

マウスや魚類、昆虫など多くの生物にとって、匂いは生きていく上でとても重要な情報である。例えば、餌の匂いには近づき、天敵の匂いからは逃げる。交尾相手を選ぶときも匂いは重要な判断材料となる。匂いの情報は、どのように入力され、どのような経路を通して脳に伝わり、そして行動が引き起こされるのだろうか。

脳科学総合研究センター（BSI）シナプス分子機構研究チームの吉原良浩チームリーダー（TL）は、ゼブラフィッシュやマウスを用いて、匂い入力から行動出力までの複雑な嗅覚神経系のメカニズムを解き明かそうとしている。

匂いと行動。その間をつなぐ。

■ 嗅覚は生きていく上で不可欠な感覚

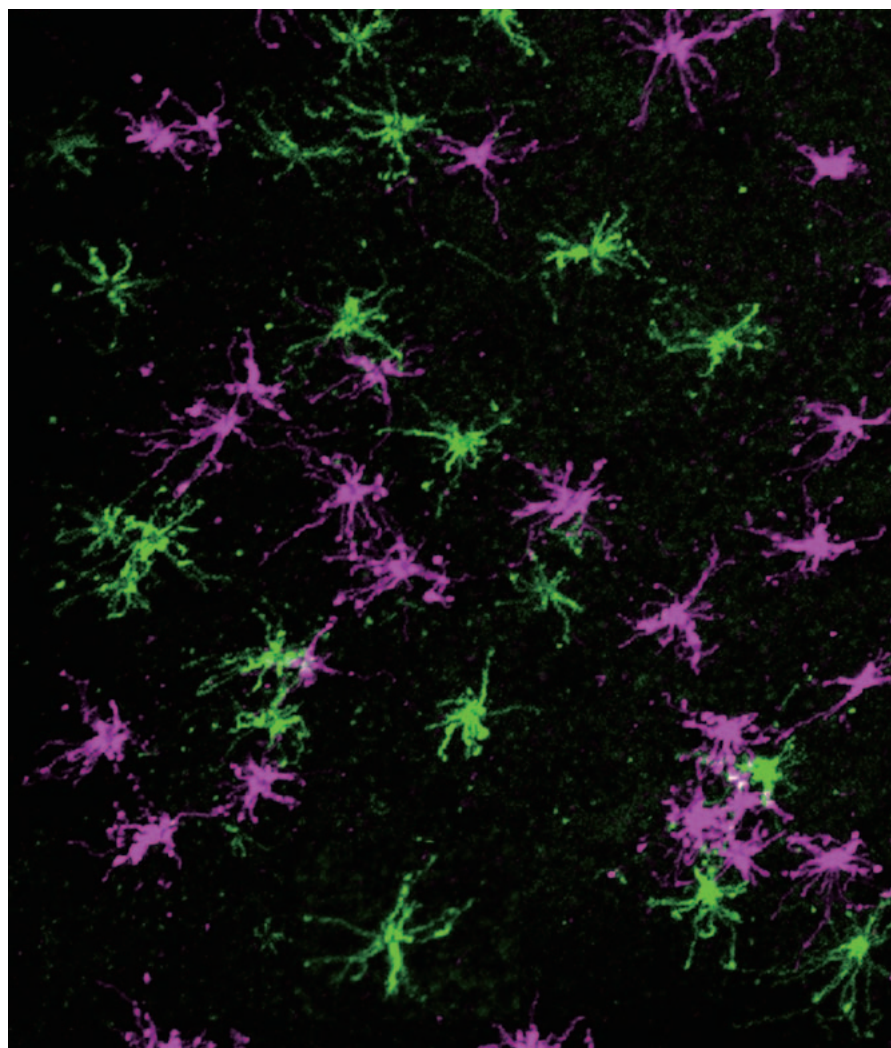
「街を歩いているとき、おいしそうな匂いに吸い寄せられ、お店に入っ

まったことはありませんか。生物は、匂いを感知して、さまざまな行動を起こします。私たちシナプス分子機構研究チー

ムでは、匂いの入力から行動という出力へと至る嗅覚神経系のメカニズムを、分子や細胞、回路などさまざまな視点から解明しようとしています」と吉原TL。

嗅覚は、哺乳類だけでなく、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、そして昆虫にもある。さらには、単細胞生物にも嗅覚に似た機能がある。「嗅覚は、進化的に最も古い感覚で、生物が生きていく上で欠かせないものです。特に、餌の探索、危険からの逃避、交尾の相手を探す、という三つの行動において嗅覚が重要な役割を担っています」

吉原TLは、ゼブラフィッシュを使った三つの実験の映像を示した。一つ目の実験では、水槽の左側から餌の抽出物を入れる。目に見えるものは何もないが、ゼブラフィッシュは左側に集まっていく。自分にとって有益なもの、好きなものの匂いに引き付けられ、探しているのだ。二つ目の実験では、水槽の左側からゼブラフィッシュの皮膚の抽出物を入れる。ゼブラフィッシュは急に激しく泳ぎ回るようになり、しばらくすると動きを止めた。ゼブラフィッシュやキンギョ、コイなど、多くの淡水魚の皮膚には警報物質が含まれている。敵に襲われたりして傷を負うと皮膚から警報物質が分泌され、仲間に危険を知らせる。実験でゼブラフィッシュが激しく泳ぎ始めたのは、警報物質の匂いから遠ざかろうと逃げたいためだ。動きを止めたのは、フリージングと呼ばれる恐怖反応の一つである。三つ目の実験では、水槽に雄を入れ、左側から雌の卵巣の抽出物を入れた。ゼブラフィッシュは左側に集まってきた。



嗅覚受容体の発現

嗅覚受容体は、嗅細胞の先端部にある嗅毛に存在している。写真は2種類の嗅覚受容体を、それぞれに特異的な抗体を用いて二重蛍光免疫染色を行い、嗅上皮を表面側から観察したもの。一つの嗅細胞では赤あるいは緑の1色のみが観察されることから、一つの嗅細胞は1種類の嗅覚受容体だけを発現していることが分かる。

吉原良浩（よしはら・よしひろ）

脳科学総合研究センター
シナプス分子機構研究チーム
チームリーダー

1961年、大阪市生まれ。薬学博士。京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。1989年より大阪バイオサイエンス研究所研究員。大阪医科大学助教授などを経て、1998年より現職。



姿は見えないが匂いがするので、交尾の相手を探しているのだ。

「多くの生物にとって嗅覚は、生きていくために、また子孫を残すために、とても重要な感覚なのです」

■ 匂い入力から行動出力まで

生物は、どのように匂いを感知するのだろうか。匂いの正体は、さまざまな化学物質で、匂い分子と呼ばれている。鼻腔の奥は、嗅細胞という神経細胞が並んだ嗅上皮で覆われている。鼻の中に入ってきた匂い分子は、嗅細胞の表面にある嗅覚受容体に結合する。嗅覚受容体は、ヒトでは約350種類、マウスでは約1,500種類、ゼブラフィッシュでは約300種類ある。ただし、一つの嗅細胞で発現する嗅覚受容体は1種類だけだ（タイトル図）。また、匂い分子はその化学構造によって結合する嗅覚受容体が決まっている。つまり、1個の嗅細胞は、特定の共通構造を持った匂い分子だけに反応するのだ（図1）。

嗅細胞の嗅覚受容体に匂い分子が結合すると、その情報が嗅細胞から伸びる軸索を通じて、脳の先端にある嗅球へ伝えられる。これを、一次嗅覚神経回路と呼ぶ。嗅球には、糸球体と呼ばれる小さな丸い構造がたくさん並んでいる。同じ嗅覚受容体を発現している嗅細胞の軸索は集束し、特定の糸球体へつながる。「同じ嗅覚受容体を発現している嗅細胞は、嗅上皮では散らばって存在しています。それが、嗅球で分類、整理されるのです。『1嗅細胞—1嗅覚受容体』と『1嗅覚受容体—1糸球体』という

原理によって嗅覚神経系は精緻な配線を実現し、莫大な種類の匂い分子の検出・識別を可能にしているのです」

嗅球の糸球体には、僧帽細胞という神経細胞の樹状突起が伸びている。ここで嗅細胞からの情報を受け取り、僧帽細胞の長い軸索を通して高次嗅覚中枢へと情報が伝えられる。これを、二次嗅覚神経回路と呼ぶ。高次嗅覚中枢は、哺乳類では嗅皮質や扁桃体などに当たる領域だ。そこで匂いが認知される。その結果に応じて、近づけ、逃げろ、交尾相手を見つけろ、といった指令が出て、行動が引き起こされるのだ。

1991年、嗅覚受容体の遺伝子が初めて見つかり、嗅覚神経系の研究は大きく進んだ。しかし、「匂い入力から行動出力までの間には、依然としていくつものブラックボックスがあります」と吉原TLは言う。「私たちは、ゼブラフィッシュを使うことで、入力から出力まで嗅覚神経系のメカニズムを解明しようとしています」

す」

なぜゼブラフィッシュなのだろうか。ゼブラフィッシュは、インド原産の体長4cmほどの淡水魚である。ゼブラフィッシュには、実験に使うモデル動物としての利点がいくつもある。多産・繁殖・飼育が容易、迅速な発生、胚や稚魚の体が透明で発生・発達過程を生きのまま観察できる点などだ。また、嗅覚神経回路の基本的な要素や構造は、哺乳類と同じだ。しかも、哺乳類より嗅覚受容体や神経細胞の数が少ない分、扱いやすい。マウスやショウジョウバエなどで使われている、特定の遺伝子を欠損させるノックアウトや、特定の遺伝子を導入するトランスジェニック、特定の細胞で任意の遺伝子を発現させる技術など、さまざまな遺伝学的な手法を使うことができるのも、大きな利点だ。

■ 匂い分子と嗅覚受容体を結び付ける

「匂い分子が嗅覚受容体に結合するこ

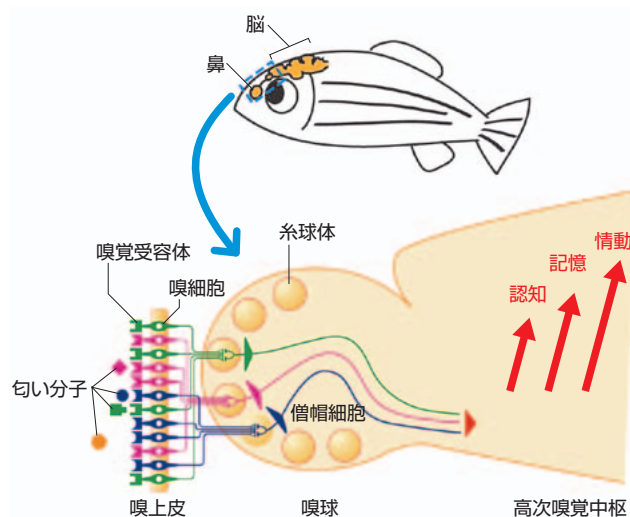


図1 ゼブラフィッシュの嗅覚神経系

嗅上皮に並んでいる嗅細胞は、それぞれ1種類の嗅覚受容体だけを発現し、特定の共通構造を有する匂い分子と結合する。同じ嗅覚受容体を発現する嗅細胞の軸索はすべて、嗅球の特定の糸球体へつながる。糸球体へ伝えられた匂い分子の情報は、僧帽細胞を通して高次嗅覚中枢へ伝達され、匂いの認知、記憶、行動などを引き起こす。

とが、嗅覚の出発点です。しかし、どの匂い分子がどの受容体に結合するのか、その対応はまだ十分には分かっていません」と吉原TL。生物の行動にとって重要だと分かっている匂い分子ですら、嗅覚受容体が不明なものも多いのが現状だ。プロスタグランジンF2 α もその一つだった。

プロスタグランジンF2 α は哺乳類や魚類において、雌が産生する重要な生理活性物質で、排卵や産卵を促す。魚類ではプロスタグランジンF2 α が体外にも放出されてフェロモンとして機能することが、1980年代に報告されていた。フェロモンとは、同じ種類の個体間で作用して生理変化や行動を誘発する化学物質の総称であり、プロスタグランジンF2 α は雄の魚の性行動を促す。フェロモンも嗅覚受容体に結合することで感知されるのだが、プロスタグランジンF2 α の受容体は分かっていなかった。

そうした中、吉原TLらは最近、遺伝学的な手法を駆使し、プロスタグランジンF2 α の嗅覚受容体を特定することに成功。同じ手法を使い、さまざまな匂い分子について嗅覚受容体を特定する研究を進めている。

■ 嗅細胞と糸球体のつながりを見る

同じ種類の嗅覚受容体を発現している嗅細胞から伸びる軸索は特定の糸球体へ集束する——これは嗅覚神経系の重要な原理だが、魚においてどの種類の嗅細胞の軸索が嗅球内のどの糸球体へつながっているかを厳密に調べることは、非常に難しかった。吉原TLらは、遺伝学的な手法を駆使した解剖学的解析によって、それを可能にした。

繊毛嗅細胞と微絨毛嗅細胞は、異なるタイプの嗅覚受容体を発現している。繊毛嗅細胞では赤色の蛍光タンパク質、微絨毛嗅細胞では緑色の蛍光タンパク

質が発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製し、それぞれの軸索を可視化した。その結果、繊毛嗅細胞と微絨毛嗅細胞それぞれの軸索は、嗅球の異なる糸球体につながっていることが確認できた(図2)。

吉原TLらは、いろいろな匂い物質について、それらがどの糸球体を活性化させるのかを徹底的に調べていった。「例えば、アミノ酸は嗅球の外側部、胆汁酸は前方の背側部、ヌクレオチドは外側後部、プロスタグランジンF2 α は腹側の内側部にある糸球体を活性化させます。しかも、化学構造が似ている匂い分子が結合する嗅細胞の軸索が集束する糸球体は、互いに近くに存在し、クラスターを形成していました。整然とした“匂い地図”が嗅球表面に展開されていることが分かってきたのです」

■ 神経細胞1個を可視化する

吉原TLらは2009年、1匹の魚において二次嗅覚神経系のたった1個の僧帽細胞だけを遺伝学的な手法で蛍光標識し、細胞体から伸びた軸索が、どこを通過して、どのように枝分かれし、高次嗅覚中枢のどこにたどり着くのか、その神経投射パターンを可視化することに成功した(図3)。この僧帽細胞の軸索は、右と左の終脳を通過して、右側の手網核につながっている。この手網核は間脳の背側に位置し、左右二つあるが、左側の手網核にはつながっていない。神経回路が左右非対称になっているのだ。何らかの機能的な役割があるのだろう。

「私が知りたいのは、嗅球から高次嗅

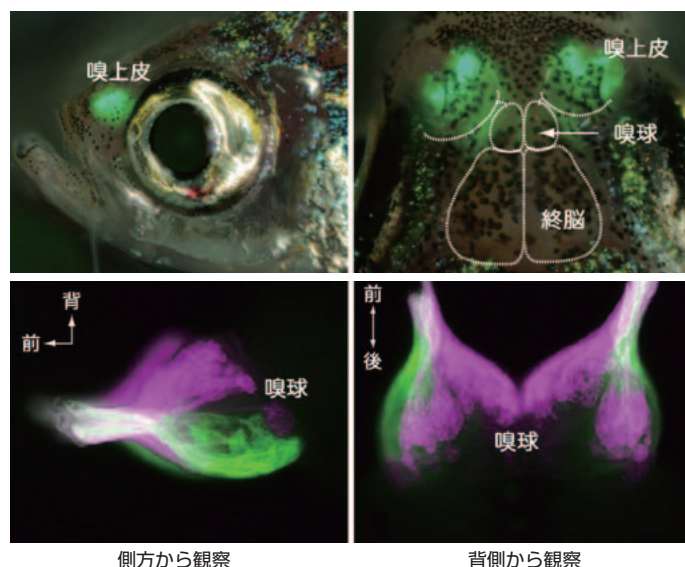


図2 嗅細胞から嗅球の糸球体への一次嗅覚神経系の可視化

上は嗅細胞に緑色の蛍光タンパク質を発現させたゼブラフィッシュの頭部。嗅上皮、嗅球、終脳の位置を示す。下は、繊毛嗅細胞に赤色蛍光タンパク質、微絨毛嗅細胞に緑色蛍光タンパク質を発現させたゼブラフィッシュの嗅球。2種類の嗅細胞の軸索は、嗅球の異なる領域にある糸球体へとつながっている。

関連情報

- 2013年8月7日プレスリリース
「おやっ、危険なにおい？ー嗅覚の鋭敏さを生み出す新規分子「グーフィー（Goofy）」を発見ー」
- 2009年4月15日プレスリリース
「左右非対称な神経回路の存在を嗅覚系で発見」

覚中枢へのつながり方にどのような法則があるのか、ということです。1例だけでは何とも言えません」。そこで、僧帽細胞を1個ずつ可視化していく実験を地道に続け、これまでに100個以上の僧帽細胞の神経投射パターンを可視化することに成功した。法則を見つけるには、うまく分類することが重要だ。僧帽細胞の樹状突起の位置から、どの糸球体が神経回路の始点かが分かる。そこで、単一標識された僧帽細胞を始点となる糸球体クラスターごとに分類し、神経回路の特徴を解析した。その結果、索餌行動や危険逃避行動、性行動に関わる匂いの情報は、それぞれ特定の経路を通過して高次嗅覚中枢へと伝えられることが分かってきた。このような研究はショウジョウバエでは行われていたが、脊椎動物では初めてである。

■ 脳の奥へ

嗅細胞から嗅球、そして嗅球から高次嗅覚中枢への神経回路が少しずつ見えてきた。吉原TLが次に狙っているのは、脳のさらに奥だ。つまり、匂い分子の情報が高次嗅覚中枢のどこで認識されるか、どのように行動が引き起こされているか、その神経回路を明らかにすること。まず、匂いを感知して索餌行動や危険逃避行動などを起こすときに脳のどこが活性化されているかを可視化し、脳の各領域がどのような役割を担っているかを明らかにしていくことを目指す。関係する神経回路が分かってくれば、その回路を遮断し、行動が起きなくなるかを検証していく計画だ。

その実現には、「行動を定量化して解析できるシステムをつくることが重要」と吉原TLは指摘する。「熱意をもって生物の行動を見ることが不可欠です。ほんやりと見ていたのでは、重要な変化を見過ぎてしまいます。幸い、私たちの研究チームには熱意をもって実験を楽しみ、鋭い観察眼を持った人が集まっていますから、順調に進むでしょう」。匂い入力から行動出力までの嗅覚神経回路が明らかになる日は、そう遠くないに違いない。

しかし、それで研究が一段落、というわけではないようだ。「ある匂いをかいだときに、ふと子どものころの記憶がよみがえったことはありませんか」と吉原TL。「匂いは、記憶を蓄え、誘起するのです。例えば、サケが生まれた川に帰ってきて産卵するのは、自分が生まれた川の匂いを覚えているからだと考えられています。私たちは、ゼブラフィッシュを使って匂いと記憶のメカニズムを明らかにする研究を始めています」

餌の探求や危険からの逃避、交尾の相手を探すなどの行動は、生まれながらに持っている本能的な嗅覚行動だ。それに比べて、記憶のように生まれてから学習する嗅覚行動についての解明は、さらなる困難が予想される。「難しいから、やりがいがあるのです」と吉原TLは笑う。

研究チームではマウスを使った研究も行っている。「ゼブラフィッシュを使って神経回路を明らかにし、マウスでは嗅覚に重要な遺伝子や分子を見つけ、その機能を明らかにしようとしています」。

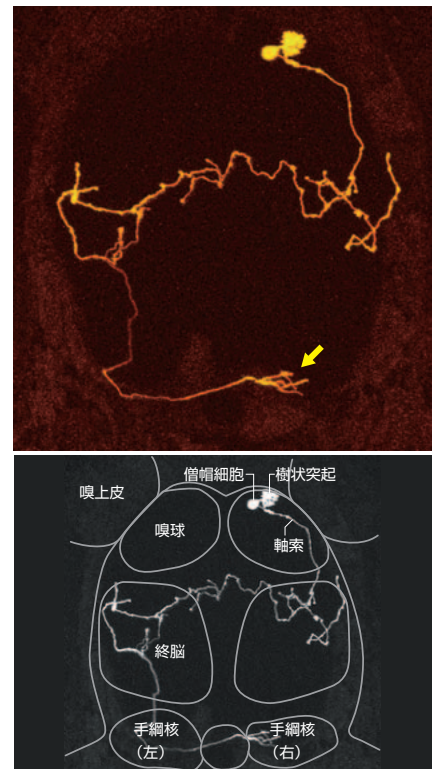


図3 1個の僧帽細胞の遺伝子工学的標識法による可視化

ある糸球体クラスター (mdG) から情報を受け取る嗅球の僧帽細胞は、その軸索を右と左の終脳を介して、右側の手綱核へと投射している。

2013年には、グーフィーという分子が嗅覚の鋭敏さに関わっていることを、マウスを用いて明らかにした。

「実は、これからマウスを使ってやりたい新しいことがあります」と吉原TLは言う。「嗅覚と意識の関係について手を付けたいのです。1998年にBSIで研究チームを立ち上げてから15年が過ぎ、機も熟しました」。意識——脳科学の究極的な課題に、解剖学、生理学、遺伝学、分子生物学、行動学などあらゆる知識や技術を総動員し、挑む。

(取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト)