

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2016

課題番号：15H05572

研究課題名(和文) 嗅球における匂い情報の時間コーディングを支える神経基盤

研究課題名(英文) Circuit mechanisms for the temporal coding in the olfactory bulb

研究代表者

今井 猛 (Imai, Takeshi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：70509851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,100,000円

研究成果の概要(和文)：感覚情報は中枢神経系においてしばしば時空間的な神経活動パターンとして表現されるが、特に時間的な活動パターンがどのようにしてつくられ、どのような意味を持つのかについては不明な点が多い。本研究では、マウス嗅球における匂い情報の時間コーディングのメカニズムを探った。その結果、嗅神経細胞における機械刺激受容が嗅球内において呼吸(スニッフィング)に共役したオシレーションを生み出していることが判明した。また、これが基になって匂い情報の時間コーディングが成り立っており、時間コーディングは匂いの濃度などによらず匂いの種類を表現できる頑強なものであることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Mitral and tufted (M/T) cells in the olfactory bulb produce rich temporal patterns of activity in response to different odors. However, it remains unknown how they are generated and utilized in olfaction. Here we show that temporal patterning effectively discriminates between the two sensory modalities detected by olfactory sensory neurons (OSNs): odor and airflow-driven mechanical signals. Sniff-induced mechanosensation generates glomerulus-specific oscillatory activity in M/T cells, whose phase was invariant across airflow speed. In contrast, odor stimulation caused phase shifts (phase coding). We also found that odor-evoked phase shifts are concentration invariant and stable across multiple sniff cycles, contrary to the labile nature of rate coding. The loss of oscillatory mechanosensation impaired the precision and stability of phase coding, demonstrating its role in olfaction. Thus, airflow-induced mechanosensation in OSNs is important for phase coding of odor identity.

研究分野：神経科学

キーワード：感覚情報処理 嗅覚 匂い 時間コーディング 発火タイミング

1. 研究開始当初の背景

我々の神経系は、ノイズに満ち、刻一刻と変化する環境の中で、必要な感覚情報を抽出・認識する能力を有している。時には対象物そのものの様々なパラメータが絶えず変化している場合であっても、対象物が同一であるか否かの判断を下すことができる。どのような神経機構によってこうした知覚の恒常性が保証されているのかは未だ良く理解されていない。

言うまでもなく、感覚情報は、脳においては一群の神経細胞における神経活動(発火)列へと変換される。一般に、神経細胞は発火頻度を変化させることで感覚情報をコーディング(符号化)できると考えられており、こうした情報表現様式を発火頻度コーディング(rate coding)と呼ぶ。実際、多くの神経科学者は、神経細胞の発火頻度を計測することで神経回路内の情報表現を理解しようとしている。一方で、神経細胞は感覚入力に応じて発火タイミングを変化させる例も多く知られており、発火タイミングによって情報をコーディングしている(temporal coding)可能性についても議論されている。しかしながら、とりわけ temporal coding については、その意義や情報処理基盤について十分に理解されていない。

マウス嗅覚系では、約 1,000 種類の嗅覚受容体が匂い分子を検出している。同種の嗅覚受容体を発現する嗅神経細胞の軸索は嗅球の特定の糸球体へと収束することから、匂い情報は約 1,000 対の糸球体のどれがどのように活性化するかという、いわゆる「匂いマップ」によって表現されると考えられてきた。すなわち、1,000 個の糸球体による rate coding である。しかしながら、嗅球の 2 次ニューロンである僧帽細胞の神経活動をよく調べてみると、状況はそれほど単純ではない。僧帽細胞は匂いが無い状況下でも自発活動が見られる。これに加えて、匂い刺激があると特有の時間的パターンで活動する。特に、ほ乳類では匂い応答は吸気(匂いを嗅ぐための吸気を特にスニッフィングと呼ぶ)に伴って生じることから、僧帽細胞の活動はスニッフサイクルにおける特定のタイミング(位相)で見られるということになる。神経活動の時間的パターンは糸球体によって異なっており、また同じ糸球体であっても匂いが異なると異なるタイミングで活動する。こうしたことから、僧帽細胞においては、匂いの情報は発火タイミング(特に発火位相)によってもコードされているのではないかという仮説が提唱されていた。

