

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～
特命助教	香取 将太	平成29年11月～

2. 研究概要

研究概要

匂い情報を受容する嗅覚系は、餌となる物質への誘引、危害を及ぼす物質からの忌避、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。

高等動物において匂い情報はまず鼻腔内の嗅上皮で受容され、嗅神経細胞の軸索を介した一次投射の結果、嗅球表面に展開される糸球体地図内の投射場所という二次元的な位置情報に変換される。一般に、匂い分子は複数種類の受容体分子と様々な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複数の糸球体が異なる強さで発火する。従って嗅球表面には1,000個の糸球体を素子とする電光掲示板のように、匂い情報に固有な発火パターン（匂いマップ）が形成され、この画像によって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、匂いマップが脳の中枢でどの様に識別され、情動や行動の判断が下されるのかを神経回路レベルで研究している。具体的には、嗅球表面の匂いマップの情報が、本能判断の為の回路と学習判断の為の回路にどの様に振り分けられ嗅皮質へと伝達されているのか、について研究を進めている。当グループではまた、本能回路に基づく先天的な判断と、記憶に基づく学習判断が中枢においてどう裁定されるのか、また学習判断の為の入力情報に、記憶に基づく価値付けがどこでどの様に行われるのかなど、出力判断の回路レベルでの解明を目指している。

キーワード

嗅覚情報処理, 神経回路形成, 軸索投射, 情動・行動判断, 精神発達障害

業績年の進捗状況

本年度は次の3つのプロジェクトが、Nature誌の姉妹誌であるNature Communicationsに発表された。またそれらの成果はCold Spring Harbor シンポジウムやGordon Research Conferenceなどの国際学会で発表され好評を得た。これらの研究内容は以下の通りである。

1) N. Inoue, H. Nishizumi, H. Naritsuka, H. Kiyonari, and H. Sakano: Sema7A/PlxnC1 signaling is essential for triggering the activity-dependent olfactory synapse formation. Nat. Commun., 9, 1842 (2018). DOI:10.1038/s41467-018-04239-z

本研究ではマウス嗅覚系を用いて、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を明らかにした。また、この刷り込み記憶の成立にはセマフォリン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脳で発現するオキシトシンが関与している事が示された。このプロセスに障害が生じると、マウスは成長後に自閉症的な行動を示す為、ここで明らかになった臨界期の刷り込みに関する研究成果は愛着障害やASDなどヒトの精神発達障害の解明に極めて有用であると考えられる。

2) 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遺伝学的に刺激する事により、すくみ反応 (freezing) を誘導する事に成功した。この実験により、単一糸球体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忌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。

3) 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、記憶や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、誘引的な社会行動情報を扁桃体MeAの前部へと配信して、快い感情の出力を制御する神経回路を同定し、その回路形成にはニューロピリン2という軸索投射分子が指導的役割を果たしている事を示した。

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結びつくのかの解明を目指している。我々はすでに、マウスの嗅覚神経回路の形成について、嗅神経細胞の一次投射とそれに伴う糸球体地図形成のメカニズムの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の神経回路と記憶に基づく学習判断の為の回路とによって、独立に処理されている事を明らかにした。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・行動など出力判断とのリンクを神経回路レベルで解明する。

高等動物の嗅覚系は感覚入力情報を匂い分子として特定出来、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神経回路レベルで明らかに出来るという特色がある。我々は現在、嗅球で位置情報化された嗅覚入力情報がどの様に脳の中枢に伝えられ、情動や行動の判断として出力されるのかという decision making の解明を目指す。

本学の理念との関係

当グループの研究は、国際学会での発表や国際誌への論文投稿などを通じて、本学医学部の存在と活動を広く世界に知らしめる事に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、学生の研究に対する関心の向上にも貢献しており、本学の教育理念に合致するものである。我々はまた、子どものこころ発達研究センターに所属する臨床医との交流を通じて、精神発達障害の解明と治療の研究にも努力し、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。我々の研究室は、様々な機会を捉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参画・協力している。

3. 研究実績

区分	総数	
	2017年分	2017年分
和文原著論文	0	—
英文論文	ファーストオーサー	24,248 (24,248)
	コレスポンディングオーサー	24,248 (24,248)
	その他	0 (0)
	合計	24,248 (24,248)

(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)

1725001

K. Inokuchi, F. Imamura, H. Takeuchi, Kim, R. 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, 20170721, DOI: 10.1038/ncomms15977, #12.124

1725002

H. Saito, H. Nishizumi, S. Suzuki, H. Matsumoto, N. Ieki, T. Abe, H. Kiyonari, M. Morita, H. Yokota, 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, 20170707, DOI: 10.1038/ncomms16011, #12.124

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

1725003

H. Sakano: Activity-dependent and-independent circuit formation in the mouse olfactory system, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting: Wiring & the Brain, New York (USA), 20170404

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）

1725004

H. Nishizumi, N. Inoue, K. Inokuchi: Neural circuit formation in the mouse olfactory system, EMBO Symposium "Neural Circuits in the Past, Present and Future", Heidelberg (Germany), 20170514

1725005

N. Inoue: Sema7A signaling mediates olfactory imprinting during the critical period in mice, 2017 Modulation of Neural Circuits & Behavior, Newry ME (USA), 20170604

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）

1725006

齊藤 治美、西住 裕文、鈴木 悟司、松本 英之、冢城 直、阿部 高也、清成 寛、森田 正彦、横田 秀夫、平山 望美、山崎 崇裕、菊水 健史、森 憲作、坂野 仁：単一の嗅覚受容体から誘引されるマウスの情動行動の解析，第40回 日本神経科学大会，千葉市，20170722

d. 一般講演（ポスター）

1725007

H. Nishizumi: Neural circuit formation in the mouse olfactory system, The 44th Naito Conference on Decision Making in the Brain "Motivation, Prediction, and Learning", 札幌市, 20171005

1725008

井ノ口 霞、竹内 春樹、今村 文昭、金 亮、奥野 浩行、西住 裕文、尾藤 晴彦、菊水 健史、坂野 仁：主嗅覚系を介した性行動を引き起こす神経回路形成機構，第40回 日本神経科学大会，千葉市，20170721

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	挑戦的研究(萌芽)	刷り込み記憶の分子基盤の解明	西住 裕文		2017	3250000
文部科学省科学研究費補助金	新学術領域研究	嗅覚刺激が個性の創発に及ぼす影響	西住 裕文		2017	2600000
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		2017	25000000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(S)	嗅覚系を用いた感覚情報の価値付けと出力判断の解明	坂野 仁		2017	50830000
文部科学省科学研究費補助金	挑戦的研究(萌芽)	嗅覚高次中枢において神経回路機構を形成する分子メカニズムの探索	齊藤 治美		2017	3380000

(E) その他

1725009

齊藤 治美, 西住 裕文, 鈴木 悟司, 松本 英之, 家城 直, 阿部 高也, 清成 寛, 森田 正彦, 横田 秀夫, 平山 希, 山崎 崇裕, 菊水 健史, 森 憲作, 坂野 仁: 2017年度最優秀論文賞(医学研究推進室), Immobility responses are induced by photoactivation of a single glomerular species responsive to fox odour TMT, 2017

1725010

井ノ口 霞, 今村 文昭, 竹内 春樹, 金 亮, 奥野 浩行, 西住 裕文, 尾藤 晴彦, 菊水 健史, 坂野 仁: 2017年度最優秀論文賞(医学研究推進室), Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral-cells to mediate odor-induced attractive social responses, 2017

1725011

西住 裕文, 坂野 仁: 求愛のにおい伝える物質 福井大チーム特定(読売新聞), 201708

業績一覧