

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11507

研究課題名(和文) 感性において個体差を生じる過程に関与する選択的な脳内抑制系の探索

研究課題名(英文) Exploring selective inhibitory systems in the brain to generate the individual variability of KANSEI

研究代表者

松川 睦 (MATSUKAWA, Mutsumi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：90318436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：先天的な反応が生後の経験によって改変される際に生じる選択的かつ直接的な脳内抑制システムについて解明することを目的とし、匂い-ストレス反応を指標として嗅球内の糸球体の活性化に伴うストレス関連神経活動の発生機序をより詳細に解析した。嗅球内では、多くの匂い物質に対する反応糸球体が鏡像関係に存在しているが、これらの反応細胞の両者共に活性化されることがストレス反応の誘発に重要であることが示された。さらに、これらのストレス反応を抑制するための直接的かつ選択的な抑制システムは嗅球内ではなく、一次嗅覚野である梨状葉皮質内にある可能性が高いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物の持つ先天的な反応が経験によって改変される際の選択的な脳内抑制システムを解明することは、感性における個体差の形成過程を明らかにするための重要な知見をもたらすと思われる。これらの結果を総合的に解析することが、ヒト個々人において感性の相違を生じる重要な要因を解明するために有用であると考えられ、ヒトそれぞれ個別の刺激に対する意図的なリセットや反応抑制などが可能となり、各個人における生活の質(Quality of Life (QOL))の向上にも影響を与えるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：To clarify a selective and direct suppressive system in the brain, in which postnatal experiences change innate responses, we analyzed the stress-related activities of glomeruli in the olfactory bulb (OB) using predator odor induced stress responses. In the OB, a specific odorant receptor innervates spatially distinct glomeruli forming mirror-image maps. Our results suggest that simultaneous activation in both medial and lateral OB is necessary for inducing neural activities in the piriform cortex where might cause stress-like behavior.

研究分野：神経科学

キーワード：感性脳科学 感性形成機構 個体差形成 ストレス反応 ストレス緩和 梨状葉皮質

1. 研究開始当初の背景

近年ラットやマウスといったげっ歯類に、ネコやキツネ、フェレットなど捕食者の匂いを嗅がせると恐怖・ストレス反応が惹起されることが報告されてきており、この反応は長年継代飼育され捕食者の存在すら知らないはずの実験動物でも惹起されることが示されている。(Morrow et al., Brain Res., 2000; Masini et al., Physiol. Behav., 2006; Fendt and Endres, Neurosci. Biobehav. Rev., 2008)。その一方でヒトだけでなく動物においても、落ち着く・ストレス緩和効果のある匂い物質(緑の匂いや柑橘臭、ラベンダー臭など)がある事も知られている(Brauchli et al., Chem. Senses, 1995; Umezumi, Pharmacol. Biochem. Behav., 1999; Bradley et al., J. Ethnopharmacol., 2007)。

我々はこれまでに、捕食者臭によって誘発されるストレス反応を指標として、動物(マウス)は生まれながらに匂いに対する価値判断基準を持っており、各種の匂い物質を少なくとも3種類のグループ(先天的にストレス反応を生じる匂い(捕食者臭など)、先天的にストレスを緩和する匂い(バラ臭やヒノキ臭など)、先天的には何ら影響を示さない匂い(キャラウェイ臭や新聞紙臭など))に分類できることを示し、更にこの匂い物質によってストレスを緩和する作用機序にも異なる2つの機序((a)ストレス関連神経活動を選択的かつ直接的に抑制する系、もしくは(b)嗅覚関連神経活動を包括的に活性化することでマスキング効果を示す系)があることを報告してきている(Matsukawa et al., (2009, 2011a, 2011b, 2011c); Murakami et al., 2012)。続いて、先天的には何ら影響を及ぼさないような匂い(例えば新聞紙臭)であっても若齢期に生育環境臭として飼育することで、成体となった時点で捕食者臭誘発ストレス反応に対して緩和効果を示すようになること、つまり生まれ持った価値判断基準を生後の経験によって改変することが可能であることを明らかにし、その際の作用機序が上述の(a)ストレス関連神経活動の選択的かつ直接的な抑制系が関与するものである可能性を示唆する結果を発表している(Matsukawa et al., (2016a, 2016b))。

これらの結果より、経験に伴う先天的な価値判断基準の改変には、脳内における価値判断に関連する神経活動を選択的かつ直接的に抑制するシステムが必要であると考えられる。しかし、価値判断に関わるどの時点で、いずれの脳領域においてこの選択的な抑制システムが作用しているのかなど多くの疑問点が残されたままであり、これらを解明することが感性における個体差の形成過程を解明するために重要であると考えている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、げっ歯類において先天的に生じる捕食者臭誘発ストレス反応を指標として、経験に伴って生まれ持った価値判断基準を改変する過程で活性化される脳内の抑制システムについて調査することを目的とする。具体的には生まれ持った価値判断基準を改変するために重要と考えられる選択的かつ直接的な抑制システムに關する脳領域および神経回路網の探索を行った。

3. 研究の方法

捕食者臭(キツネ臭)によってストレスを誘発したマウスと、キツネ臭とバラ臭の混合臭によってストレスを緩和させたマウスとを用いて、何の匂いも嗅いでいない対照群に対して、脳内で発現が有意に変化する遺伝子を次世代シーケンシング法により比較・検討することとした。具体的な脳領域としては、嗅覚情報処理過程(嗅球(背側部と腹側部)、一次嗅皮質(腹側吻側部と背側部)、扁桃体梨状皮質移行領域)およびこれまでに関与が示唆されている脳領域(分界条床核(内側部と外側部)、中隔核(内側部と外側部))を候補領域とした。このうち、嗅球に関しては、これまでの我々の研究によりキツネの匂いによって惹起されるストレス反応をバラの匂いによって緩和する際の選択的な抑制機構は嗅球内にはない可能性が高いことを示唆している。

しかしながら、候補領域が多数あり、対象領域をもう少し絞り込む必要があると考え、捕食者臭に反応する嗅球内の系球体の活性化に伴うストレス関連神経活動の発生機序をより詳細に解析することとした。

嗅球内では多くの匂い物質に対する反応系球体が鏡像関係に存在しているが、捕食者臭も同様なかどうかをまず確認するため、捕食動物の匂い(キツネ臭)によってストレスを誘発した際の嗅球内での反応系球体マップを作成した。続いて、これら鏡像関係にある2か所のそれぞれを単独で、もしくは両者を同時に微小破壊することで、捕食者臭誘発ストレス反応に変化が生じるかどうかを検討し、さらに、これら2か所の反応系球体を電気生理学的に刺激することで、鏡像関係にある反応系球体とそのストレス誘発反応との関連性を調査した。

さらに、捕食者臭(キツネ臭)によってストレスを誘発したマウスと、キツネ臭とバラ臭の混合臭によってストレスを緩和させたマウスとを用いて、何の匂いも嗅いでいない対照群に対して、脳内で発現が有意に変化する遺伝子を次世代シーケンシング法により比較・検討することとした。

嗅球に関しては、これまでの我々の研究によりキツネの匂いによって惹起されるストレス反応をバラの匂いによって緩和する際の選択的な抑制機構は嗅球内にはない可能性が高いことを示唆しているため、一次嗅皮質である梨状葉皮質の腹側吻側部および背側部について、遺伝子の発現解析を行った。

4. 研究成果

まず、嗅球内においてキツネ臭に対する反応系球体のマップを作成したところ、他の多くの匂い物質と同様に、内側部（図1中のオレンジ色部分）と背外側部（図1中の黄色部分）にそれぞれ分かれた鏡像関係にある2か所の反応部位が認められた。

そこで、これらの部位を含むように嗅球の微小破壊実験を行い、内側部および背外側部のそれぞれ単独で破壊した場合（図2中のmのみ、もしくはdlのみ）と、両部位を同時に破壊した場合（図2中の赤い部位全体）での捕食者臭誘発ストレス反応について調査した。

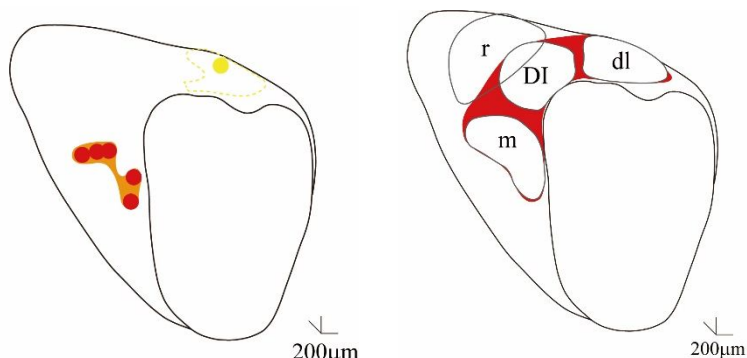


図1

図2

その結果、一次嗅覚野である梨状葉皮質において、内側部と外側部の両者を同時に破壊した際にのみ神経活動の有意な減少が生じた（図中3のm+dl）。しかしながら、ストレス関連神経反応の指標となる分界条床核の内側部における神経活動には有意な変化は認められなかった（図4）。つまり、一次嗅覚野における嗅覚関連反応としては、どちらか一方の活性化で生じるものの、それがそのままストレス関連神経活動に関係するわけではないということが明らかとなった。

