

「第18回日本臨床環境医学会学術集会シンポジウム」 (臨床環境18: 76~82, 2009)

環境センサーとしての嗅覚

樋田一徳¹⁾ 清蔭恵美¹⁾ 西田直樹^{1, 2)}

1) 川崎医科大学解剖学

2) 川崎医科大学耳鼻咽喉科学

Olfaction as a biosensor for environment

Kazunori Toida¹⁾ Emi Kiyokage¹⁾ Naoki Nishida^{1, 2)}

1) Department of Anatomy, Kawasaki Medical School

2) Department of Otolaryngology, Kawasaki Medical School

要約

動物は生存のために環境の情報を正確に得る必要があり、環境に応じた様々な感覚器官が発達している。このうち嗅覚は環境大気中の化学物質を感受する器官で、間断のない呼吸に伴うという点で環境との関わりが特に深い。

嗅覚は受容機構について謎が多かったが、2004年度のノーベル医学生理学賞によって、嗅覚受容機構の分子メカニズムが提唱された。筆者らもこれまで、嗅覚系の微細構造について電子顕微鏡を用いて研究して来た。その結果、精巧な分子メカニズムが発現する嗅覚経路は、細胞レベルと組織レベルで、実は想像以上に驚くべき精緻な構築であることが明らかとなって来た。

他の感覚機能に比べ、ヒトにおける嗅覚はそれほど重要視されていなかったが、分子レベルの受容機構の研究をきっかけに明らかになって来た構造的・機能的特性を基に、“環境センサーとしての嗅覚”という視点で、その存在意義について考えたいと思う。

《キーワード》 嗅球、神経回路、シナプス、入力生調節、生体リズム

Abstract

As animals need to get accurate information for environment, they have specific sensory organs. Olfaction is one of sensory organs for chemical stimuli in environmental air, which is necessary for respiration. In this review, we describe distinctive structure and function of olfactory system with special interest in olfactory bulb. Then we discuss some possibilities for olfaction as a biosensor for environment.

《Key words》 Olfactory bub, neural circuit, synapse, afferent regulation, biorhythm

別刷請求宛先：樋田一徳

〒701-0192 倉敷市松島577 川崎医科大学解剖学

Reprint Requests to Kazunori Toida, Department of Anatomy, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan

I. 嗅覚の特性

ヒトを含めた全ての動物は、生存のために、個体を取り巻く環境の情報を適時に正確に得る必要がある。このため、それぞれの環境に応じた様々な感覚器官が動物種によって特異的に発達している。環境を知るための感覚機能のうち特に重要なものは視覚、聴覚、味覚、嗅覚、そして触覚である。いわゆるこの5大感覚機能は、様々な存在・構成様式で、地球上に存在する全ての生命体に備わっている。ヒトの場合、環境の情報を得るには視覚と聴覚が重要とされており、特に視覚機能はサルやヒトで研究が進み、PET-CTや機能的MRIなど、最新医療技術を応用した3Dライブイメージング法により、高度に分化した脳内感覚情報処理機能が明らかになって来ている。

一方、嗅覚は個体の環境に存在する化学物質を感受する原始的な感覚器官で、魚類、両生類、爬虫類、鳥類、そして哺乳類に至るほとんどの動物に備わっている。嗅覚は下等な動物ほど生存には不可欠であるが、ヒトの場合も大気中に含まれる物質の情報を得る化学感覚として重要である。同様に化学物質を感覚する機能としては特に摂食の際に重要となる味覚があるが、摂食という生活上限定された期間に発揮する味覚に対して、大気中の化学物質を関知する嗅覚は間断のない呼吸に伴うという点で環境との関わりが特に深い。生活の上で密着した環境の情報を得るという点で、また、視覚、聴覚、触覚など、空間的・時間的制限のある物理的刺激では関知できない情報を得るという特徴がある。

余り知られていない事ではあるが、魚類から哺乳類まで、哺乳類では霊長類のみならず実験動物のげっ歯類も、脳構造における嗅覚系の構成は基本的に類似している。このため視覚や聴覚など、進化とともに高度に分化した脳の感覚系に比べ、原始的な脳構造の基本的設計図が嗅覚系に存在するのでは？という着想が、多くの脳研究者を嗅覚の研究に誘った。

