

匂いの識別機序

浅沼 直和

松本歯科大学 口腔生理学講座

Mechanisms of odor discrimination

NAOKAZU ASANUMA

Department of Oral Physiology, Matsumoto Dental University School of Dentistry

Summary

Recent studies in olfaction have made several discoveries concerning odor discrimination, including the following: i) Mammals possess a thousand odorant receptor genes but only a single gene is expressed in each olfactory neuron. ii) Odorant receptors, which are G-protein-coupled receptors, recognize specific structural motifs of odorant molecules. iii) Olfactory neurons, each expressing a specific receptor, project to only two fixed glomeruli in the olfactory bulb. Therefore, each odorant activates a specific combination of receptors which, in turn, produces a specific spatial pattern of activated glomeruli, thus enabling us to discriminate thousands of different odors.

はじめに

匂いを持つ物質の数は数十万ともいわれ、嗅覚のあまり鋭くない人間でも数千から1万種類の匂いを区別できるといわれる。われわれは、この膨大な数の匂いをどのような仕組みで嗅ぎ分けているのだろう。最近の嗅覚研究の概略を紹介したい。

嗅覚器の構造

はじめに、哺乳類の嗅覚器について、本総説の理解に必要な構造のみ概説する(図1)。われわれの鼻腔上部には粘液に覆われた嗅上皮があり、このなかに嗅細胞が存在する。その数は人間では約600万¹⁾、牧羊犬では約2億個²⁾といわれる。嗅細胞は特殊な形をした神経細胞で、ただ一本の樹

状突起と一本の軸索を持つ。樹状突起の膨らんだ先端は嗅上皮の表面に達し、そこから数本~数十本の嗅線毛が放射状に伸びて粘液中を漂っている。匂いの受容体はこの嗅線毛に存在する^{3,4)}。

一方、軸索は嗅神経束を形成し、頭蓋骨の篩骨篩板を貫通して脳底に位置する嗅球に達する。嗅球には僧帽細胞と房飾細胞が存在し、その樹状突起が、進入してきた嗅細胞の軸索とシナプス結合して、糸球体と呼ばれる球状の構造を形成している。糸球体は嗅覚の情報処理に重要な場所と考えられ、マウスでは左右の嗅球にそれぞれ約1,800個みられる⁵⁾。

僧帽細胞と房飾細胞の軸索は外側嗅索を形成して、梨状皮質などの嗅皮質へ投射し、嗅皮質の細胞は脳の前頭前野と連絡している⁶⁾。前頭前野は連合野なので、嗅覚と他の感覚との統合が行わ

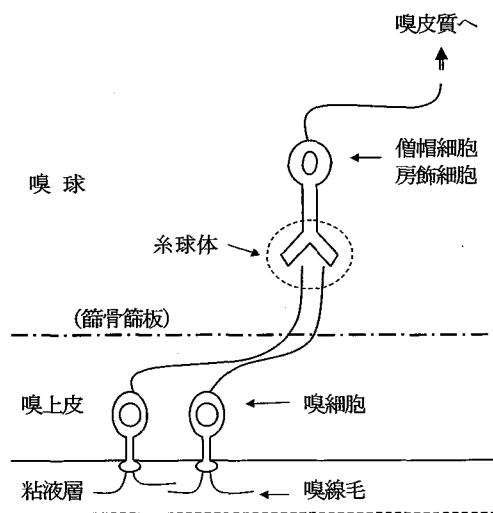


図1：嗅覚器の構造

匂い受容体は嗅細胞の嗅線毛に存在し、嗅細胞は匂い信号を嗅球の僧帽細胞や房飾細胞に伝える。嗅細胞の軸索と僧帽・房飾細胞の樹状突起とはシナプス結合して糸球体と呼ばれる構造を形成している。僧帽・房飾細胞は信号をさらに上位の中樞へ伝える。

れると考えられる。

匂いの受容と情報変換の流れ

外界から嗅上皮の粘液層に進入した匂い分子は、嗅線毛膜にある匂い受容体に結合し、Gタンパク質を介したアデニル酸シクラーゼの活性化→サイクリックAMP産生→細胞膜の環状ヌクレオチド依存性陽イオンチャンネル開口という一連の過程により、嗅細胞に電位変化（脱分極）を起こさせる^{3,7-10}。この電位変化は最終的に活動電位という形の信号となって軸索を伝導し、僧帽細胞や房飾細胞に伝わる。信号はここで顆粒細胞や糸球体周囲細胞などによる修飾を受けた後⁶、嗅皮質へ伝わる。

匂い受容体

種々の実験により、匂い受容体はGタンパク質共役型受容体らしいことが分かってきたので、1991年、コロンビア大学のBuckとAxel¹¹は、ラット嗅上皮に特異的に発現している新奇なGタンパク質共役型受容体遺伝子群をクローニングし、これが匂い受容体の遺伝子であろうと考えた。その後、他の動物でも同様の遺伝子がクロー

