

感覚情報と適切な行動を結びつける文脈情報の 統合神経メカニズムの解明

所属： 名古屋大学 生命農学研究科 応用生命科学専攻

助成対象者：塩谷 和基

概要

我々は、その時の状況（文脈）に依存して感覚情報を処理し適切な行動を取る。しかし、文脈に応じて感覚情報を正しい行動に結びつける神経メカニズムはいまだ十分解明されていない。そこで私は、シンプルな解剖学的特性を持つ嗅覚系に着目し、特に末梢の感覚器官からの入力と適切な行動に必要な高次領域からの入力の双方を受ける嗅皮質を対象として、感覚－行動を結ぶ神経メカニズムの解明に取り組んだ。これまでに私は、嗅皮質の一亜領域である ventral tenia tecta (vTT) の神経細胞が文脈に依存した動物の行動状態に対して応答することを見出した。そして vTT が高次領域である medial prefrontal cortex (mPFC) から解剖学的な直接入力を受けていることから、vTT で見られる行動状態に対する文脈依存性の応答は、mPFC からの入力を反映したものであるという仮説を立て、検証を行った。

abstract

We take appropriate actions by processing sensory information depending on the situation (context) at the time. However, the neural mechanisms that link context-dependent sensory information to the appropriate action have not yet been fully elucidated. Therefore, I focused on the olfactory system, which has simple anatomical characteristics. In particular, I investigated the neural mechanisms linking sensation and action in the olfactory cortex, which receives both input from peripheral sensory organs and input from higher-order regions necessary for appropriate behavior. In my previous

work, I found that neurons in the ventral tenia tecta (vTT), a subregion of the olfactory cortex, respond to context-dependent animal behavioral states. I examined the hypothesis that the vTT receives direct anatomical input from the medial prefrontal cortex (mPFC), a higher-order region, and that the context-dependent responses to behavioral states exhibited by the vTT reflect input from the mPFC.

研究内容

■ 背景

突然、部屋から焦げ臭さを感じた時には、とっさに火元や匂い源を確認する。しかし、家族の誰かが料理をしているような状況（文脈）であれば、同じ匂いを感じてもそのような行動はとらない。このような、文脈に基づき感覚入力を行動出力に正しく結びつけるための神経回路の働きは、動物の生存においてきわめて重要である。しかし、末梢からの感覚情報が文脈に応じた意味を持つためには、高次領域からの情報と統合されなければならないが、どこでどのように情報統合が行われるのかはほとんど不明である。これまで感覚入力と高次領域からの入力の統合は、比較的高次の情報処理段階で行われると考えられてきた[1]。しかし、情報処理が高次の段階へ進めば進むほど、感覚情報の持つ意味が不明瞭となるという問題があった。そこで私は、嗅覚系に注目することで、その問題を回避できると考えた。嗅覚は五感の中で唯一、感覚受容器からの入力が、視床を経由せずに、一次中枢である嗅球から二次中枢の嗅皮質へ最短でわずか1シナプスで到達するというシンプルな解剖学的構造をもつ。さらに、二次中枢である嗅皮質は、嗅球からの匂い入力を受けだけでなく、適切な行動を取るために必要な文脈情報を担う高次領域からの入力を受けるとも存在する。

■ 目的

私は、これまでに二次中枢である嗅皮質の一部の ventral tenia tecta(vTT)という亜領域が高次領域である medial prefrontal cortex(mPFC)から解剖学的な直接入力を受けていること(図 1)、また vTT の個々の神経細胞が、文脈に依存した様々な行動状態に対して応答することを明らかにした[2]。またこれまでに、mPFC を中心とした回路で文脈情報が作られていることもわかっている[3]。それらのことから、嗅球からの入力と mPFC からの入

力の両方を受ける vTT は、感覚情報と文脈情報を統合する重要な場であることが容易に想像できる。そこで本研究は、文脈に応じて感覚情報を正しい行動に結びつける神経メカニズムを明らかにするために、末梢からの感覚情報と高次領域からの文脈情報が vTT で統合され行動につながるための神経回路を解明することをめざす。