筆者らもこれまで、感覚器、特に嗅覚系の微細構造について電子顕微鏡を用いて研究して来た。その結果、精巧な分子メカニズムが発現する嗅覚

経路は、細胞レベルと組織レベルで、実は想像以上に驚くべき精緻な構築であることが明らかとなって来た。更にその神経回路は匂い刺激だけで起働するのではなく、外界環境や体内恒常性バランスにより様々に影響を受ける可能性が判って来た。たとえば光や音などの物理的因子、アレルギーや汚染物質等の化学的因子による体内の恒常性システムの変化や生体リズムが嗅覚機能にも変化を及ぼす可能性である。

本稿では、筆者らのこれまでの一連の研究で得られた知見を紹介しながら、上述の特徴を持つ嗅覚の特徴や不思議さを考察し、筆者が常日頃考えている“環境センサーとしての嗅覚”について論じてみたい。

なお、研究知見は参考文献として後掲するオリジナルの論文を参照されたい。また筆者らの専門領域外の研究成果は膨大多岐にわたるため、比較的好くまとめられた専門書や総説を紹介することをお許しいただきたい。

II. 嗅覚系の特徴

嗅覚については、視覚、聴覚、触覚等と比べると研究の進歩はやや遅れた。それは、視覚等の物理的感覚は刺激源が特定しやすく、実験的にも条件設定が比較的容易であったためと考えられる。また嗅覚の匂い刺激源となりうる化学物質は数百万とも言われ、その同定とそれらの化学物質がどのようにして脳内で識別されるのか？など、方法論的にも複雑で、有効なストラテジーを模索する時代が続いた。そして20世紀末においてようやく、謎の多い嗅覚受容機構について画期的な研究成果が分子生物学によってもたらされた。コロンビア大学のRichard Axel教授とLinda Buck博士は、鼻腔内嗅上皮の嗅受容細胞膜上に存在する匂い分子受容体の遺伝子クローニングに成功した^{1,2)}。その結果、数百万とも言われる無数の匂い刺激物質に対応する嗅受容細胞の膜上の受容体は千種類単位に留まり、また匂い刺激を受容した嗅受容細胞はその軸索を脳に投射する際に、一次中枢の嗅球へは、同種の匂い刺激をうけた軸索はほぼ同じ嗅球内領域(糸球体)へ収束投射する事

が明らかとなった^{1~5)}。それ以降、匂い識別や嗅覚情報の伝達機構について多くの研究がなされ、今では脳研究の大きな解析フィールドとなり注目されている。この研究の進歩の基となった、“嗅覚受容機構の分子メカニズムの提唱”を行なった Richard Axel 教授と Linda Buck 博士に対し、2004年度ノーベル医学生理学賞が授賞された。この提唱は、現在までにいくつかの修正がなされたものの⁶⁾、その後の一連の研究で明らかとなった嗅覚システムの精巧さは驚くべきものがある¹⁾。この受賞をきっかけに、脳科学の中で嗅覚研究が脚光を浴び、多くの研究者が参画するようになった。

一連の研究の結果、嗅覚受容細胞の軸索が匂い特異的に収束投射する先の嗅球糸球体は、匂い情報処理の構造単位と考えられるようになったが、ここで解剖学的な視点からいくつかの疑問が生じる。

