

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と
制御技術の創出」
研究課題「匂いで誘起される意欲・情動行動の神
経回路機構」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：森 憲作
(東京大学大学院医学系研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

研究項目1「嗅覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路の解析」に関して：

1. 嗅球から嗅皮質への2つの並列神経経路(僧帽細胞経路と房飾細胞経路)が、嗅覚情報の異なった側面を担当し、異なった軸索投射パターンを示し、異なった時間枠で嗅皮質へと情報を送ることを発見した。
2. 嗅皮質の最吻側部にある前嗅核の pars externa (AONpE)のニューロンは、「匂い源の方向検知」に関与することを見出した。
3. 嗅球の「匂い分子受容体地図のゾーン構造やクラスター構造」と「匂い応答の molecular feature cluster」との対応関係を明らかにした。
4. マウス成体における継続的なニューロンの新生が、捕食動物忌避行動、性行動、育児行動などの嗅覚に依存した先天的行動反応に必要であることを見出した。

研究項目2「感覚入力が Off-line 時の、嗅覚中枢ニューロンの動作原理の解析」に関して：

1. 徐波睡眠時に、嗅皮質において鋭波(Sharp Wave)が出現し、その活動は嗅皮質から嗅球へとトップダウンに伝わることを見出した。また、この鋭波は嗅結節にも伝わり、嗅結節ニューロンを徐波睡眠時に活性化することが判明した。
2. 嗅球の新生顆粒細胞の除去は食事後の休息・睡眠時におこることを見出した。
3. 嗅球の顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に除去すると、そのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に補充されることを見出した。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 論文： Yokoyama et al., Neuron 71: 883-897 (2011)

概要：嗅球の顆粒細胞は成体においても新生し、既存の神経回路に組み込まれるかもしくは細胞死をおこして取り除かれる。我々は、食後の睡眠・休息時に嗅球の新生顆粒細胞の除去が著しく増大することを見出した。また、嗅球や嗅皮質の神経回路の改編は、「覚醒時」の嗅覚経験依存的記憶痕跡形成と、その後の「睡眠・休息時」での嗅皮質鋭波に伴う神経回路の再編の2段階で行われるモデルを提唱した。

2. 論文： Igarashi et al., J. Neurosci. 32:7970-7985 (2012)

概要：キツネの匂いや腐敗臭に応答する僧帽細胞と房飾細胞から匂い応答を記録し、その全軸索を染め出した。房飾細胞は僧帽細胞と比較して、匂い応答閾値濃度が低く、呼吸のより早い phase で応答し、発火頻度が高かった。嗅皮質への軸索投射も両者で全く異なるパターンを示した。この結果は「匂い情報の異なった側面が、並列した経路(僧帽細胞経路と房飾細胞経路)を介して嗅皮質へと異なった時間枠で送られ、嗅皮質での異なった機能に寄与する」ことを示す。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

「森」グループ

研究参加者

| 氏名 | 所属 | 役職 | 参加時期 |
|-------|-------------------|-------|-------------------|
| 森 憲作 | 東京大学大学院医学系 研究科 | 教授 | H21.10～ |
| 山口 正洋 | 同上 | 講師 | H21.10～ |
| 柏谷英樹 | 同上 | 助教 | H21.10～ H25.03 |
| 眞部寛之 | 同上 | 助教 | H21.10～ |
| 成塚裕美 | 同上 | 助教 | H21.10～ H26.10 |
| 菊田 周 | 同上 | 客員研究員 | H21.10～ |
| 村田航志 | 同上 | 特任助教 | H21.10～ |
| 室伏航 | 同上 | 特任研究員 | H23.09～ |
| 成清公弥 | 同上 | 特任研究員 | H23.10～ |
| 駒野清香 | 同上 | 特任研究員 | H21.10～ H26.06 |

研究項目

1. 嗅覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路の解析
2. 感覚入力 Off-line 時の、嗅覚中枢ニューロンの動作原理の解析

§ 3 研究実施内容及び成果

研究項目1「嗅覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路の解析」(森グループ)

1-1. 嗅球から嗅皮質への2つの並列神経経路（僧帽細胞経路と房飾細胞経路）の嗅覚情報処理機能と軸索投射パターンの差異の解明

嗅球で受け取られた匂い情報は2種類の嗅球投射ニューロン（僧帽細胞と房飾細胞）により嗅皮質へと伝えられる。そこで、「嗅球の糸球群の匂い応答の光学的測定法」、「応答糸球に属する僧帽細胞や房飾細胞からの単一細胞匂い応答記録法」、および「記録細胞へのトレーサー色素注入法」を組み合わせた実験手法を用い、「マウスの嗅球の背側ゾーンDIIドメインに存在し、捕食動物（キツネ）の匂い（TMT）に反応する僧帽細胞および房飾細胞」、および「嗅球の背側ゾーンDIドメインに存在し、腐敗臭（2MBA）に反応する僧帽細胞および房飾細胞」の匂い応答様式と嗅皮質への軸索投射様式を調べ、僧帽細胞と房飾細胞でこれらの性質を比較した。この結果、（1）房飾細胞は僧帽細胞と比較して、匂い閾値濃度が低く、呼吸のより早いphaseで反応し（匂い応答のsignal timingが異なり）、発火頻度が高いなど、匂い応答様式が全く異なっていた。さらに、これらの僧帽細胞・房飾細胞の全軸索を染め出し、嗅皮質の各領域（嗅結節、前梨状皮質、後梨状皮質、扁桃皮質、前嗅核など）への軸索投射を3次元再構成することにより調べた。この結果、（2）同じ匂い分子受容体の情報を担当する僧帽細胞と房飾細胞は全く異なった軸索投射パターンを示すことを見出した（Igarashi et al., 2012）。

上記実験と並行して、同じ糸球に属する僧帽細胞と房飾細胞を染めだし、その軸索の投射パターンを2光子顕微鏡で観察し、外側嗅索中での僧帽細胞軸索と房飾細胞軸索の配置の違いや、軸索側枝の投射方向の違いを見出した（Nagayama et al., 2010）。さらに、吉原研究室との共同研究により、Tbx21 トランスジェニックマウスを作成し、嗅球の僧帽細胞とその軸索のみを選択的にラベルし、嗅皮質への軸索投射の可視化を可能にした（Mitsui et al., 2011）。

これらの実験結果から、嗅球からの2種類の出力経路（僧帽細胞経路と房飾細胞経路）は、同じ匂い分子受容体の情報の異なる側面を担当し、嗅皮質の異なる標的部位にその情報を伝達することが分かった。

さらに、上記の実験結果から、嗅皮質における対象物の匂いイメージ形成のための情報処理において、房飾細胞経路入力と僧帽細胞経路入力が、呼吸の異なった時間枠（相）で行われ、異なった役割を持つとする理論モデルを作成した（Mori et al., 2013）。

1-2. 嗅皮質の最も吻側部にある前嗅核の pars externa (AONpE) のニューロンは「匂い源の方向検知」に関与することを見出した。

ラットやマウスは匂い源が右方向にあるのか左方向にあるのかその嗅源定位をすることができるが、どのような神経回路メカニズムを用いているのかに関しては不明であった。私達は、ラットの嗅皮質の最も吻側部にある前嗅核の pars externa (AONpE) のニューロンから、単一細胞記録をおこない、右鼻孔単独の匂い刺激や左鼻孔単独匂い刺激に対する応答を記録した。この結果、前嗅核 pars externa の個々のニューロンが、同側鼻孔単独匂い刺激に対して興奮性の応答を示し、対側鼻孔単独刺激に対して抑制性の応答を示すことを見出した。また、前嗅核 pars externa の個々のニューロンは、嗅源が対側鼻孔より同側鼻孔に近い部位にあるときには大きな興奮性応答を示すが、対側鼻孔と同側鼻孔の中間部にあるときは小さな興奮性応答しか示さず、対側鼻孔により近い部位にあるときには抑制性の応答を示すことを見出した。これらの実験結果は、前嗅核 pars externa の個々のニュー

ロンが、同側鼻孔からの匂い入力と対側鼻孔からの匂い入力を比較することにより、匂い源の方向検知に關与することを示している (Kikuta et al., 2010)。

1-3. 嗅球の「匂い分子受容体地図」と「匂い応答地図」との間の対応関係の発見

嗅球の「匂い分子受容体地図のゾーン構造やドメイン構造」と多くの「molecular feature クラスタ」がどのような空間的対応関係にあるのかは、これまで不明であった。本研究では、ゾーン・ドメイン構造が可視化された、classII-GFP トランスジェニックマウスを用いて、内因性信号の光学的測定法による糸球の匂い応答を記録し、両者の空間的対応関係を調べ、「molecular feature クラスタ」が「匂い分子受容体地図のゾーン構造やドメイン構造」の枠内に厳密に配置されていることを見出した (Matsumoto et al., 2010)

1-4. マウス成体における継続的なニューロン新生が、捕食動物忌避行動、性行動、育児行動などの嗅覚に依存した先天的行動反応に必要なことを見出した。

影山研究室 (京都大) との共同研究により、嗅球のニューロン新生が起らないミュータントマウスにおける嗅覚行動を解析し、継続的なニューロン新生および嗅球神経回路への組み込みが、捕食動物忌避行動、性行動、育児行動などの嗅覚に依存した先天的行動反応の形成に必要な不可欠であることを見出した (Sakamoto et al., 2011)。さらに新生顆粒細胞から僧帽細胞への抑制性シナプス伝達を遺伝子工学的に遮断し、新生顆粒細胞の組み込みが匂いと食物の連合学習の reverse-learning に寄与することを見出した (Sakamoto et al., 2014)。

研究項目:2. 感覚入力が off-line 時の、嗅覚中枢ニューロンの動作原理の解析 (森グループ)

2-1. 徐波睡眠時に、嗅皮質において鋭波 (Sharp Wave) が出現し、その活動は嗅皮質から嗅球へとトップダウンに伝わることを見出した。

嗅皮質は、覚醒中には外界の匂い情報を受け取りその情報処理をするが、徐波睡眠中は感覚ゲーティングにより外界情報から遮断される。それでは、嗅皮質は徐波睡眠中はどのような働きをするのだろうか。私達は、自由行動下のラットの嗅皮質からテトロード電極を用いて局所電場電位と多細胞からの single unit 同時記録をおこない、ラットの行動状態 (覚醒状態と睡眠状態) と嗅皮質の活動パターンを比較した。この結果、嗅皮質は徐波睡眠時に選択的に反復して Sharp Waves を出し、個々の Sharp Wave と同期して特定の嗅皮質ニューロン群が同期発火することを見出した。また Olfactory Cortex Sharp Waves (OC-SPWs) の Current Source Density 解析により、OC-SPW は、嗅皮質の錐体細胞の反回性連合線維のシナプスにより嗅皮質で形成され、その活動は嗅皮質から嗅球へとトップダウンに伝わるということがわかった。また、嗅皮質から嗅球へとむかうトップダウン経路をバースト刺激すると、嗅球顆粒細胞に LTP が誘発された。これらの結果より、OC-SPWs は、覚醒時の嗅覚経験に依存してその後の睡眠時に嗅皮質を起源として出現し、睡眠時におこる嗅皮質および嗅球の神経回路の再編に關与すると考えられる (Manabe et al., 2011)。

また、徐波睡眠時に嗅皮質で発生する鋭派 (OC-SPW) は嗅球だけでなく、多くの嗅皮質領野へと伝わり、たとえば嗅結節では嗅結節ニューロンを同期して発火させることも見出された (Narikiyo et al., 2014)。

2-2. 嗅球の新生顆粒細胞の除去は食事後の休息・睡眠時に起こることを見出した。

嗅球では成体においてもニューロンが新生し神経回路の可塑性に寄与している。新生した顆粒細胞のうち、約半数は既存の嗅球神経回路に組み込まれ機能するが、残りは細胞死を起こし除去される。本研究により、新生顆粒細胞の生死決定が食事後の休眠時間、特に食後睡眠時に行われることが見出された。1日の特定の時間のみ食事を与えられたマウスでは、摂食行動とその後の休眠行動の組合せが新生顆粒細胞の細胞死を顕著に促進した。数十分の食後睡眠が細胞死をおこす新生顆粒細胞の数を増大させた。匂い入力に新生顆粒細胞の生死決定に重要な役割を持つが、匂い入力の遮断は食後の休眠時の細胞死の著しい増大を引き起こした。しかし、食後睡眠以外の時間帯では、匂い入力を遮断しても細胞死の亢進はみられなかった。これらの結果から、摂食など覚醒時の嗅覚経験を反映して、そののちの休眠時に嗅球において新生顆粒細胞の生死決定が行われることが明らかになった。この機構により匂い経験に即した嗅球の神経回路の再編（新生顆粒細胞の除去や組み込み）が食後の休眠時に効率よく行われると推測される (Yokoyama et al., 2011)。

さらに、嗅皮質の電気刺激法および、嗅皮質へのムシモル注入による OC-SPWs の抑制法により、嗅皮質から嗅球の顆粒細胞へと伝わる徐波睡眠時に選択的に起こるトップダウン信号が、睡眠時での嗅球の神経回路の再編に大きな役割を持つことを見出した (Komano et al., 2014)。

2-3. 嗅球の顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に除去すると、そのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に補充されることを見出した。

嗅球の神経回路において、既存の顆粒細胞の除去と新生顆粒細胞の組み込みが成体においても常時大規模に起こっている。本研究で我々は、嗅球の特定の場所だけで顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に Immunotoxin 法で除去すると、数週間後にはその場所でそのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に組み込まれていることを見出した。また、除去をおこなった部位に新しく組みこまれた顆粒細胞のスパインは、Immunotoxin による除去を行わない部位に組み込まれた顆粒細胞のスパインよりもサイズが有意に増大していた。これらの結果は、嗅球の神経回路は特定の顆粒細胞サブセットごとにその除去と組み込み補充を調整する機能をもつことを示す (Murata et al., 2011)。

§ 4 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内 (和文) 誌 0 件、国際 (欧文) 誌 23 件)

■ 原著論文 (国際 (欧文) 誌)

1. Matsumoto H, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Tashiro T, Mori K, Sakano H, Mori K. (2010) Spatial arrangement of glomerular molecular-feature clusters in the odorant-receptor-class domains of the mouse olfactory bulb. *J Neurophysiol.* 103: 3490-3500.
2. Kikuta S, Sato K, Kashiwadani H, Tsunoda K, Yamasoba T, and Mori K. (2010) Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right or left localization of odor sources. *Proc Natl Acad Sci USA.* 27: 12363-12368.
3. Nagayama S, Enerva A, Fletcher ML, Masurkar AV, Igarashi KM, Mori K., Chen WR. (2010) Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system. *Front Neural Circuits.* 4: 1-8.
4. Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M, Mori K., Kageyama R. (2010) Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in the developing and adult brains. *J Neurosci.* 30 (9): 3489-3498.
5. Matsuda I, Fukaya M, Nakao H, Nakao K, Matsumoto H, Mori K., Watanabe M, Aiba A. (2010) Development of the somatosensory cortex, the cerebellum, and the main olfactory system in Semaphorin 3F knockout mice. *Neurosci Res.* 66: 321-329.
6. Tsuboi A, Imai T, Kato HK, Matsumoto H, Igarashi KM, Suzuki M, Mori K., Sakano H. (2011) Two highly homologous mouse odorant receptors encoded by tandemly-linked MOR29A and MOR29B genes respond differently to phenyl ethers. *Eur J Neurosci.* 33 (2): 205-213.
7. Mitsui S, Igarashi KM, Mori K., Yoshihara Y. (2011) Genetic visualization of the secondary olfactory pathway in Tbx21 transgenic mice. *Neural Syst Circuits.* 1: 5.
8. Sakamoto M, Imayoshi I, Otsuka T, Yamaguchi M, Mori K., Kageyama R. (2011) Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108 (20): 8479-8484.
9. Manabe H, Kusumoto-Yoshida I, Ota M, and Mori K. (2011) Olfactory cortex generates synchronized top-down inputs to the olfactory bulb during slow-wave sleep. *J Neurosci.* 31 (22): 8123-8133.
10. Murata K, Imai M, Nakanishi S, Watanabe D, Pastan I, Kobayashi K, Nihira T, Mochizuki H, Yamada S, Mori K., Yamaguchi M. (2011) Compensation of Depleted Neuronal Subsets by New Neurons in a Local Area of the Adult Olfactory Bulb. *J Neurosci.* 31 (29): 10540-10557.
11. Yokoyama KT, Mochimaru D, Murata K, Manabe H, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Sakano H, Mori K., Yamaguchi M. (2011) Elimination of Adult-Born Neurons in the Olfactory Bulb Is Promoted during the Postprandial Period. *Neuron.* 71 (5): 883-897.
12. Matsumoto T, Saito K, Nakamura A, Saito T, Nammoku T, Ishikawa M, Mori K. (2012) Dried-Bonito Aroma Components Enhance Salivary Hemodynamic responses to Broth Tastes Detected by Near-Infrared Spectroscopy. *J Agric Food Chem.* 60 (3): 805-811.
13. Yoshihara S, Takahashi H, Nishimura N, Naritsuka H, Shirao T, Hirai H, Yoshihara Y, Mori K., Stern PL, Tsuboi A. (2012) 5T4 Glycoprotein Regulates the Sensory Input-Dependent Development of a Specific Subtype of Newborn Interneurons in the Mouse Olfactory Bulb. *J Neurosci.* 32 (6): 2217-2226.
14. Igarashi KM, Ieki N, An M, Yamaguchi Y, Nagayama S, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Tanifuji M, Sakano H, Chen W, and Mori K. (2012) Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the

- olfactory cortex. *J Neurosci.* 32 (23): 7970-7985.
15. Mizuguchi R, Naritsuka H, Mori K, Mao C-A, Klein WH, Yoshihara Y. (2012) Tbr2 deficiency in mitral and tufted cells disrupts excitatory-inhibitory balance of neural circuitry in the mouse olfactory bulb. *J Neurosci.* 32 (26): 8831-8844
 16. Manabe H, Mori K. (2013) Sniff rhythm-paced fast and slow gamma oscillations in the olfactory bulb: relation to tufted and mitral cells and behavioral states. *J Neurophysiol.* 110: 1593-1599.
 17. Saito-Iizumi K, Nakamura A, Matsumoto T, Fujiki A, Yamamoto N, Saito T, Nammoku T, Mori K. (2013) Ethylmaltol Odor Enhances Salivary Hemodynamic Responses to Sucrose as Detected by Near-Infrared Spectroscopy. *Chem Percept.* 6 (2): 92-100.
 18. Mori K, Manabe H, Narikiyo K, Onisawa N. (2013) Olfactory consciousness and gamma oscillation couplings across the olfactory bulb, olfactory cortex and orbitofrontal cortex. *Front Psychology.* 4: 743.
 19. Narikiyo K, Manabe H, Mori K. (2014) Sharp wave-associated synchronized inputs from the piriform cortex activate olfactory tubercle neurons during slow-wave sleep. *J Neurophysiol.* 111: 72-81.
 20. Sakamoto M, Ieki N, Miyoshi G, Mochimaru D, Miyachi H, Imura T, Yamaguchi M, Fishell G, Mori K, Kageyama R, Imayoshi I. (2014) Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *J Neurosci.* 34: 5788-5799.
 21. Komano-Inoue S, Manabe H, Ota M, Kusumoto-Yoshida I, Yokoyama TK, Mori K, Yamaguchi M. (2014) Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb. *Eur J Neurosci.* 40 (5): 2724-2733.
 22. Kikuta S, Sakamoto T, Nagayama S, Kanaya K, Kinoshita M, Kondo K, Tsunoda K, Mori K, and Yamasoba T. (2015) Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons after injury in adult mice. *J. Neurosci.* 35(6):2657-2673.
 23. Inoue T., Fukunaga T., Rikitake Y., Maruo T., Mandai K., Kimura K., Kayahara T., Wang S., Ito Y., Sai K., Mori M., Mori K, Mizoguchi A., and Takai Y. (2015) Netrin-1 spots as a novel adhesion apparatus that tethers mitral cell lateral dendrites in a dendritic meshwork structure of the developing mouse olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* (in press)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

(2-1) 総説

欧文総説

1. Mori K, Sakano H. (2011) How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annu Rev Neurosci.* 34: 467-499.
2. Yamaguchi M, Manabe H, Murata K, Mori K. (2013) Reorganization of neuronal circuits of the central olfactory system during postprandial sleep. *Front Neural Circuits.* 7: 132.
3. Yamaguchi M, Mori K. (2014) Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Front Neurosci.* 8: 177.
4. Mori K, Manabe H, Narikiyo K (2014) Possible functional role of olfactory subsystems in monitoring inhalation and exhalation. *Front Neuroanat.* 8: 107.

和文総説

1. 森 憲作 (2010) 嗅覚—嗅球の匂い地図. *Clinical Neuroscience.* 28 (10): 1135-1137.

(2-2) 著書

1. Mori K., Manabe H. (2014) Unique Characteristics of the Olfactory System. In: The Olfactory System. (Mori K. ed.), pp 1-18, Tokyo: Springer.
2. Mori K. (2014) Odor Maps in the Olfactory Bulb. In: The Olfactory System. (Mori K. ed.), pp 59-70, Tokyo: Springer.
3. Yamaguchi M. (2014) Interneurons in the Olfactory Bulb: Roles in the Plasticity of Olfactory Information Processing. In: The Olfactory System. (Mori K. ed), pp 97-132, Tokyo: Springer.
4. Nagayama S, Igarashi KM, Manabe H, Mori K. (2014) Parallel Tufted Cell and Mitral Cell Pathways from the Olfactory Bulb to the Olfactory Cortex. In: The Olfactory System. (Mori K. ed.), pp 133-160, Tokyo: Springer.
5. Mori K. (2014) Piriform Cortex and Olfactory Tubercle. In: The Olfactory System. (Mori K. ed.), pp 161-176, Tokyo: Springer.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 13 件、国際会議 11 件)

■招待講演(国際)

1. Mori K. Mitral and Tufted cell pathways from the olfactory bulb to the olfactory cortex. Beijing International Meeting on Research in Taste and Smell, Beijing, China, 2009/11/06.
2. Mori K. Parallel Mitral- and Tufted-Cell Streams in the Central Olfactory System. The 56th NIBB Conference, Okazaki, Aichi, Japan, 2010/03/12.
3. Mori K. Neural maps in the olfactory bulb and olfactory tubercle. IAS meeting on "What remains in sensory studies" IAS, Kyoto, Japan, 2011/02/17.
4. Mori K. The working of olfactory system during awake exploratory behavior and postprandial sleep. Max-Planck-Society-U.Tokyo Joint Symposium "Neuroscience", Tokyo, Japan, 2011/10/28-29.
5. Mori K. Sensory experience-dependent reorganization of neuronal circuits in the olfactory bulb. IAS Research Conference 2011 "Frontiers in neuroscience", Kyoto, Japan, 2011/12/09.
6. Mori K. (Keynote Lecture) Neuronal circuits in the olfactory system. From odor information to motivational behaviors. International Workshop in Center for Advanced Studies at Ludwig-Maximilians Universität München, Munich (Germany), 2013/02/21.
7. Mori K. Parallel mitral and tufted cell streams of odor information processing. Japan-Israel JST Mini-Meeting, Tokyo, Japan, 2013/02/10.
8. Mori K. Olfactory information processing streams from olfactory bulb to olfactory cortex and beyond. International Symposium on Sensory Systems & Neural Circuits, Tokyo, Japan, 2013/02/12.
9. Mori K. Distinct functional roles of tufted cell and mitral cell inputs in odor information processing in the olfactory cortex. ECRO (European Chemoreception Research Organization) 2013, Leuven, Belgium, 2013/08/26-29.
10. Mori K. Rhythms in olfaction, respiration, and motivation. MPI-U.Tokyo Collaborations in Neuroscience Symposium, Florida, USA, 2014/01/29.
11. Mori K. Breath rhythm and Olfaction. CFC Seminar Series, Korea Institute of Science and Technology, Seoul, Korea, 2014/12/03.

■招待講演(国内)

1. 森憲作. 脳の嗅覚神経研究の最近の進歩. 日本味と匂学会 (日本味と匂学会賞受賞講演), 金沢, 2011年10月6日.

2. 森憲作. 匂い・香りの記憶と嗅皮質. 千里ライフサイエンスセミナー, 大阪, 2011年11月4日.
3. 森憲作. 食後睡眠中の嗅覚神経系再編. 第2回睡眠研究会, 名古屋, 2012年7月6日.
4. 森憲作. 匂い情報とモチベーション行動反応. 嗅覚情報処理の神経基盤ワークショップ-匂い分子から嗅覚神経回路, 行動・情動まで-, 東京大学, 2012年9月15日.
5. 森憲作. 食べ物の香り受容と情動行動への変換の脳神経メカニズム. 第27回日本香料研究会(シンポジウム), 神奈川, 2012年10月26日.
6. 森憲作. 嗅覚神経回路の再編と食後睡眠. 第69回シグナル伝達医学GCOE学術講演会, 神戸, 2012年11月22日.
7. 森憲作. 嗅覚神経回路の再構成における嗅球皮質間相互作用. 第35回日本神経科学大会(シンポジウム), 名古屋, 2012年9月18日.
8. 山口正洋. Experience-dependent reorganization of the olfactory circuitry during sleep state. 第37回日本睡眠学会(シンポジウム), 2012年6月29日.
9. Mori K. Information processing rhythms in neuronal circuits of the olfactory system. RIKEN BSI Seminar Series, 和光, 埼玉, 2013年12月6日.
10. 森憲作. 香りを感じる神経回路メカニズム. 第42回センサ&アクチュエータ技術シンポジウム, 東京, 2014年5月21日.
11. 森憲作. 嗅覚情報処理機構と呼吸パターン. 鹿児島大学大学院セミナー, 鹿児島, 2014年6月12日.
12. 森憲作. 香りを楽しむ脳のしくみ. 第37回日本神経科学大会教育講演, 横浜, 2014年9月13日.
13. 森憲作. 香りを楽しむ脳のメカニズム. 第24回日本清涼飲料研究会特別講演, 東京, 2014年10月24日.

② 口頭発表 (国内会議8件、国際会議2件)

■口頭発表(国際)

1. Narikiyo K, Manabe H, Mori K. Synchronized inputs from the piriform cortex activate olfactory tubercle neurons during slow-wave sleep. The 10th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception, Fukuoka (Japan), 2012/11/3-4.
2. Manabe H, Mori K. The respiration rhythm-paced fast and slow-gamma oscillation in the olfactory bulb. The 11th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception, 福岡, 2013年10月31日~11月2日.

■口頭発表(国内)

1. 菊田周, 柏谷英樹, 角田晃一, 山唄達也, 森憲作. 脳の内部状態に依存しないラット嗅皮質ニューロン. 日本耳鼻咽喉科学会総会, 仙台, 2010年5月20日.
2. 菊田周, 柏谷英樹, 角田晃一, 山唄達也, 森憲作. ラット旧皮質ニューロンの応答特性にもとづいた細胞形態の解析. 日本鼻科学会, 札幌, 2010年8月26日.
3. 坪井昭夫, 高橋弘雄, 森憲作, Stern P, 吉原誠一. 感覚入力依存的な嗅球介在ニューロンの樹状突起の発達機構. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
4. 坪井昭夫, 高橋弘雄, 山田清文, 森憲作, Stern P, 吉原誠一. 感覚入力依存的な嗅球ニューロン樹状突起の発達機構. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 2012年9月18日.
5. 森憲作. 食べ物や危険物の匂い情報を処理する脳神経回路の仕組み. CREST「脳神経回路の形成と機能」研究領域 第1回公開シンポジウム, 東京, 2013年3月2日.
6. 駒野-井上 清香, 眞部寛之, 太田瑞穂, 楠本-吉田 郁恵, 横山健, 森憲作, 山口正洋. 食後睡眠時に増加する嗅球顆粒細胞の除去における嗅皮質からのトップダウン入力への役

割. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013 年 6 月 21 日.

7. Naritsuka H, Mori K, Yamaguchi M. Activity-dependent integration of adult-born granule cells into neuronal circuits of the mouse olfactory bulb. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014 年 9 月 11 日~13 日.
8. Murata K, Kanno M, Ieki N, Mori K, Yamaguchi M. Motivational state-dependent activation of distinct subregions of the mouse olfactory tubercle. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014 年 9 月 11 日~13 日.

③ ポスター発表 (国内会議 27 件、国際会議 14 件)

■ポスター発表(国際)

1. Matsumoto H, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Tashiro T, Mori K, Sakano H, Mori K. Urine odor signals in the dorsal zone class II domain of the mouse main olfactory bulb. Society for Neuroscience 2009, Chicago, USA, 2009/10/17.
2. Igarashi K, Yamaguchi Y, An M, Ieki N, Nagayama S, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Tanifuji M, Sakano H, Chen WR, Mori K. Segregation of olfactory information into mitral- and tufted-cell streams in olfactory cortex. Society for Neuroscience 2009, Chicago, USA, 2009/10/17.
3. Murata K, Nakanishi S, Kobayashi K, Mochizuki H, Mori K, Yamaguchi M. Olfactory bulb locally regulates incorporation of adult-born granule cell subsets. Society for Neuroscience 2010, San Diego, USA, 2010/11/13.
4. Manabe H, Kusumoto-Yoshida I, Ota M, Mori K. Olfactory cortex generates sharp waves that drive synchronized input to granule cells in the olfactory bulb during slow wave sleep. Society for Neuroscience, 2010, San Diego, USA, 2010/11/16.
5. Komano S, Manabe H, Ota M, Kusumoto-Yoshida I, Yokoyama T, Mori K, Yamaguchi M. Synchronized top-down inputs from the olfactory cortex participate in the elimination of adult-born granule cells in the olfactory bulb. Neurogenesis 2011, RIKEN CDB, Kobe, 2011/06/02.
6. Komano S, Manabe H, Ota M, Kusumoto-Yoshida I, Yokoyama T, Mori K, Yamaguchi M. Synchronized top-down inputs from the olfactory cortex during post-prandial sleep participate in the enhanced cell death of adult-born granule cells in the olfactory bulb. Society for Neuroscience 2011, Washington DC, USA, 2011/11/13.
7. Kashiwadani H, Mori K. Olfactory cortex sharp waves are associated with synchronized synaptic inputs to pyramidal cells in the rat olfactory cortex during slow-wave sleep-like state. Society for Neuroscience 2011, Washington DC, USA, 2011/11/13.
8. Murata K, Kanno M, Ieki N, Mori K, Yamaguchi M. Distinct subregions of olfactory tubercle respond to odors associated with different motivation. International Symposium on Sensory Systems & Neural Circuits, Tokyo, 2013/02/11.
9. Narikiyo K, Manabe H, Mori K. The olfactory tubercle receives highly synchronized inputs from the piriform cortex during slow-wave sleep. International Symposium on Sensory Systems & Neural Circuits, Tokyo, 2013/02/11.
10. Naritsuka H, Mori K, Yamaguchi M. Synapse formation of adult-born granule cells at distinct subcellular domains of projection neurons in the mouse olfactory bulb. International Symposium on Sensory Systems & Neural Circuits, Tokyo 2013/02/11.
11. Narikiyo K, Manabe H, Mori K. Olfactory cortex sharp wave drives synchronized discharges of olfactory tubercle neurons during slow-wave sleep. The 42nd annual meeting of Society for Neuroscience 2012, New Orleans (USA), 2012/10/13-17.
12. Komano-Inoue S, Manabe H, Ota M, Kusumoto-Yoshida I, Yokoyama T, Mori K,

Yamaguchi, M. Participation of synchronized top-down inputs from the anterior piriform cortex to the olfactory bulb in the enhanced elimination of granule cells during postprandial period. Society for Neuroscience 2013, San Diego, USA, 2013/11/11.

13. Naritsuka H, Mori K, Yamaguchi M. Effects of optogenetic activation of projection neurons on adult-born interneurons in the mouse olfactory bulb. 国際シンポジウム Optogenetics2013, 東京, 2013/9/26.
14. Naritsuka H, Mori K, Yamaguchi M. Adult-born granule cells form synapses at distinct subcellular domains of projection neurons in the mouse olfactory bulb. Neurogenesis 2013, 宮城, 2013/10/17.

■ポスター発表(国内)

1. Manabe H, Kusumoto-Yoshida I, Ota, M, Mori K. Neuronal circuits responsible for the generation of olfactory cortex and olfactory bulb sharp waves during slow-wave sleep. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日.
2. An M, Igarashi K, Ieki N, Mori K. Axonal projection of mitral and tufted cells in the ventral zone of the olfactory bulb. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月3日.
3. Mochimaru D, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Sakano H, Mori K, Yamaguchi M. Regulation of survival and death of adult-born neurons in the local area of the olfactory bulb. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日.
4. Kusumoto-Yoshida I, Manabe H, Ota M, Mori K. 嗅皮質は、徐波睡眠時に鋭波を発生する. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日.
5. Kashiwadani H, Kikuta S, Mori K. Alternation of sharp wave generation after mono-nasal closure in rat. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日.
6. 村田航志, 中西重忠, 小林和人, 望月秀樹, 森憲作, 山口正洋. 成体マウス嗅球における不足した新生顆粒細胞サブタイプの優先的組み込み. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日.
7. Kikuta S, Kashiwadani H, Mori K. Anterior olfactory nucleus pars externa neurons detect the difference in the concentration of odorants between ipsi-nostril and contra-nostril inputs. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月4日.
8. 駒野清香, 眞部寛之, 太田瑞穂, 楠本-吉田郁恵, 横山健, 森憲作, 山口正洋. 成体マウス嗅球における不足した新生顆粒細胞サブタイプの優先的組み込み. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
9. 三津井五智子, 五十嵐啓, 森憲作, 吉原吉浩. Tbx21 遺伝子エンハンサーを用いたマウス二次嗅覚経路の可視化と神経活動イメージング. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月15日.
10. 柏谷英樹, 森憲作. 嗅皮質鋭波と同期した嗅皮質ニューロンの活動とその発生メカニズム. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月15日.
11. 成塚裕美, 森憲作, 山口正洋. 嗅球投射ニューロンの異なる細胞領域に対する新生顆粒細胞のシナプス. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
12. 坂本雅之, 今吉格, 山口正洋, 森憲作, 影山龍一郎. 成体脳におけるニューロン新生は性特異的行動に必須である. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月15日.
13. 吉原誠一, 高橋弘雄, 西村信城, 木下雅仁, 森憲作, Peter L. Stern, 坪井昭夫. 感覚依存的な嗅球介在ニューロンの樹状突起の発達機構. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月15日.
14. 家城直, 五十嵐啓, 森憲作. マウス嗅球の僧帽細胞と房飾細胞では匂応答閾値と応答の時間的特性が異なる. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
15. 駒野清香, 眞部寛之, 太田瑞穂, 楠本-吉田郁恵, 横山健, 森憲作, 山口正洋. 嗅球顆粒細胞の細胞死を嗅皮質からの同期したトップダウン入力制御する. 第35回日本神経科学

- 大会, 名古屋, 2012 年 9 月 20 日.
16. 鬼沢菜穂美, 眞部寛之, 森憲作. 徐波睡眠時における嗅皮質および島皮質間の相互作用. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 20 日.
 17. 成塚裕美, 森憲作, 山口正洋. マウス主嗅球において投射ニューロンの異なる細胞領域に形成される新生顆粒細胞からのシナプス. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 21 日.
 18. Naritsuka H, Mori K, Yamaguchi M. Synapse formation of adult-born granule cells at distinct subcellular domains of projection neurons in the mouse main olfactory bulb. 嗅覚情報処理の神経基盤ワークショップ—匂い分子から嗅覚神経回路、行動・情動まで—, 東京, 2012 年 9 月 15 日.
 19. Narikiyo K, Manabe H, Mori K. Olfactory tubercle receives olfactory cortex sharp wave during slow-wave sleep. 嗅覚情報処理の神経基盤ワークショップ—匂い分子から嗅覚神経回路、行動・情動まで—, 東京, 2012 年 9 月 15 日.
 20. 村田航志, 菅野未知子, 森憲作, 山口正洋. 異なるモチベーションとの関連付けによる匂いに対する嗅結節の応答領域の変化. 嗅覚情報処理の神経基盤ワークショップ—匂い分子から嗅覚神経回路、行動・情動まで—, 東京, 2012 年 9 月 15 日.
 21. 成塚裕美, 森憲作, 山口正洋. 嗅球において投射ニューロンの異なる細胞領域に形成される新生顆粒細胞からのシナプス. 嗅覚情報処理の神経基盤ワークショップ—匂い分子から嗅覚神経回路、行動・情動まで—, 東京, 2012 年 9 月 15 日.
 22. 駒野清香, 眞部寛之, 太田瑞穂, 楠本-吉田郁恵, 横山健, 森憲作, 山口正洋. 食後睡眠時に促進する嗅球顆粒細胞の除去に対する嗅皮質からのトップダウン入力への役割. 第 13 回脳と心のワークショップ, 北海道, 2013 年 1 月 9 日.
 23. 村田航志, 菅野未知子, 家城直, 森憲作, 山口正洋. 異なるモチベーションとの関連付けによる同一の匂いに対する嗅結節の応答領域の変化. 第 13 回脳と心のワークショップ, 北海道, 2013 年 1 月 9 日.
 24. Narikiyo K, Manabe H, Mori K. The deep layer of olfactory tubercle receives highly synchronized inputs from anterior piriform cortex during slow-wave sleep. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013 年 6 月 20-23 日.
 25. Onisawa N, Manabe H, Mori K. Coordinated activity of anterior piriform cortex and orbitofrontal cortex during slow-wave sleep. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013 年 6 月 20-23 日.
 26. 成塚裕美, 森憲作, 山口正洋. Synapse formation of adult-born granule cells at distinct subcellular domains of projection neurons in the mouse olfactory bulb. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013 年 6 月 21 日.
 27. Manabe H, Mori K. Behavioral state-dependent change in respiration pattern and information processing modes of the olfactory systems in freely behaving rats. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013 年 6 月 20-23 日.

(4) 受賞・報道等

① 受賞

日本味と匂学会賞、受賞者：森憲作（2011/10/16）

② マスコミ（新聞・TV等）報道

日本経済新聞、匂を感じる神経回路—食後の睡眠中に更新（2011/10/4）

(5) 成果展開事例

① 実用化に向けての展開

本研究によって得られた「摂食モチベーション」の神経回路の研究結果を参考にして、どのような香りと味の組み合わせが「摂食モチベーション」を高めるかを調べる共同研究を香料会社研究所と行っている。香りや味に対する唾液腺活動反応を「摂食モチベーション」の指標とし、耳下腺活動に伴う血流変化を近赤外光 spectroscopy で記録した。この手法により、幾種類かの食べ物における香りと味のマッチングの基本を客観的に測定できるようになった。

② 社会還元的な展開活動

本研究で得られた成果（食べ物や飲み物における香りの役割）について、日本清涼飲料研究会、長谷川香料研究所講演会、日本香辛料研究会等で講演し、フレーバーリスト、パヒューマー、ブレンダーの方々と意見交換をしている。

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

| 年月日 | 名称 | 場所 | 参加人数 | 概要 |
|-------------------|--|----------------------|-------|--|
| 2012年 9月15日 | 嗅覚情報処理の神経基盤ワークショップ | 東大、医学系研究科 | 60人 | 嗅覚研究の最先端に関するワークショップ |
| 2013年 2月11-12日 | International Symposium on “Sensory Systems and Neural Circuits” | 東京大学伊藤ホール | 150人 | ノーベル賞受賞者の Linda Buck 等の招待講演など 25題を含んだ神経回路の国際シンポジウム |
| 2012年 11月3日 | 第116回東京大学公開講座「ネットワーク」での講義 「香りで食べ物を評価するニューロン・ネットワーク」 | 東京大学安田講堂 | 1000人 | 一般公開の公開講座 |
| 2015年2月 28日 | シンポジウム 「嗅覚神経回路と行動発現のメカニズム」 | 東京大学医学系研究科 鉄門記念講堂 | 200人 | 嗅覚神経回路のシンポジウム |

§6 最後に

本研究の当初の目的は達成できたと思っています。さらに、本研究は、その終盤になって予想外の大きな展開がおり、今後の嗅覚神経回路の研究だけではなく、大脳皮質の神経回路の operation mode の理解へとつながる研究へと発展しそうです。長年にわたり、支援していただき、本当にありがとうございました。

