

論文の内容の要旨

論文題目 The Olfactory Imprinting during the Critical Period in Mice.

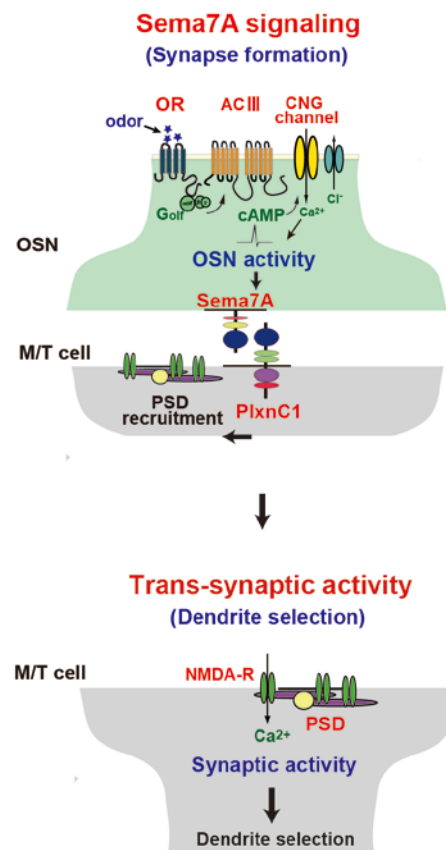
(マウス嗅覚系の臨界期における刷り込み記憶形成機構の解明)

氏名

井上 展子

哺乳類において、神経回路は遺伝的に規定された機構と神経活動による生後間もない時期における精緻化によって形成される。出生直後は臨界期と呼ばれ、回路編成において可塑的で、後に再現不可能な変化が起こる、個体の発生においてとりわけ重要な時期として知られる。本研究において、マウス嗅覚系の糸球地図形成に関して、生後間もない時期に限定で、神経活動依存性をもって一次神経と二次神経間のシナプス形成がおこるということを報告する。嗅覚一次神経細胞（嗅細胞）と二次神経細胞（僧帽/房飾細胞）の間で起こるシナプス形成に関する分子基盤を探るため、私はスクリーニングの結果、Semaphorin 7A (Sema7A)と Plexin C1 (PlxnC1)という分子ペアに着目した。Sema7Aは嗅細胞で神経活動依存的に発現し、軸索末端に局在していた。一方で、PlxnC1は僧帽・房飾細胞で発現し、その樹状突起先端に生後間もない時期にのみ局在することを見出した。Sema7A、PlxnC1それぞれの分子に関して、細胞種特異的に欠損させた変異マウスを作成し、解析したところ、嗅覚系で知られる他のSemaphorinファミリーのように嗅細胞の軸索投射には影響を与えず、一次と二次神経間のシナプス形成の初期誘導に異常が見られ、僧帽/房飾細胞の主樹状突起形成にも影響を与えることが判明した。神経活動が発生しない変異マウスにおいて、人為的にSema7Aを恒常的に発現させるレスキュー実験や細胞培養系を用いた再構築実験により、Sema7A、PlxnC1の相互作用が嗅覚受容体下流で発生する神経活動依存的なシナプス形成に必要十分であることを証明した。欠損マウスの表現型から示唆されたように、Sema7Aシグナルが誘導するシナプス形成の下流の現象として主樹状突起形成があるということも薬理的阻害実験によって明らかにした。これらの結果から、生後間もない時期において、嗅細胞と僧帽・房飾細胞間の神経活動依存的なシナプス形成に関する分子基盤を明らかにし、主樹状突起形成に影響を与える因子に関する示唆が得られたといえる（図1）。

図1 Sema7Aシグナリングによる神経活動依存的なシナプス形成機構



さらに、シナプス形成が神経活動に依存することの意義、つまり Sema7A の機能の生体への意義を考えるための研究を行った。生後間もない時期の外界刺激は Sema7A 発現を促進させる。その結果、応答した特定の糸球においてシナプスが增強され、僧帽・房飾細胞がより特定の糸球に集積されることにより、嗅球レベルで刷り込み記憶として成獣マウスにまで維持されることが判明した。その効果は、特定の匂いに対する感度の上昇を成獣マウスにおいて引き起こした。さらに、生後にかがせた匂いの受容によってストレスホルモンの分泌を抑えるようなストレス緩和効果があることが判明した。また、生後の刷り込み匂い記憶は、匂いの本来の質に関係なく、成獣マウスにおいて誘引行動を引き起こすことも見出した。このような記憶形成を引き起こす刷り込み現象は PlxnC1 の発現時期に呼応する、生後一週間にのみ可能であり、その時期を外すと形成されなかった。このことを匂い曝露、片鼻閉塞実験、Sema7A, PlxnC1 の機能阻害マウスの解析によっても確認した。単に嗅球レベルで説明のつく応答性を上げるだけの影響ではない、刷り込み記憶の基盤となる神経回路を明らかにするため、嗅皮質の解析を行った。その結果、ストレスホルモンを分泌する機能を持つ扁桃体—梨状葉移行野(amygdalo-piriform cortex (AmPir))の活性を抑制し、新たに、誘引的社会行動を引き起こすとされる内側扁桃体(medial amygdala (MeA))を活性化させ、マウスにストレス軽減効果と誘引行動を誘発させるということを見出した。結果として、本来忌避物質であっても、臨界期に刷り込まれた匂いならば、ストレス状況下で分泌されるストレスホルモンの血中濃度を抑制する効果があることが判明した。よって Sema7A シグナルの阻害は、直接的には嗅球上のシナプス形成の異常であるが、生後に主に母親由来の匂いによって刷り込まれるはずの同種他個体の匂いに親和性を覚え、むしろ忌避するという社会性行動の異常となることが行動実験により示唆された。また、刷り込み記憶が、その質に関わらず“誘引性”を帯びるためには臨界期における

図2 嗅覚系における刷り込み記憶形成機構

ペプチドホルモン、オキシトシンが分泌されていることが必要であることも見出した。これらは、オキシトシンと、オキシトシン受容体の欠損マウスの解析と、欠損マウスに対する機能回復実験を通じて明らかにした。以上の結果はマウス嗅覚系の臨界期の定義だけではなく、刷り込み記憶形成機構の解明につながるものであると考察できる

(図2)。本研究結果は嗅覚系に関する一記述にとどまらず、他の感覚系における臨界期に起こる現象への示唆の提示や、自閉症や愛着障害といった神経疾患の原因解明、治療法開発につながる重要な知見であると主張したい。

