

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成 19 年度採択分

平成 22 年 4 月 28 日現在

研究課題名（和文） 軸索末端に分子コード化される神経個性

研究課題名（英文） Neural circuit formation
in the mouse olfactory system

研究代表者

坂野 仁 (SAKANO HITOSHI)

東京大学・大学院理学系研究科・教授



研究の概要：本研究ではマウス嗅覚系における神経回路形成、特に、一次神経地図の形成と二次神経とのシナプス形成の分子メカニズムの解明を行った。また、外界から入力する感覚情報が、情動や行動をどの様に発動させるかの解明を試みた。

研究分野： 分子生物学

科研費の分科・細目： 神経科学・神経科学一般

キーワード：軸索投射、シナプス形成、神経地図、匂い情報処理

1. 研究開始当初の背景

高等動物において嗅覚は、求餌や生殖行動、天敵や腐敗物からの回避など、個体や種の生存にとって不可欠な情報受容システムである。マウスの場合、多様な匂い情報を約 1000 種類の odorant receptor (OR) で識別するからくりは、嗅球における匂い情報の二次元展開にあるとされている。即ち、嗅細胞の軸索が、発現する OR の種類に従って嗅球上の特定の糸球に投射するため、嗅上皮で受容された匂い分子の結合情報は、嗅球表面ではどの糸球が発火したかという位置情報に変換される。この研究分野では、糸球地図形成の基礎をなす 1 神経・1 受容体ルールと 1 糸球・1 受容体ルールが、どの様な分子機構によって制御されているのかが大きな謎であった。

2. 研究の目的

本研究課題ではマウスの嗅覚系を用いて、感覚情報の受容及びそれに基づく情動や行動の作動機序の解明を目的としている。先ず OR の種類によって指令的に生じる嗅細胞の軸索投射については、嗅細胞の identity を構成する軸索誘導分子や接着・反発分子が、どの様な転写制御を受けているのかの解明を目指した。次に二次ニューロンである Mitral/Tufted (M/T) 細胞に関しては、嗅球の糸球内で嗅細胞の軸索とどの様にシナプス形成を行うのか、また嗅皮質において M/T 細胞がどの様に軸索を投射し、嗅球からの情報を入力、分配するのかの解明を試みている。

3. 研究の方法

本研究では、嗅覚系の神経回路形成に関わる様々な分子について、トランスジェニックやノックイン、ノックアウト等の遺伝子操作

マウスを作成し、その表現型の解析により神経地図形成の基本原則を明らかにするアプローチをとっている。また様々なイメージング装置や、二光子レーザー顕微鏡を用いた画像情報の活用も積極的に行っている。

4. これまでの成果

当グループでは以前、1 神経・1 受容体ルールの確立と維持に関しては、シスに働く LCR(locus control region)による正の制御と、発現された OR 分子が新たな OR 遺伝子の活性化を抑制する負のフィードバック制御が協調して関与していることを報告した (*Science*, 203, 2088-2094, 2003)。これに対して Axel 博士らのグループは、単一の LCR が染色体を越えてトランスに働く事により、上記ルールが維持されるというモデルを提唱した。その後我々は、*H* 領域(OR 遺伝子の LCR の一つ)のノックアウトマウスを作製して、OR 遺伝子系には複数の LCR が存在し、それらはシスにのみに働くことを明らかにした (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 20067-20072, 2007)。

また 1 糸球・1 受容体ルールに関しては、当グループの先の研究 (*Cell*, 127, 1057-1069, 2006; *Science*, 314, 657-661, 2006) を更に発展させ、軸索間相互作用という、神経地図形成の為の新しいストラテジーを見出した。