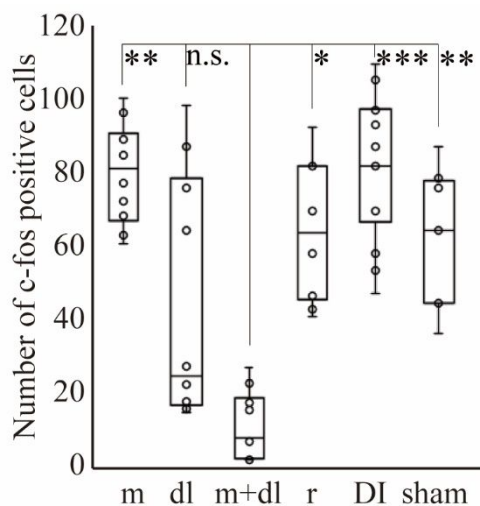


図3

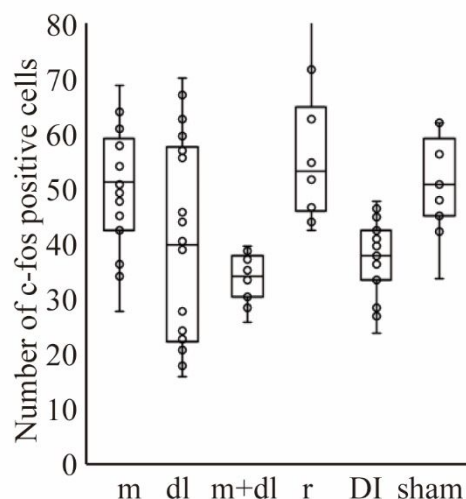


図4

そこで嗅球内の内側部（図5中のm）と背外側部（図5中のdl）を、それぞれ単独で、もしくは両者を同時に微小電気刺激することで、一次嗅覚野およびストレス関連領域における活性化神経細胞数の変化を計測した。

その結果、一次嗅覚野である梨状葉皮質においては、内側部（図6中のm）もしくは背外側部（図6中のdl）のいずれかを刺激した場合にも対照群（図6中のsham）と比べて有意な活動が確認されるが、両者を同時に刺激することで（図6中のm+dl）さらに多数の神経活動が生じることが明らかとなった。

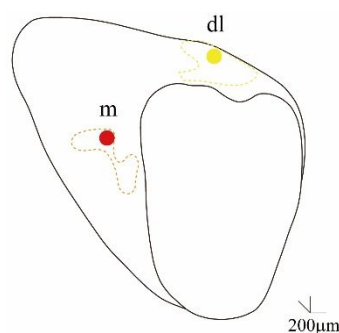


図5

また、ストレス関連神経反応の指標となる分界条床核の内側部においても、内側部と背外側部の両者を同時に電気刺激した場合のみ（図7中のm+dl）有意な神経活動の活性化が生じた。