一方で、匂い情報を嗅球で発火タイミングとして表現することにどんな意義があるのか、発火タイミングには匂いのどんな情報が表現されているのか、また発火タイミングがどのように制御されているのかについては全く分かっていない。

2. 研究の目的

本研究では、嗅球僧房細胞における発火タイミングの制御機構と意義について調べた。とりわけ、嗅神経細胞における機械刺激受容が匂い情報のコーディングに果たす役割を解析した。

3. 研究の方法

嗅神経細胞および嗅球僧帽細胞の神経活動を計測するため、それぞれの細胞種特異的にカルシウムセンサー GCaMP を発現するトランスジェニックマウスを作製した。神経活動計測にあたり、頭蓋骨の一部をガラスに置換する手術を行った。また、2 光子励起顕微鏡を用い、麻酔下、あるいは覚醒下で、頭部固定を行った状態で神経活動の計測を行った。

人為的にスニッフィングを制御する実験については、麻酔下で気管を切開することで行った。

得られた画像のデータ解析は主に ImageJ や Matlab を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 嗅神経細胞の機械刺激応答の解析

本研究では、まず嗅神経細胞における機械刺激受容に着目した。嗅神経細胞は匂いを検出する感覚ニューロンであると同時に、機械刺激も受容することが知られている。しかしながら、どのようにして嗅覚系がこの機械刺激を処理しているのかは不明であった。

我々は嗅神経細胞特異的 GCaMP3 マウスを用いて 2 光子カルシウムイメージングを行い、多くの嗅神経細胞が生理的条件下で吸気(スニッフィング)に伴う機械刺激に応答することを見いだした。

次に、僧帽細胞特異的 GCaMP3/6f マウスを用いて解析を行ったところ、このスニッフィングに伴う機械刺激は、スニッフサイクルと共役したオシレーション(神経活動振動)を生み出していることが明らかになった。このオシレーションは、糸球体ごとにタイミングが異なっていることも明らかになった。

(2) 嗅球僧房細胞におけるオシレーションの解析

僧帽細胞におけるオシレーションは、匂い刺激を与えると変化した。匂いの種類や糸球体によってそのパターンは異なっており、振動位相が早まる場合と遅くなる場合とが観察された。

また、吸気スピードを増減するとオシレーションの振幅は大きくなったが、位相が変化することはなかった。一方、匂いを嗅がせた場合には、振幅変化のみならず、振動位相の変化が観察された。

こうしたことから、振動位相によって機械刺激と匂い刺激の識別が行われている可能性が示唆された。これを以下、位相コーディング phase coding と呼ぶ。

(3) 匂い濃度や繰り返し刺激によらない位相コード

次に我々はこの phase coding の安定性について解析を行った。

まず、スニッフィングを繰り返しながら匂いを嗅いでいる際に rate code と phase code の安定性について比較を行った。その結果、rate code は時間とともにパターンが変化していくのに対し、phase code は何度スニッフしても安定的に保持される傾向があることが判明した。

次に、匂いの濃度を变化させた際の rate code と phase code の安定性を解析した。rate code については、匂い濃度が高いほど相似形で大きくなるとは限らず、匂いの濃度が変化するとダイナミックにそのパターンが変化した。一方で、phase code については匂いの濃度が変わっても安定的に保持される傾向があった。こうしたことから、匂い濃度が変わっても同じ匂いである、と分かる「濃度比依存性 (concentration invariance)」は phase coding によって保証されている可能性が示唆された。

(4) 位相コーディングにおける機械刺激応答の役割

最後に、機械刺激応答が phase coding に果たす役割について検討するため、吸気を一定の条件下で匂い応答のタイミングを詳しく解析した。その結果、リズム的な吸気サイクルがあるときの方が、匂い刺激に対する時間的な応答パターンが安定的に保持されることが判明した。従って、嗅神経細胞における機械刺激応答はノイズではなく、積極的に phase coding の信頼性を高めるための言わばペースメーカーとしての役割があると考えられる。

以上の成果は 2017 年に *Neuron* 誌に公表済みである。プレスリリース：
http://www.riken.jp/pr/press/2017/20171207_1/

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Ryo Iwata, Hiroshi Kiyonari, Takeshi Imai
Mechanosensory-Based Phase Coding of Odor Identity in the Olfactory Bulb
Neuron, Volume 96, Issue 5, p1139–1152, 6 December 2017

Aya Murai, Ryo Iwata, Satoshi Fujimoto, Shuhei Aihara, Akio Tsuboi, Yuko Muroyama, Tetsuichiro Saito, Kazunori Nishizaki, Takeshi Imai
Distorted coarse axon targeting and reduced dendrite connectivity underlie dysosmia after olfactory axon injury

eNeuro, September/October 2016, 3(5)
e0242-16.2016 1–13, October 5
DOI: 10.1523/ENEURO.0242-16.2016

Meng-Tsen Ke, Yasuhiro Nakai, Satoshi Fujimoto, Rie Takayama, Shuhei Yoshida, Tomoya S. Kitajima, Makoto Sato, Takeshi Imai

Super-Resolution Mapping of Neuronal Circuitry With an Index-Optimized Clearing Agent

Cell Reports Volumes 14, Issue 11, Pages 2718-2732 March 22, 2016
doi:10.1016/j.celrep.2016.02.057

〔学会発表〕(計 91 件)

以下、特に関連の高いものを抜粋

Ryo Iwata, Takeshi Imai
Mechanosensory-Based Phase Coding of Odor Identity in the Olfactory Bulb
第 16 回国際シンポジウム「味覚嗅覚の分子神経機構」

(ISMNTOP/YRUF/AISCRIB2017)
2017.11.03, 福岡市東区 (九州大学馬出キャンパス コラボレーションセンターI 2 階視聴覚ホール)

Ryo Iwata, Takeshi Imai
[日本語タイトル] 嗅細胞の機械受容に基づく匂い情報の時間コーディング
[同英語タイトル] Robust phase coding of odor identity by sniff-coupled mechanosensory inputs to olfactory sensory neurons
第 40 回日本神経科学大会
2017.07.20-07.23, 千葉市 (幕張メッセ)

Takeshi Imai
Robust temporal coding of odor identity by airflow-driven neuronal oscillations
Wiring and Functional Principles of Neural Circuits

November 17, 2016, San Diego, CA USA
[NSB Auditorium, University of California]

Takeshi Imai, Ryo Iwata
Sampling mode- and concentration-invariant temporal odor coding by airflow-driven neuronal oscillations

Society for Neuroscience 2016
November 16, 2016, San Diego, CA USA
[San Diego Convention Center]

Takeshi Imai
Wiring functional circuits in the olfactory bulb
ERATO ISOT2016 SATELLITE MEETING
Olfaction: from Chemosensory Signals to the Brain

2016.06.05 東京都文京区 (東京大学弥生講堂)

Ryo Iwata, Takeshi Imai.
Nasal airflow sensation aids robust

temporal coding of an odor identity in the
olfactory bulb
BBW 2015 From Neural Circuitry to
Neurotechnology
2015.05.11-5.12 東京都千代田区(飯野ビル
ディング)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 1 件)

名称： 生物材料の観察方法および透明化方
法
発明者： 今井 猛、柯 孟岑
権利者： 理化学研究所
種類： 特許
番号： 2015-55325 PCT/JP2016/55229
取得年月日： 2017年8月30日
国内外の別： 国内、国外

〔その他〕
ホームページ等

研究室ホームページ
<https://dn.med.kyushu-u.ac.jp/>

SeeDB Resources
<https://sites.google.com/site/seedbresources/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

今井 猛 (Imai, Takeshi)
九州大学 大学院医学研究院
教授
研究者番号：70509851

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし