

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18100004

研究課題名（和文）睡眠覚醒、空腹満腹状態に依存した嗅覚神経系の情報処理モード変換機構

研究課題名（英文）Behavioral state-dependent change in the information processing modes in the central olfactory system

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、「睡眠・覚醒状態に対応して、嗅球ニューロン間のシナプス伝達の強さが調節されること」、「匂い源の左右方向を決定する神経回路が嗅皮質の前嗅核にあること」、「嗅球の匂い地図の各領域は、匂いにより誘起される行動反応と関連すること」、「徐波睡眠時に、嗅皮質の神経回路を起源とする鋭波が生じ、嗅球へとその信号が伝わること」、「食事後の休息・睡眠時に、新生顆粒細胞の細胞死が、一過性に増大すること」等が見出された。

研究成果の概要（英文）：

We found ‘Behavioral state-dependent change in the synaptic transmission in the olfactory bulb’, ‘Neuronal circuits for the sense of odor direction’, ‘Functional compartmentalization of the odor map in the olfactory bulb’, ‘During slow wave sleep, olfactory cortex generates sharp waves that travel to the olfactory bulb’ and ‘Enhanced elimination of newly-generated granule cells during postprandial period.’

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	17,800,000	5,340,000	23,140,000
2007年度	16,900,000	5,070,000	21,970,000
2008年度	17,400,000	5,220,000	22,620,000
2009年度	17,700,000	5,310,000	23,010,000
2010年度	13,400,000	4,020,000	17,420,000
総計	83,200,000	24,960,000	108,160,000

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：分子・細胞神経科学、嗅覚神経系

1. 研究開始当初の背景

我々のグループは、大脳嗅皮質が覚醒時には嗅覚情報を高次中枢に伝えるが、徐波睡眠時には感覚ゲートが閉じることを発見し、嗅皮質が脳の内部状態に依存して情報処理モードの変換を行っていることを見出した。す

なわち、嗅皮質においては、覚醒時や浅い睡眠時には嗅球の「におい地図」の情報を読み、嗅覚入力に依存した出力を出す。徐波睡眠時には嗅覚入力を無視し、多くの嗅皮質ニューロンが徐波と同期して、up state と down state を繰り返すモードに切り替わる。この観察により我々は、嗅覚神経系は覚醒時の感

覚情報処理モードにより記憶した匂い情報を、徐波睡眠時の情報処理モードにより内的に整理し嗅皮質神経回路内に長期固定化するのではないかとする作業仮説をたてた。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、睡眠覚醒状態に依存した嗅覚情報処理モード変換の神経機構を探索し、それぞれの情報処理モードの機能を解明することである。研究対象としては嗅球→梨状皮質→内嗅皮質→海馬を選び、「におい源」の空間位置情報の処理モードを明らかにする。

味覚や嗅覚の情報処理は、空腹・満腹状態により大きく変動する。したがって空腹・満腹状態のような脳の内部状態の変動によっても、睡眠・覚醒時にみられるような嗅覚神経系の情報処理モードの変換が観察されるのではないかと予想される。本研究の第二の目的は、嗅球→梨状皮質→島皮質（眼窩皮質）、および嗅球→梨状皮質→扁桃核（または嗅結節）の神経回路を対象とし、空腹・満腹状態に依存した嗅覚情報処理モードの変換を探索し、それぞれの情報処理モードの機能を明らかにすることである。

3. 研究の方法

麻酔下および自由行動下のラットやマウスの嗅覚中枢神経系（嗅球、嗅皮質など）から生理学的手法を用いて細胞外誘発電位記録、細胞外単一細胞電位記録、細胞内記録、および多数ニューロンからの活動の同時記録を行う。

薬理学的手法を用いて神経伝達物質受容体の役割を調べる。

記録を行ったニューロンにトレーサーを微小電極から注入し、その樹状突起形態や軸索投射パターンを共焦点顕微鏡で観察するとともに、3次元再構築する。

4. 研究成果

(1) 嗅皮質の感覚ゲーティングと並行して、嗅球の顆粒細胞から僧帽細胞への樹状突起間抑制性シナプス活動が、覚醒・睡眠状態に依存して大きく変動することを見出した。この樹状突起間抑制性シナプスの活動の大きさは、徐波睡眠中に最も大きくなり、浅睡眠、覚醒下静止状態、覚醒時探索行動中と、脳の覚醒状態が上昇するにつれて、減少することが判明した。また、この樹状突起間抑制性シナプスの機能調整が、アセチルコリン作動性の遠心性線維によって媒介されることを、我々は見出した。これら結果は、嗅球の樹状突起間抑制性シナプスが、覚醒・睡眠などの

行動状態の変化に対応して、多段階に調節されることを示唆している。

(2) 嗅覚神経系は左右一対存在するが、嗅上皮の感覚細胞から嗅球を経て、嗅皮質へと至るまでは、同側性に情報が伝えられる。我々は、ラットの嗅皮質の最も吻側部に属する前嗅核のニューロンの、左右それぞれの鼻への匂い刺激に対する応答を記録した。その結果、片鼻が詰まると嗅皮質の前嗅核は、それまでの同側の鼻からの入力優位モードから、対側の鼻からの入力優位モードに数分で切り替えるスイッチング機能を有することを発見した。

(3) においてトリガーされる脳の内部状態の維持機構の研究を進め、僧帽細胞の長時間持続応答を担う神経メカニズムを見出した。

(4) 嗅皮質のニューロンは、徐波睡眠中は感覚ゲーティングにより外界から遮断される。我々は、「徐波睡眠中に、嗅皮質のニューロン回路が100ms程度の鋭波（嗅皮質鋭波；Olfactory cortex sharp wave）を頻発し、特定ニューロン群の同期活動がこの鋭波に伴って生じること」および「徐波睡眠中に、この鋭波がTop-down神経経路を介して同側の嗅球に伝わり顆粒細胞を脱分極すること」を見出した。また、「徐波睡眠時の嗅皮質鋭波は、嗅皮質の錐体細胞間の反回性軸索側枝による興奮性シナプス結合によって作られる」ことが判明した。

(5) 嗅球の顆粒細胞は、成体においても常時新生するニューロンであり、その約半分は嗅球の既存神経回路に組み込まれるが、残りの半分は細胞死をおこし神経回路から除去される。我々は、「食事後の休息・睡眠時に、新生顆粒細胞の細胞死が、一過性に増大することを見出した」。また、「食事後の新生顆粒細胞の細胞死の増加の程度は、食事期の嗅覚入力の有無に依存し、嗅覚入力を遮断すると細胞死の増加が顕著に増大すること」が分かった。

(6) 嗅皮質ニューロンの同期活動を電気刺激により誘発すると、嗅球の新生顆粒細胞の細胞死が増加した。逆に、食事後の嗅皮質鋭波の発生を薬理的に抑制すると、新生顆粒細胞の細胞死の増加はなくなった。これらの観察より、食後の睡眠時における嗅球の顆粒細胞の細胞死の増加は、嗅皮質から嗅球へと向かう嗅皮質鋭波にともなうTop-down神経経路の同期的活動によりコントロールされていることが判明した。

(7) 嗅球の「匂い分子受容体地図」には、

ドメイン構造やクラスター構造が存在するが、その機能的意味に関してはこれまで不明であった。東京大学理学部坂野研究室との共同研究で我々は、嗅球匂い地図のDIIドメインが、捕食動物のにおいに対する忌避行動反応を担当し、DIドメインが腐敗臭に対する忌避行動反応を媒介することを見出した。これらの結果より、「嗅球のドメイン構造は、匂いで誘起される行動反応の種類と関連すること」が見出された。

(8) 京都大学医学部影山研究室との共同研究により、成体における嗅球のニューロン新生を抑制したマウスを作成し、この変異マウスの嗅球の構造と嗅覚行動を調べた。この結果、「新生顆粒細胞は、嗅球顆粒層の神経回路の維持や更新に必要であること」、「顆粒細胞の新生がなくても、におい-食べ物連合学習に伴う匂い分子の識別能力は損なわれないこと」および、「新生顆粒細胞は、嗅覚を手がかりにする性行動や子育て行動などの生得的行動の発現に必要であること」を見出した。

(9) 前嗅核の吻外側垂核の個々のニューロンは左右の鼻腔へ吸い込まれた匂い分子の濃度を比較し、におい源が左鼻方向にあるのかそれとも右鼻方向にあるのかを決定することを見出した。この研究により、嗅源定位の情報処理のための神経回路が初めて明らかになった。

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 26 件)

1. Manabe, H., Kusumoto-Yoshida, I., Ota, M. and Mori, K. (2011) Olfactory cortex generates synchronized top-down inputs to the olfactory bulb during slow-wave sleep. *J. Neurosci.* (査読有) “掲載確定(印刷中)”
2. Murata, M., Imai, M., Nakanishi S., Watanabe, D., Pastan I., Kobayashi, K., Nihira T., Mochizuki, H., Yamada, S., Mori, K. and Yamaguchi, M. (2011) Compensation of depleted neuronal subsets by new neurons in a local area of the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* (査読有) “掲載確定(印刷中)”

3. Sakamoto, M., Imayoshi, I., Ohtsuka, T., Yamaguchi, M., Mori, K. and Kageyama, R. (2011) Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (査読有) “掲載確定(印刷中)”
4. Mori, K. and Sakano, H. (2011) How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annu. Rev. Neurosci.* 34, (査読有) “掲載確定(印刷中)”
5. Mitsui, S., Igarashi, K.M., Mori, K. and Yoshihara, Y. (2011) Genetic visualization of the secondary olfactory pathway in Tbx21 transgenic mice. *Neural Systems and Circuits* 1: 5 (査読有)
6. Tsuboi, A., Imai, T., Kato, H.K., Matsumoto, H., Igarashi, K.M., Suzuki, M., Mori, K. and Sakano, H. (2011) Two highly homologous mouse odorant receptors encoded by tandemly-linked MOR29A and MOR29B genes differently respond to phenyl ethers. *European Journal of Neuroscience* 33(2): 205-213. (査読有)
7. Kikuta S., Sato, K., Kashiwadani H., Tsunoda, K., Yamasoba, T and Mori K. (2010) Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right and left localization of odor sources *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 12363-12368. (査読有)
8. Nagayama, S., Enerva A., Fletcher M.L., Masurkar A.V., Igarashi, K., Mori, K., Chen W.R. (2010) Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system *Frontiers in Neural Circuits* 4: 1-8. (査読有)
9. 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.*, 103: 3490-3500. (査読有)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. Mori K. (2009) Olfactory Bulb Mapping *Encyclopedia of Neuroscience In: Squire LR (ed.), volume 7, pp. 71-75. Oxford: Academic Press* (査読有)
15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. Yoshida, I. and Mori, K. (2007) Odorant category profile selectivity of

olfactory cortex neurons. *J. Neuroscience* 27(34): 9105-9114. (査読有)

23. 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)

24. 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)

[学会発表] (計 45 件)

1. Manabe H. et al., Olfactory cortex generates sharp waves that drive synchronized input to granule cells in the olfactory bulb during slow-wave sleep, Soc. for Neurosci., San Diego (USA) 2010年11月16日

2. Murata, K. et al., Olfactory bulb locally regulates incorporation of adult-born granule cell subsets, Society for Neuroscience, San Diego (USA) 2010年11月13日、

3. Manabe H. et al., Olfactory cortex sharp waves during slow-wave sleep.
第8回国際シンポジウム「味覚嗅覚の分子機構」、九州大学 (福岡)、 2010年11月7日

4. Kikuta S. et al., Anterior olfactory

nucleus pars externa detects the difference in the concentration of odorants between ipsi-nostril and contra-nostril inputs.

第33回日本神経科学大会、神戸コンベンションセンター (神戸)、2010年9月3日。

5. Mori, K., Parallel Mitral- and Tufted-Cell Streams in the Central Olfactory System, The 56th NIBB Conference, 岡崎基生研 (岡崎), 2010年3月12日

6. Mori K., Mitral and tufted cell pathways from the olfactory bulb to the olfactory cortex, Beijing International Meeting on Research in Taste and Smell, Beijing (China) 2009年11月16日。

7. Igarashi, K. et al., Segregation of olfactory information into mitral- and tufted-cell streams in olfactory cortex, Society for Neuroscience 2009, Chicago (USA), 2009年10月17日。

8. Matsumoto, H. et al., Urine odor signals in the dorsal zone class II domain of the mouse main olfactory bulb, Society for Neuroscience 2009, Chicago (USA), 2009年10月17日。

9. Yokoyama T. et al., Eating-related time window for apoptotic elimination of adult-born neurons in the mouse olfactory bulb, Society for Neuroscience, Washington DC (USA) 2008年11月17日。

10. Tsuno Y. et al., Granule-to-mitral inhibition was stronger during sleep

states in the rat olfactory bulb. Society
for Neuroscience, Washington DC (USA)

2008年11月17日。

[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：60008563

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

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：50281647
(H18, 19年度までは研究分担者)

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：70328376
(H18, 19年度までは研究分担者)