

博士学位論文審査要旨

2022年2月2日

論文題目: “Odor-functions map” in the olfactory cortex subareas characterized by distinct behavioral state signals

(嗅皮質の「匂い機能地図」仮説: 多細胞同時記録法でみえた、亜領域ごとに異なる匂い-行動状態応答パターン)

学位申請者: 谷隅 勇太

審査委員:

主査: 脳科学研究科 教授 高橋 晋

副査: 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

副査: 脳科学研究科 教授 正水 芳人

要 旨:

匂い情報が脳皮質に入る最初の領域である「嗅皮質」において、高次情報がどのように表現・分配されているのかは未解明である。そこで本研究は、匂いを手掛かり刺激とした行動課題をラットやマウスに遂行させ、嗅皮質に属する4つの亜領域 (aPCx: anterior piriform cortex, vTT: ventral tenia tecta, NLOT: nucleus of the lateral olfactory tract, ACo: anterior cortical amygdaloid nucleus) から神経活動を記録した。そして、各領域のニューロンの発火パターンを詳細に解析し、高次情報がどのように表現されているのか調べることで、それらの亜領域が持つ独自の機能を解明することを目的とした。

初めに、Go/No-Go 行動課題を遂行しているラットの嗅皮質 aPCx からニューロン活動を記録した結果、aPCx は、単一ニューロン上で匂いと行動状態を連合し表象することで、それら情報の統合システムとして機能していることが示唆された。次に、aPCx で観測された行動状態を表す信号の入力経路を順・逆行性トレーサーを用い同定したところ、medial prefrontal cortex (mPFC) → vTT → 嗅皮質というトップダウン入力候補となった。そこで、Go/No-Go 行動課題を遂行しているマウスの vTT からニューロン活動を記録した。その結果、vTT は、mPFC から行動状態信号を受け、それを嗅覚回路広域に供給する「ハブ」のような機能をもつことが示唆された。加えて、嗅皮質と扁桃体の両解剖特性を併せ持つ特徴的な亜領域 NLOT を研究対象にし、Go/No-Go 行動課題を遂行しているマウスの脳内からニューロン活動を記録した結果、NLOT は匂い入力を受けた後、それを basolateral amygdala や nucleus accumbens に出力する解剖的位置にあるため、匂いが惹起するモチベーションの形成や、その後の学習の形成を担当していることが示唆された。最後に、NLOT と隣接する領域である ACo のニューロン活動を、Go/No-Go 行動課題を遂行しているマウスの脳内から記録した。その結果と、ACo が匂い入力を受け、それを medial amygdala や hypothalamus に出力する解剖的位置にあることを合わせて考慮すると、ACo は、匂いに基づく報酬学習に関連した情報処理をしていることが示唆された。

本論文では、嗅皮質における匂い情報以外の神経表象に初めて着目し、未開拓であった嗅皮質内亜領域の電気生理学的特徴を解析することで、新たな嗅覚回路の情報処理について明らかにした。よって、本論文は、博士 (理学) (同志社大学) の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2022年2月2日

論文題目: “Odor-functions map” in the olfactory cortex subareas characterized by distinct behavioral state signals
(嗅皮質の「匂い機能地図」仮説: 多細胞同時記録法でみえた、亜領域ごとに異なる匂い-行動状態応答パターン)

学位申請者: 谷隅 勇太

審査委員:

主査: 脳科学研究科 教授 高橋 晋

副査: 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

副査: 脳科学研究科 教授 正水 芳人

要 旨:

谷隅勇太氏は、2022年1月26日12時30分から90分間に渡り実施された公聴会において、“Odor-functions map” in the olfactory cortex subareas characterized by distinct behavioral state signals と題する学位論文の内容を英語により報告し、2022年1月27日11時00分から42分間に渡り口頭試問を受けた。

学位論文では、脳内の嗅皮質にある神経細胞の活動頻度を記録する必要があるため、行動する動物の脳内から複数の単一神経細胞活動を記録する手技や、その記録されたニューロン活動を解析する統計解析法といった研究遂行に必要な技術を習得していることが認められた。更に、その結果をまとめ、新たな嗅覚回路の情報処理を明らかにしたため、最先端の研究活動を遂行するために必要な実験機器を操作する能力や、そのデータの解析能力が認められ、実験結果から適切な結論を導き、その結論の妥当性を検証する能力や、テスト可能な仮説の提唱を行う能力があることが示された。加えて、実験計画は、谷隅氏自らが計画しており、学位研究の成果に関しては国際会議などでも発表していることから、主体性や国際交流を通じた協働性などが芽生えていることが認められた。また、英語により聴衆に対して学位論文の内容を明確に説明することができたため、研究に必要な外国語に通じていることが認められた。

以上のように、谷隅氏には、脳科学研究科が求める、研究者としての知識、技能、思考力、判断力、表現力、主体性、多様性、協働性が認められた。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目：“Odor-functions map” in the olfactory cortex subareas characterized by distinct behavioral state signals (嗅皮質の「匂い機能地図」仮説：多細胞同時記録法でみえた、亜領域ごとに異なる匂いー行動状態応答パターン)

氏名： 谷隅 勇太

要旨：

「匂い」は食欲をそそり、感情を呼び起こし、あるいは記憶を思い出させる感覚であり、私たちの生活を豊かにしている。しかし、匂い情報が脳皮質に入る最初の領域である「嗅皮質」において、高次情報がどのように表現・分配されているのかは、いまだ不明である。そこで本研究は、匂いを手掛かり刺激とした行動課題をラットやマウスに遂行させ、嗅皮質に属する4つの亜領域 (aPCx: anterior piriform cortex, vTT: ventral tenia tecta, NLOT: nucleus of the lateral olfactory tract, ACo: anterior cortical amygdaloid nucleus) から神経活動を記録した。そして、各領域のニューロンの発火パターンを詳細に解析し、高次情報がどのように表現されているのか調べることで、それらの亜領域が持つ独自の機能を明らかにしようとした。

初めに、Go/No-Go 行動課題中のラットから、嗅皮質の中で最も広大な aPCx のニューロン活動を記録した。その結果、個々の aPCx ニューロンは、匂い刺激に対して応答するだけでなく、遷移する特定の行動状態 (匂い刺激収集、報酬場所への移動、報酬期待、報酬獲得行動) に対して興奮性に応答することを発見した。そしてニューロン集団全体で見ると、aPCx ニューロン群が匂いとそれに紐づく経験を表象していることが示唆された。またこの表象の様式に関して、Go 行動を誘発する匂いに選択的に応答するニューロン群は、Go 行動状態も表象する傾向が強いことがわかり、匂いと行動状態の連合関係が存在することが明らかになった。さらに、ラットに匂いと報酬提示の対応関係を変化させる逆転学習を行わせても、この連合関係は安定的に保たれていた。以上の結果から aPCx は、単一ニューロン上で匂いと行動状態を連合し表象することで、それら情報統合システムとして機能している可能性が見出された。

次に、aPCx で観測された行動状態を表す信号の入力経路として、medial prefrontal cortex (mPFC) → vTT → 嗅皮質というトップダウン入力候補となることを、順・逆行性トレーサーを用いた実験により確認した。そこで Go/No-Go 行動課題中のマウスから、vTT ニューロン活動を記録した。その結果、個々の vTT ニューロンは各行動状態に対して、一過性の興奮性応答を示すことが明らかになった。さらに光遺伝学実験のため、mPFC → vTT の経路特異的に光感受性タンパク質 (アーキロドプシン) を発現させ、vTT に光ファイバーを挿入した。その光ファイバーによる該当経路の光抑制と vTT ニューロン活動記録を同時に行った結果、vTT で観測された行動状態に対する興奮性応答が抑制されることが明らかになった。以上の結果から vTT は、mPFC から行動状態信号を受け、それを嗅覚回路広域に供給する「ハブ」のような機能をもつ可能性が見出された。

以上の結果と嗅皮質亜領域の解剖学的特性を考慮して、「嗅皮質中に供給される行動状態信号が、亜領域ごとに異なる様式で分配され、独自の機能を発揮する」という仮説を、本著者が立案した。この仮説を検証するため、嗅皮質と扁桃体の両解剖特性を併せ持つ特徴的な亜領域 NLOT を研究対象にし、Go/No-Go 行動課題中のマウスからニューロン活動を記録した。その結果、多くの NLOT ニューロンは、Go 行動を誘発する匂い刺激に対して興奮性応答を、No-Go 行動を誘

発する匂い刺激に対して抑制性応答を示し、動物の行動選択と強く相関した特徴的応答を示すことが明らかになった。さらに、これらのニューロンは報酬獲得時にも興奮性に応答し、匂いと報酬の連合を表象していた。NLOT は匂い入力を受けた後、それを basolateral amygdala や nucleus accumbens に出力する解剖的位置にあるため、匂いが惹起するモチベーションの形成や、その後の学習の形成を担当している可能性が見出された。

さらに、NLOT と隣接する領域である ACo のニューロン活動を、Go/No-Go 行動課題中のマウスから記録した。その結果 ACo には、報酬期待時に一過性の興奮性応答を示すニューロン群と、報酬期待から報酬獲得時にかけて徐々に応答を上昇させるニューロン群が存在することが明らかになった。ACo は匂い入力を受けたあと、それを medial amygdala や hypothalamus に出力する解剖的位置にあるため、匂いに基づく報酬学習に関連した情報処理を担当している可能性が見出された。そして、嗅皮質内に隣接する NLOT と ACo で明確に異なる神経表象が観測されたことから、本研究は、亜領域ごとに異なる行動状態信号が分配されるという仮説を支持している。

本論文は、嗅皮質における匂い情報以外の神経表象に初めて注目し、未開拓であった嗅皮質内亜領域の電気生理学的特徴を解析することで、新たな嗅覚回路の情報処理について明らかにした。そして、動物の行動状態信号は vIT 等を通じて高次領域から嗅皮質へと供給され、嗅皮質の aPCx、NLOT、ACo などの亜領域では、それらの入出力特性に依存した独自の情報処理が展開されるという「匂い機能地図」仮説を提案した。