

報 道 資 料

においを感じる度合いを調節する神経メカニズムを 世界で初めて解明！

－「ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス」誌に論文を発表－

本学 先端医学研究機構 生命システム医科学分野 脳神経システム医科学（坪井昭夫 教授）の研究グループは、においの情報処理を行っている神経細胞が発達する際に、**5T4**（5ティー4）という膜タンパク質が、においを感じる度合いを調節するのに重要な働きをすることを発見しました。**5T4** 遺伝子の機能が失われると、神経細胞どうしの接続が少なくなることにより、においを感じる度合いが 100 倍も低下し、においの嗅ぎ分けもできなくなることを、マウスを使った実験で突きとめました。今回の研究成果において、もしヒトの **5T4** 遺伝子に有害な変異が生じると、神経細胞どうしの接続が減少することにより、においを感じない、嗅ぎ分けられないという障害にいたる可能性が示唆されますので、嗅覚障害などの神経疾患の予防や治療につながると期待されます。

この成果をまとめた論文が、神経科学分野のトップジャーナルの一つである米国科学誌『**The Journal of Neuroscience**』（2016年8月3日号）に掲載されます。

<概要>

私達の脳の中では、神経細胞（ニューロン）どうしが複雑につながり合っています。におい情報を処理する嗅球では介在ニューロンと呼ばれる神経細胞が重要な役割を果たすと考えられています。嗅球介在ニューロンは、におい刺激によって活動が盛んになったものほど、樹状突起の枝分かれを発達させ、より多くの神経細胞と接続することにより、情報の伝達効率を上げています。今回、坪井教授らの研究グループは、膜タンパク質である **5T4** の機能を失ったマウスの嗅球介在ニューロンでは、樹状突起の枝分かれが減少していて、他の神経細胞との接続が減少していることを、電気生理学的な実験により明らかにしました。また、**5T4** の機能を失ったマウスを用いて行動実験を行ったところ、通常のマウスに比べて、においを感じる度合いが 100 倍も低下しており、においを嗅ぎ分ける能力にも異常が生じていることがわかりました。

嗅球介在ニューロンは、マウスのみならずヒトにおいても例外的に大人になっても産生され、新しい神経回路を作り続ける神経細胞です。したがって、今回の研究成果は、嗅覚障害などの神経疾患の予防や治療につながるのみならず、脳卒中などによって神経細胞が死滅した際に、神経細胞を損傷部位に移植することで、神経障害を回復させるという再生医療への応用にもつながると期待されます。

<背景>

ほとんどの神経細胞は大人になると新しく生まれることはありませんが、においの情報を処理する嗅球における‘介在ニューロン’と呼ばれる神経細胞は、例外的に大人になっても生まれて新しい回路を作り続けていることが近年の研究から明らかになってきました(図1, 図2)。このように、大人になってから新しく作られる神経回路は、外界からの刺激に応じて環境に適応した神経回路へと作り変えられることが知られていますが、その仕組みはわかっていませんでした。

今回、坪井教授らの研究グループは、におい刺激に応じて発現量が変化する遺伝子の中で、膜タンパク質である **5T4** という遺伝子に着目して、それを発現している神経細胞の機能を詳しく調べました。

<研究手法>

嗅球介在ニューロンは顆粒細胞と傍糸球細胞に大別されますが、その大多数をしめる顆粒細胞には、樹状突起の形態の異なる複数種類のサブタイプが存在します。しかしながら、これまでの研究では、顆粒細胞がにおいの情報を処理する際にどのような役割を果たしている、なぜこのように多く種類の顆粒細胞が存在するのかについては、全く明らかにされていませんでした。そこで、私共は **5T4** 遺伝子が発現している嗅球介在ニューロン (**5T4 顆粒細胞**と略称) に着目して、嗅球の神経回路における機能を電気生理学的に解析しました。また、**5T4 顆粒細胞**がにおいの情報処理に果たす役割を知るために、**5T4** 遺伝子の機能を失ったマウス (**5T4 ノックアウトマウス**) を用いて、においに関する行動実験を行いました。

<研究成果>

嗅球スライスを用いた電気生理学的な実験により、**5T4 ノックアウトマウス**では、**5T4 顆粒細胞**における樹状突起の枝分かれが減少しており、この細胞と接している他の神経細胞(外房飾細胞)との間で、樹状突起を介した神経接続が減っていることが明らかになりました(図3)。

次に、**5T4 顆粒細胞**がにおいの情報処理に果たす役割を知るために、**5T4 ノックアウトマウス**を用いた行動実験を行いました。段階的に薄めたにおいをマウスに提示し、それらを感じる度合いを調べたところ、**5T4 ノックアウトマウス**は通常のマウスと比べて、においを検出する感度が100倍も低下していることがわかりました(図4)。次に、**5T4 ノックアウトマウス**に関して、においを嗅ぎ分ける能力を調べるために、2種類の異なるにおい(AとB)を用いた学習行動の実験を行いました。その結果、においAとBを別々に提示した場合には、**5T4 ノックアウトマウス**は通常のマウスと同様に、それぞれを嗅ぎ分けることができました。しかしながら、においAとBを同時に提示した場合には、通常のマウスはそれぞれを嗅ぎ分けることができたのに対して、**5T4 ノックアウトマウス**はできませんでした。これらの実験から、**5T4 ノックアウトマウス**は、他のにおいが存在する場合には、目的のにおいを嗅ぎ分ける能力にも異常が生じていると考えられます。

<今後の展望>

今後、**5T4 顆粒細胞**のみならず、その他の顆粒細胞のサブタイプに関しても、機能を解析することにより、嗅球介在ニューロンによるにおいの情報処理のメカニズムが一層明らかになると考えています。また、今回の研究により、マウスにおいて **5T4 顆粒細胞**に異常が生じると、薄い濃度のにおいを感じられなくなることがわかりました (図4)。ヒトにおいても遺伝的な嗅覚障害や、加齢や神経疾患に伴う嗅覚機能の低下に、**5T4 顆粒細胞**の異常が関連していることが考えられます。さらに研究を進めることにより、「人為的に **5T4 顆粒細胞**の働きを活性化することで低下した嗅覚機能を回復させる」といった新たな治療法の開発につながると期待されます。また、嗅球介在ニューロンは大人になっても新しく生まれるだけでなく、損傷した脳の部位へ移動して、神経回路を修復する性質も持っていることが明らかになっています (図5)。したがって、今回の研究は、脳卒中などによって神経細胞が死滅した際に、**5T4 顆粒細胞**を損傷部位に移植することで、神経障害を回復させるという再生医療への応用にもつながると期待されます。

<用語説明>

嗅球：におい分子を感知する嗅細胞の接続先であり、においの情報を処理している脳の領域。嗅球に存在する介在ニューロンは、大人になっても例外的に新しく生まれる性質を持っており、再生医学の面から注目されている。

介在ニューロン：抑制性の神経細胞で、興奮性の投射ニューロンと樹状突起を介して接続して、情報のやり取りを行っている。

樹状突起：ニューロンが他のニューロンと接続して、情報のやり取りを行う木の枝のような突起構造体を示す。

5T4：5T4 oncofetal trophoblast glycoprotein (癌胎児性栄養膜 糖タンパク質) の略称。細胞膜を一回貫通して、細胞表面に存在している糖タンパク質の一種。

5T4 顆粒細胞：嗅球介在ニューロンの大多数をしめる顆粒細胞の中のサブタイプの一つで、膜タンパク質である **5T4** 遺伝子が発現しているもの。

外房飾細胞：僧帽細胞や房飾細胞と同様に、嗅球で処理されたにおいの情報を脳の高次へと伝える興奮性の投射ニューロンの一つ。先端樹状突起は糸球において、嗅細胞の軸索より入力を受け、嗅皮質の中でも、前嗅核や嗅結節に軸索投射していると考えられている。また、外房飾細胞の細胞体は糸球層の付近に存在し、基底樹状突起を伸ばして、**5T4顆粒細胞**の樹状突起と接続している。

<論文名>

『The Journal of Neuroscience』誌 2016年8月3日付（米国東部標準時午後5時）電子版掲載

A Subtype of Olfactory Bulb Interneurons Is Required for Odor Detection and Discrimination Behaviors

（嗅球介在ニューロンの特定のサブタイプはにおいの検出と識別という嗅覚行動に必須である）

<論文著者>

高橋弘雄^{1,6}、小川陽一^{2,6}、吉原誠一¹、朝比奈諒¹、木下雅仁¹、北野達郎¹、橘木美智子¹、辰巳加奈¹、奥田まみ子¹、辰巳晃子³、和中明生³、平井宏和⁴、Peter L. Stem⁵、坪井昭夫^{1,*}

1：奈良県立医科大学 先端医学研究機構 脳神経システム医科学

2：奈良県立医科大学 医学部 第一生理学

3：奈良県立医科大学 医学部 第二解剖学

4：群馬大学大学院 医学系研究科 神経生理学

5：英国 マンチェスター大学 癌科学研究所

6：共同筆頭著者

*：責任著者

<問い合わせ先>

坪井昭夫

奈良県立医科大学 先端医学研究機構 生命システム医科学分野 脳神経システム医科学

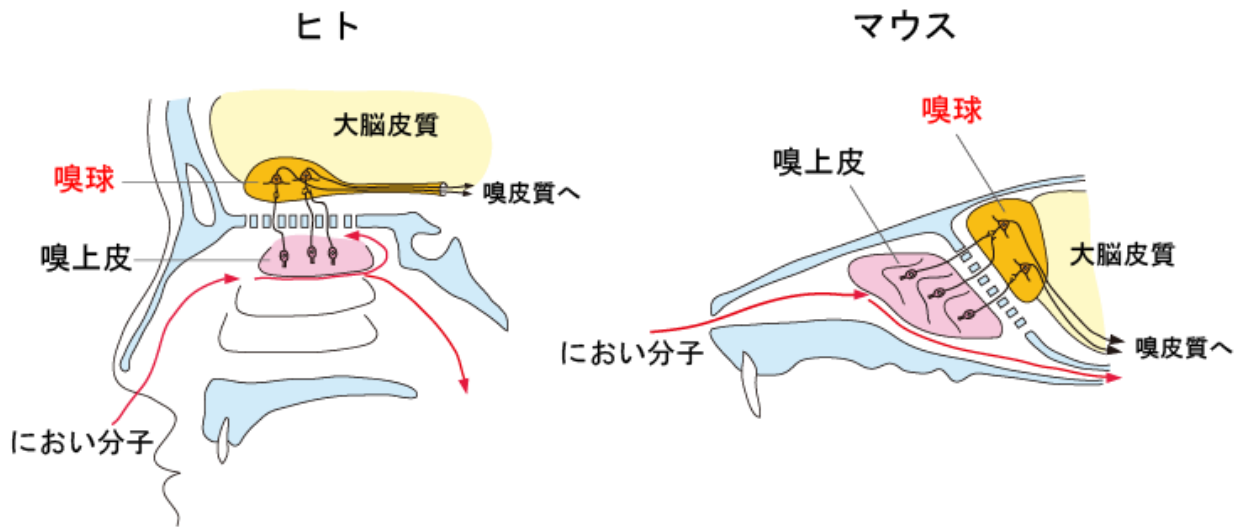
電話：0744-29-8959（直通）

FAX: 0744-29-4746

E-mail: atsuboi@narmed-u.ac.jp

<研究助成>

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)、基盤研究(C)、挑戦的萌芽研究、新学術領域研究「適応回路シフト」、奈良県立医科大学 特別共同研究助成事業助成（No. 63）、および、多くの財団からの助成を受けて行われました。



におい分子 → 嗅細胞（嗅上皮） → 嗅球 → 嗅皮質 →

図1 においを感じる仕組み

におい分子は嗅上皮に存在する嗅細胞で感知されます。においの情報は嗅細胞から嗅球に送られ、嗅球で情報処理されてから、さらに嗅皮質という脳の高次の領域へと伝えられます。

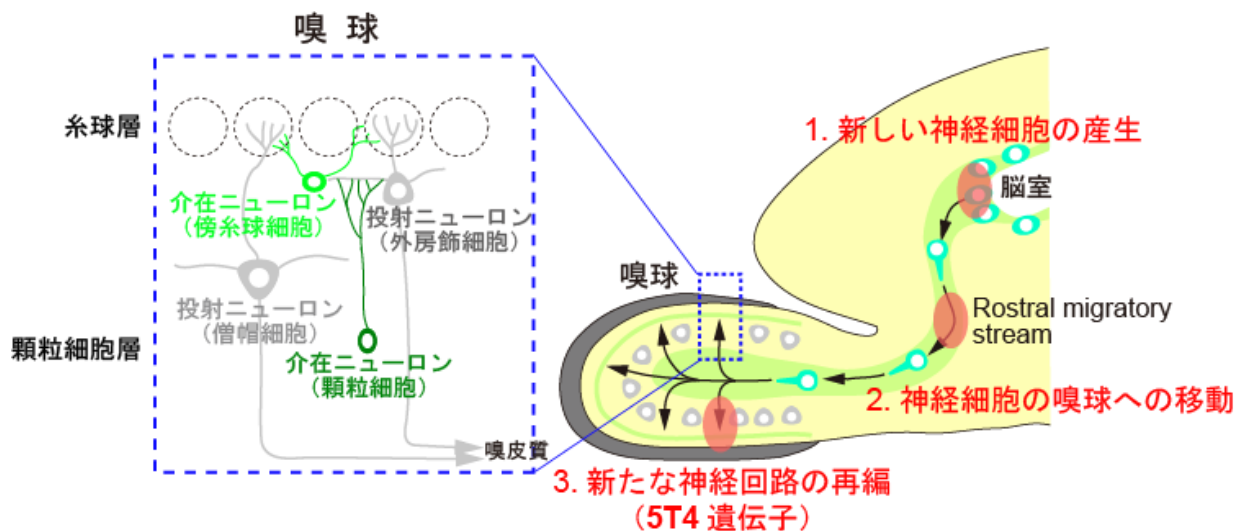


図2 嗅球における介在ニューロン

嗅球の介在ニューロン（傍系球細胞・顆粒細胞）は、大人になっても、1. 脳室周辺で新たに産生されて、2. rostral migratory stream と呼ばれる経路を通過して嗅球へと移動し、3. 新たに神経回路に組み込まれています。

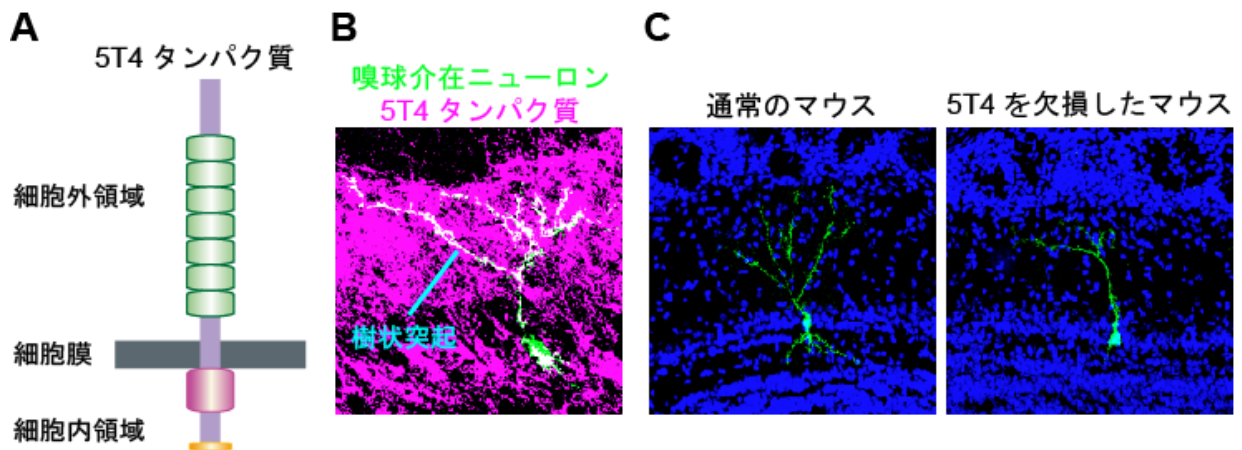


図3 5T4 タンパク質は嗅球介在ニューロンの樹状突起に存在して、枝分かれを制御している。
 (A) 5T4 タンパク質の模式図。5T4 は細胞膜を貫通して膜表面に存在するタンパク質の一種です。
 (B) 5T4 タンパク質の嗅球介在ニューロンにおける分布 (嗅球介在ニューロンを緑色で、5T4 タンパク質をピンクで示す)。5T4 タンパク質は、嗅球介在ニューロンの樹状突起 (白色で示す) に主に局在しています。
 (C) 5T4 を欠損したマウスで見られる樹状突起の発達異常 (5T4 顆粒細胞の樹状突起を緑色で示す)。5T4 を欠損したマウスでは、5T4 顆粒細胞の樹状突起の枝分かれが顕著に減少します。

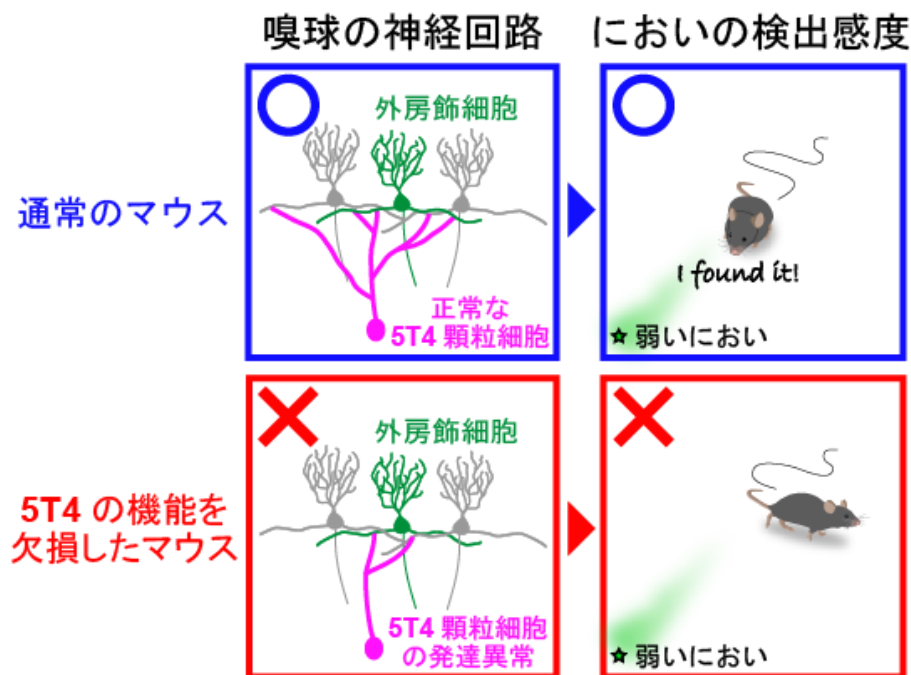


図4 5T4を欠損したマウスで見られる行動異常
 5T4を欠損したマウスでは、5T4顆粒細胞の樹状突起の枝分かれが減り、外房飾細胞との神経接続も減少します(左)。5T4顆粒細胞による外房飾細胞の神経活動の抑制に異常が生じた結果、5T4を欠損したマウスでは、においの検出感度が低下すると考えられます(右)。

5T4遺伝子的人為的活性化

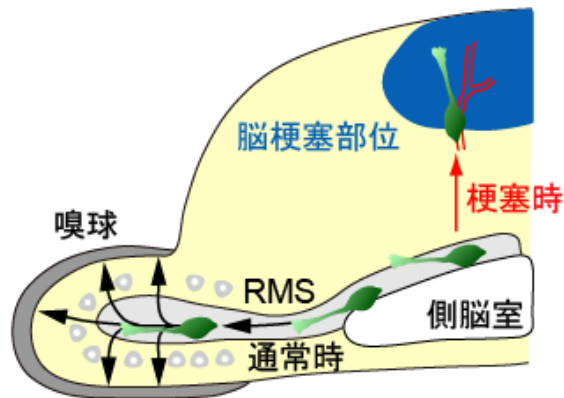


図5 嗅球介在ニューロンの脳梗塞の修復に向けた臨床応用

脳梗塞モデルマウスにおいて、側脳室で生まれた嗅球介在ニューロンの一部は、損傷した脳の領域へと移動して神経回路を修復する性質を持っています。この際に5T4遺伝子の発現を人為的に活性化することができれば、新たな治療法の開発につながると期待されます。