

嗅覚系を用いた感覚情報の価値付けと出力判断の解明
Decision Making in the Mouse Olfactory System

課題番号：17H06160

坂野 仁 (SAKANO, HITOSHI)

福井大学・学術研究院医学系部門・特命教授



研究の概要

本研究ではマウス嗅覚系に於ける感覚入力とそれに伴う情動・行動の出力判断を、先天的な本能判断と記憶に基づく学習判断に分けて研究する。また2つの判断が対立する場合の裁定について神経回路レベルで解明する。

研究分野：神経科学、分子生物学

キーワード：僧帽/房飾細胞、神経回路形成、扁桃体、出力判断、刷り込み記憶

1. 研究開始当初の背景

本研究は、前回の特別推進研究「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」の研究成果を基に、2017年度に立ち上げられたものである。当グループによる嗅球への一次投射の研究成果を踏まえ、本課題では特に僧帽細胞の二次投射による扁桃体への回路形成に重点を置いて、先天的な出力判断の解明を目指した。

2. 研究の目的

本研究ではマウス嗅覚系を用いて、僧帽/房飾細胞の軸索投射を解析する事により、嗅皮質への神経配線を明らかにする事、またその回路を介して下される情動や行動の出力判断の基本メカニズムの解明を目的とする。当グループではマウスにおける嗅覚判断が、本能回路と学習回路によって独立に、かつ並行して行なわれる事を報告したが、これら2つの判断はしばしば相反する場合がある(図1)。本研究では、これら対立する出力判断が脳のどこでどの様に裁定されるのか、その回路レベルでの解明を研究のゴールに掲げた。

3. 研究の方法

嗅上皮で検出された嗅覚情報は嗅細胞の軸索によって嗅球に伝えられ、糸球の発火パターンとして二次元情報に展開される。学習判断においては、この匂い地図を脳の中樞がパターン認識して匂いの識別を行なうと考えられる。一方先天的な本能判断の為に、嗅球上の糸球マップは基本的な匂いの質感に

対して複数の機能ドメインから構成されている。本研究では嗅球上で機能ドメインがどのように配置されているか、また各ドメインに含まれる糸球体がどのような機能を担い、その情報が二次神経を介して扁桃体のどこに投射されているかを、光遺伝学的手法を用いた gain-of-function 及び、ノックアウト法による loss-of-function の実験により解明した。

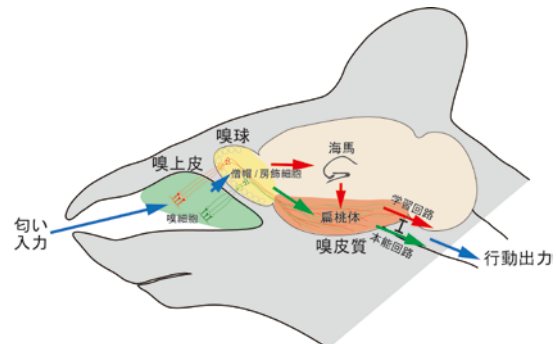


図1 マウスにおける匂い情報の入力と出力

4. これまでの成果

本研究では、嗅覚情報の出力判断の為の価値付けと、対立する判断の裁定を理解するため、二次神経の嗅皮質への軸索投射と、糸球体に於けるシナプス形成、の2つに重点を置いて解析を行なった。その結果、これ迄に次の2つの重要な成果が得られた。

i. 匂い情報の先天的な好き嫌いの質感は反発性の軸索誘導システム Nrp2/Sema3F を用いて分別される：嗅球への一次投射を介して、忌避すべき情報は、Nrp2/Sema3F⁺な嗅細胞

の軸索によって、嗅球の背側後方に配信される。一方、誘引的な行動情報は、Nrp2⁺/Sema3F⁺な嗅細胞の軸索によって、嗅球の腹側後方の糸球に集積される。

こうして嗅球表面に割り振られた嗅細胞の発火シグナルは、次に僧帽細胞によって扁桃体の特定の領域に配信される。当グループの研究により、忌避的な情報はNrp2⁺な僧帽細胞によってCoA領域の後半部に、一方誘引的な社会行動情報はNrp2⁺な僧帽細胞によってMeAの前方部に送られる事が判明した。因みに、背側ドメインの嗅細胞を除去すると先天性な忌避行動が見られなくなる一方、腹側ドメインから情報を受ける僧帽細胞のNrp2をノックアウトすると、異性間や母子間の誘引的な社会行動に支障の生じる事が示された。

ii. 単一糸球体の光刺激により先天性な出力行動を誘導出来る：一般に匂い情報の識別は嗅球表面に展開される匂い地図を基に行なわれる。このパターン認識による匂い情報の判断は記憶に基づく学習判断に用いられ、その情報は帽飾細胞を介して中枢へと配信されて、匂いと連合する記憶シーンの検索に使われる。一方、先天性な価値判断は僧帽細胞によって仲介され、扁桃体に嗅球の機能ドメインからの直接送信されるシグナルによって下される。

当グループでは、キツネの匂いであるTMTに反応性の30種類以上の嗅覚受容体の内から基質選択性と親和性の高いOlf1019を選び、チャンネルロドプシンによる光刺激実験を行なった。その結果、恐怖ドメインに位置するOlf1019糸球体の単一刺激によってfreezing (すくみ) 反応の誘導に成功した。この事は、特定の機能ドメインに含まれる僧帽細胞が一定レベル活性化されれば、たとえ一糸球体からの入力であっても、その投射先である扁桃体の特定領域が本能行動を誘発しうる事を示している。

iii. 先天性な匂い情報の出力は新生仔期の刷り込み記憶によって修正される：個体や種の維持に必須な本能行動は、遺伝的なプログラムによって先天性に決められている。しかしながら、ヒトを含む高等動物では、経験に基づく出力予測、即ち記憶による学習判断が大きな比重を占める。当グループでは、先天性な本能判断が、記憶・学習判断によってどのように塗り替えられるかを調べる為に、刷り込み記憶が本能判断に与える影響を解析した。その結果、マウスの場合、生後一週間以内に嗅いだ匂いに関しては、たとえそれが先天性に忌避すべき天敵臭関連物質であっても、誘引的な匂いとして働く事が示された。

当グループでは糸球内でのシナプス形成を促進するSema7Aのシグナルが新生仔期に嗅いだ匂いに反応する糸球体を肥大させて刷り込み記憶を成立させる事を見出した。

またノックアウトマウスを用いた実験により、刷り込み記憶に誘引的な質感を付与する為には、新生仔期に発現するオキシトシンが必須である事も明らかとなった。嗅皮質の活性化解析により、忌避物質4MTを嗅がせたマウスでは、先天性な忌避回路によりCoA後半部は活性化されるものの、その忌避出力であるストレスホルモンACTHの血中濃度は上昇せず、その誘導に関わるAmPirの活性化も抑制される事が判明した。更に刷り込み記憶により、誘引的な社会行動を誘発するMeA前方部の活性化が見られる事も示された。

5. 今後の計画

当グループでは、生後一週間の臨界期に形成される刷り込み記憶が、先天性な嗅覚判断を塗り替える事に着目し、同一入力に対して相対する出力判断がだされた場合の裁定について回路レベルでの解明を目指している。興味深い事に、本来なら忌避恐怖行動を誘発するはずの4MTに対しても、臨界期の刷り込みにより忌避行動が抑制されてストレスホルモンACTHの血中濃度が低下する。本課題では今後、先天性な本能判断が刷り込みによる記憶判断によって、どのように変化するのかに焦点を絞って研究を遂行する。また同一の嗅覚入力に対して本能判断と学習判断とが対立した場合、そのbalancingがどこでどのように行なわれるかについて、扁桃体に存在すると考えられる価値付け細胞 (valence cells) を特定して解析する。

6. これまでの発表論文等

1. How is Sensory Quality Imposed on Olfactory Inputs during Respiration: Mori, K and Sakano, H.: *Ann. Rev. Physiol.*: (in press).
2. Circuit Formation and Synaptic Plasticity in the Mouse Olfactory System: Nishizumi, H. and Sakano, H.: *The Senses (2nd Edition)*: (in press)
3. Developmental regulation of olfactory circuit formation in mice: Sakano, H.: *Dev. Growth Differ.*: (2020)
4. Primary dendrites of mitral cells synapse unto neighboring glomeruli independent of their odorant receptor identity: Nishizumi, H., Miyashita, A., Inoue, N., Inokuchi, K., Aoki, M., and Sakano, H.: *Commun. Biol.*: 2: 14: (2019).
5. Sema7A/PlxnC1 signaling triggers activity-dependent olfactory synapse formation: Inoue, N., Nishizumi, H., Naritsuka, H., Kiyonari, H., and Sakano, H.: *Nature Commun.*: 9: 1842: (2018).

7. ホームページ等

<http://t-profile.ad.u-fukui.ac.jp/profile/ja.3c1e4d8f29d84458520e17560c007669.html>