

平成29年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書
〔追跡評価用〕

平成29年4月20日現在

研究代表者 氏名	坂野 仁	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究課題名	軸索末端に分子コード化される神経個性		
課題番号	19002012	研究期間	平成19年度～平成23年度
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 坂野 仁（東京大学・大学院理学系研究科・教授）		

【補助金交付額】（研究期間全体）（直接経費）： 561,400 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

この特別推進研究は平成23年度に終了後、24年度から新たに「遺伝子-神経回路-行動のリンクを解く」を課題とする次の特別推進研究に引き継がれ更に進展した。嗅覚神経系の一次投射に関しては、嗅覚受容体に依存して指令的に制御される嗅神経細胞の軸索投射の実態が明らかにされた。1991年に嗅覚受容体遺伝子が単離されて以来、長年の懸案であり最も難しいとされたこの問題は、GPCR (Gタンパク質共役型受容体)の基礎活性がその制御の主役である事が発見されてようやくその決着をみた。即ち、リガンドの存在しない状況下で、活性型と非活性型の2つの構造の間を行き来する分子ゆらぎによってcAMPが産生され、それが制御determinantとして働く事が判明した。このcAMPのレベルは嗅覚受容体の種類毎に固有に決まっており、そのレベルに応じて転写因子CREBが軸索投射因子の転写量を決定し、投射位置を制御していることが明らかになった。この発見は、先に述べた嗅覚系の軸索投射の謎を解明しただけでなく、リガンド非在下で生じるノイズ活性をGPCRが胎生期に積極的に利用している事が示された最初の例として重要である。この論文を審査したCell誌のレビュアーの一人は「この仕事は長年の坂野研究室の一連の研究の集大成(cap stone)である」と高く評価した。

またここに報告する第一期の特別推進研究で推進された一次投射の研究は、24年度から開始された第二期の特別推進研究において二次投射の研究として引き継がれ、次に述べる二つの成果として新たな論文にまとめられつつある。第一は二次投射の基本原理の解明で、一次投射の結果嗅球上に展開された匂いの質感(忌避や誘引、恐怖など)が、それぞれに固有な軸索誘導分子によって、扁桃体の特定の領野に分配される事が示された。例えば、嗅球腹側末端に集積される社会的誘引情報(オス・メスの誘引や母子間の誘引など)はNeuropilin 2という軸索誘導分子によって、扁桃体のmedial amygdala前方部へ配送されて誘引行動を引き起こすことが判明した。

第二の進展は、一次神経と二次神経とを接続させるシナプス形成の研究である。嗅球に展開された嗅覚情報を、その質感を正しく保って中枢に配送する為には、このシナプス形成が正確に行われなければならない。第二期の特別推進研究では、このシナプス形成が、出生直後に嗅覚受容体が生み出す神経活性依存的に、Semaphorin 7Aという単一のシグナル分子によって制御されている事が明らかにされた。このシナプス形成は、生後一週間のcritical periodに限定されており、それが阻害されると成長後に他個体との社会関係を忌避する自閉症的な行動を示すことが明らかとなった。更に驚くべき事に、ここに発見されたSema7Aシグナルは、出生直後の刷り込み記憶の形成にも関与している事が判明した。この刷り込み記憶は、出生直後に高レベルで発現されるオキシトシンとも関連している可能性があり、新生仔期に嗅いだ匂いは、たとえ天敵臭に関連した4MTなどの忌避物質であっても、成長後に好ましい匂いと識別するようになる。この発見は、遺伝的にプログラムされた先天的な嗅覚判断が、出生直後の外界環境によって可塑的に修正される事を示しており、ヒトの精神発達障害にも寄与する知見として極めて重要である。

以上の様に第一期の特別推進研究の成果は、第二期の特別推進研究に順調に受け継がれ、更なる成果と大きな進展をもたらしつつあると言える。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

