

動物は、餌など好きな匂いがすれば近づき、敵など嫌いな匂いがすれば逃げる。匂いの情報を取り入れ、正しく認識して、適切な行動を取ることは、生存を左右する重要な課題である。では、匂いは脳の中でどのように認識され、好き嫌いが決められ、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）知覚神経回路機構研究チームの風間北斗チームリーダー（TL）は、その大きな謎の解明に挑んでいる。そして、匂いをかいだときの神経活動から行動を予測できる数理モデルの作成に世界で初めて成功した。そこまでの道のり、そして、これからを紹介しよう。

匂いに対する神経活動と行動を数理モデルでつなぐ

■匂いを感じる脳を解く

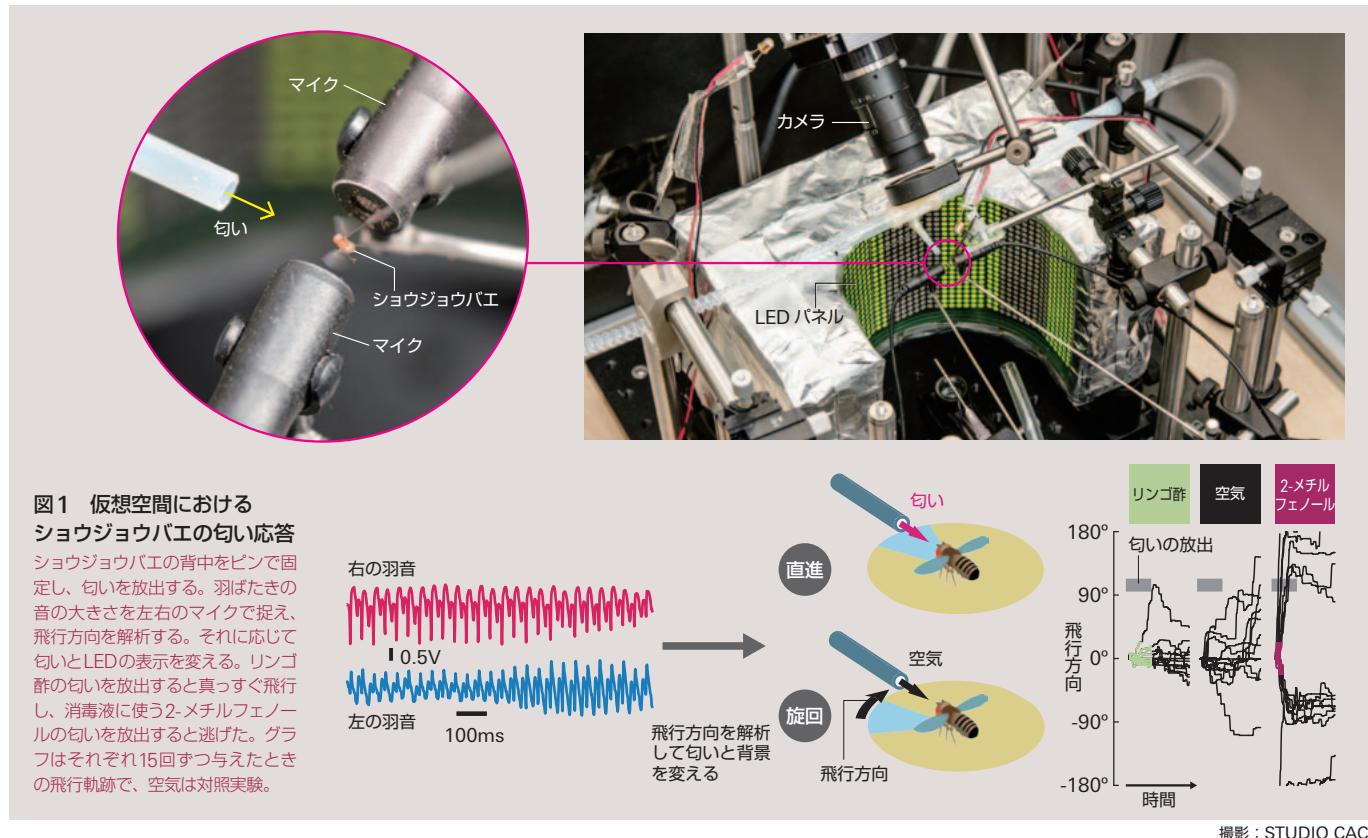
「私たちは常に外界から情報を得ています。感覚器官が受け取った情報が正しく処理され、適切な行動ができるかどうかは生死にも関わる重要な問題ですが、そのメカニズムには分かっていない部分がたくさんあります。それを明らかにしようというのが、知覚神経回路機構研究チームの大きな目標です」と風間TL。

現在の主なターゲットは嗅覚だ。「嗅覚は進化的に最も古い感覚で、脊椎動物だけでなく昆虫もあります。にもかかわらず、視覚や聴覚、触覚などと比べて研究が遅れています。分からないうことが多い。だからこそ面白いと思ったのです」

動物はどのように匂いの情報を受け取り、処理し、行動しているのだろうか。

匂いの正体は化学物質である。匂い

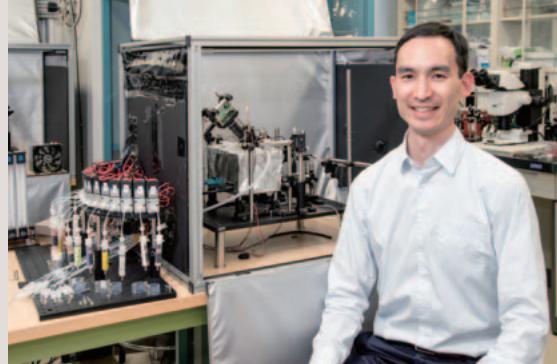
分子は、哺乳類では鼻腔の奥に並んでいる嗅細胞という神経細胞の表面にある、特定の嗅覚受容体に結合する（図2）。嗅細胞は、それぞれ1種類の嗅覚受容体だけを発現している。嗅覚受容体に匂い分子が結合すると嗅細胞が活性化し、その情報は軸索を通って嗅球に伝えられる。嗅球は左右に1対あり、糸が丸くまとまったような糸球体がたくさん並



風間北斗 (かざま・ほくと)

脳科学総合研究センター
知覚神経回路機械研究チーム
チームリーダー

1978年、米国ミシガン州生まれ。博士(理学)。東京大学大学院理学系研究科物理学専攻修了。東京大学大学院理学系研究科博士研究員、米国ハーバード大学大学院医学系研究科神経生物学博士研究員などを経て、2010年より現職。



んでいて、同じ種類の嗅覚受容体を発現している嗅細胞の軸索は全て同じ糸球体につながるという決まりがある。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て、嗅細胞からの情報を受け取ると活性化する。そして僧帽細胞の軸索を通って高次嗅覚中枢へ情報が伝えられ、そこで処理され、適切な行動が選択される。これが一連の流れだ。

匂いには複数の匂い分子が含まれていることも多く、また匂い分子は数種類の嗅覚受容体と結合するため、ある匂いをかぐと複数の嗅細胞が活性化され、それらとつながっている複数の糸球体が活性化される。「匂いが変われば活性化される糸球体の組み合わせが変わることは、これまでの研究から明らかになっていきます。しかし、脳がその糸球体の活動パターンをどのように解読して匂いを判断し、適切な行動を引き起こすのか、そのメカニズムは分かっていません」

■ 小さくシンプルな脳から原理を学ぶ

「私は、その問題を解明するためにショウジョウバエを使うことにしました」と風間TL。なぜショウジョウバエなのか。「将来的には自分の脳の中で何が起きているのかを理解したいのですが、それは簡単ではありません。そこで、物理学の手法に倣ったのです」

風間TLは大学の学部時代は物理学を専攻していた。脳神経科学に専攻を変えたのは大学院からだ。「物理学では、問題をシンプルにして普遍的な原理を学んだ上で、より複雑なシステムを理解するという戦略が取られます。私は、そ

いうアプローチが好きです。そこで、ヒトの脳よりシンプルなショウジョウバエの脳を対象にしたのです」

ショウジョウバエは、視覚、聴覚、嗅覚、触覚、味覚、平衡感覚など、ヒトと同じ知覚を備えている。にもかかわらず、神経細胞の数が少ない。ヒトの神経細胞は1000億個、嗅覚受容体は400種類、糸球体は5,500個。対してショウジョウバエの神経細胞は10万個、嗅覚受容体は60種類、糸球体は50個だ。モデル動物として長い歴史があり、特定の遺伝子を欠損させたり過剰に発現させたりといった遺伝学的な実験が容易なことも、ショウジョウバエを使う利点である。

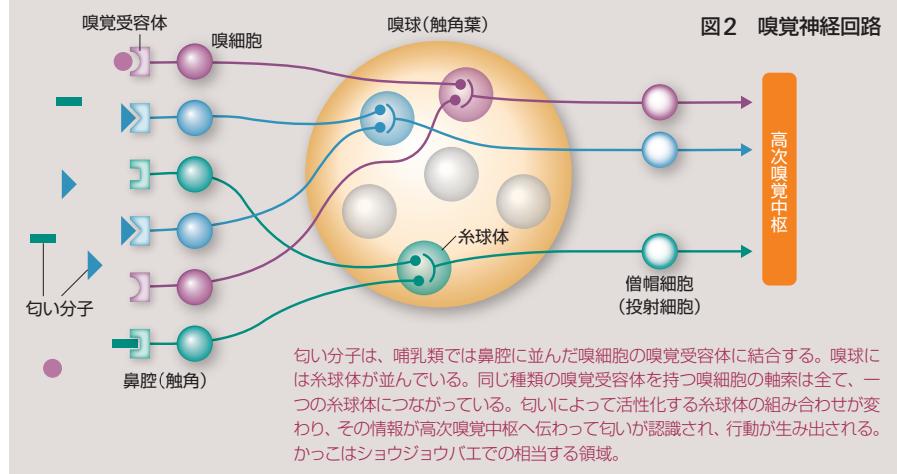
■ 全ての糸球体の活動を観察したい

動物は、餌の匂いは快いと感じて近づき、敵の匂いは不快と感じて逃げる。風間TLは、匂いをかがせたときの糸球体の活動パターンと行動を観察し、二つを結び付けて解析することで、脳が匂いの好き嫌いを解読するメカニズム

に迫ろうと考えた。「誰もやったことのない実験です。実験装置を自作するところから始めなければならず、苦労しました。2010年に研究チームを立ち上げ、一連の実験ができるまでに3年かかりました」

ショウジョウバエでは触角の付け根にある触角葉という脳領域が、哺乳類の嗅球に相当する。触角葉は左右に1対あり、それぞれ50個の糸球体がある。全ての糸球体の、全ての神経細胞の活動を捉えたい。しかし、従来からある電極を用いる手法では、限られた数の神経細胞の活動しか計測できない。そこで、二光子励起レーザー顕微鏡を用いたイメージングを行うことにした。神経細胞が活動すると細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇する。カルシウムイオン濃度に応じて蛍光の明るさが変化する蛍光タンパク質をあらかじめ哺乳類の僧帽細胞に相当する投射細胞に発現させておき、二光子励起レーザー顕微鏡で観察すると、糸球体の活動を可視化できる。

図2 嗅覚神経回路



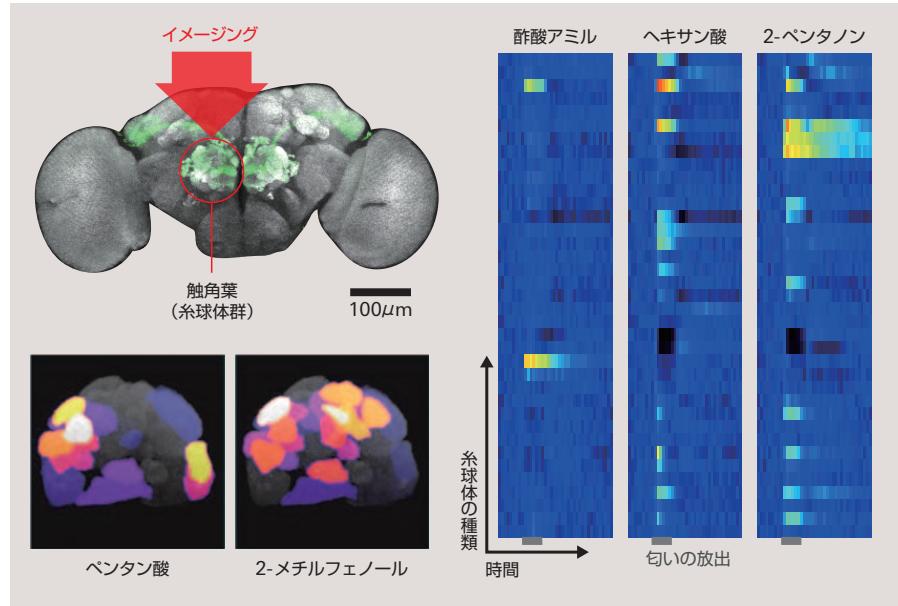


図3 ショウジョウバエの糸球体の匂い応答イメージング

左上の図はショウジョウバエの脳を前から見た様子。赤い円が触角葉で、左右50個ずつの糸球体がある。そのうち37個の糸球体それぞれに属する神経細胞が活性化したときに発する蛍光シグナル（緑）を捉えた。画像処理した結果が左下の図で、匂いによって活性化する糸球体の組み合わせが変わることが分かる。右は3種類の匂いに対する37個の糸球体の応答の時間変化。青色は定常的な活動レベル、寒色は活動の減少、暖色は活動の上昇を表す。

「二光子励起レーザー顕微鏡を用いたカルシウムイメージングは最近よく使われている技術ですが、触角葉にある50個の糸球体全てを一度に観察することは難しく、顕微鏡の改良などに苦心しました。現在は、37個の糸球体の活動を観察することができるようになっています」。得られた画像から自動的に糸球体1個1個を認識し、活動の状態を数値化するプログラムも開発した。

嗅覚の研究ならではの難しさもある。視覚や聴覚であれば、モニターに画像を示したり音を聞かせたり、毎回同じ刺激を与えることができる。しかし匂いは揮発性で、濃度を一定に保つことも難しい。そういった点も嗅覚研究が遅れていた理由の一つだ。「たくさんの匂いを任意の順番、タイミングで再現性よく与えることができる匂い刺激装置の開発だけでも納得いくまでに時間がかかりました」

■匂い応答を観察できる仮想空間

与えた匂いを好きと判断したのか嫌いと判断したのかは、ショウジョウバエが匂いに対して近づくか逃げるかで評価できる。試行錯誤の末にたどり着いたのが、仮想空間を飛行させる方法である（図1）。

ショウジョウバエは背中をピンで固定しておく。飛び回ることはできないが、羽ばたくことはできる状態だ。匂い刺激装置から匂いを放出し、ショウジョウバエの羽ばたきの音を左右に設置したマイクで捉える。左右の音の大きさの違いから、真っすぐ飛ぼうとしているのか、旋回しようとしているのかが分かる。真っ

すぐ飛んでいれば匂いに近づこうとしているので匂いを出し続け、旋回していれば匂いから逃げようとしているので匂いを止めて空気を放出する。

ショウジョウバエの行動に応じて、正面に設置したLEDパネルの表示も変える。しかし、匂いに対する行動を調べるのであれば、視覚情報は不要ではないか。「一生懸命に旋回しているのに見える景色が変わらないと、ショウジョウバエは匂いから逃げることを諦めてしまうのです。LEDパネルの景色を変えると長く飛び続けてくれることが分かり、採用しました。この仮想空間には、さまざまな工夫が詰め込んであります」

羽ばたきの音からショウジョウバエの行動を計算し、5ミリ秒ごとに匂いと景色を変えることができる制御プログラムも作成。装置の準備が整い、いよいよ実験に着手した。

■神経活動から行動を解読する 数理モデルを作成

仮想空間を用いて84種類の匂いに対するショウジョウバエの行動を観察した。匂いによって、真っすぐ飛び続ける場合と、旋回する場合が見られた（図1）。嫌いな匂いの場合、わずか0.2秒で旋回

して逃げる。また、84種類の匂いに対する37個の糸球体の活動を二光子励起レーザー顕微鏡で観察（図3）。さまざまな糸球体の活動パターンが見られた。

「私たちが本当にやりたかったのは、この先です」と風間TL。匂いに対する糸球体の活動と行動の関係性を式で表した数理モデルをつくることだ。「これまで、匂いの好き嫌いは特定の少数の糸球体の活動によって決定されるという仮説が主流でした。でもショウジョウバエの糸球体は50個あり、匂いをかぐと複数の糸球体が活動します。匂いの好き嫌いの決定には、活動する全ての糸球体が貢献しているのではないかと、私は考えていました」

実験データを詳細に解析すると、糸球体には、誘引性の匂いに対して活動するものと、逃避性の匂いに対して活動するものがあることが分かった。割合は、ほぼ同じだ。また、糸球体によって、誘引性あるいは逃避性への貢献度が違うことも分かった。「同じ賛成という意見でも、発言力の強い人と弱い人がいますよね。そんなイメージです」と風間TL。

匂い環境への適応を反映させるために各糸球体の活動を規格化し、重み付

けをした後、全てを足し合わせるという数理モデルを作成(図4)。各糸球体の重み付けの値は、少しずつ変えながら実際の行動に合うように決めていった。この数理モデルを用いると、糸球体の活動パターンから行動を正しく予測することができた。「少数の人だけの意見を聞く、という仮説を覆す結果となりました。発言力に違いはありますが、全員の意見を聞いています。多くの糸球体の活動を捉えたからこそ分かったことです」

この数理モデルを用いると、新しい匂いに対する行動も正しく予測できる。また、糸球体の活動を人為的に阻害したり活発にしたりすると、ショウジョウバエの行動は数理モデルの予測どおりに変化することも確かめられた。この数理モデルは、糸球体の活動と行動の相関だけでなく、因果関係も表しているのだ。「神経細胞の活動から匂いに対する行動

を予測できる数理モデルは、世界で初めてです。糸球体の活動パターンを脳がどのように解読しているか、それを私たちには理解できたといえるでしょう」

■ 数理モデルで予言し、現象を発見

「さらに興奮すべき発見がありました」と風間TLは声を弾ませる。この数理モデルから、匂いの相対的な好き嫌いは周囲にある別の匂いによって変わり、時には好き嫌いが反転するという予測が導き出された。実験してみると、ショウジョウバエの匂いの好き嫌いは相対的なもので、環境によって変わった。数理モデルの予測どおりだ。

「2016年2月、AINSHTEINが予言した重力波の観測に米国の研究グループが成功して大きな話題になりました。このように物理学では、数理モデルからある現象の存在が予言され、それが観測で確認されることがよくあります。生物学は逆で、まず観察によってデータを集め、次に数理モデルをつくっています。今回は、数理モデルから出た予言を実験で確かめることができたのです。物理学的手法を好む私としてはツボにはまり、大変満足感が得られました」

風間TLは「こうした研究ができるのは、私たちの研究チームの特性によるところが大きい」と言う。「理論神経科学や数学、さらには原子核物理学と、研究員のバックグラウンドが多彩なんです。脳を理解するには、生物学だけでなく、実験装置をつくるための工学、操作するためのコンピュータ・エンジニアリング、

得られたデータを定量的に解析するための数学など、さまざまな知見の組み合わせが必要です。それらをうまく融合して研究を進める環境を実際に整えることができています」

研究チームでは、ショウジョウバエを固定せず、非侵襲で特定の神経細胞の活動を計測できる画期的なシステムを開発中だ。「物理学実験で用いられている手法をいくつも組み合わせたものです。その分野の専門家が研究チームにいるからこそ、できることです」

■ さまざまな感覚情報の統合を目指す

風間TLは、「脳科学の研究は臨床への応用が期待されていますが、工学に応用できることもあります」と指摘する。ショウジョウバエは少ない神経細胞で、ヒトと同じような情報処理を実現している。そのメカニズムは、少ない素子とエネルギーで効率的に計算できるデバイスの作製に応用できる可能性がある。

今後はどのように研究を進めていくかと考えているのだろうか。「糸球体の先のより深い嗅覚領域での神経回路、さらには嗅覚から運動までをつなぐ神経回路を解き明かしたいですね。また、生物は一つの感覚だけに頼って行動しているわけではありません。ゆくゆくは、視覚や味覚、嗅覚などいろいろな感覚情報がどのように統合されて適切な行動が生み出されているのかを明らかにしたいと思っています。そこまで見据えて、知覚神経回路機構研究チームの名前を付けているのです」

(取材・執筆: 鈴木志乃/フォトンクリエイト)

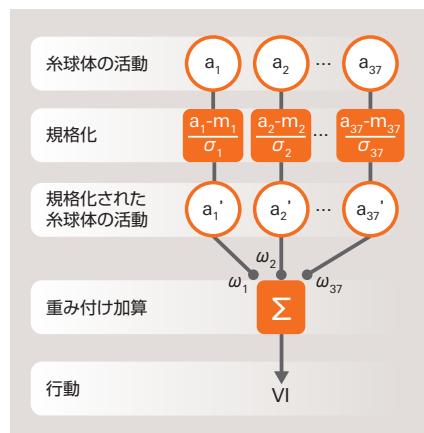


図4 ショウジョウバエの匂いの好き嫌いを解読する数理モデル

糸球体の匂い応答を規格化した後、それぞれの糸球体について誘引もしくは忌避に対する貢献度を掛けて、全てを加算することで、匂いの好き嫌いを解読する数理モデルをつくった。この数理モデルは、かいだことがない匂いに対する行動も予測できる。