

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15232

研究課題名（和文）嗅覚系における感覚情報 - 文脈情報 - 行動をつなぐ神経メカニズム

研究課題名（英文）The Neural Mechanism Linking Olfactory Sensory Cues, Contextual Information, and Behavior

研究代表者

塩谷 和基 (Shiotani, Kazuki)

立命館大学・生命科学部・助教

研究者番号：90907015

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：私達は、その時の状況（文脈）に依存して感覚情報を処理し適切な行動を取る。しかし、文脈に応じて感覚情報を正しい行動に結びつける神経メカニズムはいまだ十分解明されていない。そこで私は、シンプルな解剖学的特性を持つ嗅覚系に着目し、特に末梢の感覚器官からの入力と適切な行動に必要な高次領域からの入力の双方を受ける嗅皮質を対象として、感覚 - 行動を結ぶ神経メカニズムの解明に取り組む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2004年にノーベル生理学・医学賞となった嗅覚受容体の発見以降、嗅覚神経系の理解は急速に進み、嗅覚受容体を発現する嗅上皮や、一次中枢である嗅球での情報処理の基本原理は明らかになってきた。しかし、二次中枢である嗅皮質の機能解明は進んでいない。一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか1シナプスで到達するというシンプルな解剖学的構造に着目し、どのようにして匂いと行動が結びつくのかについての脳神経回路機構を明らかにする研究となる。

研究成果の概要（英文）：We take appropriate action by processing sensory information depending on the situation (context) at the time. However, the neural mechanisms that link context-dependent sensory information to the appropriate action are still poorly understood. Therefore, I focus on the olfactory cortex, which has simple anatomical characteristics and receives both inputs from peripheral sensory organs and from higher-order regions necessary for an appropriate behavior, in order to elucidate the neural mechanisms linking sensation and action.

研究分野：神経科学

キーワード：ventral Tenia Tecta 嗅皮質 内側前頭前野 感覚統合 嗅覚 機械学習 ニューロン オプトジェネティクス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

突然、部屋から焦げ臭さを感じた時には、とっさに火元や匂い源を確認する。しかし、家族の誰かが料理をしているような状況(文脈)であれば、同じ匂いを感じてもそのような行動はとらない。このような、文脈に基づき感覚入力を行動出力に正しく結びつけるための神経回路の働きは、動物の生存においてきわめて重要である。しかし、末梢からの感覚情報が文脈に応じた意味を持つためには、高次領域からの情報と統合されなければならないが、どこでどのように情報統合が行われるのかはほとんど不明である。これまで感覚入力と高次領域からの入力の統合は、比較的高次の情報処理段階で行われると考えられてきた[1]。しかし、情報処理が高次の段階へ進めば進むほど、感覚情報の持つ意味が不明瞭となるという問題があった。そこで私は、嗅覚系に注目することで、その問題を回避できると考えた。嗅覚は五感の中で唯一、感覚受容器からの入力が、視床を経由せずに、一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか1シナプスで到達するというシンプルな解剖学的構造をもつ。さらに、二次中枢である嗅皮質は、嗅球からの匂い入力を受けるだけでなく、適切な行動を取るために必要な文脈情報を担う高次領域からの入力を受ける亜領域も存在する。

2. 研究の目的

私は、これまでに二次中枢である嗅皮質の一部の ventral tenia tecta(vTT) という亜領域が高次領域である medial prefrontal cortex(mPFC)から解剖学的な直接入力を受けていること(図1)、またvTTの個々の神経細胞が、文脈に依存した様々な行動状態に対して応答することを明らかにした(図2)[2]。またこれまでに、mPFCを中心とした回路で文脈情報が作られていることもわかっている[3]。それらのことから、嗅球からの入力とmPFCからの入力の両方を受けるvTTは、感覚情報と文脈情報を統合する重要な場であることが容易に想像できる。そこで本研究は、文脈に応じて感覚情報を正しい行動に結びつける神経メカニズムを明らかにするために、末梢からの感覚情報と高次領域からの文脈情報がvTTで統合され行動につながるための神経回路を解明することをめざす。

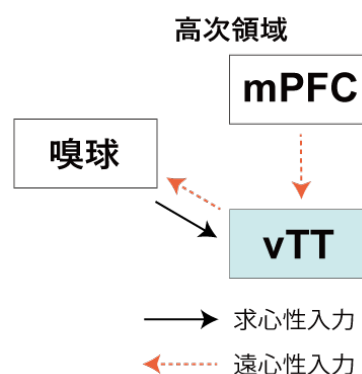


図1. vTTの結合関係性

3. 研究の方法

(1) mPFC→vTT 投射の神経軸索抑制

本研究では、自身のこれまでの研究におけるvTTとmPFC入出力関係(図1)とvTTの文脈依存の行動状態に対する応答特性(図2)からmPFC→vTTへの投射経路が、文脈に基づいた行動情報をvTTに供給しているという仮説を立てた。

この仮説を検証するために、特定波長の光を照射することでオプシンというたんぱく質を発現させた神経細胞の活動を人工的に抑制することができる光遺伝学的手法と単一の神経活動を記録する方法を組み合わせることで、vTTの行動状態の情報がmPFCからもたらされるかどうかを確かめた。具体的な方法として、まず、mPFCの神経細胞に特定波長の光を照射することで発現ニューロンを抑制(アーキロドプシン; Arch3.0)させるオプシンをアデノ随伴ウイルスベクターを用いて発現させた。Arch3.0は、細胞内プロトンイオンを細胞外に排出するプロトンポンプで、緑色光(560nm)の光を当てることによって活性化され、細胞膜を過分極にシフトさせ活動電位を抑制(光抑制)することが可能となるオプシンである。マウスが深静麻酔下で、数本のテトロッドと光ファイバーを目的の脳部位であるvTTに挿入を行い、極小マイクロドライブをマウス頭蓋に安定的に固定させた。この方法を用いることによって、mPFCからvTTに投射する神経細胞を任意のタイミングで光抑制した状態でvTTからシングルセルレベルでの神経活動の記録を可能とした。

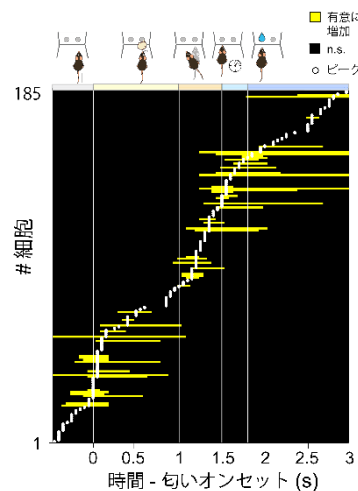


図2. 文脈依存の行動状態に対するvTT応答

(2) 嗅覚・聴覚古典的条件付け課題

これまでの私の研究で、vTTの神経細胞が、文脈に依存した行動状態、つまりその時の嗅覚刺激に基づき適切に行う行動に対して応答することが分かった[2]。しかし、これらの応答パターンは、全ての感覚刺激に共通した包括的な情報であるのかどうかは不明であった。そこで、嗅覚刺激だけでなく、他の感覚刺激である音刺激も用いて、刺激から適切な行動を取ることが求めら

れる嗅覚・聴覚古典的条件付け課題をマウスに行わせた。具体的には、異なる匂いや音の高低それぞれと報酬の有無を学習させる課題中に、vTT の神経活動を記録することで、vTT の文脈依存性の行動状態への応答が嗅覚以外の感覚にも共通して生じ、他感覚も含む包括的な応答であるのかを調べた。

4. 研究成果

(1) mPFC→vTT 投射の神経軸索抑制

マウスが匂いから適切な行動を取るように、匂いと報酬の有無を連させた嗅覚古典的条件付け課題の訓練を行った。訓練を行うことで遅延区間において、報酬がもらえる匂い A の刺激提示後には、報酬を予測したリックが見られるようになった。一方、報酬がもらえない匂い B の刺激提示後には、報酬を予測したリックはあまり見られなかった。こうしたことから、マウスは匂いから報酬を予測し、古典的条件付けとして学習が完了していることが分かった。

こうした訓練後、マウスが行動課題遂行中に、mPFC から vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を特定のタイミングで光抑制し、その際の vTT の活動を記録することで、mPFC から vTT に行動状態の情報が送られるのかどうかを明らかにした。マウスは、嗅覚古典的条件付け課題を 1 日に 300-400 試行繰り返し行うことが出来、その中のランダムな試行において、試行開始から終了まで光抑制を行った。光抑制を行わない条件を統制条件とし、これらの比較を行った。結果として、これまで行っていた自身の研究での別課題でも見られたように、嗅覚古典的条件付け課題においても vTT の神経活動は、光抑制を行わない条件では文脈に依存した様々な行動に対して応答する神経細胞が見られた(図 3 青線:光抑制がない条件下での vTT 神経細胞応答)。こうした応答特性を持つ細胞に対して、mPFC から vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を光抑制することによって、光抑制を行わない条件に比べて vTT 神経細胞の活動が減ることが明らかとなった(図 3 緑線:光抑制条件下での vTT 神経細胞応答)。複数の個体に共通して、記録された神経細胞全体で見ても、光抑制を行った条件では、光抑制を行わない条件と比べると、行動状態に応答した vTT 神経細胞の活動が有意に下がることが示された。これらの結果から、mPFC から vTT に行動状態の情報が送られていることが明らかとなった。今後、光抑制するタイミングを試行開始から終了ではなく、任意に匂い提示区間や報酬区間などの短い時間で区切っていき、mPFC から vTT への入力される重要なタイミングを調べると共に、mPFC から vTT の神経軸索の光抑制によって、マウスの行動変化について課題遂行中の影響がどのような変化をもたらすのかについて調べていきたいと考えている。

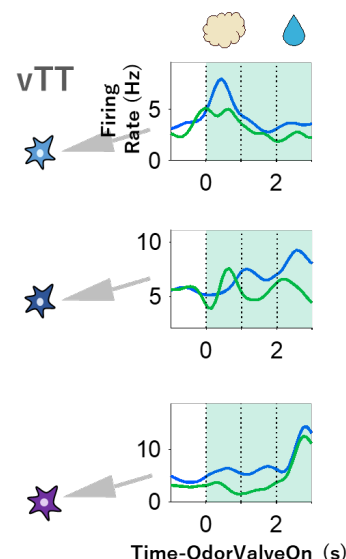


図 3. mPFC→vTT の
神経軸索抑制時における
vTT 神経細胞応答

(2) 嗅覚・聴覚古典的条件付け課題

vTT で生じる文脈依存性の行動状態の情報が他の感覚でも使われる包括的な情報であるのかどうかを解明するために、これまでに用いた嗅覚古典的条件付けに聴覚刺激の追加を行い、異なる匂いや音の高低それぞれと報酬の有無を学習させる嗅覚・聴覚古典的条件付け課題の開発を行った。マウスは、嗅覚・古典的条件付け課題を訓練することによって、嗅覚と聴覚刺激から報酬を予測し、古典的条件付けとして学習が完了していることが分かった。その課題遂行中の vTT の神経活動の記録を開始した。vTT での行動状態に対する応答特性は、匂い刺激でも音刺激でも共通していることが示され、それが包括的な情報であることが示唆される。

<引用文献>

- 1) Miller BT, D'Esposito M. Searching for "the top" in top-down control. *Neuron*. 2005 Nov 23;48(4):535-8. doi: 10.1016/j.neuron.2005.11.002. PMID: 16301170. PMC7423337.
- 2) Shiotani K, Tanisumi Y, Murata K, Hirokawa J, Sakurai Y, Manabe H. Tuning of olfactory cortex ventral tenia tecta neurons to distinct task elements of goal-directed behavior. *Elife*. 2020 Aug 4;9:e57268. doi: 10.7554/eLife.57268. PMID: 32749216; PMCID: PMC7423337.
- 3) Hyman JM, Ma L, Balaguer-Ballester E, Durstewitz D, Seamans JK. Contextual encoding by ensembles of medial prefrontal cortex neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 27;109(13):5086-91. doi: 10.1073/pnas.1114415109. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22421138; PMCID: PMC3323965.

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 2件）

1. 著者名 Takamiya Shogo, Shiotani Kazuki, Ohnuki Tomoya, Osako Yuma, Tanisumi Yuta, Yuki Shoko, Manabe Hiroyuki, Hirokawa Junya, Sakurai Yoshio	4. 巻 9
2. 論文標題 Auditory Cortex Neurons Show Task-Related and Learning-Dependent Selectivity toward Sensory Input and Reward during the Learning Process of an Associative Memory Task	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0046-22.2022	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 -

1. 著者名 Shiotani Kazuki, Tanisumi Yuta, Osako Yuma, Murata Koshi, Hirokawa Junya, Sakurai Yoshio, Manabe Hiroyuki	4. 巻 27
2. 論文標題 An intra-oral flavor detection task in freely moving mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108924 - 108924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.108924	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22件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 塩谷 和基、谷隅 勇太、村田 航志、大迫 優真、大貫 朋哉、高宮 涉吾、廣川 純也、櫻井 芳雄、眞部 寛之
2. 発表標題 自由行動下のマウスにおける風味弁別行動課題
3. 学会等名 NEURO2022(第45回 日本神経科学大会・第65回 日本神経化学学会大会・第32回 神経回路学会大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷隅 勇太、塩谷 和基、大迫 優真、大貫 朋哉、高宮 涉吾、廣川 純也、櫻井 芳雄、眞部 寛之
2. 発表標題 感覚皮質ニューロンのバラエティ豊かな行動状態表象とその機能
3. 学会等名 NEURO2022(第45回 日本神経科学大会・第65回 日本神経化学学会大会・第32回 神経回路学会大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Tanisumi, Kazuki Shiotani, Yuma Osako, Tomoya Ohnuki, Shogo Takamiya, Junya Hirokawa, Yoshio Sakurai, Hiroyuki Manabe
2. 発表標題 Prefrontal to olfactory cortex ventral tenia tecta inputs share odor-evoked behavioral-state signals to affect context-dependent learning
3. 学会等名 FENS Forum 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福本 慎吾、北村 菜々、江原 健悟、谷隅 勇太、廣川 純也、櫻井 芳雄、木津川 尚史、塩谷 和基、眞部 寛之
2. 発表標題 扁桃体領域である前扁桃野ニューロンの匂い弁別行動課題における役割
3. 学会等名 第1回JASTS若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福本 慎吾、北村 菜々、江原 健悟、谷隅 勇太、廣川 純也、櫻井 芳雄、木津川 尚史、塩谷 和基、眞部 寛之
2. 発表標題 匂い弁別行動課題における前扁桃野ニューロンの機能解明
3. 学会等名 2022年度 日本味と匂学会第56回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村 菜々、福本 慎吾、江原 健悟、谷隅 勇太、廣川 純也、櫻井 芳雄、木津川 尚史、塩谷 和基、眞部 寛之
2. 発表標題 前部扁桃皮質核における匂い情報と行動の関連性の解明
3. 学会等名 2022年度 日本味と匂学会第56回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池戸 優希、村田 航志、領 家崇、塩谷 和基、眞部 寛之、黒田 一樹、吉村 仁志、深澤 有吾
2. 発表標題 ラット超音波発声によるおいしさ反応測定の試み
3. 学会等名 2022年度 日本味と匂学会第56回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kengo Ehara, Shingo Fukumoto, Yuta Tanisumi, Yoshio Sakurai, Takashi Kitsukawa, Kazuki Shiotani, Hiroyuki Manabe
2. 発表標題 Inherent information in pupil changes during perceptual information processing process
3. 学会等名 Joint French-Japanese Scientific Seminar 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nana Kitamura, Shingo Fukumoto, Kengo Ehara, Chieko Koike, Takashi Kitsukawa, Kazuki Shiotani
2. 発表標題 Development of a task to recover visual acuity in mice with grating stimuli
3. 学会等名 Joint French-Japanese Scientific Seminar 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大貫 朋哉、大迫 優真、塩谷 和基、谷隅 勇太、高宮 涉吾、松井 凧、眞部 寛之、櫻井 芳雄、廣川 純也
2. 発表標題 行動課題に依存した眼窩前頭前野における意思決定変数の符号化
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福本 慎吾、北村 菜々、江原 健悟、谷隅 勇太、廣川 純也、櫻井 芳雄、木津川 尚史、塩谷 和基、眞部 寛之
2. 発表標題 匂い情報処理過程における前扁桃野の機能
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩谷 和基、谷隅 勇太、村田 航志、大迫 優真、大貫 朋哉、高宮 涉吾、廣川 純也、櫻井 芳雄、眞部 寛之
2. 発表標題 嗅覚と味覚の多感覚統合による風味感覚の解明
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大貫 朋哉、大迫 優真、塩谷 和基、谷隅 勇太、高宮 涉吾、松井 凧、眞部 寛之、櫻井 芳雄、廣川 純也
2. 発表標題 眼窩前頭前野における意思決定変数の表現は行動方略に応じ変化する
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江原 健悟、福本 慎吾、Wang Tingyu、谷隅 勇太、廣川 純也、櫻井 芳雄、木津川 尚史、塩谷 和基、眞部 寛之
2. 発表標題 知覚情報処理過程における様々な生理指標の固有情報変化
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoya Ohnuki, Yuma Osako, Kazuki Shiotani, Yuta Tanisumi, Shogo Takamiya, Nagi Matsui, Hiroyuki Manabe, Yoshio Sakurai, Junya Hirokawa
2. 発表標題 Prefrontal cortex flexibly integrates odor cue information into deliberative decision-making based on behavioral strategy.
3. 学会等名 2023年度 日本味と匂学会第57回大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池戸 優希、村田 航志、領 家崇、塩谷 和基、眞部 寛之、黒田 一樹、吉村 仁志、深澤 有吾
2. 発表標題 チョコレート摂食に関連したラット超音波発声サブタイプの機械学習による分類
3. 学会等名 2023年度 日本味と匂学会第57回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福本 慎吾、北村 菜々、江原 健悟、谷隅 勇太、廣川 純也、櫻井 芳雄、木津川 尚史、塩谷 和基、眞部 寛之
2. 発表標題 匂い弁別行動課題において前扁桃野は行動状態の変化を表象する
3. 学会等名 2023年度 日本味と匂学会第57回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩谷 和基
2. 発表標題 げっ歯類の風味知覚課題の確立
3. 学会等名 第6回深奥質感 領域班会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koshi Murata, Yuki Ikedo, Takashi Ryoke, Kazuki Shiotani, Hiroyuki Manabe, Kazuki Kuroda, Hitoshi Yoshimura, Yugo Fukazawa
2. 発表標題 Identification of subtypes of ultrasonic vocalizations associated with chocolate eating in rats using machine learning
3. 学会等名 52st Society for Neuroscience Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩谷 和基、谷隅 勇太、村田 航志、大迫 優真、大貫 朋哉、高宮 涉吾、廣川 純也、櫻井 芳雄、眞部 寛之
2. 発表標題 げっ歯類における食を豊かにする風味知覚課題の開発
3. 学会等名 食欲・食嗜好を形成する感覚・内分泌・神経基盤研究会 2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩谷 和基
2. 発表標題 げっ歯類の風味知覚課題の確立と発展
3. 学会等名 第7回深奥質感 領域班会議
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 深澤 有吾、池戸 優希、領 家崇、塩谷 和基、眞部 寛之、黒田 一樹、吉村 仁志、村田 航志
2. 発表標題 チョコレート摂食に関連したラット超音波発声サブタイプの機械学習による分類
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2024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
---------	---------