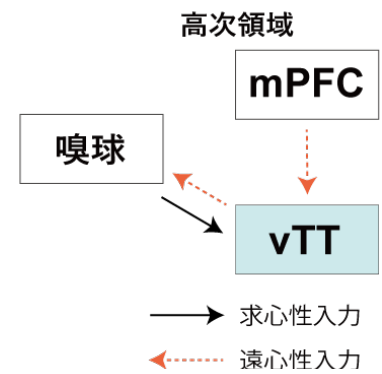


図 1. vTT の結合関係

■ 結果

本研究では、自身のこれまでの研究における vTT と mPFC 入出力関係 (図 1) と vTT の文脈依存の行動状態に対する応答特性から mPFC→vTT への投射経路が、文脈に基づいた行動情報を vTT に供給しているという仮説を立てた。この仮説を検証するために、特定波長の光を照射することでオプシンというたんぱく質を発現させた神経細胞の活動を人工的に抑制することができる光遺伝学的手法と単一の神経活動を記録する方法を組み合わせることで、vTT の行動状態の情報が mPFC からもたらされるかどうかを調べた。

まず、マウスが匂いから適切な行動を取るように、匂いと報酬の有無を連合させた嗅覚古典的条件付け課題の訓練を行った。訓練を行うことで遅延区間において、報酬がもらえる匂い A の刺激提示後には、報酬を予測したリックが見られるようになった。一方、報酬がもらえない匂い B の刺激提示後には、報酬を予測したリックはあまり見られなかった。こうしたことから、マウスは匂いから報酬を予測し、古典的条件付けとして学習が完了していることが分かった。

こうした訓練後、マウスが行動課題遂行中に、mPFC から vTT へと投射する mPFC 神経細胞の軸索を特定のタイミングで光抑制し、その際の vTT の活動を記録することで、mPFC から vTT に行動状態の情報が送られるのかどうかを明らかにした。マウスは、嗅覚古典的条件付け課題を 1 日に 300-400 試行繰り返し行うことが出来、その中のランダムな試行において、試行開始から終了まで光抑制を行った。光抑制を行わない条件を統制条件とし、これらの比較を行った。結果として、これまで行っていた自身の研究での別課題でも見られたように、嗅覚古典的条件付け課題においても vTT の神経活動は、光抑

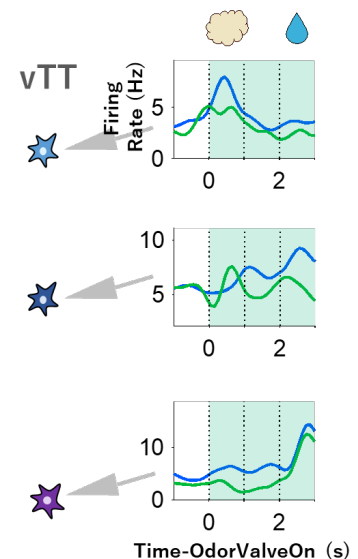


図 2. mPFC→vTT の神経軸索抑制時における vTT 神経細胞応答

制を行わない条件では文脈に依存した様々な行動に対して応答する神経細胞が見られた(図2青線:光抑制がない条件下でのvTT神経細胞応答)。こうした応答特性を持つ細胞に対して、mPFCからvTTへと投射するmPFC神経細胞の軸索を光抑制することによって、光抑制を行わない条件に比べてvTT神経細胞の活動が減ることが明らかとなった(図2緑線:光抑制条件下でのvTT神経細胞応答)。複数の個体に共通して、記録された神経細胞全体で見ても、光抑制を行った条件では、光抑制を行わない条件と比べると、行動状態に応答したvTT神経細胞の活動が有意に下がることが示された。これらの結果から、mPFCからvTTに行動状態の情報が送られていることが明らかとなった。

■ 今後

これまでの研究と本研究結果から、vTTの神経細胞が、文脈に依存した行動状態、つまりその時の嗅覚刺激に基づき適切に行う行動に対して応答することが分かった[2]。しかし、これらの応答パターンは、全ての感覚刺激に共通した包括的な情報であるのかどうかは不明である。そこで、嗅覚刺激だけでなく、他の感覚刺激である音刺激も用いて、刺激から適切な行動を取ることが求められる嗅覚・聴覚古典的条件付け課題をマウスに行わせる予定である。具体的には、異なる匂いや音の高低それぞれと報酬の有無を学習させる課題中に、vTTの神経活動を記録することで、vTTの文脈依存性の行動状態への応答が嗅覚以外の感覚にも共通して生じ、他感覚も含む包括的な応答であるのかを今後調べていく予定である。

引用文献

- 1) Miller BT, D'Esposito M. Searching for "the top" in top-down control. *Neuron*. 2005 Nov 23;48(4):535-8. doi: 10.1016/j.neuron.2005.11.002. PMID: 16301170. PMC7423337.
- 2) Shiotani K, Tanisumi Y, Murata K, Hirokawa J, Sakurai Y, Manabe H. Tuning of olfactory cortex ventral tenia tecta neurons to distinct task elements of goal-directed behavior. *Elife*. 2020 Aug 4;9:e57268. doi: 10.7554/eLife.57268. PMID: 32749216; PMCID: PMC7423337.
- 3) Hyman JM, Ma L, Balaguer-Ballester E, Durstewitz D, Seamans JK. Contextual encoding by ensembles of medial prefrontal cortex neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 27;109(13):5086-91. doi: 10.1073/pnas.1114415109. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22421138;

本助成に関わる成果物

[口頭発表]

1. 塩谷 和基・谷隅 勇太・村田 航志・大迫 優真・大貫 朋哉・高宮 涉吾・廣川 純也・櫻井 芳雄・眞部 寛之、「嗅覚と味覚の多感覚統合による風味感覚の解明」、第 46 回 日本神経科学大会、2023 年 8 月 1 日
2. Tomoya Ohnuki, Yuma Osako, Kazuki Shiotani, Yuta Tanisumi, Shogo Takamiya, Nagi Matsui, Hiroyuki Manabe, Yoshio Sakurai, Junya Hirokawa, “Prefrontal cortex flexibly integrates odor cue information into deliberative decision-making based on behavioral strategy.”, 2023 年度 日本味と匂学会第 57 回大会, 2023 年 9 月 11 日

[ポスター発表]

1. Ehara Kengo, Fukumoto Shingo, Tanisumi Yuta, Sakurai Yoshio, Kitsukawa Takashi, Shiotani Kazuki, Manabe Hiroyuki, “Inherent information in pupil changes during perceptual information processing process”, Joint French-Japanese Scientific Seminar 2022, November 7, 2022
2. Yuta Tanisumi, Kazuki Shiotani, Junya Hirokawa, Yoshio Sakurai, Hiroyuki Manabe, “Wide range of behavioral state tunings and the functions in sensory cortex”, 51st Society for Neuroscience Annual Meeting, November 14, 2022
3. 大貫 朋哉・大迫 優真・塩谷 和基・谷隅 勇太・高宮 涉吾・松井 凧・眞部 寛之・櫻井 芳雄・廣川 純也、「行動課題に依存した眼窩前頭前野における意思決定変数の符号化」、日本生理学会第 100 回記念大会、2023 年 3 月 15 日
4. 福本 慎吾・北村 菜々・江原 健悟・谷隅 勇太・廣川 純也・櫻井 芳雄・木津川 尚史・塩谷 和基・眞部 寛之、「匂い情報処理過程における前扁桃野の機能」、日本生理学会第 100 回記念大会、2023 年 3 月 16 日
5. 福本 慎吾・北村 菜々・江原 健悟・谷隅 勇太・廣川 純也・櫻井 芳雄・木津川 尚史・塩谷 和基・眞部 寛之、「匂い弁別行動課題において前扁桃野は行動状態の変化を表象する」、2023 年度 日本味と匂学会第 57 回大会、2023 年 9 月 12 日