

## 嗅覚一次中枢主嗅球のニューロン構成再考

小坂, 俊夫  
九州大学大学院医学研究院基礎医学部門神経形態学分野

小坂, 克子  
国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科

<https://doi.org/10.15017/1498214>

---

出版情報：福岡醫學雜誌. 106 (1), pp.1-15, 2015-01-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 嗅覚一次中枢主嗅球のニューロン構成再考

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院 基礎医学部門 神経形態学分野

<sup>2)</sup>国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 医学検査学科

小坂俊夫<sup>1)</sup>, 小坂克子<sup>2)</sup>

#### はじめに

Axel and Buck<sup>1)</sup>の嗅覚受容体の画期的な分子生物学的解析は、その後の嗅覚一次中枢主嗅球 (main olfactory bulb: MOB) の機能的解析の方向づけをなした。その結果、主嗅球 MOB は情報処理機構解析のモデルとして近年多くの研究が進められるようになった。主嗅球の基本構造、基本的神経回路については従来単純とされてきたが<sup>2)~6)</sup>、他の脳部位に比較するとまだ詳細は明らかになっていないというのが現状のように思われる。一方、成体での神経新生の点でも海馬歯状回の顆粒細胞とともに、嗅球の顆粒細胞・傍糸球体細胞等の介在ニューロンが注目され多数の研究が進められている<sup>7)</sup>。ここではまず主嗅球の構造全般について簡単に記述し、その後、我々の最近の所見<sup>8)~11)</sup>を中心に、従来は考えられていなかった複雑な局所回路網について記述する。更に、構造の面で残された基本的な問題のいくつかを指摘したい。

#### 1. 主嗅球の構造の概略

大脳皮質は系統発生的に古皮質 paleocortex・原皮質 archicortex・新皮質 neocortex に分けられるが、嗅球は最も古い大脳皮質・古皮質であり、その構造は哺乳類全般で、ほとんど不変であるとされている。嗅球は鼻粘膜上皮から入力する主嗅球と嗅球背側部に存在し鋤鼻器 vomeronasal organ から入力を受ける副嗅球 (accessory olfactory bulb: AOB) とからなり、その名のとおり球～橢円体状である (図 1-3, 5)。主嗅球は明確な同心円状の層構造をしており、表層から嗅神経層 (olfactory nerve layer: ONL)、糸球体層 (glomerular layer: GL)、外網状層 (external plexiform layer: EPL)、僧帽細胞層 (mitral cell layer: MCL)、内網状層 (internal plexiform layer: IPL)、顆粒細胞層 (granule cell layer: GCL) の6層、それに中心部の上衣下-上衣細胞層 (subependymal-ependymal layer: SEL) を加え7層からなる (図 1-8)。カルシウム結合タンパクをはじめとするいくつかの化学的物質がこれらの層に特徴的な分布を示す (図 4b-h)。側脳室の上衣下細胞層から続く上衣細胞索が成体での嗅球ニューロンの新生に関係する rostral migratory stream (RMS) の経路となっている。図 5-10 は Ramón y Cajal の著名な神経組織学のテキスト<sup>2)3)</sup>の Golgi 鍍銀法に基づく図であり、主嗅球の層構成及びニューロン構成を示しており、現在でも基本とされている (なお、この図では現在の一般的な層の示し方と上下が逆となっているので注意)。

主嗅球は主ニューロン principal neurons, 非主ニューロン nonprincipal neurons (後述する近年発見された一部を除いてほとんどは介在ニューロン interneuron・局所回路ニューロン local circuit neuron と考えられる)、入力線維 afferents の3種の神経要素から成り立っており、夫々が更に数タイプに分類される (表 1)。主嗅球の神経回路で最も特徴的なのは、次の2点であろう。第1は特殊なシナプス野である球体の糸球体 glomerulus の存在である (図 1-10)。糸球体は周囲を多数の糸球体近傍ニューロン群 juxtag-

---

Toshio KOSAKA<sup>1)</sup> and Katsuko KOSAKA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>2)</sup>Department of Medical Science Technology, Faculty of Health and Welfare Sciences in Fukuoka, International University of Health and Welfare  
Neuronal Organization of the Main Olfactory Bulb Revisited

表1 主嗅球のニューロン群

		ニューロンタイプ	サブタイプ	サブ-サブタイプ	神経活性物質	他の化学的マーカー	
主ニューロン principal neurons	僧帽細胞 mitral cell (M)		type 1 (M1)		glutamate, CRF	calretinin	
			type 2 (M2)				
	房飾細胞 tufted cell (T)		deep tufted cell (DT)			glutamate, CRF	
			middle tufted cell (MT)			glutamate, CRF	
			external tufted cell (ET)	投射性 projection		glutamate	
				連合性 association (EJGA)		glutamate, CCK	
	局所回路性 local circuit		glutamate?				
非主ニューロン nonprincipal neurons	傍糸球体細胞 periglomerular cell (PG)		type 1 (PG1)		GABA, GABA + DA, somatostatin, CCK, NO (nitric oxide synthase, NADPH diaphorase)	secretagogin	
			type 2 (PG2)		enkephalin? (GABA in some species)	calbindin, calretinin, secretagogin	
	抑制性糸球体近傍連合ニューロン inhibitory juxtglomerular association neuron (IJGA)				GABA + DA		
	糸球体貫通細胞 transglomerular cell (TG)				GABA	secretagogin	
	外網状層無軸索多極性ニューロン EPL anaxonic multipolar neuron (EPLAM)			satellite cell Van Gehuchten cell (V)	GABA, CRH	parvalbumin, calbindin, calretinin, secretagogin	
	顆粒細胞 granule cell (GR)		type 1 (G1)		GABA, enkephalin	calretinin, secretagogin	
			type 2 (G2)				
			type 3 (G3)				
	短軸索細胞 short-axon cell (SA)		deep short-axon cell (DSA)	Blanes cell (B)		GABA	calbindin
				Golgi cell (Go)		GABA?	parvalbumin, calbindin
				Cajal cell (C)		GABA?	parvalbumin, calbindin
				horizontal cell (H)		GABA?	parvalbumin, calbindin
				medullary cell		GABA	calbindin
				GL-dSAC (horizontal cell)		GABA	
				(unclassified)		GABA, VIP, NPY, NO	parvalbumin, calbindin
	superficial short-axon cell (SSA)	Van Gehuchten cell (V)		GABA, VIP	parvalbumin, calretinin, secretagogin		
		(unclassified)		GABA, NO	parvalbumin, calbindin		
unclassified				GABA? glutamate? NO	parvalbumin, calbindin, secretagogin		
投射性非主ニューロン nonprincipal projection neuron (NPP)					GABA?, NO	calbindin	
入力神経線維 afferent nerves	嗅神経 olfactory nerves (ON)				glutamate	olfactory marker protein, calretinin, carnosine	
	遠心性入力線維 centrifugal afferents	嗅覚上位中枢 higher olfactory cortices			glutamate		
		対角帯核 nucleus of the diagonal band			ACh, GABA		
		青斑核 locus coeruleus			noradrenaline		
縫線核 raphe nuclei				serotonin			

ACh, acetylcholine ; CCK, cholecystokinin ; CRF, corticotropin-releasing factor ; DA, dopamine ; NO, nitric oxide ; NPY, neuropeptide Y ; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

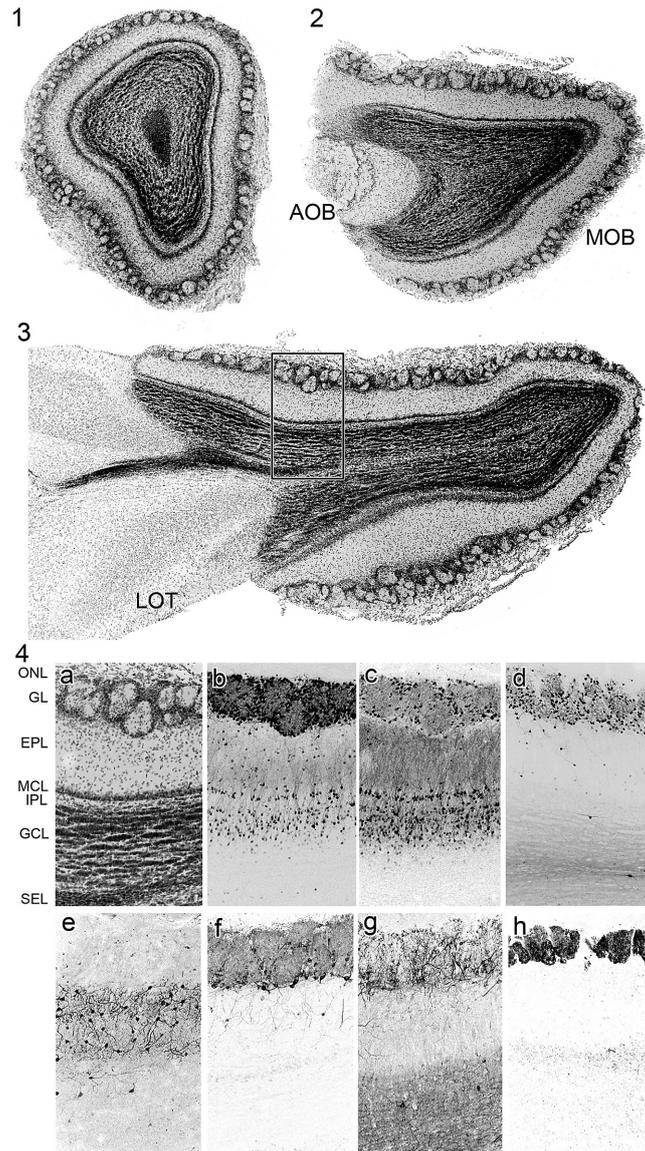


図 1-3 propidium iodide (PI) 染色あるいは DAPI 染色標本の共焦点レーザー顕微鏡蛍光明暗反転像。図 1: 冠状断 PI 染色。図 2: 背側部水平断 DAPI 染色。副嗅球 AOB と主嗅球 MOB を示す。図 3: 腹側部水平断 DAPI 染色。四角に囲まれた領域は図 4a に高倍で示している。

図 4 嗅球の層構造及び化学的物質の分布を示す共焦点レーザー顕微鏡蛍光明暗反転像。a: DAPI, b: calretinin, c: secretagogin, d: calbindin, e: parvalbumin, f: tyrosine hydroxylase, g: nitric oxide synthase, h: vesicular glutamate transporter 2. 層構造は表面から ONL: 嗅神経層 olfactory nerve layer, GL: 糸球体層 glomerular layer, EPL: 外網状層 external plexiform layer, MCL: 僧帽細胞層 mitral cell layer, IPL: 内網状層 internal plexiform layer, GCL: 顆粒細胞層 granule cell layer, SEL: 上衣下-上衣細胞層 subependymal-ependymal layer.

glomerular (JG) neurons の細胞体で取り囲まれている (図 1-4, 8-10)。糸球体近傍ニューロン群には少なくとも外房飾細胞 (external tufted cell: ET cell), 傍糸球体細胞 (periglomerular cell: PG cell) 及び表層短軸索細胞 (superficial short-axon cell: SSA cell) の 3 種が含まれている (図 7-14, 20)。表層短軸索細胞

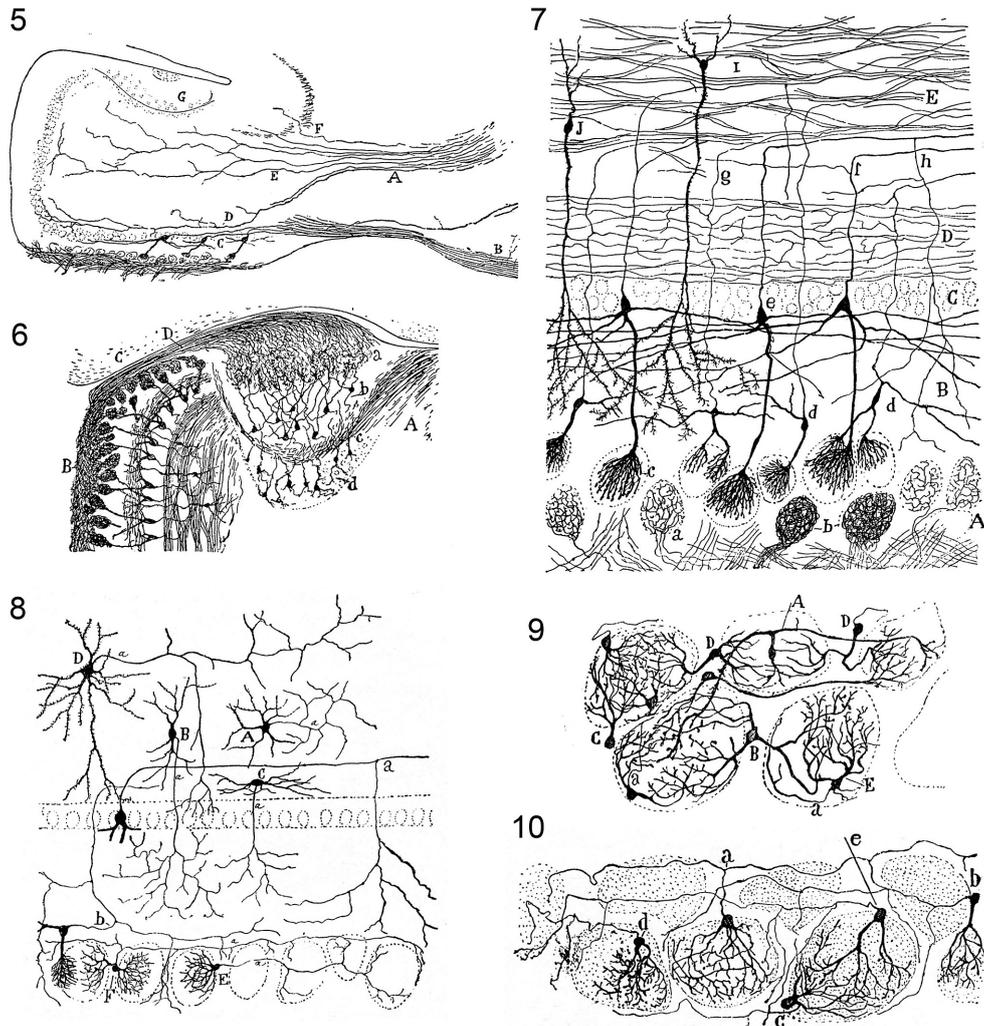


図5-10 Ramón y Cajal のテキスト (文献2, 3) のGolgi 鍍銀標本像。図5: Fig. 424 マウス嗅球長軸方向の切片。Gは副嗅球。図6: Fig. 428 マウス嗅球水平方向の切片。Aは副嗅球, Dは副嗅球に入る線維束 (vomeronasal nerve)。図7: Fig. 412 幼若猫の嗅球。A-Eは糸球体層~顆粒細胞層の層構造を示す。図8: Fig. 415 嗅球の短軸索細胞。細胞の名称は記載されていないが以下のように推測できる。A: Golgi cell, B: Cajal cell, C: horizontal cell, D: Blanes cell, E, F: periglomerular cells。図9: Fig. 414 傍糸球体細胞。A, B, D: 複数の糸球体にタフトを分枝している傍糸球体細胞。C: 1つの糸球体にタフトを分枝している傍糸球体細胞。図10: Fig. 416 猫嗅球。傍糸球体細胞。軸索分枝が示されている。

SSA cellの樹状突起は主に糸球体外に伸びていると考えられている。一方、外房飾細胞 ET cell, 傍糸球体細胞 PG cellは僧帽・房飾細胞 M/T cellの一次樹状突起とともにその房状の樹状突起 (タフト tuft) を糸球体に伸ばし、これらの突起と嗅細胞軸索が分枝した終末が複雑に絡み合っている (図7-10)。分子生物学的解析で明らかにされたように、同一匂い受容体分子を発現している嗅細胞の軸索嗅神経 olfactory nerves (ONs) は内側・外側一対の糸球体に収束し、そこで主ニューロン及び糸球体近傍ニューロンの樹状突起にシナプス結合する (図16, 17, 20)。従って、糸球体は極めて明確な機能的ユニットと考えられる。第2は主嗅球を構成しているニューロンの大部分、すなわち主ニューロンの僧帽細胞 mitral cell (M cell)・房飾細胞 tufted cell (T cell), 局所回路ニューロンの傍糸球体細胞 PG cell・顆粒細胞 granule cell (G cell)及び外網状層の局所回路ニューロンの一部は細胞体・樹状突起がシナプス後部になるだけでなくシナプス前部にもなることが挙げられる (図16-19)。しかもそれらのかなりの部分がグルタミン酸作動性興奮性シナプスと GABA 作動性抑制性シナプスがペアとなった相反性シナプス reciprocal synapseあるいは相反性ペアを形成している (図18, 19)。僧帽細胞は光学顕微鏡レベルでの樹状突起と軸索突起の顕著な形態

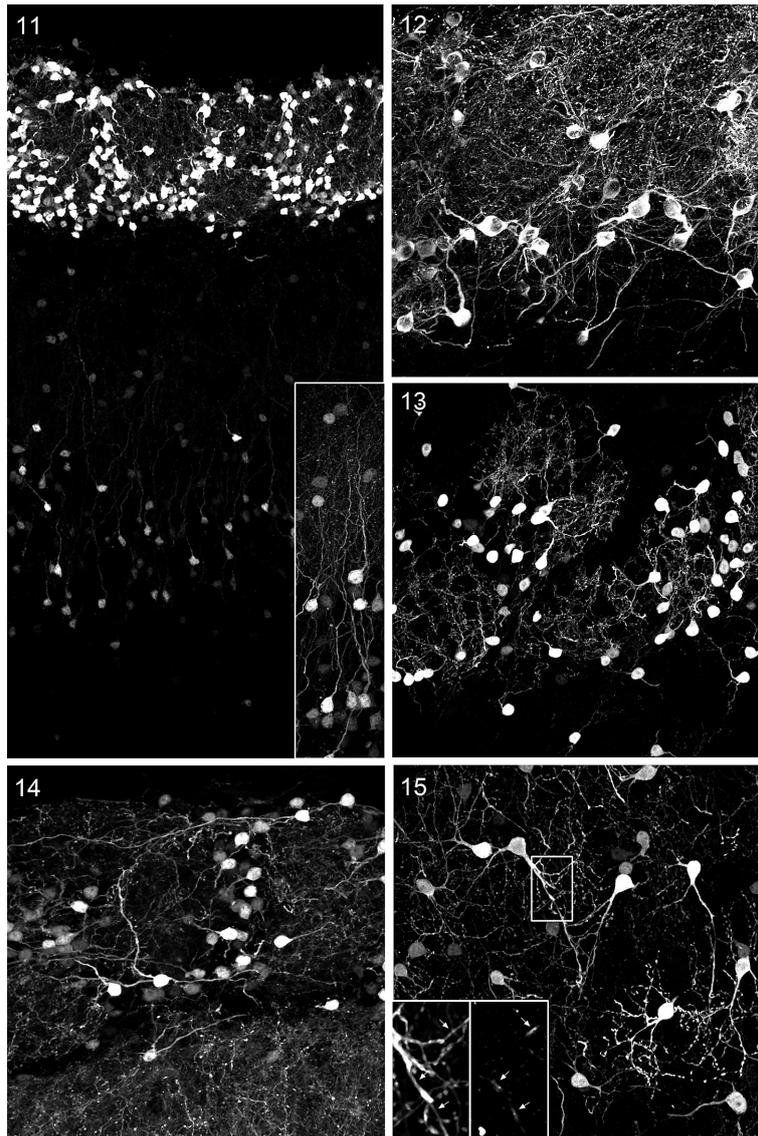


図 11-15 蛍光免疫組織染色標本の共焦点レーザー顕微鏡像。図 11 は全層、挿入図は外網状層～顆粒細胞層，図 12-14 は糸球体層，図 15 は外網状層を示す。図 11：calretinin，図 12：tyrosine hydroxylase，図 13：calbindin，図 14：secretagogin，図 15：parvalbumin。挿入図は図 15 の四角で囲んだ領域の parvalbumin の突起に  $\beta$ IVspectrin 陽性のパッチ（矢印）が存在していることを示す蛍光 2 重染色像の各チャンネルを示す。

的差異から Ramón y Cajal が動的極性説を考案するに至った重要な代表的ニューロンであるが、皮肉なことに現在では樹状突起・細胞体がシナプス前部となっているニューロンの代表と考えられている。

傍糸球体細胞 PG cell・顆粒細胞 G cell とともに、抑制性ニューロンと考えられ、それぞれ僧帽・房飾細胞 M/T cell のタフト及び外網状層の 2 次樹状突起に抑制性とされる対称性シナプスをつくり、逆に興奮性とされる非対称性シナプスをそれらの突起から受けている（図 18, 19）。従って、傍糸球体細胞 PG cell と顆粒細胞 G cell は、投射ニューロンの異なった部位で 2 段階の抑制をかけていると考えられている。外網状層にはかなりの数のカルシウム結合蛋白 parvalbumin (PV) 含有介在ニューロンが存在し、それらも僧帽・房飾細胞 M/T cell の細胞体・樹状突起に相反性シナプス等を形成している（図 4, 16, 20）。更に、糸球体内外で明らかに介在ニューロンの突起同士の間で対称性シナプスも見られる。これは脱抑制とも考えられるが、ニューロンによっては細胞内  $Cl^-$  濃度との関連で、GABA が興奮性に働く可能性も指摘されて

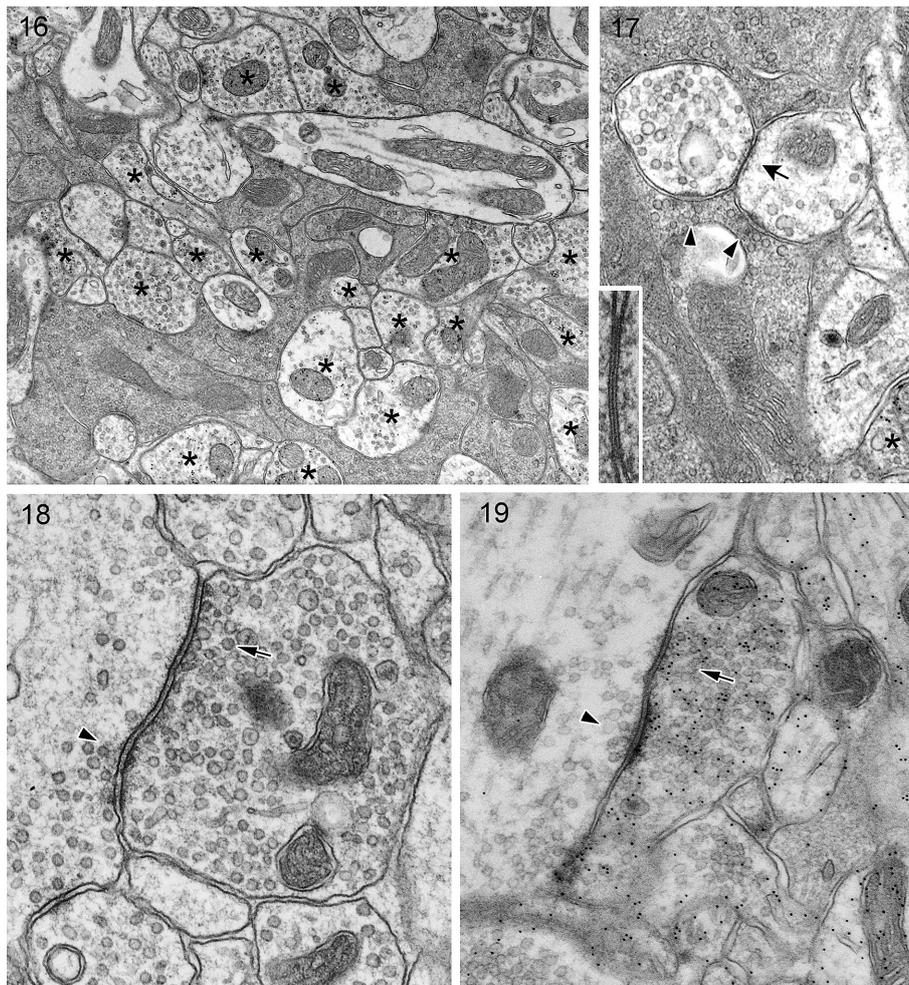


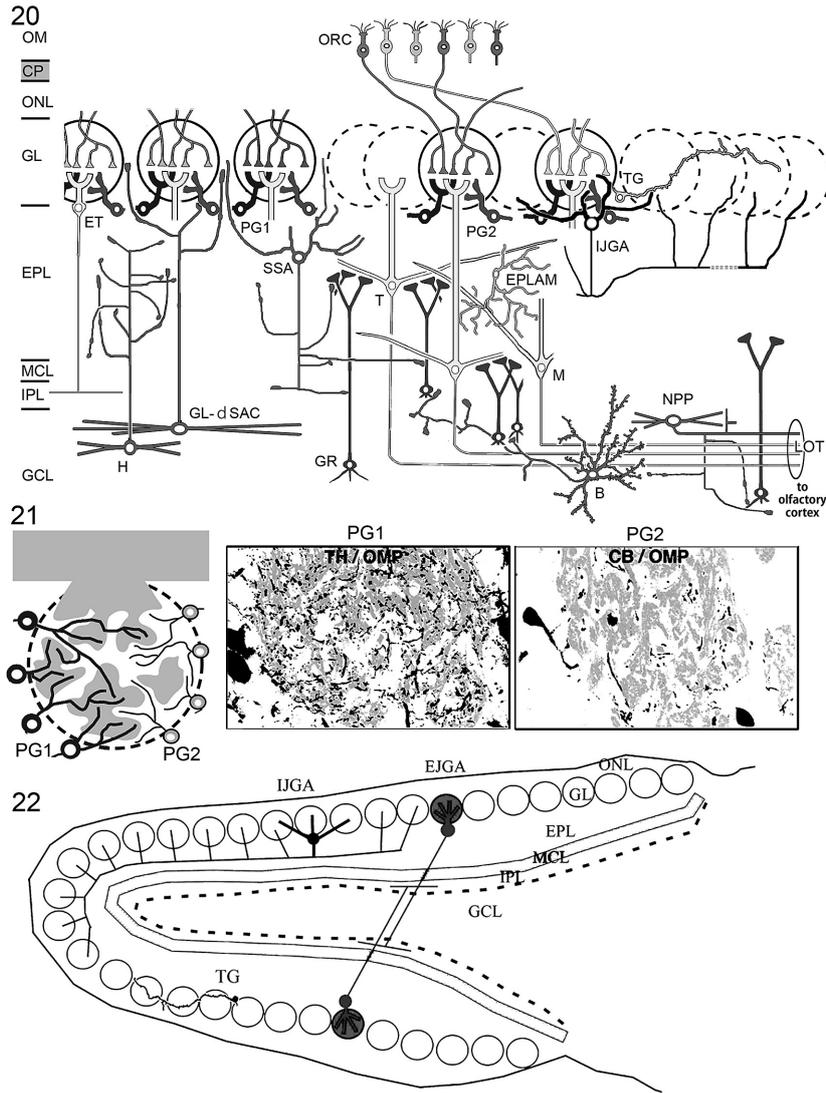
図 16-19 電子顕微鏡像。図 16, 17, 19 は包埋後コロイド金免疫電顕法で GABA 陽性突起を標識 (星印)。図 16: 糸球体内の突起。図 17: 糸球体内の GABA 陰性突起間のギャップ結合 (矢印)。矢頭はギャップ結合を形成している 2 つの突起に 1 つの嗅神経線維終末が作っている非対称性シナプス。挿入図は別のギャップ結合の高倍像。図 18, 19: 外網状層の相反性シナプス。

おり、機能的な複雑さを増している。一方、嗅覚上位中枢からの遠心性入力及び対角帯核・青斑核・縫線核等からの遠心性入力、様々な層に分布し、それぞれの標的についての詳細の解明がまだ残された問題である。以下に我々が関わってきた嗅球ニューロン構成のいくつかの新たな面に触れたい。

## 2. 糸球体のコンパートメント構造と傍糸球体細胞の多様性

傍糸球体細胞 PG cell は従来 GABA 系で構造的にも均一と信じられていた。しかし、ラット及びマウス主嗅球での解析で、化学的性質の点から重複はあるがほぼ独立した少なくとも主なる 3 グループ、カルシウム結合蛋白カルレチニン calretinin (CR) 陽性、カルビンディン calbindin (CB) 陽性及びチロシン水酸化酵素 tyrosine hydroxylase (TH) 陽性 (ドーパミン性 DA) 傍糸球体細胞 PG cell があることが判明した<sup>12)~15)</sup> (図 4b, d, f, 11-13)。このような化学的性質での傍糸球体細胞 PG cell の多様性・主要 3 グループは他の動物でも見られているが、その相互関係は種によって異なっている<sup>16)17)</sup>。しかし、この 3 グループ以外の傍糸球体細胞 PG cell も存在しており、一酸化窒素合成酵素 nitric oxide synthase (NOS) 陽性<sup>18)</sup> (図 4g) あるいはカルシウム結合蛋白セクレタゴージン secretagogin 陽性<sup>19)20)</sup> ニューロン (図 4c, 14) 等がその一部であると考えられる。

一方、糸球体内では多数の神経要素が絡み合っているがそれらが一様に分布しているわけではない。糸



**図 20** 主嗅球を構成するニューロン及びその結合関係を示す模式図. OM : 嗅粘膜 ORC : 嗅細胞 CP : 篩板. ONL~GCL は図 4 参照. ニューロンタイプについては表 1 参照.  
**図 21** 嗅球糸球体のコンパートメント構造及び 1 型, 2 型傍糸球体細胞 (PG1, PG2) の模式図 (文献 8 より改変), 及び PG1, PG2 を示す tyrosine hydroxylase (TH), calbindin (CB) と ON ゾーン (olfactory marker protein OMP) の関係を示す共焦点レーザー顕微鏡像.  
**図 22** 主嗅球の連合系を示す模式図. EJGA : excitatory juxtglomerular association cell. IJGA : inhibitory juxtglomerular association cell. TG : transglomerular cell.

球体は、嗅神経 ONs 及びその終末が集合し迷路状に分布する ON ゾーンと嗅神経が存在しない non-ON ゾーンが、複雑に噛み合わされたコンパートメント構造をとっている<sup>13)~15)</sup> (図 4h, 21). 当然のことながら、ON ゾーンでは嗅神経から内在ニューロンへのシナプス結合が存在するが、non-ON ゾーンでは内在ニューロン同士のシナプス結合しか存在しないと考えられる. このコンパートメント構造に対応して、傍糸球体細胞 PG cell 各グループの糸球体内樹状突起の形態の差が顕著であることが明らかとなった<sup>13)~15)</sup> (図 11-13, 21). TH 陽性の突起は糸球体内にかなり一様に分布し、ON ゾーンと non-ON ゾーン両者に分布している. それに対して、CR 陽性グループと CB 陽性グループの突起は、non-ON ゾーンにほぼ限局して分布し、全体として ON ゾーンを避けるように蜂の巣様になっている<sup>14)</sup>. 従来傍糸球体細胞 PG cell は、全てが嗅神経 ONs から入力を受けるとされていたが、このような突起の分布は CR 陽性グループと CB 陽

性グループは、嗅神経 ONs からの入力はほとんど受けないことを示している。実際、電子顕微鏡レベルでのシナプス結合解析でも多数の嗅神経終末からの非対称性シナプスが GABA・TH 陽性の突起にはみられるが、CR・CB 陽性の突起にはほとんどみられない。従って傍糸球体細胞 PG cell は、嗅神経入力を受ける I 型、嗅神経入力を受けない II 型に分けられる<sup>13)</sup> (図 21)。傍糸球体細胞 PG cell は以上述べたように糸球体内での樹状突起の分布・シナプス結合で大きく異なったサブグループがあることが判明したが、ではその軸索はどうであろうか。古典的には無軸索が特徴の顆粒細胞 G cell と対照的に、傍糸球体細胞 PG cell はその近傍に軸索を伸ばし側方抑制に関与すると考えられている<sup>2)-6)</sup> (図 8-10)。軸索はスパイク発生部位である軸索初節部 axon initial segment (AIS) に Na チャネルや裏打ちタンパク Ankyrin G,  $\beta$  IV-spectrin 等の分子群が集積している<sup>21)</sup>。これらの AIS 分子マーカーを用いて検討した結果、後述する大型の DA-GABA 性糸球体近傍ニューロン以外には、化学的に同定できる傍糸球体細胞 PG cell で明確に軸索を有しているニューロンは未だ確認されていない。驚くべきことであるが、このことは我々が化学的性質から解明してきた傍糸球体細胞 PG cell は古典的な Golgi 鍍銀法で示されている傍糸球体細胞 PG cell とは対応していないことを示唆している。傍糸球体細胞 PG cell が古典的な概念に収まるという保証はなく、今後の検討が必要であろう。

### 3. 新たに発見されたニューロン・新たに特徴づけられたニューロン

#### A. 糸球体貫通細胞 Transglomerular cells (TG cells)

糸球体近傍ニューロンはこれまで外房飾細胞 ET cell, 傍糸球体細胞 PG cell, 表層短軸索細胞 SSA cell の 3 種からなるとされてきた。しかし、新たなカルシウム結合タンパク secretagoin を含有する GABA ニューロン群の解析を進める中で、糸球体近傍に上記 3 種とは異なる特徴を示すニューロンの存在が明らかになった<sup>20)</sup>。このニューロンのあるグループは樹状突起を糸球体に伸ばしているが、樹状突起は一つの糸球体内にとどまらず、更にそれを貫通し隣接する別の糸球体へと延びている (図 14, 20, 22)。このような特徴からこのニューロンを糸球体貫通細胞 transglomerular cell (TG cell) と名付けた。そのシナプス結合、機能的意味等の解析、また、secretagoin 含有ニューロンのみが transglomerular cell なのか、別の化学的性質を有する transglomerular cell も存在するのかは今後の問題である。

#### B. 抑制性糸球体近傍連合ニューロン Inhibitory juxtglomerular association neurons (IJGA neurons)

糸球体近傍ニューロンとして TH 陽性のドーパミン dopamine (DA) ニューロンが従来から知られていた (図 4f, 12, 20, 22)。これらは細胞体の大きさから 2 タイプに分けられ、かつては大型のタイプは外房飾細胞 ET cell, 小型のタイプは非 GABA 性傍糸球体細胞 PG cell とされてきた<sup>4)</sup>。しかし、我々は、免疫細胞化学的手法で検討する限り、両者とも GABA 性であり、従って 2 種の古典的神経伝達物質が共存している DA-GABA ニューロンであることを示した<sup>12)15)22)23)</sup>。更に、ごく微量の逆行性トレーサーを糸球体層に局限して投与すると大型の DA-GABA ニューロンが選択的に標識された。すなわち糸球体間を結んでいる連合性線維の中心は糸球体近傍の大型 DA-GABA ニューロンであることが明らかとなった<sup>24)</sup>。この大型 DA-GABA ニューロンは、明らかに糸球体に樹状突起を伸ばしており、その点ではいわゆる表層短軸索細胞 SSA cell とは異なっている。しかし、細胞体の大きさ・遠方に軸索を伸ばしていること以外でも他の一般的に PG cell とされているニューロン群とはかなり異なる形態的特徴を示すことが明らかになりつつある<sup>24)25)</sup> (図 12, 20, 22)。傍糸球体細胞 PG cell は顆粒細胞 G cell とともに成体での神経新生の面で注目されている<sup>7)</sup>。我々が提唱した 3 タイプ CB, CR, TH 陽性傍糸球体細胞 PG cell のどれもが成体でも新生するとされて解析が進んでいる。しかし、興味深いことに我々がマウスで解析した限り、成体でも確かに TH 陽性ニューロンも新生しているが、全て小型のニューロンであり、大型の TH 陽性ニューロンは胎生期での新生は確認できたが、成体での新生は確認できなかった<sup>26)</sup>。軸索の有無は別にして、小型の DA-GABA ニューロンは従来どおり傍糸球体細胞 PG cell と考えてよいと思われるが、大型の DA-GABA

ニューロンは傍糸球体細胞 PG cell とすべきか、樹状突起を糸球体に伸ばしている特殊な表層短軸索細胞 SSA cell とすべきか、あるいは別のニューロンタイプを作るべきか、検討の必要があるであろう。このニューロン群の特徴がまだ十分には解明されていないことを考慮して、この大型 DA-GABA ニューロンを Inhibitory juxtglomerular association (IJGA) neurons と、現時点では呼びたい<sup>9)10)</sup> (図 20, 22)。一方、グルタメイト性外房飾細胞 ET cell の一部は一側嗅球の内外側の機能的に対応する部位を結合している興奮性連合系を形成している<sup>27)</sup>。この連合線維の起源の外房飾細胞を Excitatory juxtglomerular association (EJGA) neurons と名付けることができるであろう<sup>10)11)</sup> (図 22)。

### C. 外網状層無軸索多極性ニューロン EPL anaxonic multipolar neurons (EPLAM neurons)

外網状層 EPL に存在している Van Gehuchten cell<sup>2)3)</sup> 及び satellite cell<sup>28)</sup> は短軸索細胞に属するとされてきたニューロンである。多極性のニューロンでしばしば軸索様の細い突起がこれらのニューロンから伸びているがそれが必ずしも一本のみでなく、果たしてこの突起が軸索なのかそうでないのかについても議論があった。我々は外網状層 EPL の PV 陽性 GABA ニューロンがほぼこれらのニューロンに対応することを示し、それらも僧帽・房飾細胞の細胞体・樹状突起に相反性シナプス等を形成していることを明らかにした<sup>29)~31)</sup> (図 4e, 15, 20)。更に、軸索初節部 AIS の分子マーカーを用いて検討したが、これらの PV 含有ニューロンには明確に軸索と同定できる突起の存在は確認できなかった<sup>32)33)</sup>。しかし、興味深いことに形態的に樹状突起と考えられる複数の枝にパッチ状に AIS の分子マーカーを示す部位 (dendritic hot spots) が散在していた<sup>32)33)</sup>。軸索突起の存在を確認できないことは必ずしも軸索突起が存在していないことの証明にはならないかもしれないが、その特徴を総合的に考慮して外網状層無軸索多極性ニューロン EPL anaxonic multipolar neurons と名付けた<sup>11)</sup> (図 20)。ごく最近、外網状層 EPL の PV 含有介在ニューロンがかなり広範囲の主ニューロンと相反性シナプス結合し、回路においてゲインコントロールの役割を果たしていることが明らかにされた<sup>34)~36)</sup>。しかし、このニューロンの dendritic hot spots がどのような機能的意味を持っているかについては今後の問題である。

### D. 投射性非主ニューロン Nonprincipal projection neurons (NPP neurons)

主嗅球の短軸索細胞 short-axon cell (SA cell) は Golgi 鍍銀法での細胞体・樹状突起の形態及び軸索の分布所見から、これまで細胞体が僧帽細胞層 ML~顆粒細胞層 GCL に存在している深層短軸索細胞 deep SA cells (dSACs) として、Blanes cell, Golgi cell, horizontal cell, Cajal cell, 及び細胞体が主に外網状層 EPL に存在する表層短軸索細胞 superficial SA cells (sSACs) と分類されてきた<sup>2)3)37)</sup> (図 8)。近年スライスを用いた電気生理学的手法によりこれまで Golgi 鍍銀法では必ずしも十分に追跡できていなかった軸索の広がりやより詳細に解明されてきた。その結果従来の分類では必ずしも説明できないことが明らかになりつつあり、Nusser 等は軸索の分布を考慮して、深層短軸索細胞を GL-dSACs, EPL-dSACs, GCL-dSACs とする分類を提唱している<sup>38)</sup> (図 20)。注意すべきはそれぞれのタイプが主に細胞体・樹状突起の形態的特徴を基とした上記の古典的な分類での複数のタイプを含んでいることである。短軸索細胞 SA cells と呼ばれるニューロン群の解析が進み、形態学的所見から予測されていた機能の一部、即ち他の GABA ニューロン特に顆粒細胞 G cell と傍糸球体細胞 PG cell を特異的なターゲットにしていることが明らかになりつつある<sup>38)39)</sup> (図 20)。一方、我々は、短軸索細胞の特徴を有しているにもかかわらず嗅球外へ投射しているニューロンを近年発見した<sup>17)40)</sup> (図 20)。その後、Nusser 等によってもその存在が確認された<sup>38)</sup>。従って、この新たに発見されたニューロン群に短軸索細胞の名称がふさわしいかどうか問題であり、我々は投射性非主ニューロン (Nonprincipal projection neurons NPP neurons) の名称を提案している<sup>10)11)</sup>。多くの短軸索細胞・投射性非主ニューロンは現在の嗅球の神経回路のモデルの中では省略されているのが現状であり、構造及び機能の両面での今後の解明が待たれている。

#### 4. 化学シナプス・ギャップ結合・漏出 Spillover

ニューロン間の情報伝達の主たる方法は化学シナプスとギャップ結合 (gap junction) である (図 16-19)。グリア間ギャップ結合と異なり、ニューロン間ギャップ結合は無脊椎動物や比較的下等な脊椎動物に見られるが、高等な脊椎動物では例外的と考えられていた。しかし、電子顕微鏡による形態学的解析で高等な脊椎動物でも中枢神経系の様々な部位で、ニューロン間ギャップ結合が存在することが示された<sup>41)</sup>。生理学的には、哺乳類ではこれまで下オリーブ核等のごく限られた部位での解析しか行われてこなかったが、近年スライスパッチ法等の電気生理学的手法の進歩でようやくギャップ結合に対応する電気的カップリングが特に大脳皮質で証明され、更にその同期的神経活動への関与から重要性が注目されるようになった<sup>42)-44)</sup>。また、分子生物学的にもニューロン間のギャップ結合蛋白の主役としてコネキシン 36 が同定され、ノックアウトマウスの解析等で大きく研究が進んだ<sup>44)-46)</sup>。海馬・大脳皮質・大脳基底核等では PV 含有 GABA ニューロン間等、主に同種の抑制ニューロン間でギャップ結合が報告されている<sup>47)-53)</sup>。一方、主嗅球糸球体内では主ニューロン間、主ニューロンと傍糸球体細胞 PG cell 間、主ニューロンと未同定の局所回路ニューロン間にギャップ結合が見られる<sup>54)-58)</sup> (図 17)。また、主ニューロン同士間以外の場合にはギャップ結合に化学シナプスが並存した混合性シナプス mixed synapse もしばしば見られる<sup>54)56)57)</sup>。従って、機能的ユニットである各糸球体内では化学シナプスとギャップ結合を介する複雑なシナプス結合パターン、更にそれが組み合わさった樹状突起網が存在している<sup>56)</sup>。電気生理学的には、同一糸球体に関与した僧帽細胞間の電気的カップリングが記録されて、同期的活動等その機能的意義も様々な議論され提唱されている<sup>58)</sup>。しかし、ギャップ結合・混合性シナプスは糸球体外にも存在し、特に僧帽・房飾細胞の細胞体・樹状突起と顆粒細胞の突起、及び未同定の局所回路ニューロンのシート状、杯状の特徴ある多様な突起との間にも高頻度に見られる<sup>54)56)57)</sup>。しかし、形態学的解析ではかなり高頻度的に見られる主嗅球異種ニューロン間のギャップ結合・混合性シナプスについては電気生理学的には存在すらまだ認識されていないのが現状である。

このような構造的に把握できる化学シナプスとギャップ結合のみがニューロン間の情報伝達の場合でないことは神経系のいろいろな部位で明らかになりつつあるが、主嗅球もその例外ではない。漏出 Spillover といわれる形での神経活性物質の作用の重要性が近年特に注目されている。主嗅球では糸球体内の嗅神経終末はシナプス前部としての明確な構造を持ちグルタミン酸作動性非対称性シナプスを標的である僧帽・房飾細胞および I 型傍糸球体細胞 PG cell の樹状突起に形成するが、それ自身が他の突起のシナプス後部とはなっていない (図 16, 17, 20)。しかし、生理学的には GABA<sub>B</sub> 受容体及び、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を介したシナプス伝達の制御がシナプス前部である嗅神経終末で生じていることが証明されている<sup>59)-61)</sup>。これは糸球体 ON ゾーンでシナプス後部である GABA 性 I 型あるいは DA-GABA 性 I 型傍糸球体細胞の樹状突起から放出された伝達物質が拡散により作用したものと考えられる。もう一つの例は僧帽・房飾細胞相互間の作用が生理学的に認められ、それが僧帽・房飾細胞樹状突起-介在ニューロン樹状突起間シナプスからのグルタミン酸漏出によるものと結論されていることである<sup>62)63)</sup>。漏出によるニューロン間の相互作用が糸球体内でのニューロン同期において重要であると示唆されており、機能的意義も明らかになりつつある。

#### 5. 比較解剖学的検討

これまで述べてきた嗅球の構造・ニューロン構成は主にゲッ歯類であるラット・マウスでの解析が基本になっているが、古典的な多くの形態学的研究、筆者らの研究を含めた最近の免疫細胞化学的研究により、他の哺乳類でもほぼ同様と考えられる<sup>16)</sup>。ただ、ローラシア獣類トガリネズミ目 (かつての食虫目の一部) のジャコウネズミとモグラにおいてはこのような基本構造に加えて、これと異なるもうひとつの平行したシステムが存在している<sup>16)17)</sup>。この別のシステムの構成は我々が発見した投射ニューロン、タッセル細胞 tasseled cell, その小型のタフト様の分枝を持つ一次樹状突起が終止している特殊な糸球体様の領域、

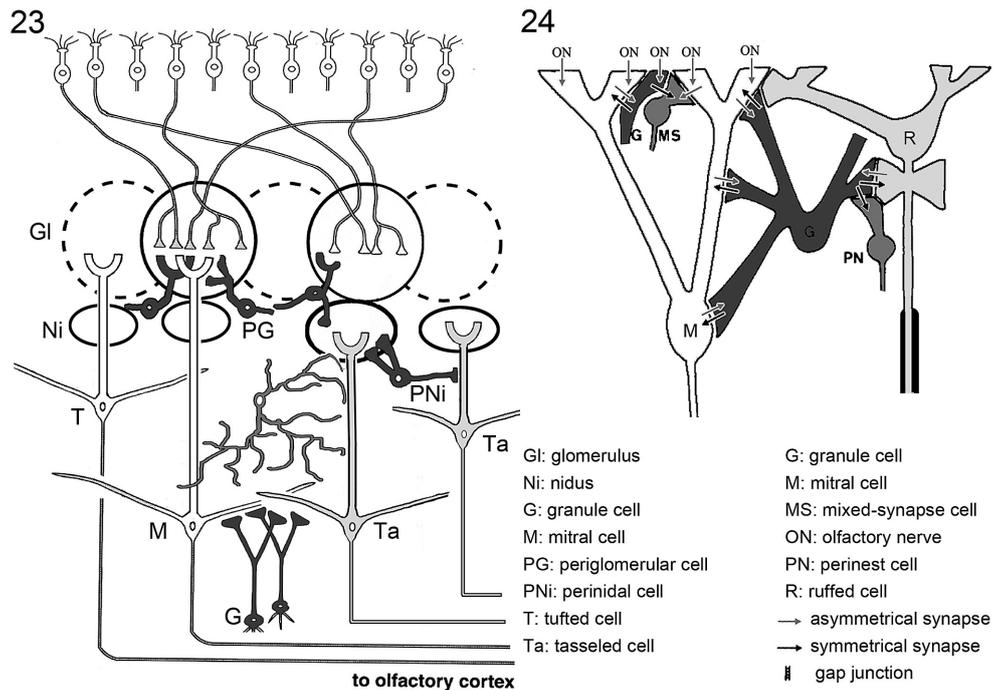


図 23 ジャコウネズミの主嗅球の糸球体、小巢 nidus 及びニューロン構成. 文献 15 Fig. 17A より改変. GI: 糸球体 glomerulus. Ni: 小巢 nidus. G: 顆粒細胞 granule cell. M: 僧帽細胞 mitral cell. PG: 傍糸球体細胞 periglomerular cell. PNi: 傍小巢細胞 perinidal cell. T: 房飾細胞 tufted cell. Ta: タッセル細胞 tasseled cell.

図 24 硬骨魚類の嗅球のニューロン構成及び相互のシナプス結合. 文献 64 Fig. 21 より改変.

小巢 nidus 及びその周辺に存在する小型ニューロン、傍小巢細胞 perinidal cells である (図 23). tasseled cell は僧帽・房飾細胞に形態的には類似しており、小型のタフト様の分枝 tassel を持つ一次樹状突起及び外網状層 EPL で層に平行に伸びている二次樹状突起と考えられる突起を有している。しかも一次樹状突起が糸球体に入らず、その直下の糸球体層 GL と外網状層 EPL の境界領域に見られた嗅神経の入力をうけない特殊な糸球体様の領域である小巢 nidus に終止している。tasseled cell は外側嗅索 lateral olfactory tract LOT に軸索を送っているので僧帽・房飾細胞とは別の投射ニューロンシステムが存在しているようである。このような 2 グループの平行な投射系からなるニューロン構成は哺乳類では現在までのところ上記のトガリネズミ目で見つかっておらず、近縁のローラシア獣類ハリネズミ目やコウモリ目でも存在していないようである。興味深いことにより構成は異なるが 2 グループの平行な投射系は硬骨魚類嗅球にも見られている<sup>64)</sup>。いわゆる僧帽細胞が中心となった通常システムと、特殊な軸索初節部 AIS を有しているエリマキ細胞 ruffed cell という我々が発見した投射ニューロンが中心となったシステムである (図 24)。ruffed cell はニューロンとしても極めて特異な形態的特徴を持ち、細胞体近傍でその軸索が多数の小突起を出し、そこが特殊なシナプス野 nest となり多数のシナプス結合を有する<sup>65)66)</sup>。一方、ruffed cell はタフト様の樹状突起を持ちそれは糸球体に相当する領域で分枝しているが、嗅神経からのシナプスは確認されていない<sup>66)67)</sup>。嗅神経入力を受ける僧帽・房飾細胞グループの投射系と嗅神経入力を受けない tasseled cell 或いは ruffed cell グループの投射系との 2 つの平行な投射系は GABA ニューロンを介して相互作用を有していると考えられる<sup>16)17)64)</sup>。このような構造的に異なる構成を有する嗅球がどのように機能的に異なるかは興味深い問題である。

### おわりに

嗅球のニューロン構成の研究は純形態学的解析から出発した。その後、免疫組織細胞学的手法の導入で化学的性質という観点から研究が進み、それを基盤の一つとして遺伝子操作による手法で研究は大きく進

展している。しかし、現時点で古典的な形態学的所見と近年得られた化学的性質からの所見を照らし合わせてみた時、驚くべきことであるが、両者が対応していない部分が予想以上に多いことに気づかされる。特に、これまで化学的性質・構造的特徴から我々が提唱し、世界的にもいわばスタンダードとなっている3種の傍糸球体細胞、DA-GABA陽性、calretinin陽性、calbindin陽性傍糸球体細胞のどれもが古典的なGolgi鍍銀法で示された傍糸球体細胞とは異なっている可能性が高い。そうだとすれば、これらの化学的性質の面からは同定できていない、従って恐らくは遺伝子操作等の手法が適応できないであろうニューロン群はどのようなアプローチで解析が可能なのであろうか？嗅覚系一次中枢嗅球における情報処理の基盤ともいえるニューロン構成の解明には新たな視点からの解析が必要であるように思える。

### 参 考 文 献

- 1) Buck L and Axel R : A novel multigene family may encode odorant receptors : A molecular basis for odor recognition. *Cell* 65 : 175-187, 1991.
- 2) Ramón y Cajal S : *Histologie du Système Nerveux de l'homme et des Vertébrés*. Tome II. (translated by Azoulay L from Spanish to French) , Maloine, Paris (republished in 1952, 1955 and 1972 by Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid), 1911.
- 3) Ramón y Cajal S : *Histology of the nervous system of man and vertebrates*. Vol.2 (translated by Swanson N and Swanson LW from the French version), Oxford University Press, New York, 1995.
- 4) Halász N : *The vertebrate olfactory system : chemical neuroanatomy, function and development*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1990.
- 5) Shepherd GM, Chen WR and Greer CA : Olfactory bulb, In Shepherd GM (ed) : *The synaptic organization of the brain*. 5th ed. pp. 165-216, Oxford University Press, New York, 2004.
- 6) Shipley MT, Ennis M and Puche AC : Olfactory system, In Paxinos G (ed) : *The rat nervous system*. 3rd ed. pp. 923-964, Elsevier Academic press, London, 2004.
- 7) Leipousez G, Valley MT and Lledo P-M : The impact of adult neurogenesis on olfactory bulb circuits and computations. *Annu. Rev. Physiol.* 75 : 339-363, 2013.
- 8) Kosaka K and Kosaka T : Synaptic organization of the glomerulus in the main olfactory bulb : Compartments of the glomerulus and heterogeneity of the periglomerular cells. *Anat. Sci. Int.* 80 : 80-90, 2005.
- 9) Kosaka T and Kosaka K : Olfactory bulb anatomy, In Squire LR (ed) : *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 7, pp. 59-69, Academic Press, Oxford, 2008.
- 10) Kosaka T and Kosaka K : "Interneurons" in the olfactory bulb revisited. *Neurosci. Res.* 69 : 93-99, 2011.
- 11) Kosaka T and Kosaka K : Olfactory bulb anatomy. Reference Module in Biomedical Sciences (in press).
- 12) Kosaka K, Aika Y, Toida K, Heizmann CW, Hunziker W, Jacobowitz DM, Nagatsu I, Streit P, Visser TJ and Kosaka T : Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb. *Neurosci. Res.* 23 : 73-88, 1995.
- 13) Kosaka K, Toida K, Aika Y and Kosaka T : How simple is the olfactory glomerulus ?; the heterogeneity of so-called periglomerular cells. *Neurosci. Res.* 30 : 101-110, 1998.
- 14) Kosaka K, Toida K, Margolis FL and Kosaka T : Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb : II. Prominent differences in the intraglomerular dendritic arborization and their relationship to olfactory nerve terminals. *Neuroscience* 76 : 775-786, 1997.
- 15) Kosaka K and Kosaka T : Chemical properties of type 1 and type 2 periglomerular cells in the mouse olfactory bulb are different from those in the rat olfactory bulb. *Brain Res.* 1167 : 42-55, 2007.
- 16) Kosaka K and Kosaka T : Nidus and Tasseled cell : Distinctive neuronal organization of the main olfactory bulb of the laboratory musk shrew (*Suncus murinus*). *J. Comp. Neurol.* 430 : 542-561, 2001.
- 17) Kosaka K and Kosaka T : The organization of the main olfactory bulbs of some mammals; musk shrews, moles, hedgehogs, tree shrews, bats, mice and rats. *J. Comp. Neurol.* 472 : 1-12, 2004.
- 18) Kosaka T and Kosaka K : Heterogeneity of nitric oxide synthase-containing neurons in the mouse main olfactory bulb. *Neurosci. Res.* 57 : 165-178, 2007.
- 19) Mulder J, Zilberter M, Spence L, Tortoriello G, Uhlén M, Yanagawa Y, Aujard F, Hökfelt T and Harkany, T : Secretagogin is a Ca<sup>2+</sup>-binding protein specifying subpopulations of telencephalic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106 : 22492-22497, 2009.
- 20) Kosaka T and Kosaka K : Secretagogin-containing neurons in the mouse main olfactory bulb. *Neurosci. Res.*

- 77 : 16-32, 2013.
- 21) Rasband MN : The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. *Nature Rev. Neurosci.* 11 : 552-562, 2010.
  - 22) Kosaka T, Hataguchi Y, Hama K, Nagatsu I and Wu J-Y : Coexistence of immunoreactivities for glutamate decarboxylase and tyrosine hydroxylase in some neurons in the periglomerular region of the rat main olfactory bulb : possible coexistence of gamma-aminobutyric acid (GABA) and dopamine. *Brain Res.* 343 : 166-171, 1985.
  - 23]** Kosaka T, Kosaka K, Hataguchi Y, Nagatsu I, J Wu J-Y, Ottersen OP, Storm-Mathisen J and Hama K : Catecholaminergic neurons containing GABA-like and/or glutamic acid decarboxylase-like immunoreactivities in various brain regions of the rat. *Exp. Brain Res.* 66 : 191-210, 1987.
  - 24) Kosaka T and Kosaka K : Tyrosine hydroxylase-positive GABAergic juxtglomerular neurons are the main source of the interglomerular connections in the mouse main olfactory bulb. *Neurosci. Res.* 60 : 349-354, 2008.
  - 25) Kiyokage E, Pan Y-Z, Shao Z, Kobayashi K, Szabo G, Yanagawa Y, Obata K, Okano H, Toida K, Puche A and Shipley MT : Molecular identity of periglomerular and short axon cells. *J. Neurosci.* 30 : 1185-1196, 2010.
  - 26) Kosaka T and Kosaka K : Two types of tyrosine hydroxylase positive GABAergic juxtglomerular neurons in the mouse main olfactory bulb are different in their time of origin. *Neurosci. Res.* 64 : 436-441, 2009.
  - 27) Lodovichi C, Belluscio L and Katz LC : Functional topography of connections linking mirror-symmetric maps in the mouse olfactory bulb. *Neuron* 38 : 265-276, 2003.
  - 28) López-Mascaraque L, De Carlos J and Valverde F : Structure of the olfactory bulb of the hedgehog (*Erinaceus europaeus*) : a Golgi study of the intrinsic organization of the superficial layers. *J. Comp. Neurol.* 301 : 243-261, 1990.
  - 29) Kosaka K, Heizmann CW and Kosaka T : Calcium-binding protein parvalbumin immunoreactive neurons in the rat olfactory bulb. I. Distribution and structural features in adult rat. *Exp. Brain Res.* 99 : 191-204, 1994.
  - 30) Toida K, Kosaka K, Heizmann CW and Kosaka T : Synaptic contacts between mitral/tufted cells and GABAergic neurons containing calcium binding protein parvalbumin in the rat olfactory bulb, with special reference to reciprocal synapses between them. *Brain Res.* 650 : 347-352, 1994.
  - 31) Toida K, Kosaka K, Heizmann CW and Kosaka T : Electron microscopic serial-sectioning/reconstruction studies of Parvalbumin-containing neurons in the external plexiform layer of the rat olfactory bulb. *Neuroscience* 72 : 449-466, 1996.
  - 32]** Kosaka T and Kosaka K : Heterogeneity of parvalbumin-containing neurons in the mouse main olfactory bulb, with special reference to short-axon cells and  $\beta$ IV-spectrin positive dendritic segments. *Neurosci. Res.* 60 : 56-72, 2008.
  - 33) Kosaka T, Komada M and Kosaka K : Sodium channel cluster,  $\beta$ IV-spectrin and ankyrinG positive "hot spots" on dendritic segments of parvalbumin-containing neurons and some other neurons in the mouse and rat main olfactory bulbs. *Neurosci. Res.* 62 : 176-186, 2008.
  - 34) Kato HK, Gillet SN, Peters AJ, Isaacson JS and Komiyama T : Parvalbumin-expressing interneurons linearly control olfactory bulb output. *Neuron* 80 : 1218-1231, 2013.
  - 35) Miyamichi K, Shlomai-Fuchs Y, Shu M, Weissbourd BC, Luo L and Mizrahi A : Dissecting local circuits : parvalbumin interneurons underlie broad feedback control of olfactory bulb output. *Neuron* 80 : 1232-1245, 2013.
  - 36) Uchida N, Eshel N and Watabe-Uchida M : Division of labor for division : inhibitory interneurons with different spatial landscapes in the olfactory system. *Neuron* 80 : 1106-1109, 2013.
  - 37) Schneider SP and Macrides F : Laminar distribution of interneurons in the main olfactory bulb of the adult hamster. *Brain Res. Bull.* 3 : 73-82, 1978.
  - 38) Eyre MD, Antal M and Nusser Z : Distinct deep short-axon cell subtypes of the main olfactory bulb provide novel intrabulbar and extrabulbar GABAergic connections. *J. Neurosci.* 28 : 8217-8229, 2008.
  - 39) Pressler RT and Strowbridge BW : Blanes cells mediate persistent feedforward inhibition onto granule cells in the olfactory bulb. *Neuron* 49 : 889-904, 2006.
  - 40) Kosaka T and Kosaka K : Heterogeneity of calbindin-containing neurons in the mouse main olfactory bulb : I. General description. *Neurosci. Res.* 67 : 275-292, 2010.
  - 41]** Bennett MVL and Zukin RS : Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron* 41 : 495-511, 2004.
  - 42) Galarreta M and Hestrin S : A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses.

- Nature 402 : 72-75, 1999.
- 43) Gibson JR, Beierlein M and Connors BW : Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. Nature 402 : 75-79, 1999.
  - 44) Deans MR, Gibson JR, Sellitto C, Connors BW and Paul DL : Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36. Neuron 31 : 477-485, 2001.
  - 45) Condorelli DF, Parenti R, Spinella F, Salinaro AT, Belluardo N, Cardile V and Cicirata F : Cloning of a new gap junction gene (Cx36) highly expressed in mammalian brain neurons. Eur J Neurosci 10 : 1202-1208, 1998.
  - 46) Condorelli DF, Belluardo N, Trovato-Salinaro A and Mudò G : Expression of connexin 36 in mammalian neurons. Brain Res Rev 32 : 72-85, 2000.
  - 47) Katsumaru H, Kosaka T, Heizmann CW and Hama K : Gap junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). Exp Brain Res 72 : 363-370, 1988.
  - 48) Kita H, Kosaka T and Heizmann CW : Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum : a light and electron microscopic study. Brain Res. 536 : 1-15, 1990.
  - 49) Fukuda T and Kosaka T : Gap junctions linking the dendritic network of GABAergic interneurons in the hippocampus. J Neurosci 20 : 1519-1528, 2000.
  - 50) Fukuda T and Kosaka T : Ultrastructural study of gap junctions between dendrites of parvalbumin-containing GABAergic neurons in various neocortical areas of the adult rat. Neuroscience 120 : 5-20, 2003.
  - 51)** Fukuda T, Kosaka T, Singer W and Galuske RA : Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. J Neurosci 26 : 3434-3443, 2006.
  - 52) Fukuda T : Network architecture of gap junction-coupled neuronal linkage in the striatum. J Neurosci 29 : 1235-1243, 2009.
  - 53) Tamás G, Buhl EH, Lörincz A and Somogyi P : Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. Nature Neurosci. 3 : 366-371, 2000.
  - 54) Kosaka T and Kosaka K : Neuronal gap junctions in the rat main olfactory bulb, with special reference to intraglomerular gap junctions. Neurosci Res 45 : 189-209, 2003.
  - 55) Kosaka T and Kosaka K : Neuronal gap junctions between intraglomerular mitral/tufted cell dendrites in the mouse main olfactory bulb. Neurosci Res 49 : 373-378, 2004.
  - 56)** Kosaka T and Kosaka K : Intraglomerular dendritic link connected by gap junctions and chemical synapses in the mouse main olfactory bulb : electron microscopic serial section analyses. Neuroscience 131 : 611-625, 2005.
  - 57) Kosaka T, Deans MR, Paul DL and Kosaka K : Neuronal gap junctions in the mouse main olfactory bulb : morphological analyses on transgenic mice. Neuroscience 134 : 757-769, 2005.
  - 58) Christie JM, Bark C, Hormuzdi SG, Helbig I, Monyer H and Westbrook GL : Connexin36 mediates spike synchrony in olfactory bulb glomeruli. Neuron 46 : 761-772, 2005.
  - 59) Aroniadou-Anderjaska V, Zhou FM, Priest CA, Ennis M and Shipley MT : Tonic and synaptically evoked presynaptic inhibition of sensory input to the rat olfactory bulb via GABA<sub>B</sub> heteroreceptors. J. Neurophysiol. 84 : 1194-1203, 2000.
  - 60) Ennis M, Zhou F-M, Ciombor KJ, Aroniadou-Anderjaska V, Hayar A, Borrelli E, Zimmer LA, Margolis F and Shipley MT : Dopamine D2 receptor-mediated presynaptic inhibition of olfactory nerve terminals. J. Neurophysiol. 86 : 2986-2997, 2001.
  - 61) Wachowiak M, McGann JP, Heyward PM, Shao Z, Puche AC and Shipley MT : Inhibition of olfactory receptor neuron input to olfactory bulb glomeruli mediated by suppression of presynaptic calcium influx. J. Neurophysiol. 94 : 2700-2712, 2005.
  - 62) Isaacson JS : Glutamate spillover mediates excitatory transmission in the rat olfactory bulb. Neuron 23 : 377-384, 1999.
  - 63) Schoppa NE and Westbrook GL : Glomerulus-specific synchronization of mitral cells in the olfactory bulb. Neuron 31 : 639-651, 2001.
  - 64) Kosaka T and Hama K : Synaptic organization in the teleost olfactory bulb. J. de Physiologie, Paris 78 : 707-719, 1982-1983.
  - 65) Kosaka T and Hama K : Ruffed cell : a new type of neuron with a distinctive initial unmyelinated portion of the axon in the olfactory bulb of the goldfish (*Carassius auratus*) I. Golgi impregnation and serial thin sectioning studies. J. Comp. Neurol. 186 : 301-320, 1979.
  - 66) Kosaka T : Ruffed cell : a new type of neuron with a distinctive initial unmyelinated portion of the axon in the olfactory bulb of the goldfish (*Carassius auratus*) II. Fine structure of the ruffed cell. J. Comp. Neurol. 193 :

119-145, 1980.

- 67) Kosaka T and Hama K : Ruffed cell : a new type of neuron with a distinctive initial unmyelinated portion of the axon in the olfactory bulb of the goldfish (*Carassius auratus*) III. Three-dimensional structure of the ruffed cell dendrite. J. Comp. Neurol. 201 : 571-587, 1981.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)