

## 国際社会医学講座/高次脳機能分野

## 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

感覚神経回路の基本的な構築は遺伝的プログラムに従って胎仔期に行なわれる。しかしながらこの回路形成は可塑的で、出生後の限られた時期、いわゆる臨界期に於いて環境からの感覚入力に依存して修飾を受ける。例えば新生仔期のネコにアイマスクを付けて光入力を遮断すると、その後マスクを外しても成長後に障害が残る弱視になる。またマウスの嗅覚系では、生後すぐに鼻孔閉塞を行うと糸球内でのシナプス形成が阻害され、成長後の嗅覚行動に影響が出る。従ってこれら環境からの感覚刺激は、新生仔期の神経活動依存的な回路形成に必須であり、その遮断はその後の感覚機能や情動・行動の決定に不可逆的な障害をもたらす。一方この臨界期における神経回路の可塑的な変化は、外界入力に依存した刷り込み (imprinting) を引き起こす。古典的な例としては、カモのヒナが孵化後に初めて見た動く物体を親と認識し生涯にわたり後追いつくという現象が有名である。

この様な出生直後の臨界期における刷り込みについては一般にも広く知られているが、それを支えるシグナル分子や回路レベルでの解明は、Konrad Lorenzによる発見から60年を経た今も殆ど手つかずのままである。当グループでは、環境入力に匂い分子として特定出来るマウス嗅覚系の利点を生かし、刷り込み現象の分子レベルでの解明に取り組んだ。その結果、匂いの刷り込みを成立させるシグナル分子として、糸球内でのシナプス形成を誘導するセマフォリン7Aとその受容体プレキシシンC1が同定された。このSema7A/PlxnC1シグナルは、臨界期に限ってマウス嗅覚系の刷り込みの成立に働き、それをブロックすると他個体との関わりを避ける自閉症的な行動障害を引き起こす。一方、出生直後に特定の匂いをマウスに嗅がせると、例えばそれが先天的に忌避すべき匂いであっても、その刷り込み記憶によってストレ

## キーワード

神経回路形成、刷り込み、臨界期、情動、行動判断、精神発達障害

## 業績年の進捗状況

マウス嗅覚系では、一次神経である嗅細胞によって嗅上皮で受容された匂い情報が、嗅球表面の糸球マップへと伝達される。この一次投射の際に匂い情報はその質感によって分別され、糸球マップに機能ドメインを形成する。これらの情報は更に二次神経である増幅・帽節細胞によって、扁桃体や嗅皮質へと伝達され、匂いの質感に基づく情動・行動の出力判断が下される。本研究プロジェクトでは、嗅覚系の一次及び二次投射を介して、匂い情報がどの様に伝達されプロセスされるかについて、本能判断と学習判断の為の二つの回路に分けて解析し、ほぼその全貌を明らかにした (Nishizumi and Sakano, 2019, 坂野 2019, Sakano 2020, Nishizumi and Sakano, 2020, Mori and Sakano 印刷中)。

## 特色等

我々の研究室では、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。当グループではまず、嗅神経細胞の一次投射とそれに伴う糸球地図形成のメカニズムの全貌を明らかにした。当グループでは更に、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事を目ざしている。

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、一次神経の軸索及び投射先を回路レベルで明らかに出来るという特色がある。当グループでは現在、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意思決定 (decision making) の解明を目指す。我々はまた、新生児の臨界期に形成される刷り込み記憶について、その分子基盤を明らかにしつつある。これらの研究は、単にマウス嗅覚系の理解のみならず、ヒトの感覚情報処理の理解や、自閉症など、精神発達障害の治療や予防法の開発にも大きく寄与する事が期待される。

## 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寄与している。

我々の研究はまた、医学部における講義や学生実習の場を通して、学生の生命科学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。当グループではまた、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関与し、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。更に最近では、大型研究費獲得の為にスタッフ向けのセミナーを行い、若手研究者の活性化を本学の学術的な地位向上の一環として、そのビデオを大学ホームページに公開した。我々は、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参画・協力する努力も行っている。

## 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)	
	2019年分		2019年分	
和文原著論文	0		—	
英文論文	ファーストオーサー	1	3.617 (3.617)	
	コレスポンディングオーサー	0	0 (0)	
	その他	0	0 (0)	
	合計	1	3.617 (3.617)	