まずニューロンと糸球体の数である。実験動物のラット・マウスを例にすると、糸球体は二千ほどであり、数百万とも言われる無数の匂い刺激物質に1つ1つ担当するという対応様式でなく、1つの糸球体が複数の匂い入力を受けることとなる。また嗅覚系一次ニューロンである嗅覚受容細胞の軸索は糸球体内で嗅覚系二次ニューロンである僧帽細胞の樹状突起にシナプス結合をし、その僧帽細胞は軸索を高次中枢（嗅皮質）へ投射するが、その二次ニューロン（僧帽細胞）の数は五万とも言われる¹⁾。このように、一次ニューロン（数百万）⇒糸球体（二千）⇒二次ニューロン（五万）という、ニューロンと糸球体の数の面で convergence & divergence という投射システムは、数百万種の匂い情報を糸球体内で圧縮・解凍するという糸球体神経回路の特徴を示す。注目すべきは、この糸球体内の情報処理を行なう神経回路である。この糸球体における情報処理に重要な役割を担っていると考えられるのは、嗅球への入力（嗅覚受容細胞：一次ニューロン）、嗅球からの出力（僧帽細胞：二次ニューロン）以外の介在ニューロンである。しかし、Axel 教授らの発表の時点ではこの介在ニューロンを含む解剖学的な詳細な細胞構築やシナプス結合は十分明らかとなっていなかった。

即ち、1990年代初頭まで、この介在ニューロンは単なる GABA ニューロンか僅かにドーパミンニューロンという証明しかなされておらず、シナプス結合の詳細も明らかになっていなかった。このような単純な神経回路で複雑な嗅覚情報を処理する精巧な分子メカニズムを説明できるのであろうか？というのが筆者らの第二の疑問であった⁷⁾。

このため筆者らは、より確度の高いニューロンの同定に基づいたシナプス神経回路の解明の必要性を感じ、これまで一貫して電子顕微鏡による三次元構造解析を行ってきた。具体的には、糸球体近傍に存在する介在ニューロン、即ち傍糸球体ニューロンの化学的性質と形態的特徴を免疫細胞化学法により共焦点レーザー顕微鏡で同定後、解析したニューロンをそのまま電子顕微鏡連続切片三次元再構築法でシナプス結合の定量解析を行ない、シナプス神経回路の解明を試みた。その結果、介在ニューロン群は化学的性質と形態的特徴の面で極めて多様であり、化学的・形態的に同定された異種のニューロンはまた異なるシナプス結合を形成することが明らかとなった⁷⁾。それまでの介在ニューロンは化学的には GABA 系ニューロンであり、これは入力（嗅覚受容細胞）からシナプスを受け、同時に出力（僧帽細胞）にシナプス結合を形成する、という単純な構成であったが、実は化学的には GABA 系ニューロン以外にも、calbindin (CB) 陽性ニューロン、calretinin (CR) 陽性ニューロンといった非 GABA 系ニューロンが存在し、また GABA 系ニューロンにはドーパミン合成酵素 tyrosine hydroxylase (TH) 陽性ニューロンが主要なサブポピュレーションとして存在することがわかった⁸⁾。これらは形態が異なることからシナプス結合も多様で⁹⁾、CB ニューロンは嗅覚受容細胞からシナプス結合を受けず専ら僧帽細胞にシナプス結合する一方^{10,11)}、TH ニューロンは対照的に嗅覚受容細胞に近接し（図1）、頻繁にシナプス結合を受け、同時に僧帽細胞ともシナプス結合をすることがわかった¹²⁾。また両者はいずれも GABA ニューロンからの抑制性シナプスを受けていた^{10,11)}。このような筆者らの形態学的知見は、専門書（“Rat Nervous System” ed. by

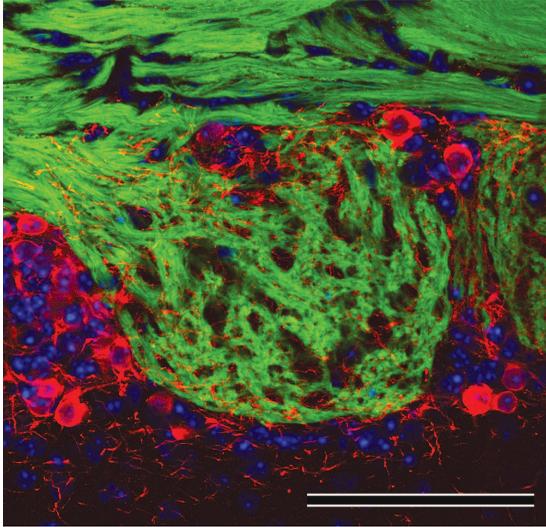


図1 マウス嗅球糸球体のレーザー顕微鏡像
嗅受容細胞のマーカー olfactory marker protein (緑) と及び tyrosine hydroxylase 免疫陽性細胞 (赤) が近接している。青は核染色 (Hoechst)。Bar=50 μ m。

