

平成22年 5 月 28 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17023012

研究課題名（和文） 大脳嗅皮質の匂い地図と嗅覚機能の発現

研究課題名（英文） Functional map in the olfactory cortex of the brain

研究代表者

森 憲作 (Mori Kensaku)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60008563

研究成果の概要（和文）：

本研究により、(1) 嗅皮質ニューロンの匂い分子カテゴリープロフィール選択性、(2) 嗅球「匂い地図」の領域別機能分化、(3) 覚醒睡眠状態に依存した嗅皮質の情報処理モードの変換、(4) 覚醒・睡眠状態に依存した嗅球の樹状突起間シナプス伝達の変動、(5) 片側鼻閉による、嗅皮質の前嗅核ニューロンの入力スイッチング、および(6) 嗅球から嗅皮質への僧帽細胞経路と房飾細胞経路の機能分化、などが見出された。

研究成果の概要（英文）：

Our results showed (1) odorant category profile selectivity of olfactory cortex neurons, (2) functional compartmentalization in the odor map of olfactory bulb, (3) state-dependent sensory gating in olfactory cortex, (4) behavioral state regulation of dendrodendritic synapses in olfactory bulb, (5) compensatory rapid switching of binasal inputs in olfactory cortex, and (6) functional differentiation of mitral cell and tufted cell pathways.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,400,000	0	3,400,000
2006年度	21,100,000	0	21,100,000
2007年度	22,600,000	0	22,600,000
2008年度	32,100,500	0	32,100,500
2009年度	22,700,000	0	22,700,000
総計	101,900,500	0	101,900,500

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：嗅覚、におい情報、嗅球、嗅皮質

1. 研究開始当初の背景

嗅覚神経系の研究は、嗅上皮の感覚細胞レベルと第一次中枢である嗅球のレベルにとどまっており、大脳皮質の嗅覚野などのより上位中枢の機能は全く不明であった。

2. 研究の目的

嗅球の匂い地図の知識を土台として、大脳の嗅皮質の各領域における匂い分子情報の統合機能の神経ロジックを解明すること。

3. 研究の方法

光学的測定法および電気生理学的方法を用いて大脳嗅皮質のニューロン活動を測定する。

4. 研究成果

(研究成果1) ラット嗅皮質ニューロンは食物の成分匂い分子のカテゴリープロファイル選択性を示す。

個々の食物(たとえばりんご)からは数十種類以上のにおい分子が発せられるため、りんごのにおいを認識するためには複数種のにおい分子からの信号が統合される必要がある。実際30種類以上の野菜や果物のコアフレーバーを調べると、(1)食物のコアフレーバーにおい分子は、分子構造や知覚されるにおいに基づき、約14種類のカテゴリーに分類されること、および、(2)個々の食物のにおいは、におい分子カテゴリーの特定の組み合わせ(カテゴリープロファイル)によって特徴づけられることがわかった。そこで、「嗅皮質の個々のニューロンは異なったにおい分子カテゴリーからの信号を統合し、特定のにおい分子カテゴリーの組み合わせに選択的に応答するのではないか」という作業仮説をたて、前梨状皮質背側部から単一細胞記録をおこなって検証した。その結果、前梨状皮質のニューロンが、嗅球からの信号を統合し、におい分子のカテゴリーの特定の組み合わせ(匂い分子カテゴリープロファイル)を検出することを発見した。このことは大脳嗅皮質の神経回路による匂い分子カテゴリーの検出や識別が、対象物の嗅覚認知の基本過程であることを示す。(Yoshida & Mori, J. Neurosci. 27:9015-9114, 2007)

(研究成果2) 嗅球「匂い受容体地図」における領域別機能分化の発見

脳の嗅球の「におい受容体地図」には、ゾーン構造や領域構造が存在するが、その機能

的意義はこれまで全く不明であった。我々は、嗅上皮背側ゾーンの嗅細胞を除去した変異マウスや、クラス II 嗅覚受容体を発現した嗅細胞を除去した変異マウスを作成し、嗅球の軸索投射領域で糸球構造が欠失することを見出した。また、腐敗物のおい分子や天敵のおい分子が活性化する糸球の領域別分布を決定するとともに、変異マウスを使ってこれらのおい分子に対する行動反応の有無をしらべた。その結果、嗅球の「背側ゾーンクラス I 領域内の特定の糸球群」が「腐敗した食べ物のおいに対する忌避行動」を担当し、「背側ゾーンクラス II 領域内の特定の糸球群」が「天敵のおいに対する恐怖反応」を担当することを見出した。嗅球「におい地図」の領域別機能分化の発見により、各領域を起源とする複数の並行した嗅覚情報処理神経経路の存在が予想され、嗅覚中枢神経系の機能ロジックの解明が一気に進むことが期待される。(Kobayakawa et al., Nature 450:503-508, 2007) (東京大・理・坂野 仁研究室との共同研究)