（論文発表）

1. Igarashi, K.M., Ieki, N., An, Myungho, Yamaguchi, Y., Nagayama, S., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tanifuji, M., Sakano, H., Chen, W.R., and Mori, K.: Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *J. Neurosci.* **32**, 7970-7985 (2012).
2. Takaba, H., Imai, T., Miki, S., Morishita, Y., Miyashita, A., Ishikawa, N., Nishizumi, H., and Sakano, H.: A major allogenic leukocyte antigen in the agnathan hagfish. *Scientific Reports*, DOI: 10.1038/srep01716
3. Aoki, M., Takeuchi, H., Nakashima, A., Nishizumi, H., and Sakano, H.: Possible roles of Robo1⁺ ensheathing cells in guiding dorsal-zone olfactory sensory neurons in mouse. *Dev. Neurobiol.* **73**, 828-840 (2013).
4. Nakashima, A., Takeuchi, H., Imai, T., Saito, H., Kiyonari, H., Abe, T., Chen, M., Weinstein L.S., Yu, C.R., Storm, D.R., Nishizumi, H., and Sakano, H.: Agonist-independent GPCR activity regulates axon targeting of olfactory sensory neurons. *Cell* **154**, 1314-1325 (2013).
5. Shirasu, M., Yoshikawa, K., Takai, Y., Nakashima, A., Takeuchi, H., Sakano, H., Touhara, K.: Olfactory receptor and neural pathway responsible for highly selective sensing of musk odors. *Neuron* **81**, 165-178 (2014).
6. Takeuchi, H. and Sakano, H.: Neural map formation in the mouse olfactory system. *Cell Mol. Life Sci.* **71**, 3049-3057 (2014).
7. Sakano, H.: Olfactory map formation in the mouse. In “The Olfactory System; From Odor Molecules to Motivational Behaviors”. Chapter 3, pp. 39-58, Ed. K. Mori. Springer Japan, (2014).
8. Nishizumi H. and Sakano H.: Decoding and deorphanizing an olfactory map. *Nat. Neurosci.*, 18, 1432-1433 (2015).
9. Nishizumi, H. and Sakano, H.: Developmental regulation of neural map formation in the mouse olfactory system. *Dev. Neurobiol.*, **75**, 594-607 (2015).
10. Inokuchi, K., Imamura, F., Takeuchi, H., Kim, R., Okuno, H., Nishizumi, H., Bito, H., Kikusui, T., and Sakano, H.: Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral cells to mediate odor-induced attractive social responses. *Nat. Comm.*, (in press).
11. Saito, H., Nishizumi, H., Suzuki, S., Matsumoto, H., Ieki, N., Abe, T., Kiyonari, H., Morita, M., Yokota, H., Yamazaki, T., Kikusui, T., Mori, K., Sakano, H.: Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odor TMT. *Nat. Commun.*, (in press).
12. Inoue, N., Nishizumi, H., Narisuka, H., Kiyonari, H., Kikusui, T., and Sakano, H.: Olfactory imprinting during the critical period in mice. (投稿中)

（国内外学会、セミナー等）

Sakano, H.: Univ. Penn. Special Seminar. 2012, 10, Philadelphia (USA).

Sakano, H.: HHMI Symposium, Constructing Neural Circuits, Janelia Farm Research Campus, 2012, 04, Ashburn (USA).

Sakano, H.: Departmental Seminar Series, Center for Brain Science, Harvard University, 2012, 10, Boston (USA).

Sakano, H.: Semaphorin Symposium, EMBO International Workshop. 2013, 10, Paris (France).

Sakano, H.: The 5th International Stem Cell Meeting, 2013, 10, Jerusalem (Israel).

Sakano, H.: European Chemoreception Research Organization (ECRO) Symposium, 2013, 08, Leuven (Belgium).

Sakano, H.: Developmental Neurobiology Summer Course, OIST, 2013, 07, Okinawa (Japan).

Sakano, H.: Pasteur Institute Seminar Series, Neuroscience and Medicine, 2013, 06, Paris (France).

Sakano, H.: Cold Spring Harbor Meeting: Francis Crick Symposium on Neuroscience, 2013, 05, Suzhou (China).

坂野 仁: 第41回脳科学学会, 基調講演, 2014, 11, 福井市

Sakano, H.: Univ. Calif. Santa Cruz, Neuroscience Seminar, 2014, 10, Santa Cruz (USA).

Sakano, H.: Edinburgh Workshop: From Maps to Circuits, 2014, 07, Edinburgh (Scotland).

Sakano, H.: ECRO Symposium, Keynote Lecture, 2015, 09, Istanbul (Turkey).

Sakano, H.: Symposium on the Olfaction, Kavli Institute of Theoretical Physics, 2015, 07, Santa Barbara, CA, (USA).

坂野 仁: 日本解剖学会・生理学会合同大会, 基調講演, 2015, 03, 神戸市

Sakano, H.: XXVIth Annual Meeting of the ECRO, 2016, 09, Athens (Greece).

Sakano, H.: Neuroscience Seminar at Max Plank Institute, 2016, 04, Berlin (Germany)

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）**(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）**

特別推進研究

遺伝子-神経回路-行動のリンクを解く

2012～2016年度（総額 441,350千円）

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

1. 嗅覚神経地図形成の基本原理の解明
2. 嗅覚受容体によって指令的に生じる軸索投射の謎を解明
3. 嗅覚神経地図に恐怖領野などの機能領野のある事を発見
4. 先天的本能回路が記憶・学習判断の為の回路とは別に、情報入力 of 段階から独立に機能していることを発見
5. 神経配線に於ける軸索間相互作用の重要性の発見
6. GPCR のノイズと考えられていた基礎活性に積極的な機能のある事を発見
7. マウスの新生仔に、生後一週間に限定した嗅覚情報刷り込みの為の臨界期のある事を発見

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

1. 本研究で明らかにされた嗅覚神経地図形成の基本原理の解明は、広く国際的に認知され、神経科学や神経発生学の教科書で図を引用して取り上げられている。
2. 研究代表者は国内外の国際学会の基調講演、招待講演者として度々招かれ、本研究の成果を広く一般に紹介している。
3. 研究代表者のこの分野の貢献に基づき、*Cell*, *Nature*, *Science* など主要国際誌やその姉妹誌の論文審査を常時行っている。
4. 欧米の関連分野の研究者の研究費の審査や昇任審査を頻ぱんに依頼されている。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名・著者名・発行年・ページ数等	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	A. Tsuboi, T. Imai, H.K. Kato, H. Matsumoto, K.M. Igarashi, M. Suzuki, K. Mori, and H. Sakano: Two highly homologous mouse odorant receptors encoded by tandemly-linked MOR29A and MOR29B genes respond differently to phenyl ethers. <i>Eur J Neurosci.</i> 33, 205-213 (2011).	バニリンに反応する嗅覚受容体遺伝子の解析	5
2	H. Sakano: Neural map formation in the mouse olfactory system. <i>Neuron</i> 67, 530-542 (2010).	嗅細胞一次投射に関する本研究室の研究紹介	76
3	H. Takeuchi, K. Inokuchi, M. Aoki, F. Suto, A. Tsuboi, I. Matsuda, M. Suzuki, A. Aiba, S. Serizawa, Y. Yoshihara, H. Fujisawa, and H. Sakano: Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron axons specify map topography at the bulb. <i>Cell</i> 141, 1056-1067 (2010).	嗅覚神経地図の背腹軸に沿った軸索投射の解析	57
4	T. Imai, T. Yamazaki, R. Kobayakawa, K. Kobayakawa, T. Abe, M. Suzuki, and H. Sakano: Pre-target axon sorting establishes the neural map topography. <i>Science</i> 325, 585-590 (2009).	軸索間相互作用による前後軸に沿った投射の制御	108
5	H. Nishizumi, K. Kumasaka, N. Inoue, A. Nakashima, and H. Sakano: Deletion of the core-H region in mice abolishes the expression of three proximal odorant receptor genes in cis. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 104, 20067-20072 (2007).	嗅覚受容体遺伝子のエンハンサーによる発現制御	53
6	K. Kobayakawa, R. Kobayakawa, H. Matsumoto, Y. Oka, T. Imai, M. Ikawa, M. Okabe, T. Ikeda, S. Itoharu, T. Kikusui, K. Mori, and H. Sakano: Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. <i>Nature</i> 450, 503-508 (2007).	天敵臭に対する本能的恐怖行動を引き起こす神経回路の同定	273
7	T. Imai and H. Sakano: Odorant receptor-mediated signaling in the mouse. <i>Curr Opin Neurobiol.</i> 18, 251-260 (2008).	嗅細胞の軸索投射を制御するシグナル研究のまとめ	37
8	T. Imai and H. Sakano: Roles of odorant receptors in projecting axons in the mouse olfactory system. <i>Curr Opin Neurobiol.</i> 17, 507-515 (2007).	cAMP を介した嗅神経軸索の投射制御	28
9	T. Imai and H. Sakano: Axon-axon interactions in neuronal circuit assembly: lessons from olfactory map formation. <i>Eur J Neurosci.</i> , 34, 1647-1654 (2011).	軸索間相互作用が神経地図形成に果たす役割についてまとめた総説	17
10	K. Mori and H. Sakano: How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? <i>Annu. Rev. Neurosci.</i> 34, 465-497 (2011).	近年の嗅覚研究について、当グループと森憲作研究室の研究成果をまとめたレビュー	123