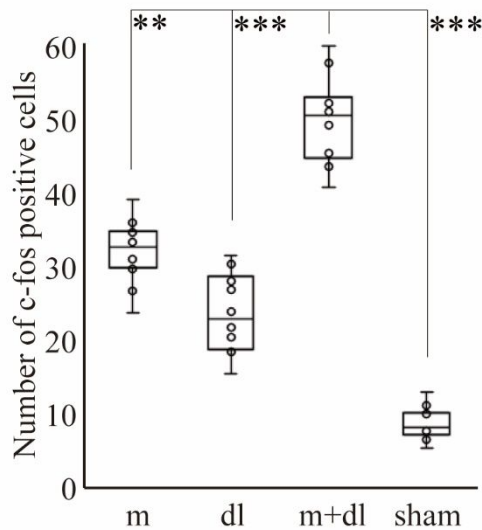


図 6

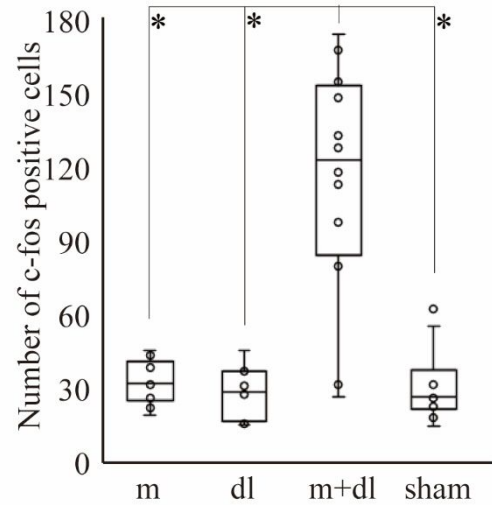


図 7

つまり、分界条床核内側部におけるストレス反応に關与する神経活動は、嗅球の内側部と背外側部の両者の同時活性化によって一次嗅覚野において關連する神経活動が惹起されることが必要である可能性が示された。

これまでの研究と今回の我々の結果を合わせると、梨状葉皮質において嗅球内の背外側面からの情報に内側面からの情報が加わることが捕食者臭誘発ストレス關連神経活動に重要であることが示唆された。このことはつまり捕食者臭誘発ストレス反応を緩和するための抑制系の關与は、嗅球内ではなく、一次嗅覚野である梨状葉皮質内にある可能性が高いことを示している。

しかし梨状葉皮質内には、腹側吻側部 (APCvr) および背側部 (APCd) の 2 つの亜領域があり、APCvr から APCd への抑制性フィードフォワード制御がある可能性も示唆されている。

そこでこれらの梨状葉皮質内の亜領域について、次世代シーケンス法を用いた遺伝子の発現解析を行った。その結果、図 8 (APCvr における遺伝子発現解析結果) のように、キツネ臭によって発現が変化する遺伝子や、キツネ臭とバラ臭の混合臭によって発現が変化する遺伝子など、多数の遺伝子が検索されており、今後、それぞれの動物群における遺伝子発現の変化を引き続き詳細に比較・解析していく。

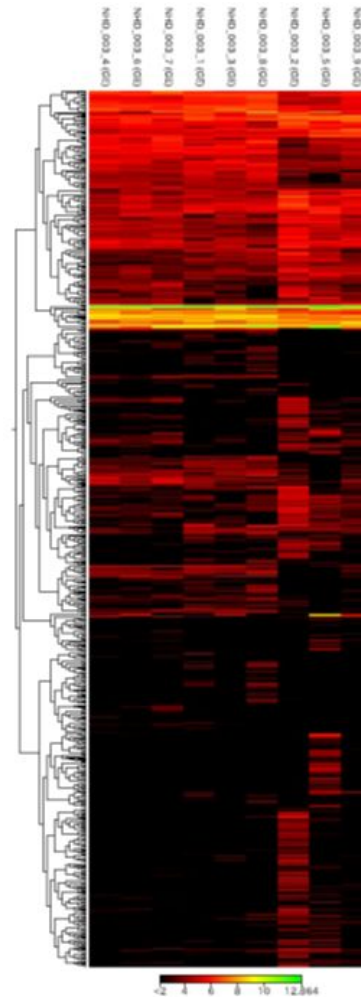


図 8

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsukawa Mutsumi, Katsuyama Narumi, Imada Masato, Aizawa Shin, Sato Takaaki	4. 巻 1732
2. 論文標題 Simultaneous activities in both mirror-image glomerular maps in the olfactory bulb may have an important role in stress-related neuronal responses in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146676 ~ 146676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2020.146676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato, T., Matsukawa, M., Mizutani, Y., Iijima, T., Matsumura, H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Initial, transient, and specific interaction between G protein-coupled receptor and target G protein in parallel signal processing: a case of olfactory discrimination of cancer-induced odors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Res Arch.	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18103/mra.v6i9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Matsukawa, M., Katsuyama, N., Imada, M., Aizawa, S., Sato, T.
2. 発表標題 Both medial and dorsolateral part of the olfactory bulb might be crucial to the predator odor induced stress related activities.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川雅朗, 松川 睦, 大島秀規, 今田正人, 相澤 信.
2. 発表標題 ALSモデルマウスの脊髄と脊髄神経節で発現変動する遺伝子の共通性と相違性の解析.
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会・全国学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato, T., Matsukawa, M., Mizutani, Y., Kobayakawa, R., Kobayakawa, K., Iijima, T., Matsumura, H.
2. 発表標題 A residue at the 2nd position of GPCR helix 8 may control initial transient and specific interactions with target G proteins and subsequent signal processing hierarchy.
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshikawa, M., Matsukawa, M., Oshima, H., Aizawa, S.
2. 発表標題 Analysis of DRG neurons in ALS model mice.
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------