

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23240046

研究課題名(和文)匂いと食べ物の連合学習および食後睡眠時の記憶形成と固定化の神経メカニズム

研究課題名(英文) Neuronal mechanisms for the odor-food association learning and memory consolidation during postprandial sleep

研究代表者

森 憲作 (Mori, Kensaku)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60008563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,400,000円

研究成果の概要(和文)：1) 2種類の並列情報伝達経路(房飾細胞経路と僧帽細胞経路)が嗅球から嗅皮質へと呼吸サイクル内の異なった時間枠で情報を伝えることを見出した。2) 嗅結節内に「摂食モチベーション・モジュール」と「危険警戒モチベーション・モジュール」を見出した。3) 食後睡眠時に新生顆粒細胞の除去をともなう嗅球神経回路の再編が亢進すること、および、嗅皮質鋭波が嗅覚神経回路再編を制御することを見出した。4) 食後の徐波睡眠時に、嗅皮質鋭波を介して嗅皮質と眼窩前頭皮質・無顆粒島皮質間で信号のやり取りが起こることを見出した。

研究成果の概要(英文)：1) We found that tufted cell pathway and mitral cell pathway convey odor signals at different time windows of a respiration cycle and to different targets in the olfactory cortex. 2) We found that specific domains of the olfactory tubercle represent learned odor-induced specific motivated behaviors. 3) We found that enhanced elimination of granule cells occurs in the olfactory bulb during postprandial rest and sleep period and that the sharp wave-associated top-down inputs from the olfactory cortex regulate the elimination of granule cells. 4) We found that during slow wave sleep, coordinated interactions occur among areas of the olfactory cortex and between the olfactory cortex and the orbitofrontal cortex.

研究分野：神経科学

キーワード：嗅覚 記憶の固定化 摂食 睡眠

1. 研究開始当初の背景

(1) 食物の匂いは食欲モチベーションに重要であり、匂いと食物の連合学習は人や動物の食生活の基本である。しかし、匂い情報から食物を想起する神経メカニズムや、匂いと食物の連合学習に伴う嗅覚神経回路再編メカニズムに関しては、全く不明であった。

(2) 私達のグループは、長年にわたり哺乳類の嗅球や嗅皮質の神経科学的解析をおこない、食事後の睡眠時に、嗅皮質の広範囲で、嗅皮質鋭波活動が反復して生じることを見出していた。

2. 研究の目的

(1) 嗅結節は、嗅皮質の1領野であるが、腹側線条体の一部でもあり、食物探索モチベーションや危険忌避モチベーションに関与すると予想される。本研究の第一の目的は、匂い情報をモチベーション行動へと変換する神経回路メカニズムを嗅結節の神経回路を用いて探索することである。

(2) 本研究の第2の目的は、匂いと食べ物の連合学習後の休息時や睡眠時におこると予想される、嗅覚中枢神経回路の可塑的再編を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 嗅覚中枢回路の解析には、麻酔下のマウスやラットの嗅球や嗅皮質ニューロンからの単一細胞活動電位記録法、記録細胞への単一細胞色素注入法、染色細胞の全軸索の三次元再構成法を組み合わせた方法を用いた。さらに摂食時や睡眠中の嗅覚中枢の活動記録には、テトロード電極を用いて、自由行動下のラットやマウスの嗅覚中枢からの多細胞同時記録法や細胞外局所電場電位記録法を用いた。

(2) 新生顆粒細胞の嗅球神経回路からの除去の研究には、細胞死を示す活性化 caspase-3 の免疫組織化学的検出法を用いた。また、嗅結節のモチベーション・ドメインの位置決定には、ニューロンの活動に伴って発現する最初期遺伝子 c-fos の in-situ hybridization 法を用いた。また、匂いにより特定のモチベーション行動をラットやマウスに引き起こすために、匂い-食物連合学習を用いた。

4. 研究成果

(1) ラットやマウスは食物探索時や摂食行動時に、それぞれの行動に特有な呼吸パターンを示し、この呼吸リズムと対応して、匂い情報が嗅球から嗅皮質(嗅結節を含む)へと、さらには眼窩前頭皮質・無顆粒島皮質へと送られることを見出した。さらに、嗅球から嗅皮質へと送られる匂い情報の流れには2つの時間枠が存在し、まず吸息相で房飾細胞の活動による信号が送られ、少し遅れて僧帽細胞の活動による信号が送られることが判明した。

(2) 嗅結節内の「摂食モチベーション・モジュール」の発見： 匂いと食物との連合学習後に、マウスやラットがその匂いで接近・探索行動を引き起こす際に、嗅結節内で活性化される部位を最初期遺伝子 c-fos の発現マッピング法や、自由行動下のラットの嗅結節ニューロン活動の電気生理学的記録法を用いて調べ、嗅結節の吻内側部に「摂食モチベーション・モジュール」が配置されていることを見出した。

(3) 嗅結節内の「危険警戒モチベーション・モジュール」の発見： 嗅球の個々の房飾細胞の全軸索の可視化に成功し、捕食動物や腐った食物等の危険を知らせる匂い情報を担当する房飾細胞の軸索が、嗅結節の外側部

へと選択的に投射することを見出した。さらに、匂いと危険 (foot shock) との連合学習後に、その匂いにより警戒行動をとるマウスでの c-fos マッピングにより、嗅結節の外側部に「危険警戒モチベーション・モジュール」が配置されていることを見出した。

(4) 嗅球の顆粒細胞は、成体の脳で新生され嗅球神経回路に組み込まれるが、一度組み込まれた新生顆粒細胞が嗅球神経回路から除去される現象が、食後の休息時や徐波睡眠時に顕著に増加することを見出した。このことは、食後の休息時や徐波睡眠時に、嗅球の神経回路の再編が促進することを示唆している。

(5) 食後の休息期や徐波睡眠時に、嗅皮質鋭波が嗅球へとトップダウン方向に伝わるが、この嗅皮質鋭波が、食後の休息期や徐波睡眠時におこる新生顆粒細胞の除去を促進することを見出した。このことは、嗅皮質から嗅球へと伝わる嗅皮質鋭波が、食後の休息時や睡眠時の嗅球神経回路の再編をコントロールすることを示唆する。

(6) 食後の徐波睡眠時には、嗅皮質鋭波は嗅球へと伝わるだけでなく、嗅結節へも伝わり、嗅結節ニューロンを活性化させることを見出した。このことは、睡眠中の嗅結節「摂食モチベーション・モジュール」内や「危険警戒モチベーション・モジュール」内の神経回路の再編にも、嗅皮質鋭波が関与することを示唆する。

(7) 自由行動下のラットからの電気生理学的記録法を用いて、徐波睡眠中の嗅皮質と眼窩前頭皮質・無顆粒島皮質との信号連絡を記録した。この結果、眼窩前頭皮質・無顆粒島皮質は、徐波の Up-state の時には、嗅皮質鋭波を介して頻繁に嗅皮質と信号のやり取りをするが、Down-state の時には、信号のやり取

りがほとんどなくなることを見出した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

以下に主要 14 件を示す。

Kikuta, S, Sakamoto, T, Nagayama, S, Kanaya, K, Kinoshita, M, Kondo, K, Tsunoda, K, Mori, K. & Yamasoba, T.

Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons following injury in adult mice, *J. Neurosci.* 査読有 35 (2015) 2657-2673 DOI:

10.1523/JNEUROSCI.2884-12.2015

Komano-Inoue, S, Manabe, H, Ota, M, Kusumoto-Yoshida I, Yokoyama, T, Mori, K. & Yamaguchi, M. Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb, *Eur. J. Neurosci.* 査読有 40 (2014) 2724-2733

DOI: 10.1111/ejn.12679.Epub2014Jul12

Sakamoto, M, Ieki, N, Miyoshi, G, Mochimaru, D, Miyachi, H, Imura, T, Yamaguchi, M, Fishell, G, Mori, K. Kageyama, R, & Imayoshi, I. Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning, *J. Neuroscience* 査読有 34 (2014) 5788-5799 DOI:

10.1523/JNEUROSCI.0674-14.2014

Narikiyo, K, Manabe, H, & Mori, K.

- Sharp wave-associated synchronized inputs from the piriform cortex activate olfactory tubercle neurons during slow wave sleep, *J. Neurophysiol.* 査読有 111 (2014) 72-81 DOI: 10.1152/jn.00535.2013
- Mori, K., Manabe, H, Narikiyo, K, & Onisawa, N. Olfactory consciousness and gamma oscillatory couplings across the olfactory bulb, olfactory cortex and orbitofrontal cortex, *Frontiers in Psychology* 査読有 4 (2013) 1-13 DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00743
- Manabe, H, & Mori, K. Sniff rhythm-paced fast and slow gamma oscillations in the olfactory bulb: relation to tufted and mitral cells and behavioral states. *J. Neurophysiology* 査読有 110 (2013) 1593-1599 DOI: 10.1152/jn.00379.2013
- Yoshihara, S, Takahashi, H, Nishimura, N, Naritsuka, H, Shirao, T, Hirai, H, Yoshihara Y, Mori, K., Stern PL, & Tsuboi, A. 5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 査読有 32 (2012) 2217-2226 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5907-11.2012
- Mizuguchi, R, Naritsuka, H, Mori, K., and Yoshihara, Y. Tbr2 deficiency in mitral and tufted cells disrupts excitatory-inhibitory balance of neural circuitry in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 査読有 32 (2012) 8831-8844 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5746-11.2012
- Igarashi, K, Ieki, N, An, M, Yamaguchi, Y, Nagayama, S, Kobayakawa, K, Kobayakawa, R, Tanifuji, M, Sakano, H, Chen, W, & Mori, K. Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *J. Neurosci.* 査読有 32 (2012) 7970-7985 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0154-12.2012
- Sakamoto, M, Imayoshi, I, Ohtsuka, T, Yamaguchi, M, Mori, K. & Kageyama, R. Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 査読有 108 (2011) 8479-8484 DOI: 10.1073/pnas.1018782108
- Murata, M, Imai, M, Nakanishi, S, Watanabe, D, Pastan, I, Kobayashi, K, Nihira, T, Mochizuki, H, Yamada, S, Mori, K. & Yamaguchi, M. Compensation of depleted neuronal subsets by new neurons in a local area of the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* 査読有 31 (2011) 10540-10557 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1285-11.2011
- Mori, K., & Sakano, H. How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annu. Rev. Neurosci.* 査読有 34 (2011) 467-499 DOI: 10.1146/annurev-neuro-112210-112917
- Yokoyama, TK, Mochimaru, D, Murata, K, Manabe, H, Kobayakawa, K, Kobayakawa, R, Sakano, H, Mori, K. &

Yamaguchi, M. Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period. *Neuron* 査読有 71 (2011) 883-897 DOI: org/10.1016/j.neuron.2011.05.046

Manabe, H, Kusumoto-Yoshida, I, Ota, M. & Mori, K. Olfactory cortex generates synchronized top-down inputs to the olfactory bulb during slow-wave sleep. *J. Neurosci.* 査読有 31 (2011) 8123-8133 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6578-10.2011

〔学会発表〕(計 30 件) 以下に代表例 4 件

Mori, K, Distinct functional roles of tufted cells and mitral cell inputs in odor information processing in the olfactory cortex, *ECRO2013*, 2013 年 8 月 26 日、Leuven (ベルギー)

Komano-Inoue, S. 他 6 名、Participation of synchronized top-down inputs from the anterior piriform cortex to the olfactory bulb in the enhanced elimination of granule cells during postprandial period. *Society for Neurosci. Annual meeting (2013)*, 2013 年 11 月 9~13 日, San Diego (USA)

Manabe, H, 他 3 名、Behavioral state regulates the generation of respiration rhythm-paced fast and slow gamma oscillations in the rat olfactory bulb *Society for Neurosci. Annual meeting (2013)*, 2013 年 11 月 9~13 日, San Diego (USA).

Narikiyo, N, 他 2 名、Olfactory cortex

sharp wave drives synchronized discharges of olfactory tubercle neurons during slow-wave sleep, *Society for Neurosci. Annual meeting (2012)*, 2012 年 10 月 13~17 日, New Orleans (USA)

〔図書〕(計 4 件) 以下に 2 例を示す。

1. Mori, K, & Manabe, H, Unique Characteristics of the Olfactory System, (in 'The Olfactory System'), Springer 2014, 1-18.
2. Nagayama, S, 他、Parallel Tufted Cell and Mitral Cell pathways from the Olfactory Bulb to the Olfactory Cortex, (in 'The Olfactory System') Springer 2014, 133-160.

〔産業財権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<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