

研究テーマ: 「心」は如何にして生まれるのか?

私たちは、感覚情報に対する情動・行動判断の仕組みを、マウス嗅覚系をモデルとして用い、「遺伝子-神経回路-行動」のリンクを読み解くことを目指しています。

担当教員



坂野 仁 特命教授



西住 裕文 准教授

感覚情報に対する質感の判断

誘引

忌避

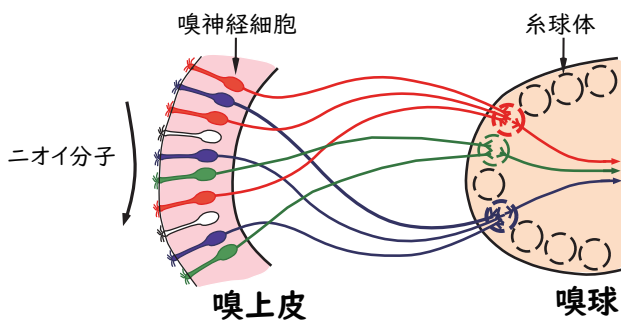


好き(快、得)

嫌い(不快、損)

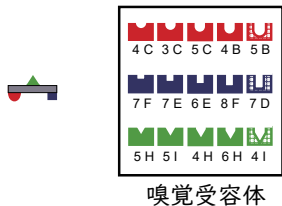
私たち生物は、外環境からの様々な感覚情報を受容し、先天的な神経回路と、学習記憶に基づく後天的な神経回路を駆使し、好き・嫌い / 快・不快 / 得・損といった判断を下し、行動に移しています。

ニオイ情報の変換

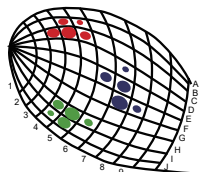


ニオイ情報はどのようにして受容されているかご存知ですか? ヒトは約3万種の遺伝子を持っていますが、そのうちの数%、約1千種類もの遺伝子が、ニオイ分子受容のために割かれているのです。

嗅上皮に存在する嗅神経細胞は、約1千種類の嗅覚受容体の中から1種類を選んで発現しています。また、発現する嗅覚受容体の種類によって、嗅神経細胞はその軸索を嗅球上の特定の位置に投射し、系球体を形成します。



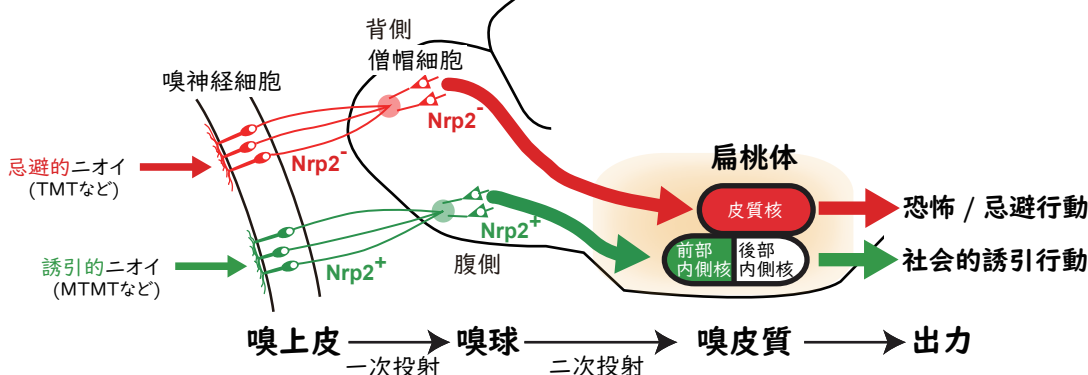
嗅覚受容体



嗅上皮の番地付けと神経発火パターン

あるニオイ分子は、複数の官能基を介して複数の嗅覚受容体と様々な強さで結合し、嗅神経細胞を活性化します。活性化された嗅神経細胞は、軸索を介し電気信号を嗅球へと伝えます。こうしてニオイ情報は、嗅球表面の系球体の発火パターンへと変換されるのです。

背腹軸に沿ったニオイ情報の分配



先天的ニオイ情報伝達のための神経回路形成の仕組みが、私たちの最近の研究から明らかになりました。忌避的なニオイは嗅覚系背側の、誘引的なニオイは嗅覚系腹側の神経回路を通じて扁桃体へ送られ、忌避あるいは誘引行動が誘起されます。この背腹軸に沿った神経回路形成に、軸索ガイダンス分子 Nrp2 の発現が重要でした。

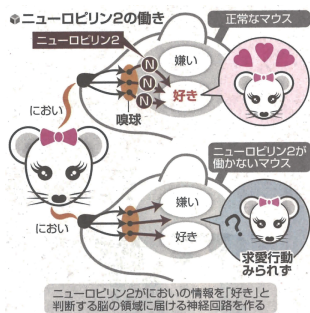
私たちが近年発表した論文の紹介

- ① Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odor TMT. *Nature Communications*, **8**, 16011 (2017).



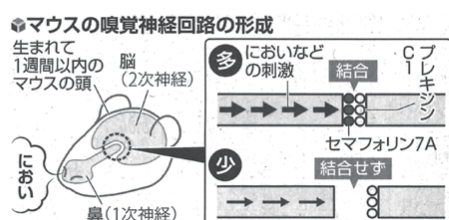
天敵臭に応答する特定の糸球体を光刺激するだけで、すくみ行動が誘起できることを示しました。実験用マウスは、一度も遭遇したことがないのに、天敵であるキツネに特有のニオイ (TMT) を嗅がせると、本能的に忌避行動やすくみ行動をとります。このような先天的な本能行動を誘起する神経回路の特定に成功しました。

- ② Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral-cells to mediate odor-induced attractive social responses. *Nature Communications*, **8**, 15977 (2017).



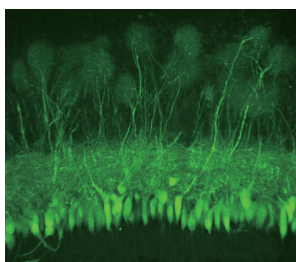
軸索ガイダンス分子 Nrp2(ニューロピリン 2) が、嗅覚を介した雌雄間や母子間の社会行動の誘起に必須である事を示しました。社会行動を誘起する他個体のニオイは、嗅覚神経回路の腹側を伝達されます。この腹側の神経回路形成に、Nrp2 シグナルが必須であることを、ノックアウトマウスの解析などから明らかにしました。

- ③ Sema7A/PlxnC1 signaling triggers activity-dependent olfactory synapse formation. *Nature Communications*, **9**, 1842 (2018).



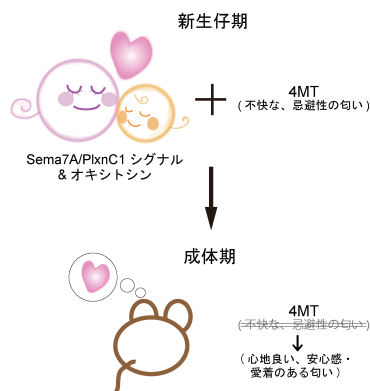
新生仔期における嗅覚シナプス形成において、Sema7A/PlxnC1 シグナルが重要であることを示しました。新生仔期に嗅ぐニオイを仔マウスが早く知覚・識別できるように、Sema7A/PlxnC1 シグナルは誕生後 1 週間限定で働き、糸球体内におけるシナプス形成を促進し、優先的に神経回路を形成することを明らかにしました。

- ④ Primary dendrites of mitral cells synapse unto neighboring glomeruli independent of their odorant receptor identity. *Communications Biology*, **2**, 14 (2019).



神経細胞数が少ない昆虫などと比べると、哺乳類における神経接続は柔軟であることを示しました。嗅神経細胞の軸索と僧帽細胞の樹状突起が糸球体内でシナプスを形成する際、ハエなど下等な生物では、どれとどれが繋がるか全て遺伝的に決まっているのに対して、マウスでは、近隣にいるもの同士が融通を利かせながら接続できることを、遺伝子改変マウスの解析から明らかにしました。

- ⑤ The olfactory critical period is determined by activity-dependent Sema7A/PlxnC1 signaling within glomeruli. *eLife*, **10**, e65078 (2021).



ローレンツ博士が百年以上前に報告した、孵化直後のハイロガンの雛が初めて目にした動くものを親と認識して、生涯あと追いつける **刷り込み** という現象を、皆さんも御存知だと思います。私たちは、マウスの嗅覚系にも同様の刷り込みがあることを見出しました。生後 1 週間という臨界期に嗅いだニオイは、例えそのニオイが先天的に忌避性のものであっても、Sema7A/PlxnC1 シグナルを用いて神経回路に可塑的な変化を及ぼし、速やかに高次脳へ伝達され、オキシトシンの作用による幸福感と結び付けられ、心地良い・安心できるニオイとして刷り込み記憶されることを明らかにしました。