## (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)

1925001

H. Nishizumi, H. Sakano: Agonist-independent GPCR activity and receptor-instructed axonal projection in the mouse olfactory system, *Future Med. Chem.*, 11(24), 3091-3096, 2019, DOI: 10.4155/fmc-2019-0178, #3.617

## 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

1925002

H. Nishizumi, K. Inokuchi, F. Imamura, N. Inoue, H. Sakano: Circuit formation and decision making in the mouse olfactory system, 2019 EMBO Workshop Neural Guidance Molecules in Development and Disease, 20190525

1925003

H. Nishizumi, K. Inokuchi, F. Imamura, N. Inoue, H. Sakano: Circuit formation and decision making in the mouse olfactory system, "Circuits Development & Axon Regeneration" -3rd AXON Meeting, 20190913

1925004

H. Sakano: Modulation of innate odor qualities by imprinted memory during the critical period, 2019 EMBO Workshop Neural Guidance Molecules in Development and Disease, 20190526

1925005

H. Sakano: Plastic changes of innate odor quality by imprinted memory during the critical period in mice, 9th International Conference on Neurological Disorders and Stroke, 20200228

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

**1925006** 坂野 仁：嗅覚情報の先天的価値付けと出力判断, *Aroma Research*, 20(3), 254-262, 20190828

- 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

**1925007** H. Sakano: Plastic changes of innate odor quality by imprinted memory during the critical period in mice., 9th International Conference on Neurological Disorders and Stroke, Roma (Italy), 20200228

**1925008** H. Sakano: Modulation of innate odor qualities by imprinted memory during the critical period, 2019 EMBO Workshop Neural Guidance Molecules in Development and Disease, Baveno(Italy), 20190526

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

**1925009** H. Nishizumi, K. Inokuchi, F. Imamura, N. Inoue, H. Sakano: Circuit formation and decision making in the mouse olfactory system, "Circuits Development & Axon Regeneration" -3rd AXON Meeting, Alicante(Spain), 20190913

d. 一般講演（ポスター）

**1925010** H. Nishizumi, K. Inokuchi, F. Imamura, N. Inoue, H. Sakano: Circuit formation and decision making in the mouse olfactory system, 2019 EMBO Workshop Neural Guidance Molecules in Development and Disease, Baveno(Italy), 20190525

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

**1925011** 坂野 仁：新生児の臨界期に形成される刷り込み記憶, 第6回リウマチ学会 Basic Research Conference, 東京, 20191025

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

**1925012** H. Nishizumi, N. Inoue, K. Inokuchi, H. Sakano: Circuit formation and decision making in the mouse olfactory system, NEURO2019, 新潟市, 20190727

d. 一般講演（ポスター）

**1925013** 西住 裕文、井ノ口 霞、井上 展子、坂野 仁：マウス嗅覚系の神経回路形成と意思決定, 第53回日本味と匂学会, 高知市, 20190918

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）

**1925014** 坂野 仁：マウス嗅覚系に於ける情動と行動の出力判断, 基礎生物学研究所さきがけ「認識と形成」2019研究会, 20190907

**1925015** 坂野 仁：マウス嗅覚系に於ける刷り込み記憶とオキシトシン, 金沢大学医学部オキシトシン研究会, 20190410

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	基盤研究(C)	新生仔期の刷り込み記憶が先天的忌避行動を抑制する神経回路の解析	香取 将太		2019	1820000
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		2019	38610000
文部科学省科学研究費補助金	新学術領域研究(研究領域提案型)	スクラップ&ビルドによる嗅覚刷り込み記憶の形成	西住 裕文		2019	4810000
学内競争的資金	令和元年度学術研究育成支援	匂い刷り込み記憶が世代を超えて遺伝する可能性の検証	西住 裕文		2019	700000

## (B) 奨学寄附金

受入件数	
受入金額	

## 5. その他の研究関連活動

## (A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

## (B) 学会の委嘱

学会の名称	役職	氏名
-------	----	----

## (C) 座長

国内学会	学会名	氏名
------	-----	----

## (D) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	委員長(主査)・委員	氏名
----------	------------	----

## (E) その他