

国際社会医学講座 高次脳機能

1. 領域構成教職員・在職期間

准教授	西住 裕文	平成27年10月～
特命教授	坂野 仁	平成25年4月～

2. 研究概要

研究概要

化学情報の受容（chemosensing）は、餌となる物質への誘引、危害を及ぼす物質からの回避、フェロモンを介した異性の識別など、線虫から高等動物に至るまで、生き物の存在にとって極めて重要な役割を担う。これを反映して、嗅覚系における嗅覚受容体（odorant receptor:OR）の遺伝子は、マウスの場合で全ゲノムの約5%を占め、免疫系の抗原受容体遺伝子をしのぐ最大の多重遺伝子ファミリーを形成している。ゲノム解読の結果、ヒトでは約400、マウスでは1,000種類以上のOR遺伝子が同定され、これに加えて多数の偽遺伝子が存在する。これ迄の研究により、個々の嗅細胞の発現する機能的OR遺伝子は一種類に限られ（1神経・1受容体ルール）、その軸索の嗅球での投射先である糸球構造とORの間には1：1の対応関係が成り立つことが知られている（1糸球・1受容体ルール）。当グループでは、これらの二つの基本ルールの分子基盤の解明に取り組み、その大筋を明らかにした。

高等動物において匂い情報は先ず嗅上皮で受容され、情報は上記二つの基本ルールに基づき、嗅球表面において二次元的画像に変換される。一般に、匂い分子は複数種類のOR分子と特定の親和性を持って結合するので、嗅球では複雑な匂い情報に対応して多数の糸球が異なる強さで発火する。従って嗅球表面には1,000個の糸球を素子とする電光掲示板のように、様々な発火パターンが形成され、この画像によって匂い情報の識別が行われると考えられている。

当グループでは、同じ匂いリガンドが、先天的な本能判断と記憶に基づく学習判断の為に独立した神経回路によって、別々に情報受容・処理されている事を見出した。当グループではまた、嗅球表面の糸球マップが、本能判断の為に回路と、対応する学習判断の為に回路にどの様に使い分けられているのか、また、それぞれの情報を担う糸球群が何を指標に二次神経と接続し、嗅皮質へと情報伝達するのかについて研究を進めている。今後当グループでは、これら二つの情報判断が中枢においてどうbalancingされ統合されるのか、また価値付けのなされていない学習判断の為に入力情報に、記憶に基づく学習情報がどこで付加されるのかなど、行動判断の回路レベルでの理解を目指す。更に自閉症など精神発達障害の理解も視野に研究を行う。

キーワード

神経科学， 神経回路形成， 軸索投射， 行動判断， 情動発達障害

業績年の進捗状況

本年度は懸案であった3つのプロジェクトの内の2つが、Natureの姉妹誌であるNature Communicationsに受理された。その論文内容は以下の通りである。

1) H. Saito, H. Nishizumi, S. Suzuki, H. Matsumoto, N. Ieki, T. Abe, H. Kiyonari, M. Morita, H. Yokota, N. Hirayama, T. Yamazaki, T. Kikusui, K. Mori, and H. Sakano: Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odor TMT. Nat. Commun., 8, 16011 (2017). DOI:10.1038/ncomms16011

嗅覚情報は嗅上皮で検出された後、嗅球表面に分布する糸球体へと伝えられる。糸球体は匂い受容体の種類に対応して約一千個存在するが、本研究では天敵臭TMTに反応する複数の糸球体の内の一つを光刺激する事により、すくみ反応（freezing）を誘導する事に成功した。この実験により、単一糸球に先天的行動を誘発する機能が有る事、また恐怖行動に見られる回避反応はすくみ反応とは別に制御されている事が明らかとなった。

2) K. Inokuchi, F. Imamura, H. Takeuchi, R. Kim, H. Okuno, H. Nishizumi, H. Bito, T. Kikusui, and H. Sakano: Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral-cells to mediate odor-induced attractive social responses. Nat. Commun., 8, 15977 (2017). DOI: 10.1038/ncomms15977

高等動物の情動や行動は感覚情報の価値付けによって好きか嫌いかが決められている。特に個体の生存にかかわる価値付けについては、経験にもとづく学習判断に優先して、本能的な判断に支配されている場合が多い。本研究では、誘引的な社会情報を扁桃体MeAの前方部へと配信して、誘引行動及び快い情感の出力を制御する神経回路を同定し、その回路形成にニューロピリン2が指導的役割を果たす事を示した。

また、3つ目のプロジェクトである出生後の刷り込み記憶に関する論文は現在英国の主要学術誌に投稿中である。この研究では、マウス嗅覚系の場合、生後一週間の臨界期に入力した環境情報に誘引的な価値付けが行なわれ、この刷り込み記憶が成長後の社会行動に重要な影響を与える事が示された。また、この刷り込みにはセマフォリン7Aのシグナルが必須で、刷り込み情報に対する誘引的な価値付けには胎仔のオキシトシンが関与している事が見出された。

特色等

当グループでは、ヒトを含む高等動物の脳において感覚情報がどの様に受容され、情動及び行動という出力にどう結びつくのかの解明を目指している。当グループでは最近、マウスの嗅覚神経回路の形成について、嗅細胞の一次投射とそれに伴う神経地図形成のメカニズムのほぼ全貌を明らかにした。また、遺伝子操作マウスを用いて、嗅覚情報が本能判断の為に神経回路と記憶に基づく学習判断の為に回路とによって、情報入力の段階から独立に処理されている事を見出した。当グループではマウス嗅覚系をモデルシステムに用い、感覚情報の受容と情動・行動判断のリンクを神経回路レベルで解析している。

高等動物の嗅覚系は入力情報が匂いリガンドとして特定出来、それを受容する匂いセンサーとしての嗅覚受容体を蛍光標識する事によって、担当する一次神経とその軸索及び投射先を単一神経レベルで検出出来るという特色がある。当グループでは現在、嗅神経回路の研究の軸足を一次神経から二次神経に移し、感覚情報がどの様に中枢に伝えられ、情動や行動の判断として出力されるのかというdecision makingの解明を目指している。当研究室では特別推進研究によってサポートされた二光子レーザー顕微鏡やオプトジェネティクス等、最高水準の機器や技術を駆使して、世界最先端レベルの成果を挙げている。また動物飼育施設を新たに整備し、遺伝子操作マウスの研究を一層押し進める。

本学の理念との関係

当グループの研究活動は、本学の神経科学の研究レベルを向上させる事に貢献しているのみならず、国際学会での発表や国際誌への論文投稿などを通じて、本学医学部存在を広く世界に知らしめる事にも大きく寄与している。

当グループの研究はまた、医学部における講義や学生実習の場を通して、本学教育及び学生の研究に対する関心のレベルアップにも貢献しており、本学理念に合致するものである。我々はまた、臨床研究者との交流を通じて、特に精神発達障害の解明と治療の研究にも関心を寄せて居り、本学の医学研究を臨床及び基礎研究の両面から支える事に貢献している。我々の研究室メンバーは、様々な機会を据えて研究内容を社会に発信し、本学の地域社会への取り組みにも協力している。

3. 研究実績

区分		編数	インパクトファクター（うち原著のみ）
		2016年分	2016年分
和文原著論文		0	—
	ファーストオーサー	0	0 (0)
英文論文	コレスポンデイングオーサー	0	0 (0)
	その他	0	0 (0)
	合計	0	0 (0)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書（分担執筆）

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

b. 原著論文（審査無）

c. 原著論文（総説）

d. その他研究等実績（報告書を含む）

e. 国際会議論文

業績一覧

(3) 和文：著書等

- a. 著書
- b. 著書（分担執筆）
- c. 編集・編集・監修

(4) 和文：論文等

- a. 原著論文（審査有）
- b. 原著論文（審査無）
- c. 総説
- d. その他研究等実績（報告書を含む）
- e. 国際会議論文

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

a. 招待・特別講演等

1625001

H. Sakano: Neural circuit formation for odor-induced innate social behaviors, XXVth Annual Meeting of the European Chemoreception Research Organization, Athens (Greece), 20160908

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

d. 一般講演（ポスター）

1625002

H. Saito: Photo-activation of a single glomerulus for the fox odorant TMT is sufficient to induce immobility response in mice, 2016 Optogenetic approaches to understanding neural circuits & behavior, Portland (USA), 20160717

e. 一般講演

f. その他

(2) 国内学会（全国レベル）

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

d. 一般講演（ポスター）

e. 一般講演

f. その他

(3) 国内学会（地方レベル）

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

d. 一般講演（ポスター）

e. 一般講演

f. その他

(4) その他の研究会・集会

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

d. 一般講演（ポスター）

e. 一般講演

f. その他

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(D) その他業績

4. グラント取得
(A) 科研費・研究助成金等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	期間（年度）	金額（配分額）
区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間（年度）	金額（配分額）
文部科学省科学研究費補助金	特別推進研究	マウス嗅覚系を用いて遺伝子-神経回路-行動のリンクを解く	坂野 仁	菊水 健史	2016	86450000
文部科学省科学研究費補助金	挑戦的萌芽研究	単一の系球体の光刺激によって誘導されるマウスの先天的恐怖行動の解析	斉藤 治美		2016	3770000
文部科学省科学研究費補助金	若手研究(B)	主嗅覚系を介した性行動を引き起こす神経回路形成メカニズムの解明	井ノ口 霞		2016	1950000