

マウスの嗅覚系は神経が柔軟に接続 — 異臭症の原因の可能性も —

本研究成果のポイント：

- ◆哺乳類であるマウスの嗅覚の神経回路では、におい分子をキャッチする嗅細胞(嗅覚一次神経)^(注1)とにおい情報をリレーして脳へと伝える僧帽細胞(嗅覚二次神経)^(注2)がどのようにつながるかは未解明だったが、仔マウスの体が出来ていく過程で臨機応変に神経接続できることを、様々な遺伝子改変マウスの解析から突き止めた。
- ◆嗅細胞と僧帽細胞の接続が臨機応変であることは、時として誤った神経接続を許容するため、ヒトの場合、事故に遭った後に今までとにおいが違って感じられるという「異臭症^(注3)」の原因となり得ることを明らかにした。

ヒトを含む哺乳類は、においを嗅ぐことによって、におい情報を嗅球^(注4)表面のにおい地図へと展開します。私たちはこれまでの研究から、このにおい地図は、嗅細胞(嗅覚一次神経)の軸索間相互作用によって形作られることを明らかにしています。しかし、におい地図から如何にしてにおい情報が、僧帽細胞(嗅覚二次神経)に受け渡され、より高次脳へと伝達されるかについては未解明の部分が沢山残されています。私たちは、嗅細胞の軸索と僧帽細胞の樹状突起がどのようなルールに則って接続するのかを明らかにするために、におい地図形成に異常を持つ様々な遺伝子改変マウスを用いて解析を行いました。その結果、発現する嗅覚受容体^(注5)の種類に依存して軸索投射先が変化する嗅細胞と異なり、僧帽細胞は嗅覚受容体の種類に関しては柔軟で、距離的に近い嗅細胞と臨機応変に接続できることを解明しました。また、常時再生できる嗅細胞に対し、僧帽細胞は発生期に作られた後は供給されません。そのため、両者間の接続の柔軟性は、時として誤った神経接続を許容する場合があります、今までとにおいが違って感じられるという「異臭症」の原因となり得ることを明らかにしました。

今後は、より高次脳領域における神経接続のあり方を調べることで、物事を記憶したり忘れていたりする仕組みを理解する手掛かりになると期待されます。

本研究は、本学医学部 高次脳機能領域 西住 裕文(准教授)、坂野 仁(特命教授)らを中心として行われました。

〈研究の背景〉

マウス嗅覚系では、様々なにおい分子を受容するために、約一千種類の嗅覚受容体が用意されています。嗅上皮に存在する嗅細胞(嗅覚一次神経)は、この嗅覚受容体の中から一種類を選んで発現します。さらに嗅細胞は、発現する嗅覚受容体の種類によって、嗅球上の特定の位置にその軸索を投射して糸球体^(注6)構造を形成し、におい地図を完成させます。この仕組みによって、におい分子は受容する嗅細胞を活性化し、嗅球上の特定の糸球体を発火させ、におい特有の発火パターンへと変換されます。この発火パターンはその後、各糸球体に接続する僧帽細胞(嗅覚二次神経)を介してより高次脳領野へ伝達され、そこでにおい情報として識別後、マウスの情動・行動判断へと結びつく訳です(図1)。

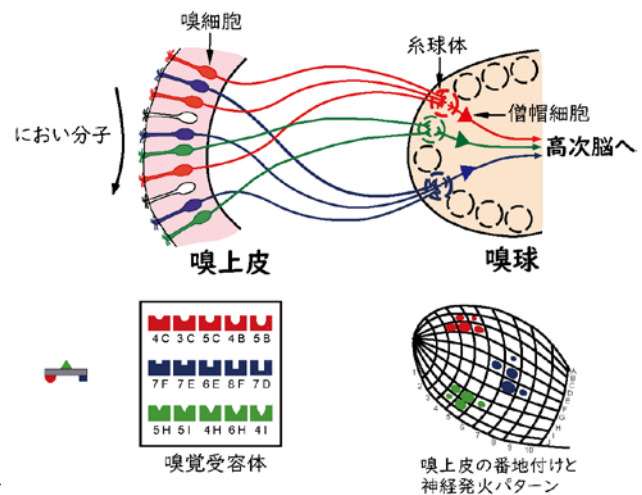


図1 におい情報の変換

これまでの研究から、嗅細胞は接続する相手がなくても細胞自律的に、発現する嗅覚受容体の種類によってその軸索を特定の位置に収斂させ、糸球体構造を形成することが分かっていました。しかし、嗅球上のにおい地図から高次脳領野へにおい情報を伝達する僧帽細胞が、嗅細胞軸索とどのようなルールで接続するかについては未解明のままでした。ハエ等の昆虫の嗅覚系では、細胞数が少ないこともあり、神経間の接続は遺伝子に刻まれたプログラムに従って定型的に行われます。それに対して神経細胞数が格段に多い哺乳類の嗅覚系でも、神経間の接続は全て遺伝的に決定されているのでしょうか。それとも、状況に応じて柔軟に対応する仕組みが存在するのでしょうか。私たちはにおい地図形成に異常を持つ様々な遺伝子改変マウスを解析して、糸球体内における嗅細胞軸索と僧帽細胞樹状突起の神経接続のルール解明に挑みました。

〈研究の内容〉

本研究では、僧帽細胞が蛍光タンパク質で標識された遺伝子改変マウスを用い、二光子レーザー顕微鏡を駆使することで、僧帽細胞の樹状突起が糸球体へ接続する様子を三次元像として観察しました(図2)。生後約一週間の僧帽細胞の樹状突起を観察すると、始めは分枝して複数の糸球体に樹状突起と接触していますが、最終的には枝刈りをして、一つの糸球体に主樹状突起を接続させます。そこで私たちは、嗅細胞の軸索と僧帽細胞の樹状突起の接続に影響を与える要素として、

- ①嗅細胞が発現する嗅覚受容体の種類、
- ②嗅細胞の神経活動の有無、
- ③近くに接続可能な嗅細胞が居るか居ないか、

を挙げ、それぞれに対する遺伝子改変マウスを用いて解析しました。その結果、嗅細胞がどの嗅覚受容体を発現していても、また、嗅細胞の神経活動の有無にかかわらず、僧帽細胞は選り好みすることなく、近くに存在する糸球体にその樹状突起を接続させることが分かりました。また、近くに接続できる糸球体がない場合には、より長く樹状突起を伸ばし、接続する相手を求めることが分かりました。よって僧帽細胞が接続相手を見つけるルールは、遺伝的にプログラムされているのではなく、その時の状況

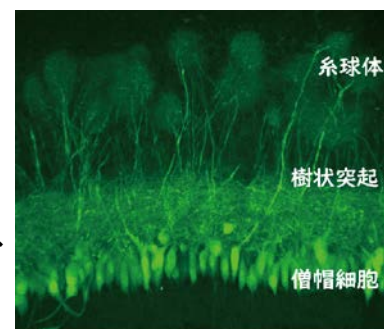


図2 僧帽細胞が糸球体に樹状突起を接続する様子

によって柔軟に対応し、近くの相手と接続するということが明らかとなりました。

このように、発生期に嗅細胞と僧帽細胞は接続するのですが、その後の接続はどうなるのでしょうか？嗅上皮に存在する嗅細胞は外界に晒されているため、寿命が短く、生涯に渡って死滅しては再生する神経細胞です。一方、僧帽細胞は発生期に供給された後は、そのままの神経接続を維持し続けます。そこで、糸球体を介して接続した僧帽細胞との関係はどうなるのかについて、経時的に調べてみました。通常、嗅細胞は一部ずつが死滅して新しいものと入れ替わるため、新しい嗅細胞の軸索は、残存する他の嗅細胞の軸索を道標として、嗅球上の正しい糸球体へ投射することが可能です。しかし薬剤処理等によって、ほとんどの嗅細胞を死滅させ、道標がない状態にすると、嗅細胞はそれまで接続していた位置とは異なる場所へ投射してしまい、空いた別の糸球体に接続してしまうことが分かりました。この結果も、僧帽細胞はその時の状況に柔軟に対応し、接続できることを示しています。

まとめますと、ハエなど昆虫の嗅覚神経回路は、遺伝子に刻まれたプログラムに従って定型的に形成されます。それに対して哺乳類であるマウスの嗅覚系では、発生期の状況に応じて臨機応変に対応しながら、近くのもの同士が神経接続できることが明らかとなりました。

〈考察および今後の展開〉

今回の研究では、発生期における嗅細胞軸索と僧帽細胞樹状突起の接続は、嗅覚受容体の種類や神経活動の有無などの合符に依らず、近くのもの同士が状況に応じて柔軟に接続できることを明らかにしました。また、一旦出来た神経接続は基本的には生涯に渡って維持されるのですが、事故等によって大半の嗅細胞が入れ替わるような特殊な状況になった場合には、発生期と条件が異なるため、以前とは異なる神経接続をしてしまい、異臭症発症の原因となることが神経回路レベルで明らかとなりました。

神経接続が、ハエのように全て遺伝子プログラムで決まっているのではなく、その時の状況によって柔軟に対応できるようにしておくことは、高等動物の多様性獲得や生存にとって必要な事だったのであろうと考えられます。今回は嗅覚系でも末梢の、嗅細胞と僧帽細胞の接続について解析しましたが、今後は、より高次脳領域における神経接続のあり方を調べることで、物事を記憶したり忘れたりする仕組みを理解する手掛かりになると期待されます。

〈用語解説〉

- (注 1) 嗅細胞(嗅覚一次神経)：鼻腔奥の嗅上皮上に存在し、表面の粘液に溶け込んできたにおい分子を受容する。嗅上皮は外界と接しているため刺激が多く、ウイルス等の侵入などによって嗅細胞が死滅する事もあるが、生涯に渡って再生される珍しい神経細胞である。
- (注 2) 僧帽細胞(嗅覚二次神経)：嗅球に存在し、糸球体内において、その樹状突起を嗅細胞の軸索と接続している。嗅細胞が受容したにおい情報の信号を、より高次脳領野(嗅皮質)へとリレーする働きを持つ。
- (注 3) 異臭症：ヒトの場合、交通事故等の衝撃によって嗅細胞軸索が一斉に切断したりすると、しばらくの再生期間をおけばにおいを嗅げるようにはなるが、以前とはにおいの質が違ってしまうように感じられる症状。
- (注 4) 嗅球：脳の前方下部に位置し、主嗅球と副嗅球からなり、揮発性の匂い情報は主嗅球で、不揮発性のフェロモンなどの情報は副嗅球によって、処理されている。嗅細胞は主嗅球へ投射し、内側に存在する僧帽細胞と接続して糸球体構造を形成する。
- (注 5) 嗅覚受容体：鼻腔奥の嗅上皮に存在する嗅細胞に発現し、におい分子を受容する G タンパク質結合型の受容体。マウスの全遺伝子数は数万とされるが、嗅覚受容体は約一千種類も存在し、全遺伝子の数%が割かれている。におい分子を嗅覚受容体がキャッチすると、嗅細胞に活動電位が生じ、それが脳へ伝達されることにより、におい情報として知覚される。
- (注 6) 糸球体：嗅球上に形成される球状の構造体。この中で、嗅細胞の軸索と僧帽細胞の樹状突起がシナプス接続し、におい受容のシグナルを伝達する。

〈論文タイトル〉

“Primary dendrites of mitral cells synapse unto neighboring glomeruli independent of their odorant receptor identity”

(日本語タイトル:「僧帽細胞の主樹状突起は嗅覚受容体の種類に依らず近傍の糸球体にシナプス接続する」)

〈著者〉

Hirofumi Nishizumi, Akihiro Miyashita, Nobuko Inoue, Kasumi Inokuchi, Mari Aoki, and Hitoshi Sakano

西住 裕文 (福井大学 医学部 高次脳機能領域 准教授)
宮下 明弘 (東京大学 大学院理学系研究科 大学院生)
井上 展子 (福井大学 医学部 高次脳機能領域 学術研究員)
井ノ口 霞 (東京大学 大学院理学系研究科 大学院生)
青木 真理 (東京大学 大学院理学系研究科 大学院生)
坂野 仁 (福井大学 医学部 高次脳機能領域 特命教授)

〈発表雑誌〉

「Communications Biology」(コミュニケーションズ・バイオロジー)

英国時間: 2019年1月8日10時 (日本時間: 1月8日19時) 電子版に掲載予定

【DOI番号: 10.1038/s42003-018-0252-y】

〈お問い合わせ先〉

(研究に関すること)

西住 裕文 (にしずみ ひろふみ)

国立大学法人 福井大学 医学部医学科高次脳機能領域
〒910-1193 吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

(報道担当)

高田 史朗 (たかた しろう)、山岸 理恵 (やまぎし りえ)

国立大学法人 福井大学 総合戦略部門 広報室
〒910-8507 福井市文京3丁目9番1号
TEL: 0776-27-9733
E-mail: sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp