

【目的】 嗅覚刺激は意欲を促進して行動を導く。また嗅覚行動の多くは学習によって獲得され、同じ匂いであっても経験次第でその匂いが好きにも嫌いにもなる。我々はマウス嗅覚系において、匂いを学習によって意欲的行動に結びつける特定領域を見出した。嗅皮質の一領域である「嗅結節」の「前内側ドメイン」は匂いの誘引行動学習の際に活性化し、「外側ドメイン」は忌避行動学習の際に活性化する。しかし、匂いが学習に応じて特定の嗅覚脳領域を活性化する神経回路の可塑性機構は不明である。本研究では嗅結節ドメインを足掛かりに、匂いを特定の意欲的行動に結びつける神経回路の可塑性機構を、匂いの誘引行動の代表例である食行動を題材に、「強化される神経投射」の同定および「神経調節因子」の役割から明らかにする。そのために、食行動に関係する神経調節因子の嗅覚脳領域における発現を調べ、神経調節性シグナルが匂いの意欲的行動と神経回路の可塑性に与える役割を検討する。

【方法】 遺伝子改変マウスに対するウイルス投与によって、特定の嗅覚神経回路にチャンネルロドプシンと赤色蛍光蛋白を発現させ、光刺激とえさ報酬あるいは電気ショックとの連合学習を行い、学習成立後に嗅結節ドメインにおける活性化軸索末端の構造変化を組織学的に検討した。また、嗅覚脳領域において摂食調節に関わる神経調節シグナル分子の発現を調べ、嗅結節前内側ドメインに高発現する分子に着目してその嗅覚行動学習における役割を検討した。

【結果】 1. 強化される神経投射の同定について：嗅結節は、嗅球からの末梢性軸索投射によって匂い情報を受けるだけでなく、梨状皮質など他の嗅皮質領域や扁桃体など様々な領域から連合性軸索投射を受ける。しかし、どの投射入力強化されるかは全く分かっていない。光遺伝学を用いて解析したところ、連合性軸索投射の光刺激と誘引行動の連合学習を行った場合には軸索末端が嗅結節前内側ドメイン特異的に大きく発達した。反対に、連合性軸索投射の光刺激と忌避行動の連合学習を行った場合には軸索末端が嗅結節前外側ドメイン特異的に大きく発達した。2. 神経調節因子の役割の解明について：神経活動を調節する神経調節因子のうち、摂食行動に関わる分子を選んで発現レベルを調べ、多くの分子が嗅結節前内側ドメインに高発現していることを見出した。その中で摂食促進に働くオレキシン受容体に着目し、アンタゴニストを嗅結節前内側ドメインに局所投与したところ、匂い刺激に対する誘引行動学習が抑制され、更に匂いの忌避行動が促進された。

嗅覚行動学習による嗅結節への連合性軸索の可塑的变化と前内側ドメインへの摂食関連シグナルの役割

