧帽細胞および房飾細胞の嗅皮質への軸索投射
- (1-c) ラットの嗅球の腹側ゾーンに存在し、「食べ物に含まれるエステル類の匂い」に応答する僧帽細胞および房飾細胞の嗅皮質への軸索投射

これらの結果、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が判明した。さらに、僧帽細胞と房飾細胞では、匂い入力に対する応答様式もことなることが分かった。これらの実験結果から、僧帽細胞と房飾細胞は、同じ匂い分子受容体の情報の異なった側面を担当し、嗅皮質の異なった部位にその情報を伝達することが分かった。

現在、記録・染色する僧帽細胞・房飾細胞のデータ数を増やし、より詳細な投射パターンの違いを検討している。
(論文未発表)

(2) 嗅球の「匂い分子受容体地図」と「匂い応答地図」との間の対応関係の発見

哺乳類の嗅球の個々の糸球は、1種類の匂い分子受容体を表現しており、糸球層は「匂い分子受容体地図」を形成している。この匂い分子受容体地図は「背側ゾーンと腹側ゾーン」にわかれ、背側ゾーンはさらに「DI ドメイン」と「DII ドメイン」にわかれていることが知られている。一方、糸球の匂い応答を記録することにより、糸球群が多くの「molecular feature クラスタ」に分かれていることを、私達のグループは見出していた。しかしながら、「匂い分子受容体地図のゾーン構造やドメイン構造」と多くの「molecular feature クラスタ」がどのような空間的対応関係にあるのかは、これまで調べられていない。

本研究では、ゾーン・ドメイン構造が可視化された、classII-GFP トランスジェニックマウスを用いて、内因性信号の光学的測定法による糸球の匂い応答を記録し、両者の空間的対応関係を調べた。

その結果、糸球クラスターAは、背側ゾーン DI ドメイン内に位置し、糸球クラスターB,C および D は背側ゾーン DII ドメイン内に位置することが判明した。これらの結果は、「molecular feature クラスタ」が「匂い分子受容体地図のゾーン構造やドメイン構造」の枠内に厳密に配置されていることを示している。(論文投稿中)

(3) 嗅皮質の最も吻側部にある前嗅核のpars externa (AONpE)のニューロンは「匂い源の方

向検知」に關与することを見出した。

ラットやマウスは匂い源が右方向にあるのか左方向にあるのかその嗅源定位をすることができるが、どのような神経メカニズムを用いているのかに関してはまだ不明であった。私達は、ラットの嗅皮質の最も吻側部にある前嗅核の **pars externa (AONpE)** のニューロンから、単一細胞記録をおこない、右鼻孔単独の匂い刺激や左鼻孔単独匂い刺激にたいする応答を記録した。

この結果、前嗅核 **pars externa** の個々のニューロンが、同側鼻孔単独匂い刺激に対して興奮性の応答を示し、対側鼻孔単独刺激に対して抑制性の応答を示すことを見出した。また、前嗅核 **pars externa** の個々のニューロンは、嗅源が対側鼻孔より同側鼻孔に近い部位にあるときには大きな興奮性応答を示すが、対側鼻孔と同側鼻孔の中間部にあるときは小さな興奮性応答しか示さず、対側鼻孔により近い部位にあるときには抑制性の応答を示すことも見出した。これらの実験結果は、前嗅核 **pars externa** の個々のニューロンが、同側鼻孔からの匂い入力と対側鼻孔からの匂い入力を比較することにより、匂い源の方向検知に關与することを示している。（論文投稿中）