

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 マウス嗅覚系を用いて 遺伝子-神経回路-行動のリンクを解く

東京大学・大学院理学系研究科・名誉教授 さかの ひとし
坂野 仁

研究分野：総合領域

キーワード：ニューロン、シナプス、神経回路

【研究の背景・目的】

本研究課題では、ヒトを含む高等動物の脳において感覚情報がどのように受容され、情動及び行動という出力にどう結びつくのかの解明を目指す。当グループではこれ迄、一次投射の研究を中心に、嗅覚神経地図形成のほぼ全貌を明らかにした。今回推進する研究課題では、二次投射の研究に軸足を移し、嗅神経回路とその機能について本能回路と学習回路を対比させながら、回路形成のメカニズムと情報統合のlogicsについて明らかにする。

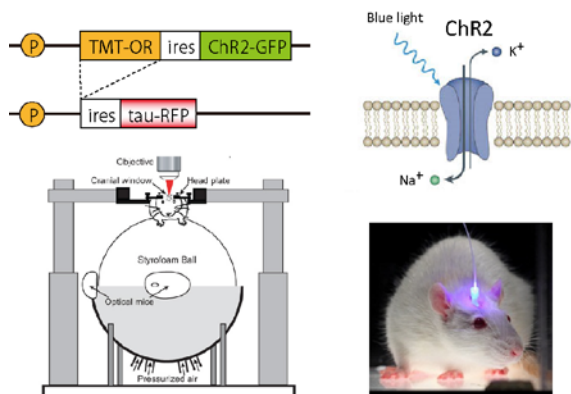
【研究の方法】

当グループでは最近、嗅細胞特異的な Sema3F ノックアウトマウスにおいて、嗅細胞の軸索投射のみならず、腹側に移動してくる僧帽細胞の位置にも異常の観察されることを見出した。本研究では、背側の嗅細胞軸索から持ち込まれる Sema3F が嗅細胞の投射位置と僧帽細胞の移動場所を共に制御することで両者のシナプス形成が保障されているという仮説を、遺伝子操作マウスを用いて検証する。

シナプス形成に関しては、神経活動依存的に嗅細胞で発現する分子として Sema7A を同定し、その受容体として PlxnC1 が発生初期の僧帽細胞の樹状突起で発現していることを見出している。本研究では、両分子が嗅細胞と僧帽細胞間のシナプス形成にどのような役割を果たしているのかを解析する。更にシナプス形成の特異性が僧帽細胞の嗅皮質への軸索投射の制御にどのように関わっているのかについても、遺伝子操作マウスを用いて解析する。

本研究課題では更に、天敵臭や腐敗臭など、先天的恐怖または忌避行動を引き起こす匂い物質に対する嗅球上の領野を特定し、そこに含まれる糸球群と本能行動との関係を明らかにする。先ず天敵臭 TMT と腐敗臭トリメチルアミンなどに対する OR 遺伝子

図1 天敵臭に対する恐怖神経回路の遺伝子操作

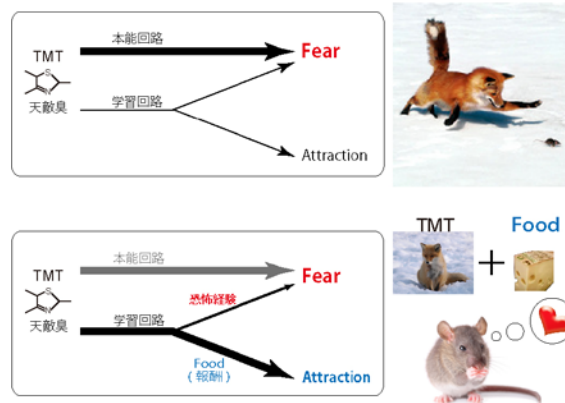


を同定する。次にこれらを嗅細胞においてノックアウトし、対応する糸球を欠損させることによって先天的行動にどのような影響が出るのかを調べる。また、チャンネルロドプシン (ChR2) を上記の OR 遺伝子と共に嗅細胞で発現させ、光によって嗅球上の特定の糸球を活性化させることで、対応する先天的行動を誘発することが出来るかどうかを検証する。

【期待される成果と意義】

ここで推進する研究によって、異なる機能を担う嗅球上の糸球体が、何を手がかりにパートナーとなる二次神経を見出し、それが対応する嗅皮質へと正しく軸索を投射するのかが解明される。これらの研究を通して、単一の感覚情報が本能判断と学習判断という二つの独立した回路によってプロセスされる際、二つの判断がどこでどう統合されるのか、また学習判断の為の記憶情報がどのように付加され入力情報の価値付けが行なわれるかという、神経科学の重要課題の解決に道筋が付くと考えられる。本研究で得られる知見は、嗅覚情報処理の基本原則を理解する上で有用であるのみならず、ヒトの心の葛藤や意識の理解に大きく寄与するものと期待される。

図2 天敵臭に対する本能判断と学習判断



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Mori, K. and Sakano, H.: How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Ann. Rev. Neurosci.* **34**, 465-497 (2011).

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度

385,000 千円

【ホームページ等】

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