

発火タイミングに基づく匂い識別

今井 猛 ・ 九州大学大学院医学研究院

はじめに

我々の神経系は、ノイズに満ち、刻一刻と変化する環境の中で、必要な感覚情報を抽出・認識する能力を有している。時には対象物そのものの様々なパラメータが絶えず変化している場合であっても、対象物が同一であるか否かの判断を下すことができる。どのような神経機構によってこうした知覚の恒常性が保証されているのかは未だ良く理解されていない。言うまでもなく、感覚情報は、脳においては一群の神経細胞における神経活動（発火）列へと変換される。従って、この「暗号」を解読することが知覚恒常性の神経機構を理解するための第一歩になると考えられる。

一般に、神経細胞は発火頻度を変化させることで感覚情報をコーディング（符号化）できると考えられており、こうした情報表現様式を発火頻度コーディング（**rate coding**）と呼ぶ。実際、多くの神経科学者は、神経細胞の発火頻度を計測することで神経回路内の情報表現を理解しようとしている。一方で、神経細胞は感覚入力に応じて発火タイミングを変化させる例も多く知られており、発火タイミングによって情報をコーディングしている（**temporal coding**）可能性についても議論されている。しかしながら、とりわけ **temporal coding** については、その意義や情報処理基盤について十分に理解されていない。例えば聴覚情報であれば時間表現の重要性は理解しやすいが、視覚情報や嗅覚情報が発火タイミングによって表現されている、と言われても、多くの読者はピンとこないであろう。

マウス嗅覚系では、約 1,000 種類の嗅覚受容体が匂い分子を検出している¹⁾。同種の嗅覚受容体を発現する嗅神経細胞の軸索は嗅球の特定の糸球体へと収斂することから、匂い情報は約 1,000 対の糸球体のどれがどのように活性化するかという、いわゆる「匂いマップ」によって表現されると考えられてきた²⁾。すなわち、1,000 個の糸球体による **rate coding** である。しかしながら、嗅球の 2 次ニューロンである僧帽細胞の神経活動をよく調べてみると、状況はそれほど単純ではない。僧帽細胞は匂いが無い状況下でも自発活動が見られる。これに加えて、匂い刺激があると特有の時間的パターンで活動する^{3,4)}。特に、ほ乳類では匂い応答は吸気（匂いを嗅ぐための吸気を特にスニффイングと呼ぶ）に伴って生じることから、僧帽細胞の活動はスニッフサイクルにおける特定のタイミング（位相）で見られるということになる。神経活動の時間的パターンは糸球体によって異なっており、また同じ糸球体であっても匂いが異なると異なるタイミングで活動する。こうしたことから、僧帽細胞においては、匂いの情報は発火タイミングによっても符号化されているのではないかという仮説が提唱されていた^{5,6)}。

近年、光遺伝学ツールが開発されたことで、この可能性を直接検証することが可能となった。Rinbergらは、嗅覚受容体 M72 を発現する嗅神経細胞で特異的にチャンネルロドプシンを発現する遺伝子改変マウスを用い、M72 系球体をスニッフサイクルの異なるタイミングで刺激するという実験を行った。マウスが M72 系球体の発火タイミングを識別できるかどうか実験したところ、実際にこのマウスは 50 ms 程度の発火タイミングの違い（発火位相）をスニッフサイクルに基づいて識別できることが明らかになった⁷⁾。

こうしたことから、嗅球僧帽細胞においては、発火タイミングが匂い情報の知覚と識別に何らかの役割を果たしていると考えられている。一方で、匂い情報を嗅球で発火タイミングとして表現することにどんな意義があるのか、発火タイミングには匂いのどんな情報が表現されているのか、また発火タイミングがどのように制御されているのかについては全く分かっていない。そこで、本研究では、嗅球僧帽細胞における発火タイミングの制御機構と意義について検討を行った。

1. 嗅神経細胞の機械刺激受容によって生み出される嗅球のオシレーション

本研究では、スニッフサイクルに基づく神経発火タイミングの制御機構と意義を理解するため、嗅神経細胞の「機械刺激受容」に着目した。嗅神経細胞は、文字通り匂いを受容する神経細胞であり、G タンパク質共役型の匂い受容体を通して匂い分子を検出している。しかしながら、近年、嗅神経細胞は、匂い刺激のみならず機械刺激にも応答することが報告された。たとえば、Ma らは、嗅神経細胞の活動をパッチクランプで記録しながら匂い分子を含まないリンガー液を振りかけると、かなり多くの嗅神経細胞が応答することを見いだしている⁸⁾。同様に、嗅上皮の細胞外電位を測定しながら刺激を行うと、匂いを含む空気に対してのみならず、匂いを含まない空気に対しても応答が見られる⁹⁾。こうしたことから、嗅神経細胞には機械刺激受容の仕組みが備わっており、これによって吸気を検出しているのではないかと、という考えが提唱されている。

我々はこの機械刺激応答をより生理的な条件下で確認しようと考えた。嗅神経細胞特異的に GCaMP3 を発現するトランスジェニックマウスを作成し、嗅神経細胞の 2 光子カルシウムイメージングを行った。

細胞体および軸索末端において、嗅神経細胞における応答を調べたところ、匂い分子の刺激に対しては多くの場合、一部の嗅神経細胞しか応答しなかったのに対し、吸気に伴う機械刺激に対しては約 50%の嗅神経細胞

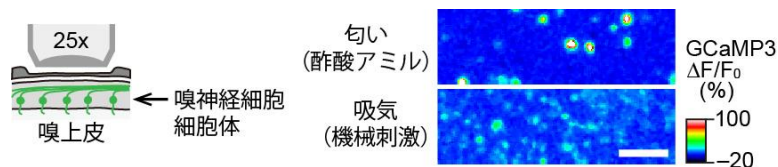


図 1 嗅神経細胞の機械刺激応答（文献¹⁰⁾より改変）

2 光子励起顕微鏡を用いて、嗅上皮にある嗅神経細胞の細胞体における匂い応答と機械刺激応答を観察した。嗅神経細胞特異的に GCaMP3 を発現するトランスジェニックを使用。GCaMP3 の蛍光輝度変化 ($\Delta F/F_0$) を示す。スケールバーは 100 μm 。

で応答が見られた¹⁰⁾ (図 1)。次に、僧帽細胞特異的に GCaMP3 を発現するトランスジェニックマウスを用いて同様の実験を行ったところ、やはり多くの糸球体で機械刺激応答が確認された。

次に、僧帽細胞に着目して自然呼吸下で高速のカルシウムイメージングを行った。その結果、スニッフサイクルに同期した約 3Hz (麻醉下) の神経活動オシレーションが観察されることが判明した。一方、鼻腔閉塞によって吸気による機械刺激を止めると周期的なオシレーションの成分は観察されなくなった (図 2)。このことから、嗅神経細胞の機械刺激受容は嗅球においてスニッフサイクルに共役した神経活動オシレーションを生み出す役割があると考えられる。

更に、このオシレーションが異なる糸球体間で同期しているかどうかを検討した。その結果、同じ糸球体内では複数の僧帽細胞が同期して活動していたものの、異なる糸球体を比較するとそれぞれ異なる位相でオシレーションしていることが判明した (図 3)。従来、嗅球のオシレーションは電気生理学的に解析されてきたが、1 点での記録となるため、位相の多様性についてはよく分かっていなかった。今回、カルシウムイメージングを用いることで、オシレーションの位相が糸球体ごとに多様であることが初めて明らかとなった。

2. オシレーションの位相に基づく匂い刺激と機械刺激の識別

しかし、嗅神経細胞の多くが機械刺激に反応するとなると、嗅覚系は匂い刺激と機械刺激とをどのように識別しているのでしょうか？動物が匂いを嗅ぐにはスニッフイングによって外界の空気を取り込むことが必須であり、従って匂いを嗅ぐときには同時に機械刺激応答が生じることは避けられない。機械刺激応答は匂い分子の検出を妨げることはない

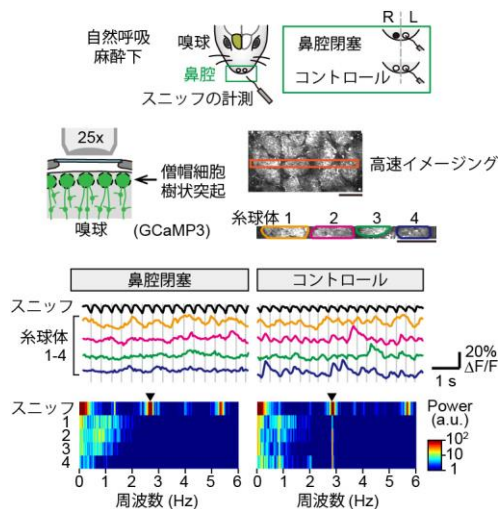


図 2 スニッフイングに伴う機械刺激応答によって嗅球に神経活動オシレーションが生じる (文献¹⁰より改変)

僧帽細胞に特異的に GCaMP3 を発現するトランスジェニックを使用し、嗅球糸球体層 (僧帽細胞樹状突起に相当) における活動を高速イメージングした。コントロール (吸気による機械刺激あり) では呼吸と共役した 3 Hz のオシレーションが観察されたが、鼻腔閉塞をするとこれは消失した。スケールバーは 100 μm 。

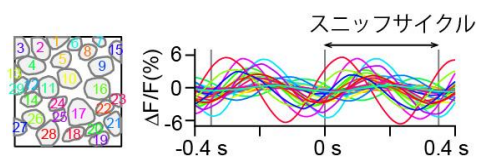


図 3 複数の糸球体におけるオシレーションタイミングの比較 (文献¹⁰より改変)

僧帽細胞特異的 GCaMP3 トランスジェニックを使用。個々の糸球体毎に、オシレーションの位相が異なっている。

ってしまわないのだろうか？実際、覚醒動物においてスニッフサイクルの測定を行うと、ダイナミックに変化する様子が観察される。これに伴い、嗅球僧帽細胞の神経活動もダイナミックに変化する。発火頻度に基づく **rate coding** の立場に立てば、こんな中で微弱な匂いシグナルを捉えることは非常に困難なように思われる。いったい、どのような仕組みでこのようなノイズの中から匂いシグナルを捉えているのであろうか？

嗅球僧帽細胞において匂いシグナルと機械刺激シグナルがどのように識別されているのかを理解するため、我々は、同じ糸球体に着目し、これらの刺激が発火頻度と発火タイミングをそれぞれどのように変化させるのか検討した。

発火頻度の評価については、GCaMP の蛍光輝度 F に基づき、 $\Delta F/F$ の解析を行った。一方、発火タイミングについては、GCaMP の蛍光輝度の半値上昇のタイミング (**half rise timing**) を解析した。まず、吸気速度を変化させる (200 mL/min→400 mL/min) ことにより生じる機械刺激でも、匂い刺激でも、予想通り多くの糸球体において $\Delta F/F$ の上昇が認められた。ところが、オシレーションの位相 (**half rise timing**) に着目した解析を行ったところ、吸気速度の変化では振動位相が変化しなかったのに対し、匂い刺激に対しては多くの糸球体で位相シフトが認められた (図 4)。糸球体や匂いの種類によって、位相前進と後退のどちらも観察された。言い換えると、

rate coding では機械刺激と匂い刺激の識別が困難であるが、振動位相の情報を用いると容易に匂い刺激を機械刺激と区別できる、ということになる。このことから、発火頻度ではなく、発火タイミング、とりわけオシレーションの位相が匂い情報をコードしている可能性が示唆された (**phase coding**)。

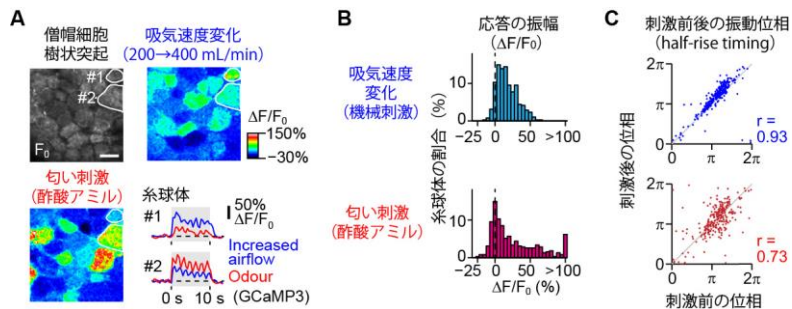


図 4 機械刺激応答と匂い刺激応答における **rate code** と **phase code** の比較 (文献¹⁰より改変)

僧帽細胞特異的 GCaMP3 トランスジェニックマウスを用いて機械刺激応答と匂い刺激応答を計測した (A)。どちらの刺激も、多くの糸球体において **rate code** ($\Delta F/F_0$) を変化させる (B)。振動位相は、吸気速度を変化させた場合 (機械刺激) には変化しないが、匂い刺激では変化する。

3. Phase coding の安定性と濃度非依存的匂い情報表現

Phase coding が匂い情報を表現している可能性についてさらに検討するため、異なる観点から **rate coding** と **phase coding** の比較を行った。動物が匂いの源を探し当てる際には、多くの場合、繰り返しのスニッフングを必要とする。しかも、その間には匂いの濃度も

ダイナミックに変化することが容易に想像できる。そんな中でも、例えばリングを探し当てたければ、リングの匂いは各スニッフごとに安定的に脳内表現されていなければならない。もし、リングの匂いが途中で別の匂いが変わってしまったら、リングにたどり着くことはできないだろう。動物はどのようにして匂いの種類の同一性を認識しているのだろうか？

こうした問いに答えるため、我々は嗅球僧帽細胞における **rate coding** と **phase coding** の安定性について解析を行った。まず、動物が繰り返しスニッフする条件下で、**rate code** と **phase code** がどのように変化するかを解析した。具体的には、20 回続けてスニッフする間に、**rate code** ($\Delta F/F_0$) と

phase code (**half rise timing**) がどのように変化するかを解析した。その結果、**rate code** については、繰り返しスニッフリングする過程でダイナミックに変化する糸球体が多く存在し、その結果、**population** としてのパターンも大きく変化した。一方で、**phase code** については、繰り返しスニッフリングしても大きく変化することはなく、安定的に保持された (図 5)。

次に、匂い濃度を変化させた時に **rate code** および **phase code** がどのように変化するかを検討した。匂いの濃度を徐々に上げていくと、多くの糸球体では **rate code** は単調増加していったが、必ずしも全ての糸球体でそのような結果にはならなかった。糸球体によっては、むしろ低濃度でより大きな応答が観察された。この結果、高濃度での **rate code** のパターン

は低濃度での **rate code** パターンの相似形とはならず、しばしば大きく異なったパターンとなっていた。一方、**phase code** については、濃度によらずほぼ一定であった (図 6)。こ

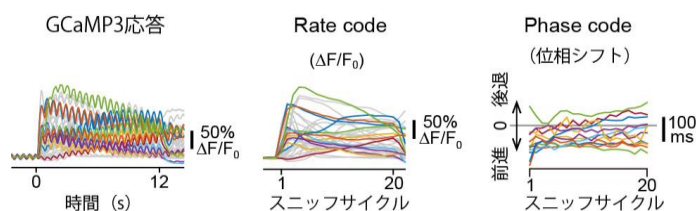


図 5 繰り返しのスニッフングにおける **rate code** と **phase code** の安定性 (文献¹⁰より改変)

僧帽細胞特異的 GCaMP3 トランスジェニックマウスを用い、オクチルアミンに対する応答を 12 秒間、20 サイクルにわたって計測した。12 個の糸球体のデータを示す。1 サイクル目を基準としてスピアマンの順位相関係数を計測したところ、**phase code** の方が高いまま維持された (data not shown)。

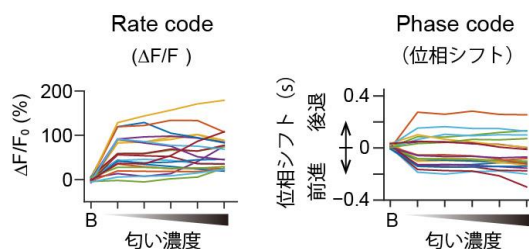


図 6 **rate code** と **phase code** の匂い濃度依存性 (文献¹⁰より改変)

僧帽細胞特異的 GCaMP3 トランスジェニックマウスを用い、アセトフェノンの匂い濃度を 8100 倍希釈から 100 倍希釈まで振って、**rate code** ($\Delta F/F_0$) と **phase code** (位相シフト) を計測した。から B はブランク。21 個の糸球体のデータを示す。

これらの結果から、**phase coding** が匂いの濃度によらず、匂いの「種類」を符号化している可能性が示唆された。

更に、**phase code** を使うと実際に濃度によらずに匂いの種類を正確に言い当てられるのかについて、デコーディング解析を行うことで検討した。デコーディングとは、神経活動の計測データに基づいて、実際に提示された感覚刺激を予測する手法のことである。糸球体 n 個の **rate code** もしくは **phase code** の計測データは n 次元空間中の 1 点として記述することができる。そこで、匂い A について任意の濃度の匂いの計測データを 1 つピックアップして n 次元空間にプロットし、同様に匂い B についても任意の濃度の匂い計測データをプロットする。さらに、未知の匂い X (A もしくは B) の計測データをランダムにデータからピックアップしてプロットし、 n 次元空間中でのユークリッド距離が A の点に近いのか、B の点に近いかを計算する。単純にユークリッド距離が近い方を X の匂いの種類であると推定する。こうした解析を **rate code** と **phase code** のそれぞれの計測データに対して行い、どちらの方が正答率が高いかを比較する。この解析の結果からも、実際に **phase code** を用いた方が、匂いの濃度によらず、正しく匂いの種類を予測できることが判明した。

これまで、動物が匂いの濃度によらず、匂いの種類を同定できることはよく知られていた (**concentration invariance**) もの、どのような神経機構によってこれが可能なのかについてはよく分かっていなかった。今回の研究結果から、**phase coding** が濃度によらない匂いの **identity** に関する

情報表現を行っている可能性が示唆された。**Phase coding** を使うと、例えば、繰り返し異なる濃度の匂いを嗅ぐ必要がある匂いの探索行動においても、匂いの **identity** を安定的に表現することが可能であろう (図 7)。一方、**rate coding** は匂いの強さ (濃度) を表現している可能性が考えられる。

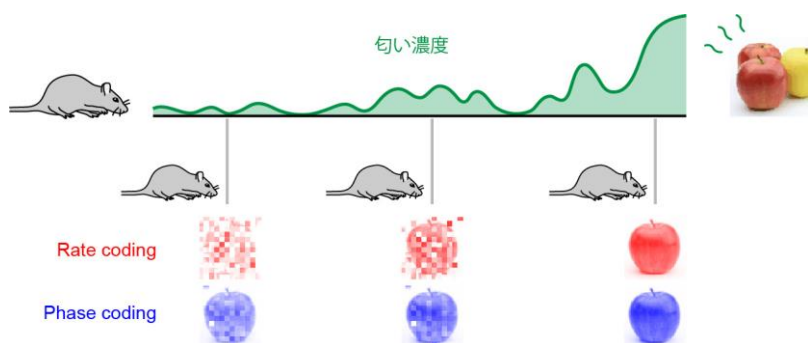


図 7 **phase coding** の安定性と匂いの探索行動

動物が匂いのターゲットを見いだす際には、しばしば匂い繰り返し嗅ぐことが必要となる。**Phase coding** は繰り返しのスニッフィングや匂い濃度変化によらず一定であるため、匂いの探索行動において、匂いの **identity** (種類) を安定的に表現するうえで役に立っているのかもしれない。

4. **Phase coding** における機械刺激応答の役割

ここまで、**phase coding** によって匂い刺激と機械刺激が識別できること、**phase coding** が匂いの **identity**、すなわち「種類」の識別に寄与することを説明してきた。しかし、そもそも嗅神経細胞が機械刺激に応答することに何らかの利点はあるのだろうか？それとも、

機械刺激応答は単なるシステムとしての欠陥に過ぎないのだろうか？

こうした疑問に答えるため、スニッフィングによる機械刺激応答によって生じるオシレーションを消失させたときに匂い刺激応答がどのように変化するかを検討しようと考えた。もし、機械刺激応答の分子機構が詳細に解明されており、匂い刺激応答と切り分けることが可能であれば、ロックアウトマウス等のアプローチによって機械刺激応答を特異的に消失させるのが正攻法であろう。しかしながら、近年の研究結果によれば、嗅神経細胞の機械刺激応答は匂い刺激応答と非常によく似た分子機構で生じており、Gタンパク質、III型アデニル酸シクラーゼ、CNGチャンネルといった、cAMPシグナリング経路を介していることが示されている^{8),9),11)}。さらには、嗅覚受容体そのものが機械刺激応答に直接ないし間接的に関与しているという示唆も得られている。そうすると遺伝学的手法を用いて機械刺激応答と匂い刺激応答を切り分けることは非常に困難である。かといって、単純に機械刺激を消失させるべく吸気を止めてしまうと、そもそも嗅上皮に匂い分子さえも到達しないので匂い応答について調べることができない。そこで、我々は以下のようなアプローチによって、機械刺激応答性のオシレーションを特異的に消失させ、匂い応答への影響について検討した。

機械刺激に依存した「オシレーション」のみを消失させるため、気管切開による人工スニッフィングシステムを用い、嗅上皮に一定の流速の吸気を作り出した。この条件であれば、吸気による匂い分子の取り込みを維持しつつ、機械刺激によるオシレーションを消失させることができる。一方、コントロールとしては、同じ人工スニッフィングシステムを用い、吸気を周期的にON/OFFさせた。これら2つの条件下で匂い刺激をパルス状に与え、カルシウムイメージングにより僧帽細胞における匂い刺激応答を計測した。

この結果、機械刺激オシレーションが消失すると、コントロールに比べて匂い応答が小さくなり、また応答潜時が長くなった。また、6回の繰り返し実験を行ってトライアル毎のばらつきについて解析したところ、機械刺激オシレーションがない条件下では応答のタイミングがより大きくばらつくことが判明した（図8）。こうした傾向は匂い濃度が低いときに特に顕著であった。こうしたことから、機械刺激によるオシレーションがあった方が正確な phase coding が可能になると考えられ

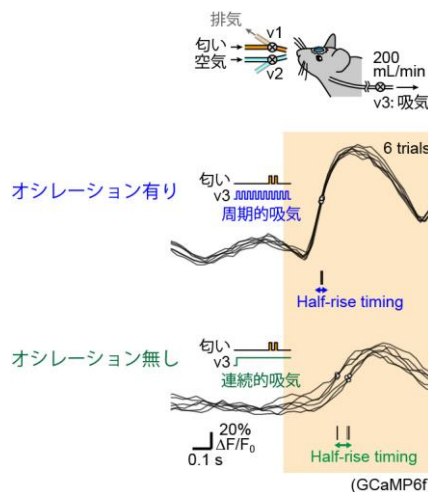


図8 機械刺激オシレーションによって発火タイミングがより正確になる

僧帽細胞特異的 GCaMP6f トランスジェニックマウスを用いて、人工スニッフィングシステム下での匂い応答を6回ずつ計測した。コントロール（オシレーション無し）では周期的な吸気の下で匂い（酢酸アミル、10万倍希釈）応答を計測した。吸気を連続的にしたオシレーション無しの条件下では応答が小さくなり、応答潜時が長くなったほか、応答タイミングがよりばらつくようになった。

る。

更に、連続的な匂い刺激に対する応答が機械刺激オシレーションによってどのように変化するかについても検討を行った。先述したように、繰り返しスニフリングして同じ匂いをかぎ続ける場合、**rate code** は不安定であるが、**phase code** は安定的に保持される（図5）。ここでも機械刺激オシレーションを消失させた効果について検討するため、一定の流速の吸気を作り出し、そこにパルス状のにおい刺激を周期的に与えた。一方、コントロールでは吸気と匂い刺激を共に周期的に与え、機械刺激によるオシレーション存在下での匂い応答を観察した。この結果、機械刺激オシレーションがない条件下では、**phase code** がコントロールほど安定的に保持されなくなることが判明した。

これらの実験から、機械刺激応答は匂い刺激応答をマスクするノイズになっているのではなく、ネットワーク全体の協調的なオシレーションを可能とし、匂い刺激の **phase coding** をより頑強にする、言わばペースメーカーとしての役割があることが明らかになった。

5. Phase coding を支える神経回路基盤

匂い情報の **phase coding** はどのようなメカニズムによって支えられているのであろうか？機械刺激はどのようにして **phase coding** に寄与するのであろうか？我々は機械刺激応答や匂い刺激応答を嗅神経細胞と僧帽細胞の両方で計測した。その結果によると、僧帽細胞においてより明瞭なオシレーションパターンが見いだされている。さらに、嗅神経細胞では機械刺激応答のタイミングが多くの細胞で一致しているのに対し、僧帽細胞では個々の糸球体ごとにオシレーションの位相がまちまちになっている。こうしたことから、**phase coding** は嗅神経細胞に既に備わっているものではなく、嗅球内の回路ネットワークによってはじめて作られている可能性が高い。

一部の先行研究では、嗅神経細胞の軸索末端のカルシウムイメージングを行い、時間的パターンが嗅神経細胞の軸索末端でも確認できると報告している。しかしながら、この結果は必ずしも嗅神経細胞において時間的パターンが作られることを意味しない。というのも、嗅神経細胞軸索末端は強力なプレシナプス抑制を受けており、純粋な嗅神経細胞の活動を反映していないからである。実際、我々の実験でも、嗅神経細胞の軸索末端ではオシレーションの位相が多様であったが、細胞体では一様であった。

嗅球内で匂い刺激応答の時間的パターンが作られる仕組みに関しては、従来 **Hopfield** らが提唱したモデルがよく知られている⁵⁾。このモデルは、膜電位の閾値下オシレーションがある神経細胞に対して脱電極性の電流注入を行うと、電流値が大きくなるにつれて応答潜時が短くなる、という結果に基づいている⁶⁾。従って、匂い入力が大きくなると、オシレーションのより早いタイミングで閾値に達し、応答潜時は短くなることが予測される。しかしながら、我々が行ったカルシウムイメージングの結果からはこのような予測は支持されない。匂いの応答強度と応答位相にはほとんど相関が見られなかった。また、そもそも機械刺激も匂い刺激も末梢から同じように僧帽細胞に入力することから、匂い刺激に対して

のみ位相シフトが生じることは Hopfield モデルでは説明ができない。こうしたことから、従来考えられてきたのとは全く異なるモデルを再構築する必要がある。

我々は、嗅球内で phase code が作られる可能性について、現実的な神経回路構造に基づいて様々な数理シミュレーションを行った。この結果によると、機械刺激応答や匂い刺激応答のタイミングが嗅神経細胞では全く同じであったとしても、嗅球内の側方抑制回路によって僧帽細胞で phase code を生み出すことは可能であった（未発表データ）。但し、シミュレーション結果によれば、側方抑制回路は、従来視覚系などで知られる、密な中心周辺拮抗型の抑制ではなく、ランダムで疎らな抑制が理想的であることが予測された。実際、嗅球の抑制性回路はランダムで疎らであることが指摘されており、こうした結合特性が嗅球の phase coding に役立っている可能性がある。

6. 嗅球の phase code は嗅皮質でどのようにして読み取られるのか？

我々の研究結果から、嗅球僧帽細胞における phase code は匂いの identity（種類）をコードしていることが示唆された。それでは、この phase code は、僧帽細胞の投射先である嗅皮質ではどのように読み取られているのであろうか？僧帽細胞は嗅皮質の様々な領域に軸索を投射している¹²⁾。中でも最大の領域である梨状皮質では、それぞれの神経細胞が嗅球の複数の僧帽細胞からの入力を統合していると考えられている。実際、梨状皮質の多くの神経細胞は、単一の僧帽細胞からの入力では十分に発火に至らず、複数の僧帽細胞からの入力が入ったときにはじめて発火する。内田らは、チャンネルロドプシンを用いて、2つの異なる糸球体を様々なタイミングで刺激し、梨状皮質のニューロンを発火させるのに最適なタイミングについて解析を行った。その結果、糸球体 A と B を同時に刺激したときによく発火するニューロンに加え、A と B を決まった時間差で刺激したときによく発火するニューロンも見いだされた¹³⁾。従って、嗅球僧帽細胞で同じ糸球体を異なるタイミングで発火させると、梨状皮質では異なるセットのニューロンが発

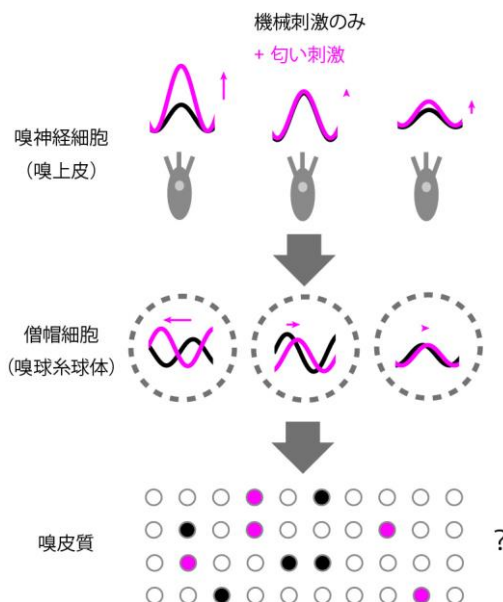


図9 嗅上皮、嗅球、嗅皮質における匂い情報コーディング

嗅上皮の嗅神経細胞では rate coding であるが、機械刺激と匂い刺激の総和が表現されている。嗅球僧帽細胞においては、phase coding によって匂いと機械刺激が分離される。嗅皮質の神経細胞は複数の僧帽細胞からの入力を統合しているが、この統合は僧帽細胞の発火タイミング依存性である。従って、機械刺激と匂い刺激は異なる神経アンサンブルに表現されることになると思われる。

火することになる。つまり、嗅上皮で機械刺激と匂い刺激があった場合、あるいは匂い A と匂い B の刺激があった場合では、梨状皮質の異なるニューロンセットが活性化することになる。実際、梨状皮質ニューロンでは **rate coding** を行っていると考えられている¹⁴⁾。

このように、嗅神経細胞、僧帽細胞、嗅皮質のニューロンでは、匂い情報のコーディング方法が異なっている。嗅上皮の嗅神経細胞では **rate coding** であるが、機械刺激と匂い刺激は混ざっている。これが嗅球僧帽細胞では **phase coding** に変換されており、再び嗅皮質で **rate coding** に変換される際には機械刺激と匂い刺激とがうまく分離される (図 9)。嗅覚系は、一見複雑な情報変換を経ることで異なるモダリティーの感覚情報を分離し、かつ安定的な匂い情報のコーディングを可能にしているのであろう。

7. 感覚情報処理における **phase coding** の意義

最後に、感覚情報処理における **phase coding** の意義について考察してみたい。神経活動オシレーションと **phase coding** については、海馬で古くから研究が行われている。O'Keefe らは、海馬では **rate coding** と **phase coding** が独立しており、異なる情報をコードしていることを報告している¹⁵⁾。海馬では θ オシレーションと呼ばれる 4-12Hz のオシレーションがあり、海馬の場所細胞は、ターゲットとなる場所の相対的な位置に応じて決まった位相で発火する。従って、動物がターゲットに近づき、通り過ぎていく際には、その場所細胞の発火位相は次第に前進していくことになる。実際には多くの場所細胞が動物の選んだ経路に応じて順序よく発火していくと考えられ、これが空間的なナビゲーションやエピソード記憶の基礎になっていると考えられている¹⁶⁾。

振動位相に基づく感覚情報コーディングとしては、他にげっ歯類体性感覚系の研究が知られている。げっ歯類はヒゲを前後にリズムに動かしながら対象物を探索し (**whisking** と言う)、触覚によって対象物の位置を同定する。1本のヒゲで対象物の位置を同定するには、ヒゲがどの角度で接触したか、すなわち、どのタイミングで接触したかという情報が重要である。また、触覚を司る受容器は自らヒゲを動かすことでも応答するし、対象物に接触することでも応答する。これらを区別するのは発火の位相、すなわちはヒゲを動かすサイクルのどのタイミングで発火するか、である。**Active sensing** の結果生じる応答と、それによって外界の刺激を捉えることで生じる応答を発火の位相によって区別するという意味では、嗅覚系と体性感覚系はよく似ていると言える。

また、**phase coding** が意味することは、我々は外界を連続的にモニターしているわけではないということである。感覚情報の入力是不連続であり、1回のオシレーションサイクルを最小の情報単位として感覚入力を行い、同時に感覚情報処理・演算の単位として用いている¹⁷⁾。これは海馬でもヒゲの体性感覚でも同様であろう。

更に、こうしたオシレーションは脳の様々な領域間での情報のやりとりにも重要なものかもしれない。げっ歯類ではスニッフィングと **whisking** (ヒゲの前後運動) が同調していることが知られており、従ってこれらの感覚情報は必然的に同じ時計に基づいて情報処理を

受けることになる¹⁸⁾。海馬の θ オシレーション（4-11Hz）のペースメーカーは **medial septum** にあるとされており、スニッフィング・whisking の中枢とは独立である。実際、休んでいるときのげっ歯類の呼吸周期は 2-4Hz 程度である。しかしながら、探索行動を取る際のげっ歯類のスニッフィング・whisking はちょうど 4-11Hz 程度であり、海馬の θ リズムに匹敵する。海馬を含む広い脳領域の情報交換において、オシレーションが役立っている可能性があり、今後の研究が期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究は、理化学研究所多細胞システム形成研究センターおよび九州大学大学院医学研究院にて行われたものであり、研究遂行にあたり、内外の多くの方々のご支援・ご指導を頂きました。実験のほとんどは研究員として研究室に在籍した岩田遼博士が行い、シミュレーションのほとんどはインターン学生として在籍した尾崎麻凜が行いました。本研究に対する研究助成を賜りました公益財団法人ブレインサイエンス振興財団ならびに関係者の皆様に心よりお礼申し上げます。

〔参考文献〕

- 1 Buck L, Axel R: *Cell* **65**, 175-187, 1991
- 2 Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M: *Physiological Reviews* **86**, 409-433, 2006
- 3 Shusterman R, Smear MC, Koulakov AA, Rinberg D: *Nature Neuroscience* **14**, 1039-1044, 2011
- 4 Spors H, Grinvald A: *Neuron* **34**, 301-315, 2002
- 5 Hopfield JJ: *Nature* **376**, 33-36, 1995
- 6 Margrie TW, Schaefer AT: *Journal of Physiology* **546**, 363-374, 2003
- 7 Smear M, Resulaj A, Zhang J, Bozza T, Rinberg D: *Nature Neuroscience*, 2013
- 8 Grosmaître X, Santarelli LC, Tan J, Luo M, Ma M: *Nature Neuroscience* **10**, 348-354, 2007
- 9 Chen XM, Xia ZG, Storm DR: *Journal of Neuroscience* **32**, 15769-15778, 2012
- 10 Iwata R, Kiyonari H, Imai T: *Neuron* **96**, 1139-1152, 2017
- 11 Connelly T, Yu Y, Grosmaître X, Wang J, Santarelli LC, Savigner A, Qiao X, Wang Z, Storm DR, Ma M: *Proc Natl Acad Sci USA* **112**, 590-595, 2015
- 12 Imai T: *Semin Cell Dev Biol* **35**, 180-188, 2014
- 13 Haddad R, Lanjuin A, Madisen L, Zeng H, Murthy VN, Uchida N: *Nature*

- Neuroscience* **16**, 949-957, 2013
- 14 Miura K, Mainen ZF, Uchida N: *Neuron* **74**, 1087-1098, 2012
- 15 Huxter J, Burgess N, O'Keefe J: *Nature* **425**, 828-832, 2003
- 16 Buzsaki G, Moser EI: *Nature Neuroscience* **16**, 130-138, 2013
- 17 Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF: *Chemical Senses* **31**, 167-179, 2006
- 18 Kleinfeld D, Deschenes M, Wang F, Moore JD: *Nature Neuroscience* **17**, 647-651,
2014