

大阪大学微生物病研究所
研究業績報告会、学術講演会、同窓会総会・忘年会

日 程： 平成24年12月21日（金）
会 場： 融合型生命科学総合研究棟（1階）谷口記念講堂
主 催： 評価検討委員会
感染症学免疫学融合プログラム推進室
微生物病研究所同窓会

1. 研究業績報告会	司会：評価検討委員 生田 和良 教授
13：00～13：10	開会挨拶 目加田 英輔 微生物病研究所長
13：10～13：55	附属感染症国際研究センター 永井 宏樹 准教授 「レジオネラと宿主真核細胞の相互作用とその分子基盤」
13：55～14：40	分子ウイルス分野 松浦 善治 教授 「C型肝炎ウイルスの増殖と病原性に関与する宿主側因子」
14：40～15：25	細胞機能分野 目加田 英輔 教授 「HB-EGFによる多様な細胞機能制御機構」
15：25～15：50	休憩
2. 学術講演会	司会：評価検討委員 生田 和良 教授
15：50～16：00	所長挨拶
16：00～17：00	東京大学大学院理学系研究科 名誉教授、特任研究員 坂野 仁 博士 「嗅覚神経地図形成の分子基盤：嗅覚研究からヒトの心を探る」 “How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain?”
17：00～17：10	休憩
3. 同窓会総会	司会：所長
17：10～17：20	
4. 同窓会忘年会	（谷口記念講堂にて）
18：00～	

嗅覚神経地図形成の分子基盤：嗅覚研究からヒトの心を探る

東京大学大学院理学系研究科

坂野 仁

化学情報の受容(chemosensing)は、餌となる物質への誘引、危害を及ぼす物質からの忌避、フェロモンを介した異性の識別など、線虫から高等動物に至るまで、生き物の存在にとって極めて重要な役割を担う。これを反映して、嗅覚系における嗅覚受容体(odorant receptor; OR)の遺伝子は、マウスの場合で全ゲノムの約5%を占め、免疫系の抗原受容体遺伝子をしのぐ最大の多重遺伝子ファミリーを形成している。これ迄の研究により、個々の嗅細胞の発現する機能的 OR 遺伝子は一種類に限られ(1 神経・1 受容体ルール)、その軸索の嗅球での投射先である糸球構造と OR の間には1:1の対応関係が成り立つことが知られている(1 糸球・1 受容体ルール) (*Neuron* 67, 530-542, 2010)。これら二つの基本ルールに基づき、嗅上皮で検出された匂いリガンドと受容体の結合情報は、嗅球表面において嗅球の発火パターンに変換され、これを基に匂いの識別が行われると考えられている(*Ann. Rev. Neurosci.* 34, 465-497, 2011)。

我々は、1 神経・1 受容体ルールが、LCR (locus control region)による正の制御と、発現された OR 分子による負のフィードバック制御によって維持されていることを見出した(*Science* 302, 2088-2094, 2003; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 20067-20072, 2007)。また、OR 分子の種類に依存した軸索投射、即ち1 糸球・1 受容体ルールについては、軸索の嗅球への投射が、背腹軸については嗅神経細胞の嗅上皮における位置によって(*J. Neurosci.* 25, 3586-3592, 2005; *Cell* 141, 1057-1067, 2010)、一方、前後軸については OR 分子と G タンパク質を介して生じるシグナル強度、即ち cAMP の量によって制御される事を見出した(*Science* 314, 657-661, 2006)。また、軸索の選別・収斂については OR の種類に連動して神経活動依存的に転写制御される複数の軸索選別分子が関与している事を明らかにした(*Cell* 127, 1057-1069, 2006)。この分野ではこれ迄、嗅細胞軸索の選別と投射誘導には OR 分子そのものが直接関与すると考えられてきた。しかしながら我々は、OR 分子の identity は cAMP というセカンドメッセンジャーに変換され、それによって発現が規定される軸索選別分子が OR 特異的に軸索投射を制御する事を明らかにした。

我々は最近、同じ嗅細胞であっても胎仔期と出生後では OR に由来するシグナルの素性が異なることを見出した。即ち幼若な嗅細胞では、OR 分子の自発的な構造変化に伴う basal activity が cAMP の産生を誘導してリン酸化酵素 PKA を活性化する一方、成熟嗅細胞では PKA に代わって CNG チャンネルが神経活動依存的に下流分子の転写制御を行う (*Science*, 投稿中)。これ迄神経科学の分野では、軸索末端に発現するガイダンス受容体とターゲットに濃度勾配を示して分布するリガンドとの間に生じる競合的相互作用によって形成されると考えられて来た。当グループでは最近、嗅覚系の神経地図形成に際しては、嗅細胞の軸索に相補的に発現する反発性の投射分子を介した軸索間相互作用によって、マップのトポグラフィーが自律的に形成される事を見出した (*Science*, 325, 585-590, 2009)。

高等動物において嗅覚情報は、情動や行動の判断と密接に関連している。当グループでは、嗅球上に形成される匂い地図が、脳においてどの様に判読されているのかを遺伝子操作マウスを用いて検討した。嗅上皮の特定の領域に一過的にジフテリア毒素を発現する変異マウスの行動解析により、嗅球の背側ドメインは匂いの質の本能的識別に、腹側ドメインは匂い情報を記憶に基づき学習判断するのに必要な領域であることが判明した(*Nature* 450, 503-508, 2007)。当グループの研究により、単一の匂い情報が、本能判断と学習判断の為に独立して受容処理される事が示唆された。今後は、単一の感覚情報が本能判断と学習判断という二つの独立した神経回路によって中枢に送られた後、どこでどう balancing されるのか、また、学習判断の為の入力情報がどの様に記憶情報に統合されその価値付けが行なわれるのかについて、解明の進む事が期待される。

How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain?

Hitoshi Sakano, Ph.D.

Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science
The University of Tokyo

In the mouse olfactory system, each olfactory sensory neuron (OSN) expresses only one functional odorant receptor (OR) gene in a monoallelic manner. Furthermore, OSNs expressing the same type of OR converge their axons to a specific target glomerulus in the olfactory bulb (OB). Thus, odor signals received in the olfactory epithelium (OE) are converted to a two-dimensional map of activated glomeruli in the OB. This conversion enables the mammalian brain to detect and discriminate a variety of odorants (*Ann. Rev. Neurosci.* 34, 465-497, 2011).

Over the past several years, our group has significantly advanced our understanding of the molecular bases of olfactory map formation in the mouse (*Neuron* 67, 530-542, 2010). For the long-standing question of single OR gene choice, we found that stochastic activation of one OR gene by locus control regions and negative feedback regulation by the functional OR protein are necessary to maintain the one neuron-one receptor rule (*Science* 302, 2088-2094, 2003; *PNAS* 104, 20067-20072, 2007).

For glomerular map formation, it had been thought that OR molecules at axon termini act as guidance receptors and mediate the homophilic interactions of like-axons. However, our group found that axonal projection of OSNs in the OB is mediated by axon guidance/sorting molecules whose expression levels are regulated by OR-derived cAMP signals (*Science* 314, 657-661, 2006; *Cell* 127, 1057-1069, 2006). G-protein-coupled receptors (GPCRs) including ORs interchange between two different conformations, active and inactive, in the absence of agonists and antagonists. Based on this equilibrium of conformational transitions, a unique level of cAMP (basal activity) is generated without ligands. Our recent study revealed that the mammalian olfactory system utilizes this OR noise activity to determine the levels of axon guidance molecules for the projection along anterior-posterior (A-P) axis (*Science*, submitted).

Our group also uncovered that axons are pre-sorted for A-P projection by axon-axon interactions within the bundle. The map topography emerges significantly before OSN axons reach its target (*Science* 325, 585-590, 2009). As for the projection along the dorsal-ventral axis, sequential arrival of OSN axons and complementary expression of repulsive signaling molecules help to form the map order in the OB (*Cell* 141, 1056-1067, 2010). Our group, then, investigated how this map is interpreted in the brain by generating mutant mice in which the glomeruli of specific OB regions were ablated with targeted expression of diphtheria toxin (*Nature* 450, 503-508, 2007). It was found that the mammalian olfactory system is composed of two separate neural circuits: one for innate and the other for memory-based responses. The ultimate goal of our research is to understand how the two decisions, one is by an innate hard-wired circuit and the other is by a memory-based learned circuit, are balanced and integrated in the central brain. We hope that our research will offer a new insight into the memory and consciousness of humans.