

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	高次領域から行動につながる情報入力を受ける感覚情報処理の解明
キーワード	① 嗅覚、② 嗅皮質、③ 行動

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	シノタニ カズキ 塩谷 和基
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	立命館大学 生命科学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	立命館大学 生命科学部・助教
プロフィール	私は人と違った経歴を持っていて、大学卒の学士号と大学院博士課程前期修了の修士号を持っておりません。なぜなら、学部3回生の段階で同志社大学大学院の脳科学研究科に研究科設立初の「飛び入学」をし、入学した脳科学研究科は博士一貫制課程であるために、修士号を取得できない制度であったためです。2018-2021年に日本学術振興会の特別研究員 DC1 を経て、博士号を取得できなければ最終学歴が高卒である状況で、2021年3月に無事、博士号(理学)を取得しました。博士号を取得後、2021年4月に立命館大学生命科学部の助教として着任し、現在に至ります。

1. 研究の概要

突然、部屋から焦げ臭さを感じた時には、とっさに火元や匂い源を確認する。しかし、家族の誰かが料理をしているような状況(文脈)であれば、同じ匂いを感じてもそのような行動はとらない(図1)。このような、文脈に基づき感覚入力を行動出力に正しく結びつけるための脳の神経回路の働きは、動物の生存においてきわめて重要である。しかし、末梢からの感覚情報が文脈に応じた意味を持つためには、高次領域からの情報と統合されなければならないが、どこでどのように情報統合が行われるのかはほとんど不明である。これまで感覚入力と高次領域からの入力の統合は、比較的高次の情報処理段階で行われると考えられてきた(Miller et al., 2005)。しかし、情報処理が高次の段階へ進めば進むほど、感覚情報の持つ意味が不明瞭となるという問題があった。

そこで私は、嗅覚系に注目することで、その問題を回避できると考えた。嗅覚は五感の中で唯一、感覚受容器からの入力が、視床を経由せずに、一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか2つの神経細胞を介するだけで到達するというシンプルな解剖学的構造をもつ。さらに、二次中枢である嗅皮質は、嗅球からの匂い入力を受けるだけでなく、適切な行動を取るために必要な文脈情報を担う高次領域からの入力を受ける亜領域も存在する。このような特徴を持つ嗅皮質において、実際に感覚入力と文脈情報が統合され適切な行動出力へ



図1 文脈に基づく嗅覚の匂い情報処理

つながるのであろうか？それが本研究課題の問題である。

2. 研究の動機、目的

私は、これまでの研究で嗅皮質の一部である ventral tenia tecta (vTT) という亜領域が高次領域である medial prefrontal cortex (mPFC) から解剖学的な直接入力を受けていること、また vTT の個々の神経細胞が、文脈に依存した様々な行動状態に対して応答することを明らかにした (図 2, Shiotani et al., 2020, *eLife*)。さらにこれまでに、mPFC を中心とした回路で文脈情報が作られていることもわかっている (Hyman et al., 2012)。それらのことから、嗅球からの入力と mPFC からの入力の両方を受ける vTT は、感覚情報と文脈情報を統合する重要な場であることが容易に想像できる。そこで本研究は、文脈に応じて感覚情報を正しい行動に結びつける神経メカニズムを明らかにするために、末梢からの感覚情報と高次領域からの文脈情報が vTT で統合され、行動につながるための神経回路を解明することをめざす。そこで私は、mPFC→vTT への投射経路が、文脈に基づいた行動情報を vTT に供給しているという仮説を立てた。この仮説を検証するために、申請者は単一の神経活動を記録する方法と、特定波長の光を照射することでオプシンというたんぱく質を発現させた神経細胞の活動を人工的に抑制することができる光遺伝学的手法を組み合わせることで、vTT の行動状態の情報が mPFC からもたらされるかどうかを確かめた。

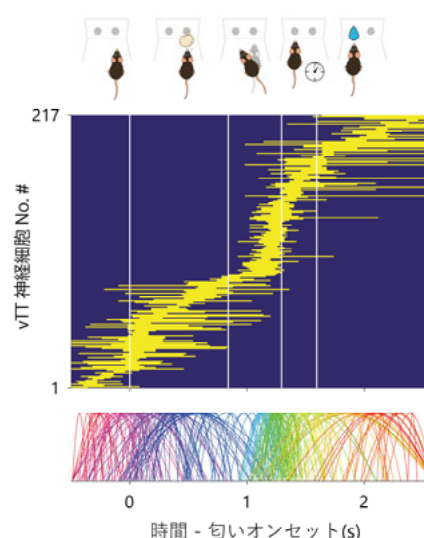


図 2 行動全体に渡る一連の vTT の応答

3. 研究の結果

mPFC から vTT への投射経路が、文脈に基づいた行動情報を vTT に供給しているという仮説を検証するために、単一の神経活動記録と同時に、光遺伝学的手法を組み合わせた。単一の神経活動記録では、特殊電極 (テトロード) と光ファイバー、これら进行操作する極小マイクロドライブを用いた。マウスが深静麻酔下で、数本のテトロードと光ファイバーを目的の脳部位である vTT に挿入を行い、極小マイクロドライブをマウス頭蓋に安定的に固定させた。こうすることで、手術回復後に、マウスが課題遂行中の vTT の神経活動についてリアルタイムで記録することができる。また、光遺伝学的手法では、特定波長の光を照射することで発現ニューロンを抑制 (アーキドロプシン; Arch3.0) させるたんぱく質であるオプシンを AAV を用いて mPFC 神経細胞に発現させた。Arch3.0 は、細胞内プロトンイオンを細胞外に排出するプロトンポンプで、緑色光 (560nm) の光を当てることで活性化され、細胞膜を過分極にシフトさせ活動電位を抑制 (光抑制) する。mPFC 神経細胞を vTT に挿入した光ファイバーを用いて光抑制することで、mPFC→vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を抑制することが可能となり、mPFC→vTT の情報を明らかにすることができる。マウスが匂いから適切な行動を取るように、匂いと報酬や罰を連合させた嗅覚古典的条件付け課題遂行中に、mPFC→vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を特定の試行で抑制した。結果として、光抑制を行わない条件と比べると、光抑制を行った条件では、行動状態に応答した vTT 神経細胞の活動が有意に下がることが示された。

4. 研究者としてのこれからの展望

嗅覚系は、低次の感覚野であり、視床を経由せずに、一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか 2 つの神経細胞を介するだけで到達するというシンプルな解剖学的構造を持つ。こうした最もシンプルな系を用いて、感覚情報と高次領域からの文脈情報が統合され、行動につながるための神経回路を解明することによって、この神経回路が他の感覚系においても当てはめることが可能になるのではないかと考えている。嗅覚系だけに留まらず、他の感覚系の情報処理を明らかにするとともに、神経科学においてこれまで解明することが困難であつ

た情報の統合メカニズムの解明の足掛かりとなることが期待される。今後として、感覚系からどのようにして行動を生み出すのかについて、他の感覚系にも適用可能な脳の情報処理メカニズムを明らかにしたいと考えている。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2022年度 若手研究者奨励金に採択して頂き、誠にありがとうございました。2021年度に助教として着任した直後では、これまでの予算で購入してきた必要最低限の限られた実験機器しか所持しておりませんでした。今回ご助成をいただいた奨励金により実験機材を拡張し、効率よく実験を行うことができました。研究を遂行する上で、予算や環境など様々な要因が必要となりますので、今回ご支援いただいたことは、大変ありがたいものだと感じております。ご支援いただいた研究をさらに発展させていくために、今後も精進していきたいと存じます。