ニングされたが¹²、いずれも“推定上の”匂い受容体遺伝子の地位にとどまり、これらがコードするタンパク質が本当に匂い受容体として機能しているという証明は、数年もの間、なされなかった。リガンド（受容体に特異的に結合する物質）としての匂い分子の種類が膨大なのに加え、培養細胞などに上記遺伝子を導入しても細胞膜へうまく移行せず、匂い受容体の実験的再構成ができなかったためである。

その後、推定上の匂い受容体にロドプシンやセロトニン受容体など、他の受容体配列を加えたキメラタンパク質を培養細胞に発現させる方法^{13,14}、あるいは、アデノウイルスを用いて嗅細胞自身に外来の匂い受容体候補を発現させるなどの方法^{15,16}で、受容体を細胞膜に発現させることができるようになった。そして、この受容体に対する匂い分子の応答が調べられ、これらの遺伝子が推定上ではなく、本当の匂い受容体の遺伝子であることが確かめられた。中でも、東京大学の東原和成氏らのグループ¹⁶は、ある特定の匂いに応答する単一嗅細胞からRT-PCR法によって匂い受容体遺伝子をクローニングし、この遺伝子を嗅上皮に発現させて、受容体が本当にその匂いを認識することを確認し、高い評価を受けた。

人間の全遺伝子配列が概ね解読された今^{17,18}、匂い受容体遺伝子の数も分かるようになった。それによると、人間の匂い受容体遺伝子の数は906個で^{19,20}、全遺伝子数を3万5千とすると、その2.6%を占める。現在知られている最大の遺伝子ファミリーである。もっとも、そのうち62%は機能を発現しなくなった偽遺伝子で、機能しているのは347個だが¹⁹、それでも全遺伝子の1%になる。マウスでは匂い受容体遺伝子1,296個と解析され、嗅覚の退化した人間と違って80%（1,036個）が機能している²¹。

さらに、匂い受容体遺伝子は、Y染色体を除くほとんどの染色体に分布し^{12,19,20}、しかも、対立遺伝子（普通、一つの細胞中には類似の遺伝子が二つずつ存在する）のうち、一方しか発現せず、他方は抑制されている²²。

匂い分子と匂い受容体

上記の再構成実験¹³⁻¹⁶から分かったことは、一つの嗅細胞はただ一種類の匂い受容体を発現して

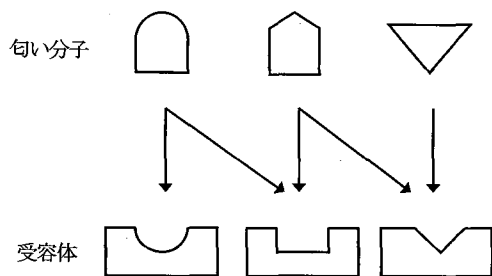


図2：匂い分子と匂い受容体の関係

各嗅細胞はただ一種類の匂い受容体を持つ。受容体は匂い分子の特定部分の構造を認識するので、一つの分子は複数の受容体に認識され、一つの受容体は複数の分子を認識する。

いること、一つの受容体は匂い分子のある特定の構造を認識すること、などである。先の点に関しては、匂い受容体発現パターンの解析²⁰⁾や *in situ* ハイブリダイゼーション実験²³⁻²⁵⁾などから、それまでも予想されていたが、再構成実験で直接的証拠が得られた。あとの点については、一つの受容体は、構造上の共通性がありさえすれば異なる匂いを持つ分子でも認識するというので、匂い分子はいろいろな構造的側面を持つから、各側面を認識する複数の受容体によって認識されることになる(図2)。匂いの識別は、この受容体の組み合わせによってなされるわけだが、人間で347、マウスでは約1,000種類もの匂い受容体の組み合わせは、ほとんど天文学的数字になり、膨大な数の匂い分子に十分対応できる。

さらに、受容体は匂い分子に対しそれぞれが特有の親和性を持つので¹⁶⁾、匂い分子の濃度が異なれば、認識に関わる受容体の組み合わせが変わってくる。このことは、濃度が違えば匂いの質まで異なることがあるという、われわれの日常の経験にも合致する。

嗅球への投射

前述したように、嗅球では嗅細胞の軸索が、僧帽細胞あるいは房飾細胞の樹状突起と、糸球体でシナプスを形成する。興味深いことに、左右それぞれの嗅球において、同じ匂い受容体を持つ嗅細胞は、特定の一对の糸球体に対して軸索を投射している^{26, 27)}。嗅細胞は他の多くの神経細胞と異なり、常時再生を繰り返しているから、新たに生ま

れた個々の嗅細胞の軸索は、自分の持つ匂い受容体の種類に応じて嗅球上の位置を選び、特定の糸球体にたどり着くことになる。その仕組みはまだ明らかにされていないが、伸長していく軸索に受容体が発現していて、自分の行く先を見つけているのではないとも考えられている²⁷⁾。同じ匂い受容体を持つ嗅細胞は、嗅上皮の3~4区域のいずれかに集まっているが²³⁻²⁵⁾、各区域内ではランダムに分布しているので、嗅球で同じ糸球体に集合することによって、匂いの空間的識別パターンを作り上げているわけである。

おわりに

匂い分子の、末梢から脳の入り口に至るレベルでの識別機序は、ここ数年の間に急速に解明が進んだ。しかし、そこからさらに高次の中枢へ信号が送られる過程は、他の感覚に比べてはるかに複雑で、哺乳類では嗅球からの投射を受ける嗅皮質は7種類、嗅皮質から大脳皮質(前頭前野)に到る経路は4つあるという⁹⁾。この複雑な道を通して、信号がどのような処理を受け、匂いという、少し捉えどころのない不思議な感覚を引き起こすのか、さらなる研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Moran DT, Rowley JC III, Jafek BW and Lovell MA (1982) The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol* **11**: 721-46.
- 2) 渋谷達明 (1993) 嗅上皮-嗅細胞と匂い分子の受容. *生体の科学* **44**: 251-9.
- 3) Nakamura T and Gold GH (1987) A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature* **325**: 442-4.
- 4) Kurahashi T. (1989) Activation by odorants of cation-selective conductance in the olfactory receptor cell isolated from the newt. *J Physiol* **419**: 177-92.
- 5) Royet JP, Souchier C, Jourdan F and Ploye H (1988) Morphometric study of the glomerular population in the mouse olfactory bulb: numerical density and size distribution along the rostrocaudal axis. *J Comp Neurol* **270**: 559-68.
- 6) 元木澤文昭 (1998) においの科学, 第1版, 112-230, 理工学社, 東京.
- 7) Pace U, Hanski E, Salomon Y and Lancet D (1985) Odorant-sensitive adenylate cyclase

- may mediate olfactory reception. *Nature* **316** : 255–8.
- 8) Sklar PB, Anholt RRH and Snyder SH (1986) The odorant-sensitive adenylate cyclase of olfactory receptor cells. *J Biol Chem* **261** : 15538–43.
 - 9) Jones DT and Reed RR (1989) *G_{olf}* : an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science* **244** : 790–5.
 - 10) Asanuma N and Nomura H (1991) Cytochemical localization of adenylate cyclase activity in rat olfactory cells. *Histochem J* **23** : 83–90.
 - 11) Buck L and Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition. *Cell* **65** : 175–87.
 - 12) Mombaerts P (1999) Molecular biology of odorant receptors in vertebrates. *Annu Rev Neurosci* **22** : 487–509.
 - 13) Krautwurst D, Yau K-W and Reed RR (1998) Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library. *Cell* **95** : 917–26.
 - 14) Wetzel CH, Oles M, Wellerdieck C, Kuczkowiak M, Gisselmann G and Hart H (1999) Specificity and sensitivity of a human olfactory receptor functionally expressed in human embryonic kidney 293 cells and *Xenopus laevis* oocytes. *J Neurosci* **19** : 7426–33.
 - 15) Zhao H, Ivic L, Otaki JM, Hashimoto M, Miko-shiba K and Firestein S (1998) Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science* **279** : 237–42.
 - 16) Touhara K, Sengoku S, Inaki K, Tsuboi A, Hirono J, Sato T, Sakano H and Haga T (1999) Functional identification and reconstitution of an odorant receptor in single olfactory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 4040–5.
 - 17) International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409** : 860–921.
 - 18) Venter JC et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* **291** : 1304–51.
 - 19) Zozulya S, Echeverri F and Nguyen T (2001) The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biol* **2** : 0018.1–12.
 - 20) Glusman G, Yanai I, Rubin I and Lancet D (2001) The complete human olfactory sub-genome. *Genome Res* **11** : 685–702.
 - 21) Zhang X and Firestein S (2002) The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nature Neurosci* **5** : 124–33.
 - 22) Chess A, Simon I, Cedar H and Axel R (1994) Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell* **78** : 823–34.
 - 23) Ressler KJ, Sullivan SL and Buck LB (1993) A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* **73** : 597–609.
 - 24) Vassar R, Ngai J and Axel R (1993) Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* **74** : 309–18.
 - 25) Strotmann J, Wanner I, Helfrich T, Beck A, Meinken C, Kubick S and Breer H (1994) Olfactory neurones expressing distinct odorant receptor subtypes are spatially segregated in the nasal neuroepithelium. *Cell Tissue Res* **276** : 429–38.
 - 26) Ressler KJ, Sullivan SL and Buck LB (1994) Information coding in the olfactory system : evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell* **79** : 1245–55.
 - 27) Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J and Axel R (1996) Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* **87** : 675–86.