Paxinos 2004; “The Synaptic Organization of the Brain” ed. by Shepherd 2004) に引用され、また多様なシナプス結合を形成するニューロンは機能的にも異なる役割を神経回路内で演じていることが示唆され、多様な嗅球ニューロン種の個別の電気生理学的・薬理学的特性の同定が進んだ^{7, 13)}。

Ⅲ. 構造解析から調節系の解明へ

1. 嗅入力性調節

このような精巧な神経回路は嗅覚機能を保つために様々な調整を恒常的に受けていると考えられる。嗅球神経回路の中で最もよく知られた調節因子は、嗅覚入力としての匂い刺激そのものである。換言すれば、匂い刺激を遮断すると嗅球の一部のニューロンが変性する、ということである。実験的にラット・マウスの外鼻口を閉じて数週間がすぎると、嗅球ニューロンのうち TH ニューロン

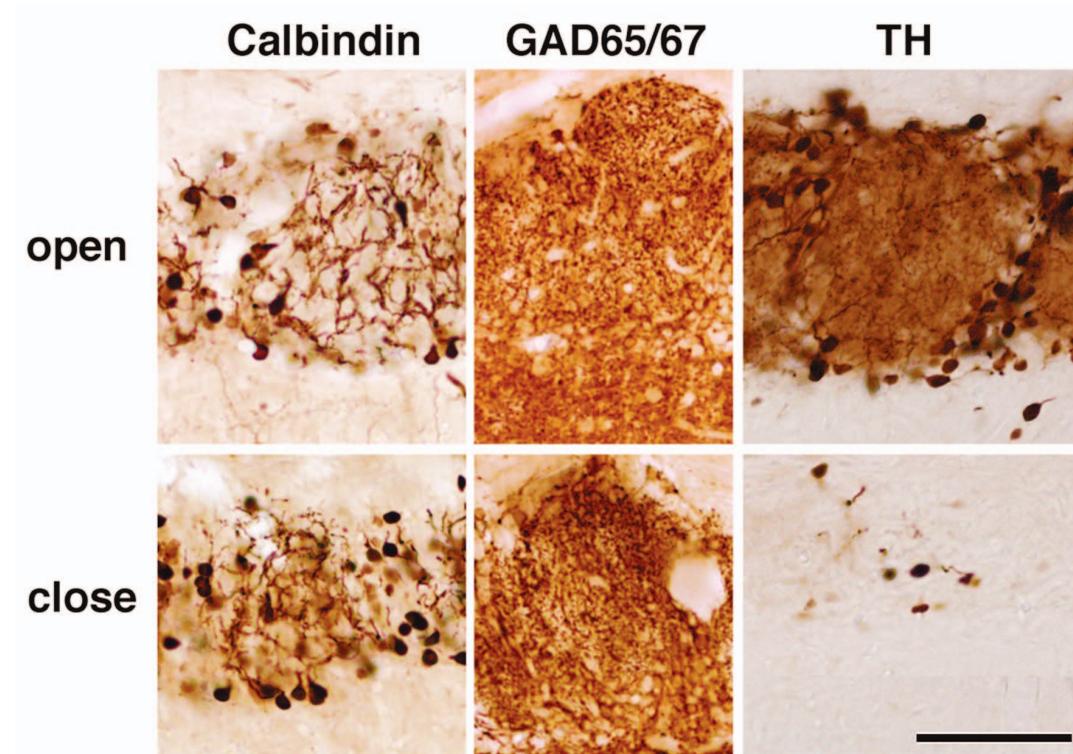


図2 鼻閉実験後のラット嗅球糸球体免疫染色像

鼻閉側 (close) は対側開放側 (open) に比べ、TH (tyrosine hydroxylase) の発現が低下しているが、他のニューロンマーカー (calbindin, GAD) は変化がない。Bar=50 μ m。