(研究成果3) 覚醒睡眠状態に依存した嗅皮質の感覚ゲーティング。

細胞外単一神経記録法を用いて、個々の嗅皮質ニューロンのおい応答を解析する過程で私たちは、におい応答が動物の睡眠覚醒状態に正確に対応して変動することを見出した。そこで、ウレタン麻酔下のラットをもちいて大脳新皮質から脳波を測定し、その睡眠覚醒状態の変動と嗅皮質ニューロンのおい応答の大きさとの関連を調べた。この結果、大部分の嗅皮質ニューロンは、一定のおい刺激に対して、深い睡眠状態(SWS; Slow Wave State)ではほとんど応答しないが、浅い睡眠状態(FWS; Fast Wave State)では強い応答を示すことを見出した。このよ

うな睡眠覚醒状態依存的感覚ゲーティングは嗅覚以外の感覚系では視床でおこることが知られている。視床を経由しない嗅覚神経系では大脳皮質の神経回路がゲーティング機能を行うことが、この研究により判明した。さらに、嗅皮質はFWS時には、嗅球の「におい地図」を効率的に読むが、SWS時には嗅球「におい地図」の活動を無視するという、睡眠覚醒状態に依存した情報処理モードのスイッチングが明らかになった。(Murakami et al., Neuron 46:285-296, 2005)

(研究成果4) 嗅皮質の感覚ゲーティングと並行して嗅球の樹状突起間シナプス伝達が、覚醒・睡眠状態に依存して大きく変動する。

嗅球の僧帽細胞と顆粒細胞との樹状突起間シナプスは、嗅球における側方抑制、同期活動、および嗅覚記憶に関与しているが、このシナプス伝達の大きさが脳の内部状態の変化に伴い、どのように調節されているのかはこれまで全く研究されていない。私たちはラットを用いた電気生理学的研究により、顆粒細胞から僧帽細胞への樹状突起間抑制性シナプスの大きさや持続時間が、徐波睡眠時には、覚醒時と比較して大きく増大することを見出した。これらの結果は、嗅球の樹状突起間抑制性シナプスの活動が、脳の内部状態に対応して多段階に調節されていることを示している。(Tsunoo et al., J. Neurosci., 28:9227-9238, 2008)

(研究成果5) 片側の鼻が詰まると、嗅皮質の前嗅核の両鼻性ニューロンは数分で詰まった同側鼻入力から対側鼻入力にスイッチを切り替える。

匂い情報は鼻腔に入ると、左右の嗅上皮と嗅球の左右の独立した神経経路で処理され、左右それぞれの大脳嗅皮質へ伝達される。し

かし、左右鼻の通気状態は常に一定ではなく、様々な内的要因によって著しく変化することが知られている。たとえば鼻炎の際、左右鼻が交互の詰まる交代性鼻閉と呼ばれる現象や、数時間ごとに左右鼻が交互に詰まる鼻サイクルと呼ばれる生理現象などである。これら頻繁に変化する左右鼻の通気状態に、大脳嗅皮質がどのように対処しているのかこれまで不明であった。本研究では、ウレタン麻酔下のラットにおいて、大脳嗅皮質の最も吻側部にある前嗅核の個々のニューロンから細胞外単一ニューロン記録をおこない、左右それぞれの鼻の匂い刺激に対するスパイク応答を記録した。前嗅核ニューロンは同側嗅上皮匂い刺激に選択的に応答するニューロン(同側E-対側Oタイプ)と同側嗅上皮刺激にも対側嗅上皮刺激にも応答するニューロン(同側E-対側Eタイプ)に分類された。同側E-対側Eタイプの前嗅核ニューロンにおいて、同側嗅上皮入力のおい分子カテゴリー選択性は、対側嗅上皮入力のおい分子カテゴリー選択性とほとんど同じであった。またほとんどのニューロンで、同側嗅上皮入力に対する応答のほうが、対側嗅上皮入力に対する応答より大きかった。

同側の鼻孔を閉塞すると、記録した前嗅核ニューロンの約33%において、対側嗅上皮匂い刺激に対する応答が数分後に大きく増大した。前交連を切断したラットでは、同側鼻孔閉塞による対側匂い刺激応答の増大は1例も観察されなかった。上記の結果は、同側鼻孔閉塞により、対側嗅上皮-対側嗅球-対側嗅皮質-前交連を経由して同側嗅皮質に至る神経経路において可塑的变化がおり、嗅皮質前嗅核ニューロンのサブセットへの対側生入力が増大することを示している。これらの結果より、前嗅核ニューロンのサブセットは、左右鼻の通気状態の変化に対応し

て鼻入力のスウィッチングを行い、外界の匂い情報を常時モニターすることを可能にしていると推測される。(Kikuta et al., J Neurosci. 28: 11989-97, 2008)

(研究成果6) 嗅球から嗅皮質の軸索連絡は僧帽細胞経路と房飾細胞経路に機能分化している。

外界のにおい情報は、嗅上皮の感覚細胞で受容され、嗅球を介して嗅皮質へと送られる。嗅球の個々の糸球は、1種類のおい分子受容体を表現しており、特定のにおい分子受容体からの情報入力は、同じ糸球内で2種類の嗅球ニューロン(僧帽細胞と房飾細胞)にわたされる。僧帽細胞は軸索を嗅皮質の全領域へと投射するが、房飾細胞の軸索投射は、嗅皮質の吻側部に限定されている。従って、特定の糸球内で受け取られたにおい分子情報は、2種類の経路(僧帽細胞経路と房飾細胞経路)を通して嗅皮質へと送られる。しかしながら、僧帽細胞経路と房飾細胞経路に機能的な差異があるかどうかに関して、これまで不明であった。我々は、内因性信号の光学的測定法、微小電極による単一ニューロン記録法、および Electroporation による単一細胞染色法を組み合わせ、嗅球の背側ゾーンのクラス II ドメインにある、キツネの匂いのトリメチルチアゾリン(TMT)に応答する糸球に属する僧帽細胞と房飾細胞から単一ニューロン記録と単一細胞染色をおこない、これらの細胞のTMTに対する応答様式を比較するとともに、軸索投射の3次元再構築をおこなった。この結果、匂い刺激にたいする房飾細胞のスパイク応答の閾値は非常に低く、適刺激に高頻度発火で応答するのに対して、僧帽細胞はスパイク応答の閾値が高く、適刺激にたいしてもそれほど高頻度発射しないことが見出された。この結果は、におい濃度が

薄いときには房飾細胞経路のみが働き、濃いにおいては房飾細胞経路と僧帽細胞経路の両者が働くことを示している。さらに、TMT応答房飾細胞とTMT応答僧帽細胞の嗅皮質における全軸索の投射パターンの比較により、低閾値房飾細胞経路と、高閾値僧帽細胞経路は、嗅皮質の吻側部の異なった sub-region へとにおい情報を送っていることがわかった。これらの sub-region は、前頭眼窩皮質などの高位中枢への軸索連絡様式が異なっていることが知られている。これらの結果は、僧帽細胞経路と房飾細胞経路は、同じにおい分子受容体からの情報の異なった側面(低閾値応答や高閾値応答)を、嗅皮質の異なった sub-region を介して異なった嗅覚上位中枢へと送ることを示す。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計25件)

1. Matsumoto, H., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tashiro T., Mori, K., Sakano, H. and Mori, K. (2010) Spatial arrangement of glomerular molecular-feature clusters in the odorant-receptor-class domains of the mouse olfactory bulb *J. Neurophysiol.*, (掲載確定) (査読有)
2. Imayoshi, I., Sakamoto M., Yamaguchi, M., Mori, K. and Kageyama, R. (2010) Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in the developing and adult brains *J. Neurosci.* 30(9):3489-3498. (査読有)
3. Matsuda, I., Fukaya, M., Nakao, H., Nakao, K., Matsumoto, H., Mori, K., Watanabe, M. and Aiba, A. (2010) Development of the somatosensory cortex, the cerebellum, and the main olfactory system in Semaphorin 3F knockout mice. *Neurosci Res.* 66(3):321-329.

- (査読有)
4. Tsuno Y. and Mori K. (2009) Behavioral state-dependent changes in the information processing mode in the olfactory system *Communicative and Integrative Biology* 2: 362-364. (査読有)
 5. Naritsuka H, Sakai K, Hashikawa T, Mori K. and Yamaguchi, M. (2009) Perisomatic-targeting granule cells in the mouse olfactory bulb *J Comp Neurol.* 515: 409-426. (査読有)
 6. Mori K. (2009) Olfactory Bulb Mapping *Encyclopedia of Neuroscience In: Squire LR (ed.), volume 7, pp.71-75. Oxford: Academic Press* (査読有)
 7. Matsumoto H, Kashiwadani H., Nagao H., Aiba A, Mori K. (2009) Odor-Induced Persistent Discharge of Mitral Cells in the Mouse Olfactory Bulb *J Neurophysiol.* 101:1890-1900 (査読有)
 8. Mori K., Matsumoto, H., Tsuno, Y. and Igarashi, K.M. (2009) Dendrodendritic synapses and functional compartmentalization in the olfactory bulb. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170: 255-258. (査読有)
 9. Kikuta S, Kashiwadani H. Mori K. (2008) Compensatory Rapid Switching of Binasal Inputs in the Olfactory Cortex *J. Neurosci.* 28: 11989-11997 (査読有)
 10. Tsuno, Y., Kashiwadani, H. and Mori, K. (2008) Behavioral state regulation of dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *J. Neurosci.* 28:9227-9238. (査読有)
 11. Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, Y., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S. and Kageyama, R. (2008) Long-term labeling and ablation reveal requirement of continuous neurogenesis for the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience*, 11:1153-1161. (査読有)
 12. Haddad, R., Khan, R., Takahashi, Y. K., Mori, K., Harel, D. and Sobel, N. (2008) A metric for odorant comparison. *Nature Methods*, 5: 425-429. (査読有)
 13. Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Matsumoto, H., Oka, Y., Imai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Ikeda, T., Itohara, S., Kikusui, T., Mori, K. and Sakano, H. (2007) Innate versus learned odor processing in the mouse olfactory bulb. *Nature*, 450: 503-508. (査読有)
 14. Yoshida, I. and Mori, K. (2007) Odorant category profile selectivity of olfactory cortex neurons. *J. Neuroscience* 27(34): 9105-9114. (査読有)
 15. Furutani, Y., Matsuno, H., Kawasaki, M., Sasaki, T., Mori, K. and Yoshihara, Y. (2007) Interaction between telencephalin and ERM proteins mediates dendritic filopodia formation. *J. Neuroscience* 27(33): 8866-8876. (査読有)
 16. Hasegawa, S., Yamaguchi, M., Nagao, H., Mishina, M. and Mori, K. (2007) Enhanced cell-to-cell contacts between activated microglia and pyramidal cell dendrites following kainic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus. *J. Neuroimmunol.* 186: 75-85. (査読有)
 17. Mitsui, S., Saito, M., Mori, K. and Yoshihara, Y. (2007) A transcription enhancer that directs telencephalon-specific transgene expression in mouse brain. *Cerebral Cortex.* 17:522-530. (査読有)

18. Takagi, T., Jin, W. Taya, K., Watanabe, G., Mori, K. and Ishii, S. (2006) Schnurri-2 mutant mice are hypersensitive to stress and hyperactive. *Brain Res.* 1108: 88-97. (査読有)
19. Matsuno, H, Okabe S., Mishina M., Yanagida T., Mori K. and Yoshihara, Y. (2006) Telencephalin slows spine maturation. *J. Neuroscience* 26(6):1776-1786. (査読有)
20. Mori, K., Takahashi, Y.K., Igarashi, K.M. and Yamaguchi, Y. (2006) Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiological Reviews.* 86(2): 409-433. (査読有)
21. Imamura, F., Nagao, H., Naritsuka, H., Murata, Y., Taniguchi, H. and Mori K. (2006) A leucine-rich repeat membrane protein 5T4 is expressed by a subtype of granule cells with dendritic arbor in specific strata of the mouse olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 495:754-768. (査読有)
22. Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y. and Mori, K. (2005) State-dependent sensory gating in olfactory cortex. *Neuron* 46:285-296. (査読有)
23. Mitsui, S., Saito, M., Hayashi, K., Mori, K. and Yoshihara, Y. (2005) A novel phenylalanine-based targeting signal directs telencephalin to neuronal dendrites. *J. Neuroscience* 25:1122-1131. (査読有)
24. Yamaguchi, M. and Mori, K. (2005) Critical period for sensory experience-dependent survival of newly-generated granule cells in the adult mouse olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 9697-9702. (査読有)
25. Igarashi, K.M. and Mori, K. (2005) Spatial representation of hydrocarbon odorants in the ventrolateral zones of the olfactory bulb. *J. Neurophysiol.*

93:1007-1019. (査読有)

[学会発表] (計 31 件)

[その他]

ホームページ:

<http://morilab.m.u-tokyo.ac.jp//>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 憲作 (Mori Kensaku)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 6 0 0 0 8 5 6 3

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者(平成 17~19 年度研究分担者)

長尾 伯 (Nagao Hiroshi)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 5 0 2 8 1 6 4 7

柏谷 英樹 (Kashiwadani Hideki)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 7 0 3 2 8 3 7 6