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名・著者名・発行年・ページ数等	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Saito, H., Nishizumi, H., Suzuki, S., Matsumoto, H., Ieki, N., Abe, T., Kiyonari, H., Morita, M., Yokota, H., Yamazaki, T., Kikusui, T., Mori, K., Sakano, H.: Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odor TMT. <i>Nat. Commun.</i> , (in press).	単一糸球体の光刺激が天敵に対するすみ行動を誘導する事に充分である事の証明	
2	Inokuchi, K., Imamura, F., Takeuchi, H., Kim, R., Okuno, H., Nishizumi, H., Bito, H., Kikusui, T., and Sakano, H.: Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral cells to mediate odor-induced attractive social responses. <i>Nat. Comm.</i> , (in press).	単一の軸索誘導分子 Nrp2 が誘引的社会行動を制御する神経回路形成を指令している事の証明	
3	H. Nishizumi and H. Sakano: Decoding and deorphanizing an olfactory map. <i>Nat. Neurosci.</i> , 18, 1432-1433 (2015).	匂い地図と嗅覚情報の解読に関するミニレビュー	3
4	H. Nishizumi and H. Sakano: Developmental regulation of neural map formation in the mouse olfactory system. <i>Dev. Neurobiol.</i> , 75, 594-607 (2015).	嗅覚神経地図形成の基本原則に関する最近の研究のまとめ	7
5	H. Takeuchi and H. Sakano: Neural map formation in the mouse olfactory system. <i>Cell Mol. Life Sci.</i> , 71, 3049-3057 (2014).	嗅細胞軸索投射に関する当グループの研究のまとめ	13
6	M. Aoki, H. Takeuchi, A. Nakashima, H. Nishizumi, and H. Sakano: Possible roles of Robo1 ⁺ ensheathing cells in guiding dorsal-zone olfactory sensory neurons in mouse. <i>Dev. Neurobiol.</i> , 73, 828-840 (2013).	嗅細胞軸索が嗅球に到達する前の時点でのグリア細胞による投射制御	2
7	A. Nakashima, H. Takeuchi, T. Imai, H. Saito, H. Kiyonari, T. Abe, M. Chen, L.S. Weinstein, C.R. Yu, D.R. Storm, H. Nishizumi, and H. Sakano: Agonist-independent GPCR activity regulates anterior-posterior targeting of olfactory sensory neurons. <i>Cell</i> 154, 1314-1325 (2013).	GPCR である嗅覚受容体の基礎活性が、嗅細胞軸索の前後軸の軸索投射を制御する事の発見	40
8			
9			
10			

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

1. 社会への情報還元として、一般向けの公開講演会や若者向けのセミナー、サマーコースのチューター等を引き受け、神経科学の最新の動向と、自然科学研究のエキサイトメントの情報発信に努めている。
2. 分野の異なる研究者との研究会を企画し、基礎神経科学研究の他分野への応用、特に人工知能やelectric noseの開発、について議論の場を設け関連分野研究の交流を進めている。
3. 定期的に臨床医を混じえた研究会を開いて、マウスを用いた神経回路研究を、自閉症や精神発達障害の原因解明に利用し、その治療の可能性を探る努力を行っている。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）**(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）**

若手研究者の就職状況が厳しい中、本研究に携わった大学院生及び研究員の内、2名が教授、4名が准教授もしくはチームリーダー、1名が講師、4名が助教として現在、主要大学及び国立研究機関で活躍している。