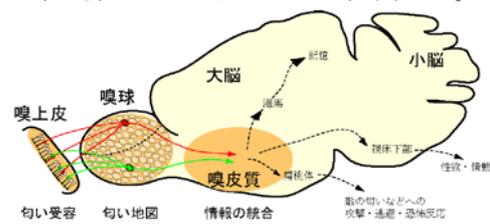


図1. マウス嗅覚系における匂い情報の伝達

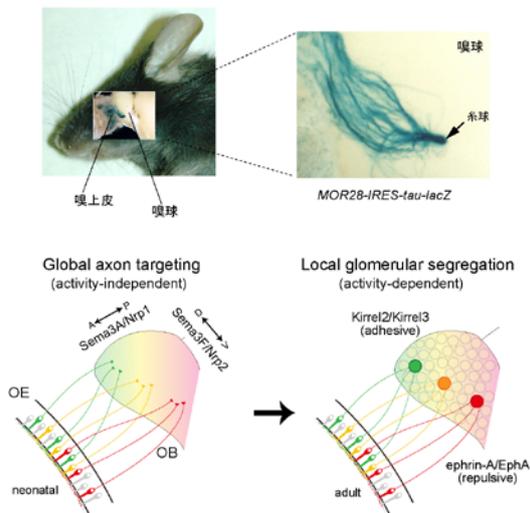


図 2. 嗅覚神経地図の形成と軸索選別

嗅球の前後軸に沿った軸索投射については、それぞれの OR 分子に固有なレベル生み出される cAMP のシグナルの強度で転写量が決まる反発分子、Nrp1 と Sema3A を介した軸索間相互作用によって制御されていることが判明した (*Science*, 325, 585-590, 2009)。一方背腹軸については、嗅細胞の嗅上皮における位置を反映してその転写量が決まる反発分子、Nrp2 と Sema3F によって、発生期に時空間的な制御を受けている事が明らかになった (*Cell*, in press, 2010)。

神経地図形成に関してはこれまで、投射先に濃度勾配を示して分布する軸索ガイダンス分子と、軸索末端に発現する受容体の相互作用が重要な役割を果たすと考えられてきた。これは約 50 年前に Sperry 博士によって提唱されたもので、chemoaffinity モデルとして広く受け入れられている。我々の一連の研究により、高等動物の嗅覚神経地図は、ターゲットには依存せずむしろ投射してくる嗅細胞軸索間の相互作用により、自律的に形成される事が明らかとなった。

当グループでは更に、嗅球上に投影される匂い地図が脳においてどのように判読されているのかについて検討した。糸球地図の一部をジフテリア毒素で欠損させた変異マウスの解析により、嗅球の背側ドメインは匂いの質の本能的識別に、腹側ドメインは記憶に基づく学習判断の為に必要であることが明らかになった (*Nature*, 450, 503-508, 2007)。これらの実験により、先天的な匂い識別の為に神経回路と学習判断の為に神経回路は、嗅上皮においてすでに異なるセットの OR を用いて独立に入力を受けていることが示された。

5. 今後の計画

当グループの一連の研究によって、嗅上皮と嗅球をつなぐ嗅細胞の一次投射の概要が

ようやく理解されるようになってきた。しかしながら M/T 細胞による二次投射、即ち嗅球と嗅皮質の間をつなぐ logics については依然として不明な点が多い。その際、糸球の嗅球上での位置情報が二次ニューロンの identity になると推測されるが、これがどのように分子コード化されて二次投射に関与するのは殆ど解明されていない。本研究では今後、嗅皮質への二次投射に重点を移し、引き続き神経回路の形成や連携、入力情報の統合と分配という、高等動物の中枢神経系における基本原理の解明に取り組んでいく。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

Takeuchi H., Inokuchi K., Aoki M., Suto F., Tsuboi A., Matsuda I., Suzuki M., Aiba A., Serizawa S., Yoshihara Y., Fujisawa H. and Sakano H.: Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron axons specify map topography at the bulb. *Cell*, in press (2010).

Sakano H. Neural map formation in the mouse olfactory system. *Neuron* (review), in press (2010).

Imai T., Yamazaki T., Kobayakawa R., Kobayakawa K., Abe T., Suzuki M., and Sakano H.: Pre-target axon-axon interactions establish the neural map topography. *Science* (article), 325, 585-590 (2009).

Imai T. and Sakano H.: Odorant receptor-mediated signaling in the mouse. *Curr. Opin. Neurobiol.* (review), 18, 251-260 (2008).

Nishizumi H., Kumasaka K., Inoue N., Nakashima A., and Sakano H.: Deletion of the core H region in mice abolishes the expression of three proximal odorant receptor genes in *cis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 20067-20072 (2007).

Kobayakawa K., Kobayakawa R., Matsumoto H., Oka Y., Imai T., Ikawa M., Okabe M., Ikeda T., Itohara S., Kikusui T., Mori K., and Sakano H.: Innate versus learned odor processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* (article), 450, 503-508 (2007).

Imai T. and Sakano H. Roles of odorant receptors in projecting axons in the mouse olfactory system.: *Curr. Opin. Neurobiol.* (review), 17, 507-515 (2007).

ホームページ等

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/sakano-lab/>