の TH 発現が低下ないし消失する¹⁴⁾。ラットでは TH ニューロンの 8 割は GABA 合成酵素 (glutamate decarboxylase; GAD) を共有しているが、鼻を閉じて GAD という伝達物質合成酵素は変化せず、また CB ニューロン等の他のニューロン群の変化もなく、TH の発現のみが低下する¹⁵⁾。(図 2) 嗅球までの嗅覚経路は比較的左右独立していることから、コントロール群として遮蔽しない側の嗅球にはそのような変化はない。鼻遮蔽側の TH 発現低下のメカニズムは十分に解明されていないが、前述の筆者らの電子顕微鏡の観察では、TH ニューロンは嗅受容細胞から頻繁にシナプス結合を受けている事から^{9, 12)}、シナプス結合を介したニューロンへの刺激が TH 発現の必要条件になっているようである。それにしても不思議なのは、GAD のような変化をしない合成酵素が存在する、言い換えると、神経伝達物質の違いによって発現条件が異なる事である。

匂い刺激が嗅球神経回路を調整することは臨床的にも意義深い。TH ニューロンのシナプス結合の特徴として、異なる僧帽細胞間に介在し、側方抑制に関わっていると思われる^{7, 12)}、前述のように糸球体内には異なる匂い情報が混在しているが、匂い情報を高次中枢へ伝達する僧帽細胞間で、TH ニューロンは匂い識別に働いている可能性がある⁷⁾。その TH ニューロンが長期間の匂い刺激遮断で変性することは、恒常的かつ適度な匂い刺激が嗅球神経回路の機能維持に必須である事を物語る。

注意深く調査をすれば臨床医学の現場でも気づく事があると思われる。アレルギーによる慢性鼻閉は長期に鼻炎患者を苦しめ、筆者もその一人であるが、アレルギーの改善後にも嗅覚異常を経験することがある。この現象は前述の嗅入力による調節を裏付けそうである¹⁶⁾。この他、長期気管内挿管を受けた患者さんの嗅覚異常は起こらないだろうか？ 等々、臨床の現場での嗅覚に関するヒントは多いと思う。

2. 高次中枢/ホルモンによる調節

嗅球への入力、鼻粘膜嗅上皮の嗅受容細胞からの求心性の嗅覚入力他に、嗅球には高次中枢

からの遠心性入力が存在することが以前よりわかっている。即ち、セロトニン (縫線核より)、アセチルコリン (対角束核より)、ノルアドレナリン (青斑核より) のニューロン群である。これら遠心性成分の嗅球内の線維分布と受容体の存在は報告されているが、それぞれのタイプの嗅球ニューロンとどのようなシナプス結合を形成しているのかは解析されておらず、従ってその機能的意義も推測の域に留まっていると言わざるを得ない。

最近になってセロトニンが匂い情報調節に関わっているという報告が出た¹⁷⁾。セロトニン産生には睡眠に関わる日内リズムがあり、覚醒期には産生が高まり、睡眠期には低下し、REM 睡眠期には産生が止まる¹⁸⁾。セロトニンが嗅球神経回路を活性化するとしたら、深い睡眠の際には嗅覚が抑制される可能性がある。詳細は今後の研究を待つべきであるが、匂いの感覚に日内リズムがあるとしたら、光刺激に起因する生物時計との関係など、体内環境のセンサーとして嗅覚の位置づけが極めて興味深い。

リズムと言えば、性周期リズムと嗅覚の関係も魅力的である。妊娠期などに女性が嗅覚の変化を訴えることもよく耳にする現象である。匂い刺激物質のうちで、その刺激をうけた個体の内分泌環境を変動させる場合、この物質をフェロモンと呼び、この研究は多くなされているが、変動したホルモンが如何に嗅覚を変動させるか？ 更に女性ホルモン、特にエストラジオールと嗅覚の関係に関する研究は意外に多くない。個体差もあるだろうが、いわゆる“匂いの感覚”が個体の内分泌環境の指標のひとつになりうるかどうか、筆者らは現在、その答えを求めてチャレンジしている。

付言すると、末梢性腺とは独立してコレステロールから生合成されるホルモンを神経ステロイドというが、嗅球では神経ステロイド生合成能が高い¹⁹⁾。今のところこの嗅球の神経ステロイドの機能は判然としないが、エストラジオール投与によりステロイド合成酵素が抑制されることから、嗅球内でのステロイド緩衝作用を行なっているかもしれない。

IV. 環境センサーとしての嗅覚への期待

以上、現時点での嗅覚研究から期待される、“環境センサーとしての嗅覚”について考察してみた。よく考えれば、大気中の匂い物質は鼻粘膜嗅部の嗅受容細胞の先端の細胞膜の受容体に結合して細胞を直接刺激する。嗅覚系は、いわば大気と脳神経との直接的な唯一の化学的シナプスである。構造的にも、中枢神経に短い距離で直接繋がっていく末梢神経末端が体外環境に暴露されているほぼ唯一の場でもある。他の感覚機能に比べ、ヒトにおける嗅覚はそれほど重要視されていなかったが、分子レベルの受容機構の研究をきっかけに明らかになって来た構造的・機能的特性についての知見と可能性・仮説が、嗅覚の意義をクローズアップしてきた。筆者も環境医学という観点から、また環境センサーとしての嗅覚という視点で、嗅覚の存在意義について探求したいと思っている。

文献

- 1) 森憲作：化学受容覚(1)嗅覚“脳神経科学”。伊藤正男編：三輪書店、2003、pp721-730
- 2) Buck L, Axel R: A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-187, 1991
- 3) Vassar R, Ngai J, et al: Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 74: 309-318, 1993
- 4) Vassar R, Chao SK, et al: Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 79: 981-991, 1994
- 5) Feinstein P, Mombaerts P: A contextual model for axonal sorting into glomeruli in the mouse olfactory system. *Cell* 117: 817-831, 2004
- 6) Mombaerts P: Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Curr Opin Neurobiol* 14: 31-36, 2004
- 7) Toida K: Synaptic organization of the olfactory bulb based on chemical coding of neurons *Anatomical Science International* 83: 207-217, 2008
- 8) Kosaka K, Aika Y, et al: Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb. *Neuroscience Research* 23: 73-88, 1995
- 9) Kosaka K, Toida K, et al: 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
- 10) Toida K, Kosaka K, et al: Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb: III. Structural features of calbindin-D28K-immunoreactive neurons. *Journal of Comparative Neurology* 392: 179-198, 1998
- 11) Kosaka K, Aika Y, et al: Structure of intraglomerular dendritic tufts of mitral cells and their contacts with olfactory nerve terminals and calbindin-immunoreactive type 1 periglomerular neurons. *Journal of Comparative Neurology* 440: 219-235, 2001
- 12) Toida K, Kosaka K, et al: Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb: IV. Intraglomerular synapses of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons. *Neuroscience* 101: 11-17, 2000
- 13) Kiyokage E, Pan Y, et al: Molecular Identity of Periglomerular and Short Axon Cells. *Journal of Neuroscience*, 2009
- 14) Margolis F-L, Roberts N, et al: Denerva-

- tion in the primary olfactory pathway of mice: Biochemical and morphological effects. *Brain Research* 81: 469-483, 1974
- 15) Kosaka T, Kosaka K, et al: Differential effect of functional olfactory deprivation on the GABAergic and catecholaminergic traits in the rat main olfactory bulb. *Brain Research* 413: 197-203, 1987
- 16) 鈴木元彦、大橋 卓、他：アレルギー性鼻炎による嗅覚障害の治療. *ENTONI* 64: 34-40, 2006
- 17) Petzold GC, Hagiwara A, et al: Serotonergic modulation of odor input to the mammalian olfactory bulb. *Nat Neurosci.* 12: 784-791, 2009
- 18) Murillo-Rodríguez E, Arias-Carrión O, et al: Mechanisms of sleep-wake cycle modulation. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8: 245-253, 2009
- 19) Kiyokage E, Toida K, et al: Localization of 5alpha-reductase type1 in the rat main olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology* 493: 381-395, 2005