

三つ子の魂百まで 匂いによる「刷り込み」仕組みの解明

本研究成果のポイント：

- ◆ 幼少期の嗅覚刺激によって、その後の社会行動にまで影響を及ぼす「匂い刷り込み」が起こる仕組みを、世界に先駆けて明らかにしました。
- ◆ 嗅覚系マウスを用いた実験で、生後一週間という幼少の限られた時期に、「セマフォリン7(Sema7A)」「プレキシシンC1(PlxnC1)」という2つのタンパク質の結合が特定の神経回路を改変することによって、刷り込みが起こることを明らかにしました。
- ◆ 愛情ホルモンとして知られる「オキシトシン」が、匂いの記憶を良い方向に価値付けすることを見出しました。
- ◆ 本成果は今後、自閉症などの精神発達障害の治療として、より効果的にオキシトシンを投与する方法にヒントを与えることが期待されます。

概要

福井大学医学部 西住裕文 准教授らの研究グループは、幼少期の嗅覚による「刷り込み」現象の仕組みを解明しました。昔から三つ子の魂百までと言われるように「刷り込み」は広く知られていましたが、哺乳類の嗅覚系にも「刷り込み」があるのか、あるとすれば、いつ、どのように成立するのか、これまで全く解明されていませんでした。本研究では、生後一週間という幼少の限られた時期に、「セマフォリン7(Sema7A)」「プレキシシンC1(PlxnC1)」という2つのタンパク質の結合が特定の神経回路を改変することによって、刷り込みが起こることを明らかにしました。さらに、愛情ホルモンとして知られる「オキシトシン」が、匂いの記憶を良い方向に価値付けすることを見出しました。これらの成果は今後、自閉症などの精神発達障害の治療として、より効果的にオキシトシンを投与する方法にヒントを与えるものと期待されます。本研究成果は2021年3月29日 オンライン誌「eLife」に掲載されました。

<研究の背景と経緯>

生物は個体や種の存続のために、遺伝的にプログラムされた先天的な本能を司る神経回路によって、餌の探索や仲間の識別、天敵からの回避などの判断を下しています。しかしこれら先天的な情動や行動の指令も、幼少の環境に適応可能な時期「臨界期」に、外界からの嗅覚や触覚、聴覚などの感覚情報によって、脳内の神経回路に変化が生じ、生涯に渡って影響されることがあります。このような現象を「刷り込み」として、百年以上前にローレンツ博士らが報告しました。卵から孵化した直後のアヒルが最初に見た動く物体を親と認識し、追従するようになる例は、視覚から得られた「刷り込み」です。また、サケは、幼魚のときに嗅覚で川の環境を「刷り込み」され、産卵時期になると、自分が生まれ育った川の匂いを辿り、遡上することが知られています。しかしこれらの研究では、どのような分子基盤で臨界期が定められ、どのような感覚情報で脳内の神経回路が変更され、刷り込みが成立するのかについて、ほとんど未解明でした。

当グループは長年、マウスを用いて嗅覚系の研究を行い、嗅覚神経回路を形成する分子機構などを明らかにしてきました。その過程で、例え先天的に「嫌い」な匂いであっても、臨界期に嗅がせておくと、成長後もその匂いが「好き」に変化するという、嗅覚による刷り込み現象がマウスにも存在することを見出しました。そこで、この刷り込みが、いつ、どのような仕組みで行われるのかについて、分子・神経回路レベルで解き明かすことを目指してきました。

<研究の内容>

本研究グループはマウス嗅覚系を用いて、外界からの嗅覚刺激に対して、柔軟に適応が可能な幼少の発達時期「臨界期」がどのくらいの期間で、どの様に決定されるのかを、分子レベルで解明することを試みました。また、幼少の臨界期に適度な嗅覚刺激がないまま成長した場合には、成体となったマウスの情動・行動にどのような変化が生ずるかを解析しました。さらに、臨界期に刷り込まれた匂いの記憶が、どのようにしてマウスに正常な社会行動を誘起するのかについても検討を加えました。

<研究の成果>

マウスの嗅覚による刷り込みの仕組みについて、分子レベルで明らかにすることができました。「セマフォリン7A (Sema7A)」タンパク質は、匂いを受容して活性化した神経細胞で発現量が増加します。この「Sema7A」が、生後一週間に限って発現する「プレキシニンC1 (PlexinC1)」タンパク質と結びつくことによって、特定の神経回路が増強されて、刷り込みが成立することがわかりました。さらには、愛情ホルモンとも呼ばれる脳内タンパク質「オキシトシン」が、臨界期に嗅いだ匂いを、脳内でポジティブな質感（心地良い、安心感のある匂い）として認識させる役割を持っていることがわかりました。

通常マウスは、幼少の臨界期に嗅いだ巣の匂いや、仲間の匂いなどを刷り込みとして記憶し、成長した後もそれらの匂いに対し、心地良い、安心、愛着といったポジティブな匂いとして識別するようになります。しかし、前述した三つのタンパク質のいずれかが機能しない場合には、刷り込みが行われなくなります。その結果として、本来は非常に興味を示すべき仲間の匂いを避け、自閉症と同様の行動をとるようになることがわかりました。

<今後の展開>

マウス嗅覚系を用いた本研究から、新生仔の臨界期に外環境から重要な匂い情報を刷り込み記憶することによって、成長後、正常な社会行動をとれるようになることが判明しました。同様の刷り込み記憶は、他の感覚(視覚、聴覚、味覚、体性感覚など)でも行われていると考えられ、今後の研究が待ち望まれます。一方、幼少の臨界期に異常な感覚入力を受けると、成長後の社会行動に障害が生ずる部分は、ヒトの愛着障害や精神発達障害と通じるものがあります。ヒトの臨界期は、マウスと比べると長期に及ぶと推測されますが、母親からの愛情

や適切な外界からの感覚入力を、いつ、どのように与えると、子どもが心豊か育っていくのかについて、今後、医学や教育など多方面から研究が進んでいくことが期待されます。
<参考図>

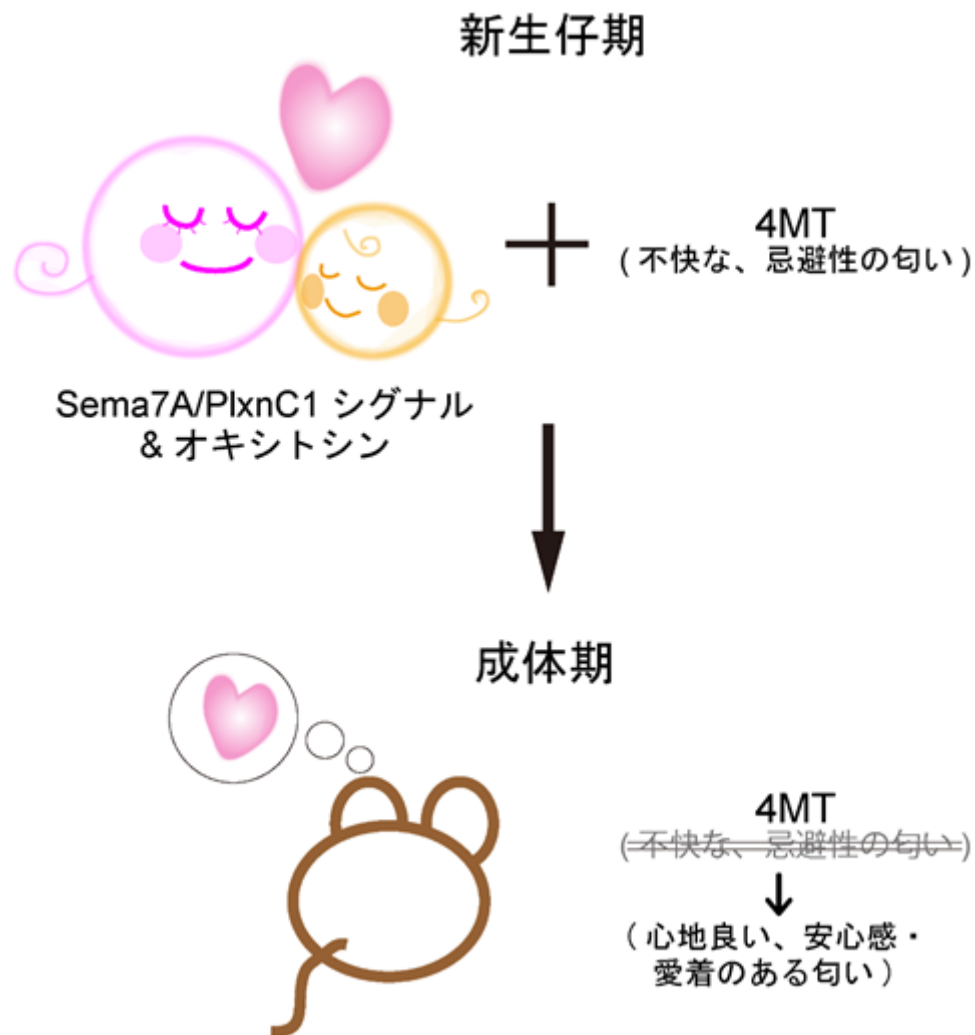


図1：匂い刷り込み記憶が成長後の個体に及ぼす影響。

新生仔期に特定の匂いを嗅がせて刷り込むと、Sema7A/PlxnC1シグナルとオキシトシンの作用によって、例えその匂いが先天的に忌避性の匂いであったとしても、ポジティブな質感を持つ匂いとして記憶される。その結果、成体となった後も、その匂いを再び嗅ぐと、心地良い、安心感・愛着のある匂いとして識別されるようになる。

<論文タイトル>

The olfactory critical period is determined by activity-dependent Sema7A/PlxnC1 signaling within glomeruli

(日本語タイトル:嗅覚系の臨界期は糸球体での活動依存的なSema7A/PlxnC1シグナルによって決定される)

<著者>

Nobuko Inoue, Hirofumi Nishizumi, Rumi Ooyama, Kazutaka Mogi, Katsuhiko Nishimori, Takefumi Kikusui, Hitoshi Sakano.

井上 展子 福井大学医学部高次脳機能領野 特命研究員
西住 裕文 福井大学医学部高次脳機能領野 准教授
大山 瑠泉 麻布大学獣医学部動物応用科学科 大学院生
茂木 一孝 麻布大学獣医学部動物応用科学科 教授
西森 克彦 東北大学大学院農学研究科 教授
菊水 健史 麻布大学獣医学部動物応用科学科 教授
坂野 仁 福井大学医学部高次脳機能領野 特命教授

<発表雑誌>

eLife (米ハワード・ヒューズ医学研究所、独マックス・プランク協会、英ウェルカム・トラストの3研究助成機関が共同発行するオンライン誌)
2021年3月29日 公開済
DOI : 10.7554/eLife.65078

(お問い合わせ)

国立大学法人 福井大学 広報センター

〒910-8507 福井県福井市文京3-9-1
TEL : 0776-27-9733 E-mail : sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp