

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16564

研究課題名(和文)呼吸フェーズ依存的な嗅皮質情報処理機構の解明

研究課題名(英文)Respiratory phase-dependent information processing in the olfactory cortex

研究代表者

成清 公弥(Narikiyo, Kimiya)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号：70599836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：嗅覚系の外界感覚入力オンとオフは、呼吸の吸息と呼息に依存する。外界の嗅覚情報は吸息期に脳の嗅球、嗅皮質へと伝えられるが、続く呼息期では脳は外界嗅覚情報から一時遮断された状態になる。本研究では、この呼吸の吸息期と呼息期に対応した嗅皮質の層別の活動があることを見出した。吸息期には嗅皮質の表層に信号が入力するのに対して、呼息期には嗅皮質の深層が活動を示した。この呼息期の深層活動は、嗅覚入力を遮断しても見られることから、嗅覚入力に依存しない自発的な活動であると考えられる。この活動様式は前嗅核、前・後梨状皮質を含む広範な嗅皮質領域で見られることから、嗅皮質共通の情報処理様式であることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Olfactory perception depends on discrete respiration phases of inhalation and exhalation. In this study, I examined by electrophysiological techniques how the central olfactory system coordinates signal processing between inhalation and exhalation phases. Local field potentials in the olfactory cortex showed respiration-synchronized slow oscillations. Current source density analysis of the slow oscillations revealed a slow current sink in the superficial layer during the inhalation phase and a slow current sink in the deep layers during the exhalation phase. Both the superficial and deep layer current sinks accompanied spike discharges of olfactory cortex neurons. Olfactory sensory deprivation did not eliminate the exhalation-coupled current sink in deep layers and neuronal firings, suggesting that these signals were intrinsically generated. These results indicate that the olfactory cortex areas are intrinsically active during exhalation phase via deep layer association fiber inputs.

研究分野：神経科学

キーワード：呼吸 嗅覚 嗅皮質 徐波 オフライン 電気生理

1. 研究開始当初の背景

脳の感覚情報処理には、外界からの感覚入力を受けながら逐次行うオンラインの情報処理とともに外界の感覚入力から遮断された状態で行うオフラインの情報処理が存在する。脳がオフラインの情報処理を行っている状態としては、睡眠が代表として挙げられ、そのメカニズムや機能は精力的に研究されている。一方、覚醒中であっても脳がオフラインの感覚情報処理を行っている可能性があるが、その詳細はほとんど明らかになっていない。嗅覚系は、覚醒中においても外界感覚入力の明確なオンとオフを持つ感覚系である。嗅覚系における脳への外界感覚情報入力は呼吸に依存しており、外界の匂い物質は呼吸の吸息で鼻腔内に取り入れられて、その信号が脳へと伝えられる。一方でその後続く呼息では外界の匂い物質の鼻腔への流入はなく、実質的に脳は外界の匂い情報から隔絶された状態になる。このように嗅覚神経系は覚醒中においても呼吸の吸息と呼息で外界情報に対して脳が明確なオンラインとオフライン状態を繰り返している特異な感覚系であり、覚醒中の脳のオフライン状態の研究に適した神経系だと考えられる。これまでの予備研究でラットの嗅皮質から局所電場電位を記録したところ、呼吸リズムと同期した徐波活動(以後、呼吸同期性徐波)が観測された。この呼吸同期性徐波を呼吸フェーズと対応させて解析したところ、吸息期と呼息期でそれぞれ皮質の異なる活動を反映したものであることが示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、齧歯類の嗅覚神経系をモデルに、嗅皮質で見つかった呼吸同期性徐波の詳細な解析を足掛かりとして、覚醒時の脳のオンラインとオフラインの感覚情報処理のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

(1) 呼吸同期性徐波がみられる脳領域の特定

これまでに少なくとも嗅皮質である前梨状皮質の一部と前嗅核の一部で呼吸同期性徐波が観察できている。この活動が嗅覚神経系のどこまでを含む現象であるのかを明らかにする。

(2) 呼吸同期性徐波の実態の解明

局所電場電位記録を用いた電流源密度解析によるシナプス入力の推定およびニューロンの発火活動記録により、呼吸同期性徐波がどのようなニューロンの活動を反映したもののなのかを明らかにする。

(3) 呼吸同期性徐波の嗅覚入力依存性

呼吸同期性徐波に呼吸に伴う嗅覚入力を与える影響を調べる。特に呼吸同期性徐波の生成および呼吸との同期性に嗅覚入力を与え

る影響を嗅覚遮断や匂いの呈示により明らかにする。

(4) 睡眠時の活動との比較

代表的なオフライン情報処理モードである睡眠時の嗅皮質の活動と覚醒中の呼吸同期性徐波の活動の比較を行い類似点と相違点を探る。

3. 研究の方法

呼吸リズムに伴う嗅覚神経系の活動を捉えるために、覚醒時のラットから、呼吸をモニターしながら、嗅皮質の神経活動記録を電気生理学的に行った。呼吸は鼻腔内に細い熱電対を挿入し、吸気、呼気の温度変化をとらえることでモニターした。神経活動記録のための電極には、直列型の多点電極を用いた。この電極により、嗅皮質の全層にわたって同時に局所電場電位およびニューロンの発火活動を記録することができる。記録した局所電場電位からは、電流源密度解析を行い、嗅皮質各層へのシナプス入力を推定した。嗅覚入力の遮断実験では、鼻栓および嗅球除去を用いた。記録した各神経活動は、呼吸フェーズと対応させた解析を行い、それぞれの活動が吸息期(オンライン)のものなのか呼息期(オフライン)のものなのか判別した。

4. 研究成果

(1) 呼吸リズムと同期した嗅皮質の徐波
嗅皮質における局所電場電位記録で、呼吸リズムと同期した 0.5-3Hz 程度の周期を持つ波(呼吸同期性徐波)が観察された。この呼吸同期性徐波は、少なくとも前嗅核、前梨状皮質、後梨状皮質を含む広範な嗅皮質領域で確認できた。またこの徐波の呼吸との同期は、動物が覚醒している時にのみに見られ、睡眠時には類似の徐波活動はあるものの、呼吸との同期性が顕著に弱まることが分かった。これらのことからこの呼吸同期性徐波は、広範な嗅皮質領域の覚醒中の情報処理に関わっていることが示唆された。

(2) 呼吸フェーズ依存的な嗅皮質層別シナプス入力

嗅皮質での呼吸同期性徐波に伴うシナプス入力を電流源密度解析法により推定したところ、外界からの嗅覚入力が入る吸息期には嗅皮質の表層に、外界からの嗅覚入力から隔絶される呼息期には嗅皮質の深層に興奮性シナプス入力があることが示唆された[図 1]。またこれに対応する形で、吸息期および呼息期に発火するニューロンが確認できた。同様にしてもうひとつのオフライン状態である徐波睡眠時の嗅皮質の神経活動を調べたところ、呼吸とは同期しない徐波が見られたが、この徐波は深層への興奮性入力およびニューロンの発火を伴っていた。これらのことよ

り、吸息期（オンライン時）には外界からの嗅覚入力嗅皮質の表層部に入力するのに対して、外界からの嗅覚入力がないと考えられる呼息期（オフライン時）には嗅覚皮質の深層部に自発的に興奮性シナプス入力が生じて、ニューロンが活動していることが示唆された。また別のオフライン状態である徐波睡眠時の嗅皮質の活動は、呼吸との同期性は失われているものの、深層への入力という点で覚醒時の呼息期の活動と類似しており、深層の自発的な活動がオフライン時の活動に共通するものであることが示唆された。

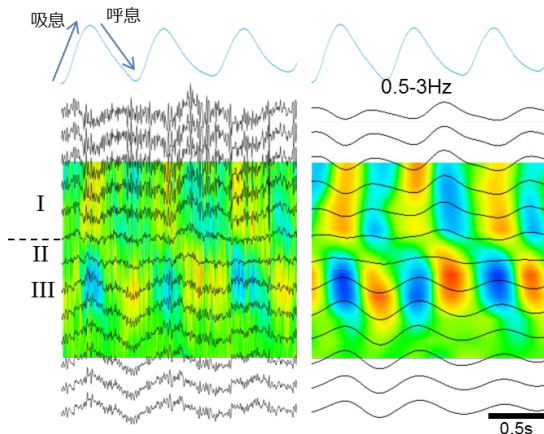


図1. 多点電極で前梨状皮質の表層（I）から深層（III）にかけて記録した呼吸同期性徐波とその電流源密度解析。最上段は呼吸トレース。右は左に 0.5-3Hz のフィルターをかけたもの。暖色部が推定された興奮性シナプス入力。

（3）呼吸同期性徐波の嗅覚感覚入力依存性
呼吸同期性徐波の生成およびその呼吸と同期性への嗅覚入力の影響を調べたところ、嗅覚入力を鼻栓や両側嗅球除去により遮断しても依然として呼吸リズムと同期した徐波が見られた[図2]ことから、嗅皮質の呼吸同期性徐波は、外界から嗅覚入力に依存せずに、脳の内部で作りだされている可能性が示唆された。

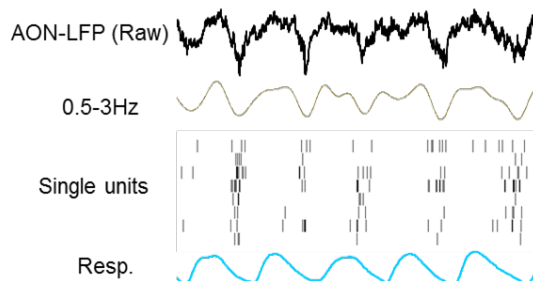


図2. 嗅球除去したラットの嗅核深層の局所電場電位とニューロンの発火活動。嗅覚入力が遮断されていても、呼吸同期性徐波が見られ（上2段）それに伴うニューロンの発火活動が呼息期に選択的にみられる。

これらの研究結果よりこれまでの研究では見過ごされていた呼吸の呼息期（覚醒オフライン時）に、嗅皮質深層で独自の神経活動があることが明らかとなった。嗅皮質回路に吸息期で表層回路、呼息期で深層回路が働くという層別の明確な機能区分があることが示唆されたことで、今後、表層回路と深層回路という枠組みでの嗅覚情報処理メカニズムの解明につながることを期待される。

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1件)

Noboru Shiota, Kimiya Narikiyo, Akira Masuda, Shuju Aou. Water spray-induced grooming is negatively correlated with depressive behavior in the forced swimming test in rats *The journal of physiological sciences* 査読有 2016; 66:265-73 doi:10.1007/s12576-015-0424-1

〔学会発表〕(計4件)

Kimiya Narikiyo, Hiroyuki Manabe, Yoshihiro Yoshihara and Kensaku Mori Olfactory Cortical Areas Perform Respiration-phased and Layer-specific Activity without Olfactory Sensory Inputs *The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society*, July 20-22, 2016 パシフィコ横浜（神奈川県、横浜市）

Kimiya Narikiyo, Hiroyuki Manabe, Yoshihiro Yoshihara and Kensaku Mori The olfactory cortex internally generates exhalation-phased active state without olfactory sensory input *International Symposium on Olfaction and Taste*, June 5-9 2016 九州大学（福岡県、福岡市）

Kimiya Narikiyo and Kensaku Mori The olfactory cortex internally activates deep layer circuits during exhalation phase. *The 13th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception* Nov. 3-4 2015 パシフィコ横浜（神奈川県、横浜市）

Kimiya Narikiyo, Hiroyuki Manabe and Kensaku Mori The olfactory cortex areas coordinately perform inhalation-exhalation switching between superficial- and deep-layer active states *The 45th Annual*

Meeting of Society for Neuroscience
Oct. 17-21 2015 Chicago (USA)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

成清 公弥 (NARIKIYO, Kimiya)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員
研究者番号：70599836

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし