

においを感じるメカニズムを探る

においが遠い記憶や感情と結びついているのはなぜだろう。「あなたにとって懐かしいにおいは何ですか」と尋ねると、多くの人が「味噌汁のにおい」「日に干したふとんのにおい」「磯のにおい」などと答える。そう答えるとき、その人の頭には記憶の中の具体的な光景のひとつひとつが浮かび上がっているに違いない。においは記憶の最良の手がかりといわれてきた。野性動物にとって、嗅覚は食物のありかを知ったり、交尾の相手や危険な天敵の存在を知らせたりする大切な役割をしていることはいうまでもない。そのにおいの感覚、つまり嗅覚系は、視覚や聴覚など他の感覚系に比べてなかなか研究が進まない領域だった。

理研 脳科学総合研究センター (BSI) の森憲作ニューロン機能研究グループ・グループディレクター兼機能分子研究チーム・チームリーダーが嗅覚系の研究を始めた25年近く前には、基本的なところがほとんど何もわかっていない未知の分野だったという。嗅覚は味覚とともに化学感覚と呼ばれ、においの原因分子である化学物質に対する反応にほかならない。91年にそれらの化学物質に対する受容体が初めて見つかった。以来、嗅覚の分子レベルでの研究がにわかに活発になり、それともなっておいを感じるメカニズムが次第に解き明かされてきた。においは鼻から脳にどのように伝達されるのだろうか。なぜ、記憶や情動と深く結びついているのだろうか。

におい分子をつかまえる

食卓に用意されたカレーライスのおいしそうなにおい。その「におい分子」の正体は、カレー粉に含まれる各種のスパイスや煮込んだ肉や野菜などから空気中に揮発してくる比較的小さい有機物質や無機物質ということになる。わたしたちがにおいとして受け取るにおい分子の種類は40万とも50万ともいわれている。

こんなに多くの種類のにおい分子は鼻どのようにキャッチされ、それを脳はどんな具合に処理し、識別するのだろうか。

まず、鼻に入ったにおい分子は鼻腔の奥のほうにある嗅上皮にたどり着く(図1)。ここには嗅細胞とよばれる感覚細胞が並んでいて、数千万個あるといわれるそれらの細胞の先端には繊毛

があって、そのさらに先端ににおい分子受容体が存在する。受容体がにおい分子をキャッチすると、その情報が嗅細胞の電気信号として第1次中枢である脳の嗅球に伝わり、さらに大脳の嗅皮質に伝達される(図1)。嗅覚の伝達経路にはこのような3つの段階がある。

膨大な種類があるにおい分子を嗅覚神経がどうやって識別するかは、長い間、大きな謎であった。におい分子が嗅細胞の表面にある受容体と結合し、それが脳に電気信号を伝えることはおおかた予想されたものの、それではいったい受容体は何種類あって、脳はどのようにしてこんなにたくさんのにおいを識別するのだろうか。

受容体の数が少なければ、キャッチしたにおい分子が何であるかを解読するのは脳の仕事ということになる。こんなにたくさんのにおいに対応するために受容

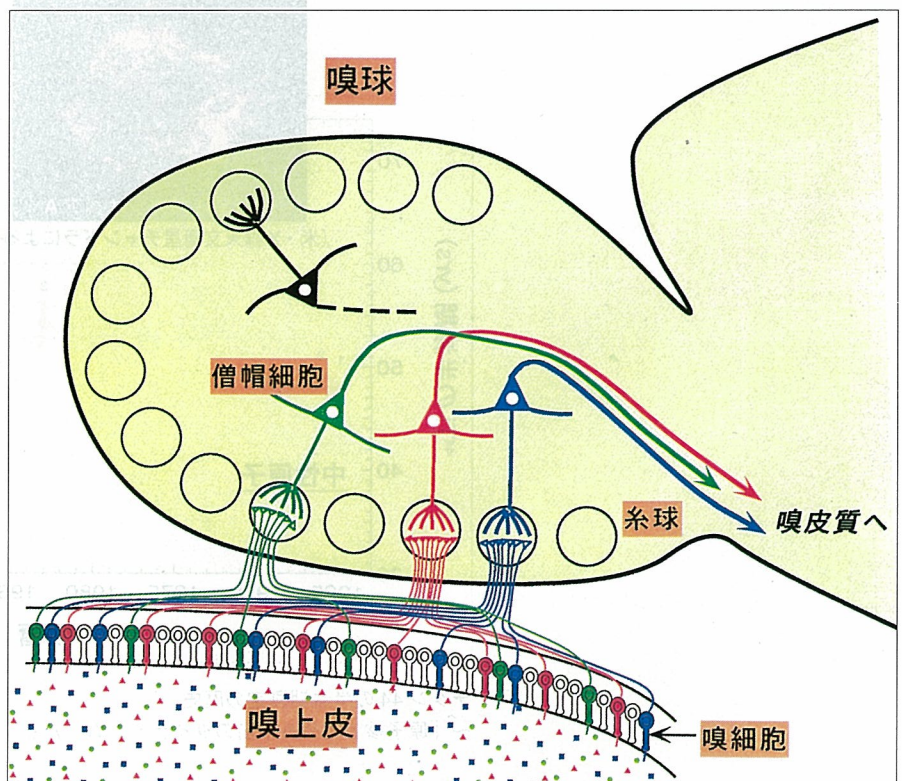


図1 鼻と脳のつながり方

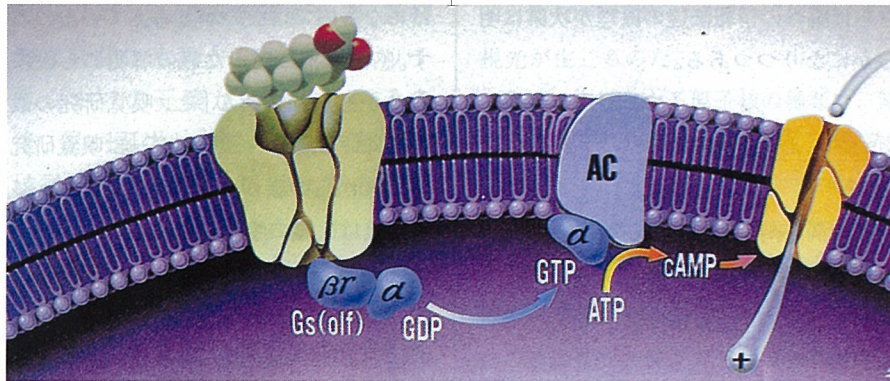


図2 におい分子受容機構

体がいちいち用意されているとは考えにくく、いくつかの受容体が相当幅広くにおい分子を検出するのだろうと考える研究者が多かった。けれども、誰もその受容体を同定することができず、この問題には容易に結論がでなかった。

1000種類もある受容体

「40万以上といわれる膨大な種類のおい分子をキャッチするために、約1000種もの受容体が嗅細胞に存在することが91年にコロンビア大学のL. バックとR. アクセルによってようやく明らかにされました。以前にはだいたい20種類ぐらいの受容体で何とか対応しているのではないかと考えられていましたから、受容体がこんなにたくさんあるとは驚きでした」と、森チームリーダーは語る。

視覚では、視細胞は赤・緑・青のたった3種類の受容体であらゆる色を受け取ることが知られているが、これに比べると、明らかにされたにおい分子受容体の数は確かにはるかに多い。ヒトの場合では免疫系の受容体に次ぐ数である。嗅上皮にはセンサーが1000種類も並んでいることになる。そして、嗅細胞は1000種類の受容体レパートリーのなかから1種類を選

んで配備していることもわかってきた。つまり、脳が「今かいだにおい分子はどの受容体に結合したか」という情報を得ればにおいの識別ができるわけで、そのためには「どの嗅細胞から電気信号が発信されているか」がわかればよいことになる。

におい分子受容体のしくみ

さて、脳への経路をたどる前に、におい分子の受容体とはどんなものなのかを見ることにしよう。嗅細胞が備えているにおい分子受容体は、ポケットのような構造をもっている。このポケットでちょうどぴったりににおい分子をキャッチする。例えばウサギだと、嗅細胞の総数は5000万個であり、センサーである受容体の種類は1000だから、それぞれの種類の受容体を備えた嗅細胞が5万個ずつ存在していることになる。しかし、40~50万種類もあるにおい分子に対して1000種の受容体では1対1には対応できない。

「受容体とおい分子のあいだにはもっとゆるやかな関係が作られているようなのです。ひとつのポケットの構造にぴったり当てはまる分子でなくとも、それによく似た構造をもっている分子であ

ればポケットが受け取るしくみになっているんです」

受容体はGTP結合タンパク質共役型で、細胞膜を7回貫通する構造をもち、アデニル酸サイクラーゼの活性化を介して信号の伝達を行っている(図2)。

最近、さらにわかったのは、嗅上皮には4つの扇型のゾーンがあることである。それぞれのおい分子受容体は4つのゾーンのうちの1つに選択的に存在し、ひとつのゾーンのなかではランダムに配置されていることも判明した。

嗅細胞から嗅球へ情報入力

1種類の受容体をもつ嗅細胞は嗅上皮に数千から数万個あることになるが、「同じ種類の嗅細胞から出たいくつもの配線は、すべて脳の嗅球のなかにある嗅糸球とよばれる入力端子のうちの特定の端子につながるようになっていきます(図1)」と、鼻から脳への伝達を森チームリーダーは説明する。従来の生理学的な研究からもこの仕組みはある程度予想されていたというが、におい分子受容体という分子レベルで具体的な説明がつくようになったのは、ここ数年のことだ。

嗅球は左右にふたつあるが、左右でちょうど対称な位置にある糸球に情報が入力される。嗅上皮と糸球のあいだの配線はぴったり厳密に制御されているらしい。糸球はどうやら嗅覚の基本的な機能単位であるようだ。

嗅上皮には4つの扇型のゾーンがあるが、それと対応するゾーンが嗅球にも分かれて存在することがわかった。嗅細胞から伝わってきたにおいの情報は、嗅球のなかで特定のゾーンに伝達される。「くさいにおい」はゾーンIで認識する、



森チームリーダー

という具合だ。つまりにおいの質による分類のメカニズムがどうやら存在しているらしい。しかし、においの質とはなんなのかはまだわかっていない。

「それぞれのゾーンには細胞接着分子である OCAM が関係しているんです。この接着分子は嗅細胞から嗅球への配線と嗅球にある僧帽細胞とのシナプス形成にも絡んでいるようなのです」

このようにして、嗅細胞から嗅球へ、

さらに脳への情報伝達の原理が次第に明らかになりつつある。

さらに高次脳機能の解明へ

長い間、糸口の見つからなかった嗅覚の研究は、分子生物学や電気生理学、光学測定法などの手法を使って、どうやら基本的なメカニズムが見えてきたところだ。研究はさらに複雑な脳の上位中枢部分へと進む。嗅球から大脳皮質に情報が伝達され、識別されるプロセスである。

一方、においの感覚がどうして快・不快と直接結びつくかという点、嗅球は脳の扁桃体や視床下部といった情動を司る部分近くにあり、情動を担当するシステムに影響するためと考えられている。

「ですから、嗅覚の研究はまだあまりわかっていない人間の快・不快や好き・嫌いのような情動を解明していくきっか

けになるのではないかと考えているのです。感情障害といった病の解明にも役にたつかも知れません」と、嗅覚研究の最前線にいる森チームリーダーは嗅覚研究のこれからの広がりを見通す。

今後は大脳皮質におけるにおいの情報処理システムが解明されるとともに、においによるイメージ形成や記憶との関連もおおいおい明らかになっていくに違いない。嗅覚の研究最前線は脳を知るうえでもますます重要で、目の離せない分野になってきたようだ。

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター

ニューロン機能研究グループ

グループディレクター

機能分子研究チーム

チームリーダー 森 憲作

取材・構成：古郡悦子

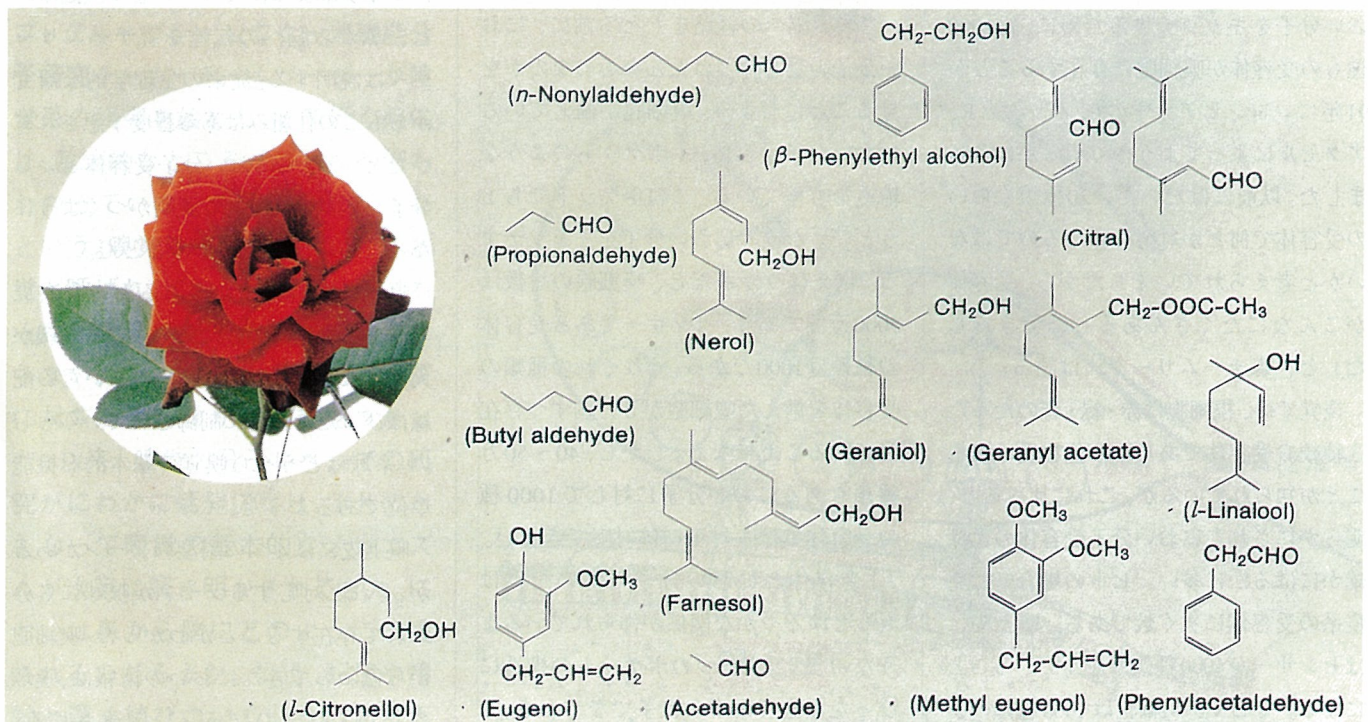


図3 バラの花から発せられるにおい分子