

多くの「匂い」情報を識別できる仕組み 定説を覆す脳内の巧妙な情報処理様式が明らかに

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 教授 山嵜達也、菊田周は、テキサス大学医学部ヒューストン校 助教 永山晋との共同研究において、マウスの脳内で「匂い」識別に関わる基本構造単位である細胞群を可視化することに初めて成功しました。さらに、基本構造単位内における細胞が空間的にどのように配置しているかによって神経活動が多様化していることを見つけました。

マウスの嗅球は、鼻に吸い込まれた「匂い」を最初に処理する脳の領域であり、私達がどのようにして多くの「匂い」情報を識別しているのかを知るうえで手がかりとなる領域です。しかし、嗅球の細胞が吸い込まれた「匂い」をどのように連携して処理し、「匂い」識別のしくみに関わっているのかはよく分かっていません。

本研究グループは、同じ「匂い」受容体（図3参照）から情報を受け取る細胞群を選択的に可視化し、その神経活動を直接計測、比較することに成功しました。その結果、細胞の深さ方向や横のひろがりといった空間配置によって、神経活動に違いが生じることを突き止めました。これは、同じ受容体から情報を受け取る細胞群は、「同じ受容体からの刺激に同じように反応する」とするこれまでの定説を覆し、「同じ受容体からの刺激に多様に反応する」巧妙な情報処理様式が嗅球の基本構造単位内に存在することを示しています。これにより、私たち哺乳類は限られた「匂い」受容体でより多くの「匂い」情報を識別できると考えられます。

この発見は、私たちの脳内で行われる「匂い」情報処理機構の理解を深めるだけでなく、中枢性嗅覚障害の病態生理解明の糸口となることが期待されます。

本研究成果は、2013年3月20日（米国東部時間）に米国科学誌「ニューロン」のオンライン速報版で公開されます。

【発表者】

東京大学大学院医学系研究科 教授、医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 教授・科長
山嵜 達也 （やまそば たつや）

テキサス大学医学部ヒューストン校 神経生物 助教
永山 晋 （ながやま しん）

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科、東京大学 保健・健康推進本部 助教
菊田 周 （きくた しゅう）

【研究の背景】

感覚情報の認識は、対象物のある特徴にだけ反応する脳内の細胞たちが、皮質の深さ方向に円柱状に並んで存在し、機能単位として情報を処理することで成し遂げられます。例えば視覚系でいうと“ある特定の傾きをもった線分”にだけ応答する「方位選択性カラム」や特定の“ひげ”に応答する「バレル」といった構造単位です。この機能単位内での情報処理機構を明らかにすることが、感覚情報処理の基本原則を理解するうえで重要でした。

嗅覚系においても、他の感覚系と同様に基本構造単位と考えられる「糸球体モジュール」(注1)が嗅球に多数存在することが分かっていました。しかし、それらが「匂い」情報をどのように処理し、「匂い」識別のしくみに関わっているのかはよく分かっていません。

これまで同じ「糸球体モジュール」に属する細胞群だけを選択的に可視化することは困難とされてきましたが、私たちは、「匂い」情報処理における基本原則を理解するためにはそれを実現し、「糸球体モジュール」の空間的なひろがりや、その内部で行われる情報処理様式を知ることが必要であると考えました。

【研究の内容】

1. 同じ「糸球体モジュール」に属する細胞群の選択的可視化に成功

本研究では同じ「匂い」受容体からの情報が集まる糸球体(注2)を可視化したマウス(SpHノックインマウス(注3))を使用しました。さらに、可視化された糸球体の1つに「カルシウム感受性蛍光色素」(注4)を微弱電流によって注入しました。この手法によって同じ「匂い」受容体から情報を受け取る細胞群だけを選択的に可視化することが可能となり、匂い刺激に対する細胞の応答を直接比較することができるようになりました。また、細胞活動の観察には二光子励起顕微鏡(注5)を用い、蛍光色素が注入された細胞群の空間的なひろがりや匂い刺激に対する神経活動を詳細に調べました。

2. 「糸球体モジュール」は広範囲に広がった構造であることを発見

その結果、同じ「匂い」受容体から情報を受け取る「糸球体モジュール」は、他の感覚系で見られるような密集した円柱状の構造ではなく、広範囲に広がっていることを見つけました(図1)。特に深い層に存在する細胞の広がりや、所属糸球体の大きさの2~3倍の広がりをもって分布していました。これは個々の「糸球体モジュール」が隔離された構造ではなく、周りの「糸球体モジュール」と相互作用し、匂い情報が多様な修飾をうける可能性を示しています。

3. 「糸球体モジュール」内の細胞の空間的配置の違いで神経活動が多様化

この可能性を支持するように、匂い刺激に対する神経活動を計測すると、細胞の深さ方向や横のひろがりといった空間配置によって神経活動が異なることがわかりました(図2)。

たとえば深さ方向においては、浅い層に存在する嗅球細胞たちは刺激した匂い分子の多くに反応を示しますが、深い層に存在する細胞たちは、刺激した匂い分子の一部にしか反応しませんでした。また同じ深さに存在する細胞でも、近傍に位置する細胞同志は、似た応答の性質を示しますが、離れた細胞同士は異なっていることを見つけました(図2-B)。この応答

の“似かた”は細胞間距離に依存して変化していました（図2-C）。これは、細胞の空間的なひろがりや、周囲細胞との多様な相互作用を生み出し、結果として同じ受容体からの匂い情報が「糸球体モジュール」内で多様に表現され、その細分化された「匂い」情報が中枢へ伝達されることを示唆します（図3）。この多様な表現パターンによって、私たち哺乳類は限られた「匂い」受容体でより多くの「匂い」情報を識別できると考えられます。

【今後の展開】

本研究により、脳内基本構造単位である「糸球体モジュール」の構造と機能の特徴が明らかになりました。

この機能単位構造を中心に、私たちの脳の中で行われる匂い情報処理の神経機構の理解がより深まると思われます。さらには、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や加齢性変化によって、この機能単位構造がどのように変化するかを調べることで、これまで不明であった加齢に伴う嗅覚障害や中枢性嗅覚障害の病態生理の解明も期待されます。

なお、本研究は、東京大学GCOE「疾患のケミカルバイオロジー」研究拠点の海外助成、科学研究費補助金（若手研究B）を受けて行われました。

【用語解説】

注1) 糸球体モジュール

同じ嗅覚受容体から匂い情報を受け取る嗅球細胞群で、匂い識別のための基本構造単位と考えられている。

注2) 糸球体

同じ嗅覚受容体を発現する嗅細胞からの軸索が嗅球で最初に集まる場所。この場所で嗅細胞からの匂い情報が嗅球細胞にシナプスを介して伝達される。

注3) SpHノックインマウス（シナプトフルオリン）

嗅細胞の軸索末端にpHの変化に感受性を示す蛍光色素を発現させたマウス。このマウスによって糸球体の構造が可視化できる。

注4) カルシウム感受性蛍光色素

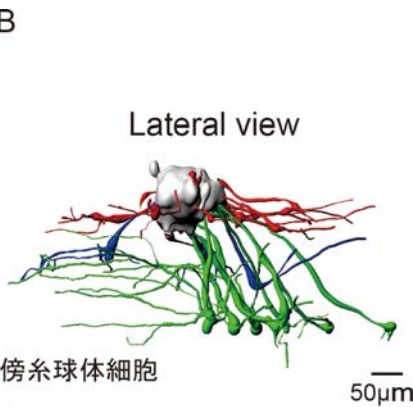
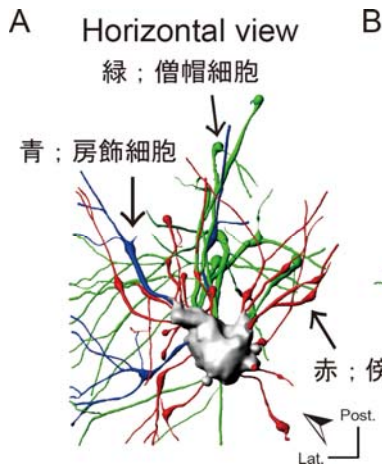
カルシウムと配位結合し、分子の立体構造が大きく変わることによって蛍光を発する色素。神経活動の指標として、この蛍光色素の変化を計測する。

注5) 二光子励起顕微鏡

物質励起に二光子吸収過程を利用した顕微鏡。光源の赤外域レーザーは、長波長であるので他の領域のレーザー光よりも組織透過性が優れている上、焦点面でのみ目的の励起光が発生するため、組織表面から数百マイクロメートルといった深部を少ない侵襲で取得することができる。このため生きた動物の脳内で起こっている神経活動を観察できる。

【参考図】

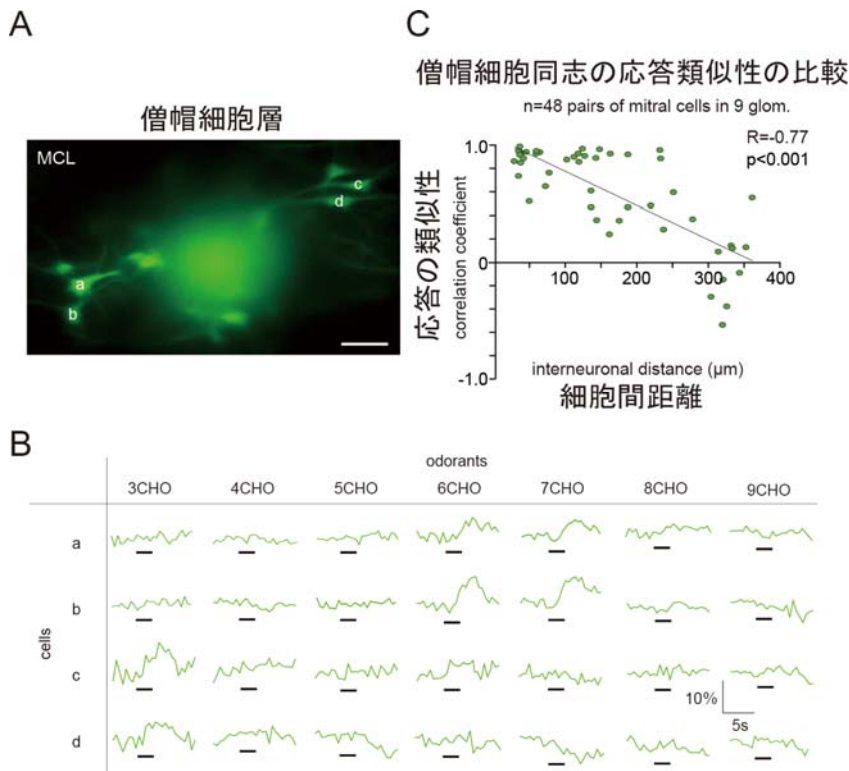
図1 「糸球体モジュール」細胞群の3次元像



A. 水平断
赤：表層の細胞（傍糸球体細胞）
青：房飾細胞
緑：深い層の細胞（僧帽細胞）

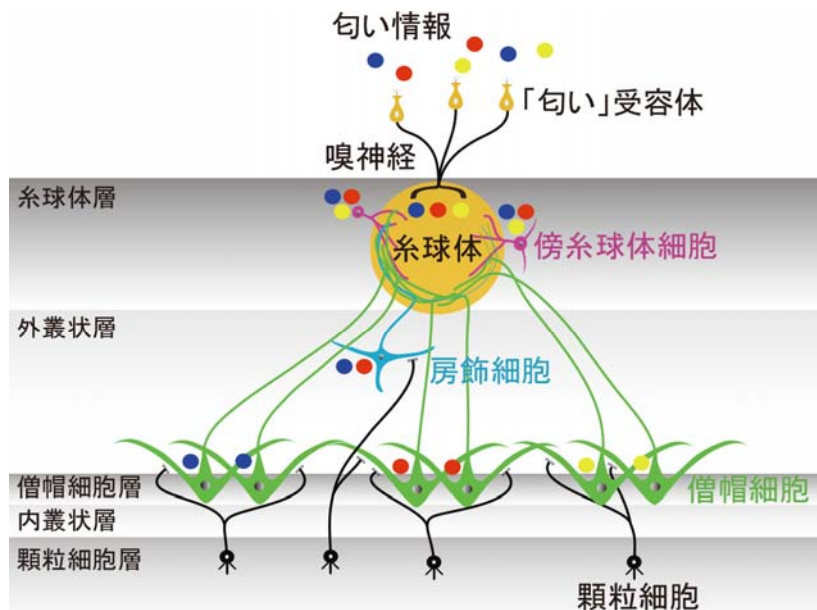
B. 冠状断
同じ糸球体に接続する細胞群（赤、青、緑）は円柱状の縦長の広がりではなく、横への広がりをもって分布している。

図2：「糸球体モジュール」内での異なる細胞応答



- A. 可視化された深い層にある細胞群（僧帽細胞、a, b, c, d）
- B. 僧帽細胞のカルシウムシグナルの変化。近傍に位置する細胞群（a, bやc, dの組み合わせ）は匂い刺激（直鎖型アルデヒド類、計7種類）に対して似た応答を示すが、離れた細胞同士（たとえばa, dやa, cの組み合わせ）では応答の性質が異なる。
- C. 応答類似性と細胞間距離の相関。応答類似性は細胞間距離に依存して低下する。

図3：「糸球体モジュール」内で行われる情報処理機構



鼻内には約1千万以上の嗅細胞があるが、それぞれは1種類の「匂い」受容体を選択的に発現している。マウスには、約1000種類の「匂い」受容体があり、同じ種類の「匂い」受容体を発現する嗅細胞は、同じ糸球体に集まる。同じ「匂い」受容体から受け取った匂い情報(赤、青、黄)は、糸球体に伝達された後、嗅球表層の細胞(傍糸球体細胞)や深い層の細胞(僧帽細胞)に伝達される。表層の細胞はより多くの匂い分子に対して反応するため、糸球体に集まった嗅神経からの情報をそのまま表現するが(赤、青、黄すべてを表現)、深い層の細胞は一部の匂い分子にしか反応せず、その表現は限られている。この図では左の僧帽細胞は青の匂い情報を表現し、中央の僧帽細胞群は赤の情報を表現し、右の僧帽細胞群は黄色の情報を表現する。結果として糸球体で表現された赤、青、黄の匂い情報は、深い層の細胞(僧帽細胞)で異なって表現され、その情報が高次中枢へ情報が伝達される。

【発表雑誌】

雑誌名：Neuron

掲載日時：日本時間2013年3月21日午前1時(米国東部夏時間3月20日正午)

論文タイトル：Odorant response properties of individual neurons in an olfactory glomerular module

【注意事項】

報道の解禁時間は日本時間3月21日午前1時

(米国東部夏時間：3月20日正午)です。

新聞掲載は21日朝刊以降解禁となりますのでご注意ください。

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科
(東京大学 保健・健康推進本部 助教)

菊田 周

電話 : 03-5800-8665

E-mail : sh-kiku@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科
(東京大学大学院 医学系研究科 教授)

山嵜 達也

電話 : 03-5800-8665 FAX : 03-3814-9486

E-mail : tyamasoba-tky@umin.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当 : 小岩井、渡部

電話 : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
