

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14847

研究課題名（和文）主嗅覚系を介した匂い情報による性行動価値判断メカニズムの解明

研究課題名（英文）The mechanism of sexual behavior by odor information via the main olfactory system

研究代表者

井ノ口 霞（Inokuchi, Kasumi）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・特任研究員

研究者番号：90632349

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：生物は外界の情報を知覚・認識し、状況に応じた適切な行動を引き起こしている。研究代表者はこれまでに一部の性行動が主嗅覚系の嗅球腹側領域の細胞に担われており、扁桃体への軸索投射が減少したマウスでは社会的匂い識別行動に異常が見られることを明らかにした。本研究では主嗅覚系から扁桃体の経路が性行動の価値判断にどのように影響しているのか、その情報動態を明らかにすることを目的とした。扁桃体の活動を特異的に制御すると社会的匂い識別行動に異常が見られることから、嗅球腹側から扁桃体への情報伝達が性行動価値判断に関わることを見出した。さらに同種の匂いに反応する神経細胞の下流回路の3次元可視化をすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

性行動、攻撃行動といった生存に必須な先天的行動はフェロモン受容器官である鋤鼻器からの情報で誘起されているとこれまで考えられており、主嗅覚系を介した性行動動機づけ機構は未解明であった。本研究により、社会的識別行動の機能回路及び情報処理機構の一端が明らかになった。今後さらに主嗅覚系からの情報伝達の役割が明らかになれば、鋤鼻器官が退化している高等霊長類における匂い情報を介した情動のコントロール機構の解明につながることを期待できる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to clarify the information dynamics of the pathway from the main olfactory system to the amygdala. We found that specific control of the amygdala activity resulted in abnormalities in social odor discrimination behavior, indicating that information transmission from the ventral olfactory bulb to the amygdala is involved in sexual behavior. Furthermore, we were able to visualize three-dimensional downstream circuits of neurons that respond to the conspecific odor.

研究分野：神経科学

キーワード：神経回路 行動 嗅覚

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物は外界の情報を五感を介して知覚・認識し、状況に応じた適切な行動を引き起こしている。マウス嗅覚系は主嗅覚系と鋤鼻系の二つのシステムに大別される。前者は一般的な匂い物質を受容し、後者はフェロモン物質を認識していると考えられている。主嗅覚系では、匂い分子と嗅覚受容体との結合情報は嗅細胞を介し終脳前部に位置する嗅球へと伝えられている。嗅球へ伝えられた匂い情報は二次神経細胞である僧帽・房飾細胞を介し高次脳領域である嗅皮質へと伝えられている。一方で、鋤鼻系では、鋤鼻器官でフェロモン物質が受容され、その情報は副嗅球へと伝えられている。鋤鼻系の二次神経細胞は情動を制御している扁桃体内側核と分界条床核に軸索を投射させていることが分かっている。研究代表者はこれまでに主嗅覚系の嗅球腹側の二次神経細胞が軸索ガイダンス分子 Neuropilin2 (Nrp2)を発現しており、その反発性リガンド Semaphorin3F (Sema3F)との作用により鋤鼻系の投射先と考えられていた扁桃体内側核にも投射していることを報告した (Inokuchi et.al.,2017 *Nature Comms*)。

近年、雌を呼ぶ超音波(求愛ソング)や、雌に対するマウンティング行動など、鋤鼻器以外の嗅覚入力に関わっている性行動が報告されている。これまでに主嗅覚系から扁桃体内側核への投射に異常がみられる僧帽細胞特異的 Nrp2 ノックアウトマウスを作成し、性行動に異常が見られることを明らかにした (Inokuchi et.al.,2017 *Nature Comms*)。しかし、この遺伝子組み換えマウスは本来扁桃体に送るべき情報を他の脳領域へ伝達している可能性があり、主嗅覚系を介した性行動が扁桃体依存性であるかは不明であった。

2. 研究の目的

性行動、攻撃行動といった生存に必須な先天的行動はフェロモン受容器官である鋤鼻器からの情報で誘起されているとこれまで考えられており、主嗅覚系を介した匂い情報の性行動への影響はこれまでほとんど研究されていなかった。研究代表者はこれまでに嗅球腹側の二次神経細胞が扁桃体内側核に軸索を投射しており、扁桃体内側核へ匂い情報が伝達されない遺伝子組換えマウスでは性行動に異常がみられることを示してきた。本研究では性行動の一つである社会的匂い識別行動の機能回路を明らかにし、性行動価値判断を行う神経機構の一端を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 社会的匂い識別行動の機能領域の同定

社会的匂い識別行動は雄マウスが同性の匂いより異性の匂いを好む性質を利用した行動実験であり、雄雌それぞれの尿をコットンに染み込ませ匂い嗅ぎ行動の時間を測定することで社会的匂いの識別を判断する。扁桃体領域が匂い識別行動に必要なかを検証するため、遺伝薬理学的手法を用い匂い嗅ぎ行動中の扁桃体の興奮性神経細胞を特異的に抑制し行動解析を行なった。

(2) 主嗅覚系入力回路の機能解析

主嗅覚系からの入力性が性行動誘導に関与しているかを明らかにするため、アデノ随伴ウイルスを用い扁桃体に投射している主嗅覚系腹側二次神経細胞を特異的に抑制し、社会的匂い識別行動解析を行なった。

(3) 扁桃体における匂い識別

雄マウスに同性または異性の匂いを提示し、活性化した領域を抗体染色により比較した。また、扁桃体領域において、雄の匂いと雌の匂いを認識する細胞に遺伝的プロファイルの違いが見られるかを抗体染色および in situ hybridization 法により解析した。

(4) 扁桃体下流経路の可視化

アデノ随伴ウイルス、全脳透明化技術を組み合わせ、匂い提示により活性化した扁桃体細胞を標識し、その下流回路の可視化を行なった。

4 . 研究成果

(1) 社会的匂い識別行動の機能領域の同定

抑制実験により扁桃体の神経細胞が社会的匂い識別に関わっていることを示唆する結果を得た。

(2) 主嗅覚系入力回路の機能解析

主嗅覚系の入力回路を特異的に抑制することで社会的匂い識別の低下が確認された。(1) の結果と総合すると主嗅覚系から扁桃体への回路が社会的匂い識別行動の機能回路であることが示唆された。

(3) 扁桃体における匂い識別

雄マウスは同性の尿に比べ異性の尿に強く誘引されるにも関わらず、どちらの匂いも扁桃体を活性化することがわかった。さらに、活性化される神経細胞群に顕著な違いは見られなかった。

(4) 扁桃体下流経路の可視化

ライトシート顕微鏡を用いたマウス全脳イメージングにより特定の回路の三次元可視化に成功した。今後は同性と異性の匂いにより活性化される扁桃体下流回路に違いがあるか詳細な解析を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishizumi Hirofumi、Miyashita Akihiro、Inoue Nobuko、Inokuchi Kasumi、Aoki Mari、Sakano Hitoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Primary dendrites of mitral cells synapse unto neighboring glomeruli independent of their odorant receptor identity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-018-0252-y	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 富山 優介、酒井 一輝、下田 藍丸、山下 りえ、近藤 勇人、小針 成敬、横山 達士、井ノ口 霞、近藤 弥生、岡村 理子、坂本 雅行、金亮、藤井 哉、尾藤 晴彦
2. 発表標題 PRMT5を介した記憶形成の制御
3. 学会等名 日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirofumi Nishizumi, Nobuko Inoue, Kasumi Inokuchi, Hitoshi Sakano
2. 発表標題 Circuit formation and decision making in the mouse olfactory system
3. 学会等名 Neuro2019（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------	---------