

論文の内容の要旨

論文題目 **Mitral cells and tufted cells differ in the manner of decoding the odor map in the rat olfactory bulb**

和訳 ラット嗅球「匂い地図」における僧帽細胞と房飾細胞の匂い応答特性の違い

指導教官 森 憲作 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年入学

医学博士課程

機能生物学専攻

氏名 永山 晋

匂い情報処理は匂い分子が嗅細胞上の匂い分子受容体と結合する事から始まる。一つの嗅細胞は一種類の匂い分子受容体を発現しており、同じタイプの匂い分子受容体を発現している嗅細胞はその軸索を嗅球上の二つもしくは数個の糸球へ収束させている。そのため嗅球上では糸球を単位とする匂い分子受容体地図が形成されている。嗅球では二種類の Projection neurons (Mitral cell と Tufted cell) が存在し、それぞれ一つの糸球へ主樹状突起を伸ばしている。Mitral cell と Tufted cell は細胞体の位置、樹状突起の形態、および嗅皮質への軸索投射パターンが異なっている (図 1)。形態的な違いから、私はこの二種類の Projection neurons が匂い情報の異なる側面をコードし、嗅覚系における異なる情報処理経路を形成しているのではないかと考え、これらの細胞の匂い応答特性の違いを調べた。

嗅球背側部のアルデヒド・脂肪酸応答クラスターの Mitral cell と Tufted cell より細胞外単一ユニット記録を行い、匂い応答を比較した。Lateral olfactory

tract 刺激により誘発される電場電位の波形を指標として、記録位置と MCL との距離を測定した。本実験では MCL での記録を MCL unit (Mitral cell 由来のシグナルと考えられる), EPL での記録を EPL unit (大多数が Middle tufted cell 由来のシグナルと考えられる) として区分した。

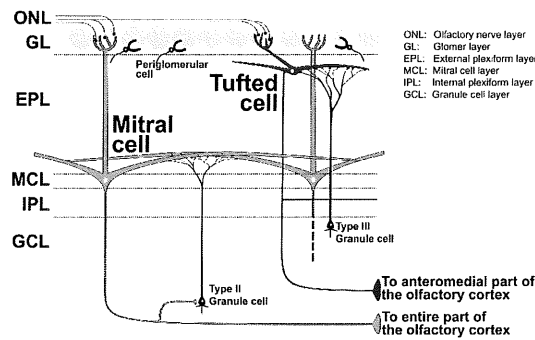


図 1) Mitral cell と Tufted cell の形態

Mitral cell (青) は比較的大きな細胞体を Mitral cell layer (MCL) に持ち、非常に長い副樹状突起を External plexiform layer (EPL) の深い部分に伸ばしている。Mitral cell は軸索を嗅皮質全体に投射している。Tufted cell (赤) は比較的小さな細胞体を EPL および Glomerular layer (GL) の深い部分に持ち、比較的短い副樹状突起を EPL の上層部に伸ばしている。Tufted cell は軸索を嗅皮質の吻側部に選択的に投射している。

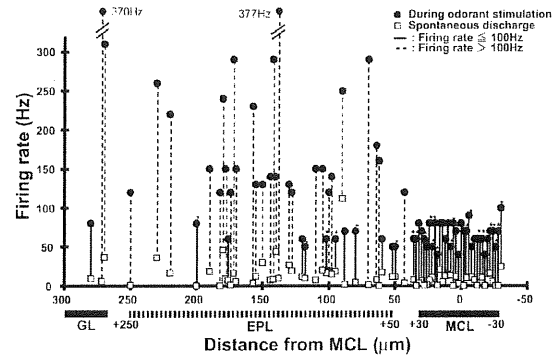


図 2) 記録 unit の位置と発火頻度

縦軸は発火頻度を示し、横軸は MCL からの距離を示している。●は匂い応答時の最高発火頻度を示しており、□は自発発火の平均発火頻度を示している。MCL units は匂い刺激に対して低頻度で発火する($\leq 100\text{Hz}$)。EPL units は匂い刺激に対して高頻度で発火する($> 100\text{Hz}$)。

*は、短い潜時(約 2msec)の Antidromic spike が観察された細胞を示しており、Mitral cell の細胞体もしくは樹状突起からの記録と考えられる。

MCL unit と EPL unit を比較した結果、匂い応答の発火頻度に違いがあることが分かった(図 2)。MCL unit は最適匂い刺激により低頻度(100Hz 以下)のスパイク応答を示すが、多くの EPL unit は最適匂い刺激により高頻度(100Hz 以上)のスパイク応答を示した。この結果は、Mitral cell と Tufted cell が異なる発火頻度帯を用いてシグナル伝達を行っていることを示している。

次に、異なる長さの炭素鎖を持つ同族アルデヒド類(もしくは同族脂肪酸類)を匂い刺激として用い、個々の細胞の匂い分子応答様式(Molecular receptive range, MRR)を測定した(図 3)。その結果、MCL unit はシャープな興奮性 MRR を持ち、非常に少数の匂い分子群に興奮性応答を示した。一方 EPL unit は幅の広い興奮性 MRR を持ち、比較的多くの匂い分子群に興奮性応答を示した。また、多くの MCL unit は抑制性 MRR を持ち、興奮性匂い分子と構造が類似し

た匂い分子群に対し強い抑制性応答を示した (77%, n=26)。一方、ほとんどの EPL unit は抑制性 MRR を持たないか、もしくは小さな抑制性 MRR を示した (21%, n=24)。これらの結果は、Mitral cell は近隣の糸球への入力から強い側方抑制を受けているが、Tufted cell はこの側方抑制がほとんど見られない事を示唆している。

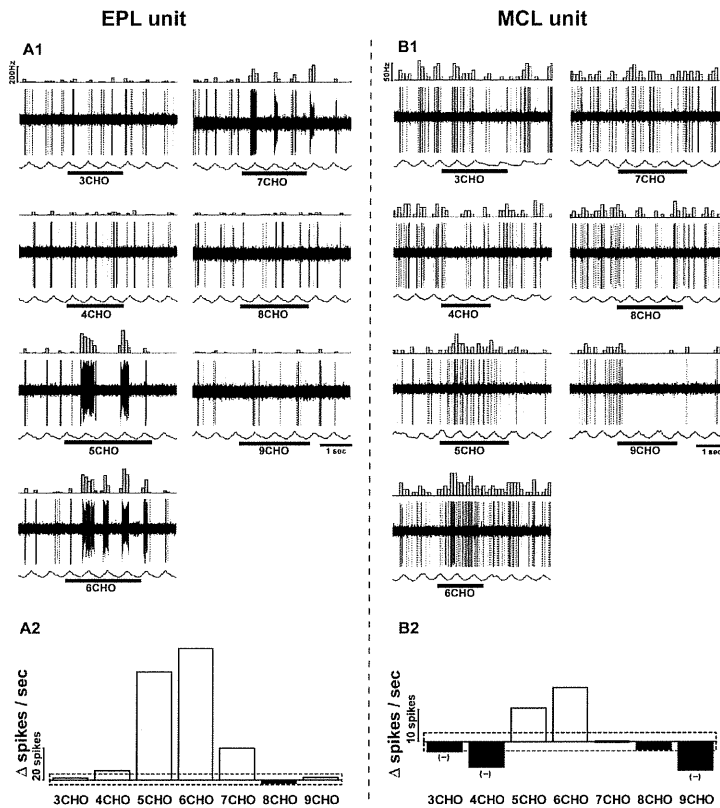


図3) EPL unit と MCL unit の MRR の例

A1,B1 では炭素鎖が 3-9 のアルデヒド刺激 (3-9CHO) による EPL unit, MCL unit の応答が示されており、それらの結果をグラフにまとめたのが A2,B2 である。A1,B1 はそれぞれの匂いごとに、上からスパイクヒストグラム、スパイク応答、呼吸リズムの順に並べられており、呼吸リズムの上向き応答は吸気に対応している。A2,B2 の横軸は刺激に用いた匂い物質を示しており、縦軸は匂い刺激によるスパイク数の変化分が示されている。黒棒が抑制性応答を、白棒が興奮性応答を示している。

次に、アルデヒド・脂肪酸応答クラスターの隣接クラスターへの匂い刺激入力が、アルデヒド・脂肪酸応答クラスター内の Mitral cell と Tufted cell へ及ぼす影響を調べた。内在性信号の光学的測定法によりアルデヒド・脂肪酸応答クラスターのまわりの糸球はアルコール類、ケトン類、フェノール類、環状ケトン類によって活性化されることが分かり、それぞれの混合臭を刺激として用いた。その結果約半数の MCL unit がこれらの匂い刺激のいずれかに抑制性応答

を示した(56%, n=16)。一方,抑制性応答を示した EPL unit は少数であった(18%, n=11)。

次に,最適匂い分子刺激に対する興奮性応答を記録し,最適匂い分子と他の多くの同族匂い分子との混合刺激に対する応答を比較した(図4)。多くの MCL unit では最適匂い分子刺激に対する応答に比べて,混合刺激による興奮性応答は有意に減少した(86%, n=7)。一方,混合刺激による興奮性応答の減少を示す EPL unit は少数であった(16%, n=6)。この結果から, Mitral cell の出力は担当する糸球の活動と周りの糸球の活動とのコントラストを感知していると予想される。それに対して多くの Tufted cell の出力は周りの糸球の活動とは無関係で,担当する糸球の活動を直接的に反映していると考えられる。

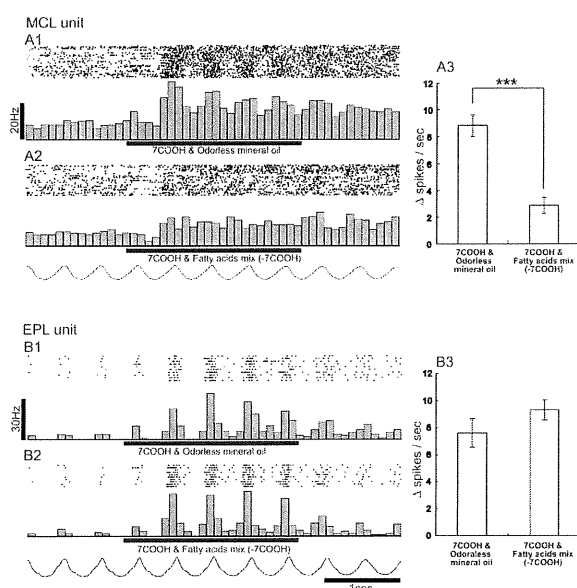


図4) 近くの糸球の活動により MCL unit の発火パターンは変化するが, EPL unit は変化しない。

Aは MCL unit, Bは EPL unit の匂い応答を示している。A1,B1 は炭素鎖が7つの脂肪酸(7COOH)と無臭ミネラルオイルとの同時刺激に対する応答を示し, A2,B2 は 7COOH と他の同族脂肪酸との同時刺激に対する応答を示している。それぞれの細胞の応答を A3,B3 にまとめた。***; $P < 0.0001$

本研究によって, Mitral cell (MCL unit) と Tufted cell (EPL unit) では匂い応答特性に大きな違いが存在することが明らかになった。この事は嗅球上の匂い地図から, この二種類の細胞群が匂い情報の異なる側面を読み, その情報を嗅皮質の異なる領域へ送っていることを示している。本研究の結果から, Mitral cell と Tufted cell は, 嗅覚系における二つの並列的な情報伝達神経経路を形成しているのではないかと予想される。