

食の感覚を支える脳の香り認識・記憶機構の研究

五十嵐 啓

カリフォルニア大学アーバイン校医学部神経科学解剖学科 助教授

緒 言

「香り」の感覚すなわち嗅覚は、私たちの食の感覚を支える重要な感覚の一つであり、健康で楽しい食生活に必要な感覚である。また、ある香りを嗅ぐことで過去の一場面を思い出すことがあるように、嗅覚は記憶と強く結びついた感覚であることが知られている。脳が香りを認識し、記憶する生理機構を明らかにすることは、食生活の向上や、嗅覚機能の脱落によって失われうる生活の改善のためには欠かせない第一歩である。

私は東京大学・森憲作研究室の大学院生時より、引き続きノルウェー科学技術大学・Edvard Moser/May-Britt Moser研究室の研究者として、そして現在カリフォルニア大学アーバイン校で研究室を主宰するまでの間、これまで一貫して香り感覚をつかさどる脳生理メカニズムの研究を行ってきた。その結果、香り情報を処理する脳の最初の部位である「1次嗅覚野（嗅球）」、高次嗅覚部位である「2次嗅覚野（嗅皮質）」、さらにより高次の、匂いを記憶する「嗅内皮質と海馬」におよぶ一連の領域（図1）の生理機構について以下のことを見いだした。

【研究1】 1次嗅覚野が数十万種類と言われる膨大な香り

分子の情報をその香り分子の持つ官能基を元に分別していることを、生理学的手法により明らかにした^{1-5,7)}。また、光学測定法を用い、1次嗅覚野の解剖構造と活動との相関を明らかにした^{9,10)}。

【研究2】 1次嗅覚野から2次嗅覚野へは主に二種類の解剖経路によって香り情報が分解されて送られることを、生理・解剖学的手法を用い発見した^{6,11,12)}。さらに2次嗅覚野では誘因・忌避の香り情報が別々に処理されていることを発見した¹⁰⁾。

【研究3】 香りの記憶が、嗅内皮質と海馬の情報交換を高めることにより形成されることを発見した^{13,14,16)}。さらに、海馬の異なるサブ領域における記憶様式の違いを明らかにした^{15,17,18)}。

以上の成果は、1次・2次嗅覚野研究の研究発展に貢献した。好ましい香りの認識・弁別は食品産業においては重要な課題であること、さらにアルツハイマー病などの神経疾患治療では香りの認識・記憶機能脱落の回復が重要な課題となっていることから、これらの成果は今後産

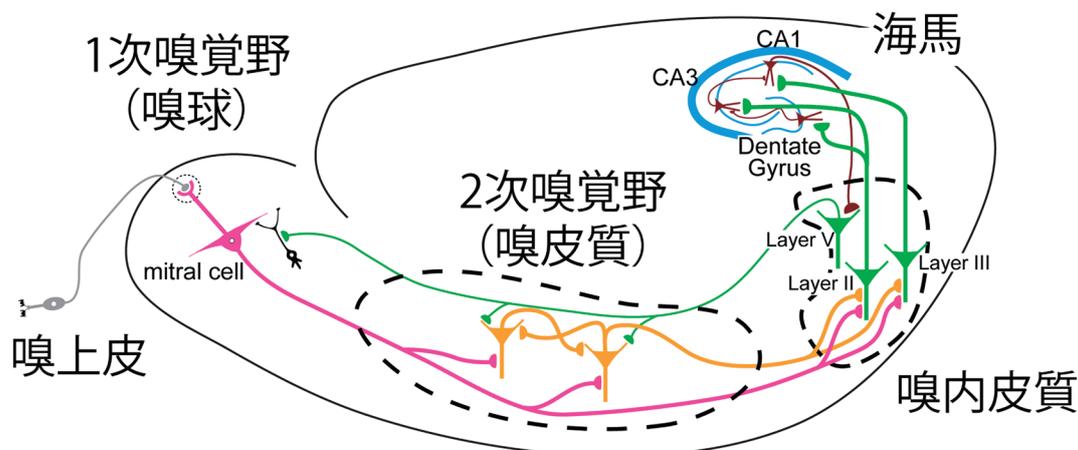


図1 哺乳類の脳における嗅覚-海馬の神経回路図。

嗅上皮から入った匂い情報は、1次嗅覚野である嗅球と、2次嗅覚野である嗅皮質で処理される。その後嗅内皮質・海馬領域へと送られ、記憶として保存される。

業・臨床両面における応用に繋がることが期待される。

研究の背景

香りの感覚は、味覚とともに私たちの食の感覚を支える重要な感覚である。嗅覚脱失を発症した際には食の風味の感覚低下を伴うことから明らかなように、健康な食生活には嗅覚が必要不可欠である。さらに、香りは記憶と密接に結びついた感覚である。「失われた時を求めて」の冒頭部では主人公が口にしたマドレーヌの風味から幼少時の記憶を思い起こすが、食と香りにまつわる記憶は多くの人が日常的に経験することである。食の風味を楽しむという私達の日常の行為では、香りの認識と、この香りを過去の記憶と照らし合わせるという脳の機能が大きな役割を担っている。

では私たちは、どのような脳神経メカニズムでこの香り感覚の認識、記憶を実現しているのだろうか？ 脳の香り認識機構を明らかにすることは、食をはじめとする、香りの感覚が支える私たちの様々な生活の向上と、嗅覚の障害によって失われうる生活を改善するためへの、欠かすことのできない第一歩である。

香り感覚を司る脳神経メカニズムの研究は、1991年のBuck, Axelらによる嗅覚受容体の発見により端緒が開かれた。彼らを中心とした分子生物学的手法を用いた研究により、鼻の粘膜である嗅上皮から、脳の1次嗅覚野（嗅球）まで、香り情報がどのように運ばれるかが2000年代初めまでに明らかになった。しかし、末梢から運ばれた香り情報が、実際に脳の中でどのように処理され、私たちの香りの感覚を作り出しているのかについては、ほとんど明らかになっていなかった。

私は2001年より香り感覚の研究を開始し、生体が実際に香りを嗅いだときに脳がどのような神経活動が起こるのかを、香り情報を処理する脳の部位である1次嗅覚野（嗅球）と2次嗅覚野（嗅皮質）、さらに香りを記憶する嗅内皮質・海馬までの脳領域において明らかにしてきた。香りを嗅いだ際の脳の神経細胞のスパイク活動を直接記録するため、実験動物としてヒトとよく似た脳構造を持つ齧歯類（ラット・マウス）を用い、動物が香りを嗅いだ際、もしくは香りをういた記憶タスクを実行している際の脳活動を、電気生理学および光学イメージング法を用いて記録を行った。

研究の結果

【研究1】

東京大学・森憲作研究室の大学院生としての研究において、私はまず、1次嗅覚野（嗅球）における、香り情報の処理機構の解明に取り組んだ。この研究には、脳の微細構造を解析することができる光学イメージング法（内在性信号光学測定法）を用いた。麻酔下ラットに200種類以上の香り分子を嗅がせ、嗅球の神経活動の記録を行った。この結果、①よく似た香り分子に応答する糸球は近傍に集積し、クラスターを形成していること、②これらのクラスターは、香り分子の持つ官能基ごとに分かれており、特に1次嗅覚野の外腹側部では、香り分子の炭素骨格の形状に応じて複数のクラスターが形成されていることを明らかにした。すなわち、1次嗅覚野は、香り分子の持つ化学官能基の構造ごとに香り情報を分類・仕分けを行っていることを発見した^{1-5,7)}。

さらに、理化学研究所の谷藤研究室との共同研究において、網膜検査で広く使われている光トモグラフィ法を1次嗅覚野に応用し、上の研究で得られた光学信号が1次嗅覚野（嗅球）の糸球構造に由来することを明らかにした^{9,10)}。

【研究2】

香りの情報は1次嗅覚野（嗅球）から軸索を伸ばす神経細胞によって、2次嗅覚野（嗅皮質）へと運ばれる。しかし、2次嗅覚野は多数の脳領域から成る複合体であり、どの香り情報がどの領域へと運ばれるのかは明らかになっていなかった。香りの認識・記憶を担うと考えられる2次嗅覚野の役割を理解するためには、1次嗅覚野（嗅球）から2次嗅覚野（嗅皮質）へ情報がどのように運ばれるのかを理解することが必須であった。

東京大学・森憲作研究室の大学院生・ポスドク期間の研究において私は、この問題を明らかにするため、生理学と解剖学を組み合わせた手法を開発し、研究を行った。この手法は、傍細胞電気生理記録法を用いて神経細胞のスパイク活動を記録する際に、高濃度のトレーサー分子を電気穿孔法により細胞に注入し、単一細胞を可視化する方法である。その結果、①1次嗅覚野（嗅球）には、香り情報を早く伝える細胞群と、少し遅れて伝える細胞群が別々に存在し、これらはそれぞれ房飾細胞と、僧帽細胞と呼ばれる解剖学的に異なるクラスの細胞群であること、②この二種類の細胞群が、2次嗅覚野（嗅皮質）の領域のなかでも全く別々の領域に情報を送ること、

が明らかになった。すなわち、香り情報は1次嗅覚野で異なる側面に分解され、二つの経路によって2次嗅覚野の異なる部位に送られることを明らかにした^{6, 11, 12)}。遅い香り情報を担う僧帽細胞は、以前より、房飾細胞よりも精度の高い香り情報を処理することが知られていた。私たちは香りを感じるとき、まずその香りがあること自体に気がつき、次により詳細に嗅ぐことで香りを判別するが、本研究の結果から、脳には、やや精度が低くても香りが「存在する」ことを取り急ぎ知らせる経路と、少し遅れて精度の高い香り情報を時間をかけて処理する経路とが、別々に存在することが明らかになった。

さらに、トランスジェニックマウスを用いた光学イメージング法を用いた研究から、2次嗅覚野の香り応答を直接記録することで、2次嗅覚野では誘因・忌避の香り情報が別々に処理されていることも明らかになった¹⁰⁾。

【研究3】

2次嗅覚野（嗅皮質）にて処理された信号は、さらに高次の嗅内皮質へと運ばれ処理されたのち、記憶の中核である海馬へと送られる。これらの部位でどのような生理メカニズムによって香り情報が記憶されているのかは、これまで全く不明であった。これを明らかにするため、私は嗅内皮質・海馬研究をリードしていたノルウェー科学技術大学のEdvard Moser・May-Britt Moser両教授の研究室へ研究員として赴任し、研究を行った。本研究の一部は2013年の三島海雲学術研究奨励金の補助により遂行された。

まず、ラットが学習可能な香りと場所を連合して記憶させる学習タスクの開発を行った。この香り・場所連合学習をラットに記憶させ、タスク遂行中の動物の嗅内皮質と海馬から同時に、電気生理学的手法を用いてスパイク信号と脳波を記録した。その結果、①嗅内皮質と海馬CA1領域が、20-40 Hzの脳波同期によって情報の交換効率を高めること、②この情報交換効率の上昇にともなって海馬と嗅内皮質に記憶を支えるスパイク活動が形成されることを発見した^{13, 14, 16)}。これらの結果はすなわち、香り記憶は脳の個別の領域が脳波同期によって情報交換を高めることによって形成されていることを示している。またこの結果はMoser両教授らのこれまでの嗅内皮質における研究と共に、2014年の両教授のノーベル医学・生理学賞受賞に微力ながら貢献した。

さらに、海馬CA1, CA2, CA3の異なる領域における記憶様式の違いを、電気生理学的手法を用いて明らかに

した^{15, 17, 18)}。

【研究1】の結果は、神経科学の最もスタンダードな教科書である「Principles of Neural Science」に紹介された。【研究2】の主要成果である文献11は、現在ホットな研究分野である2次嗅覚野の研究論文の必須引用論文となっている。

将来への展望

香り感覚の生理メカニズムを明らかにした本研究を元に、基礎医学（神経科学）の分野のみならず、香りの感覚の支える様々な分野において、今後の研究を進展させていきたいと考えている。

食品科学においては、どのような香りが消費者に好まれ、どのような香りが潜在的に好まれないのかを知ることは、大変重要である。快い香りを処理する脳領域と、不快な香りを処理する脳領域を今後解析することにより、香りの快・不快がどのように決まるのか、香りの快・不快が生得的にどの程度決まっており、生まれた後の環境でどの程度変化するものなのかを、予測することが可能になると考えられる。

また、臨床面においては、本研究の結果は、疾患における嗅覚機能の脱落の治療に寄与するものと考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病では、初期段階において嗅覚機能の脱落が多く見られ、2次嗅覚野および嗅内皮質において顕著な神経細胞脱落が見られる。このような香り機能の脱落がどのようにして生じるのか、どのように予防可能かを明らかにする研究に今後発展させていきたいと考えている。

謝 辞

本研究を支援してくださった公益財団法人三島海雲記念財団、また、これまで支えてくださった先生がた、同僚、友人、家族に感謝いたします。

文 献

- 1) K. M. Igarashi, K. Mori: Spatial representation of hydrocarbon odorants in the ventrolateral zones of the rat olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, **93**, 1007-1019, 2005
- 2) 五十嵐 啓・森 憲作：嗅球における匂い情報処理機構 *脳* **21**, **9**(2), 23-30, 2006
- 3) K. Mori, Y. K. Takahashi, K. M. Igarashi, M. Yamaguchi: Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiological Review*, **86**, 409-433, 2006
- 4) 五十嵐 啓・吉田郁恵・森 憲作：脳における匂い感覚

- 地図 生体の科学, **58**(4), 300-307, 2007
- 5) K. Mori, H. Matsumoto, Y. Tsuno, K. M. Igarashi: Dendrodendritic synapses and functional compartmentalization in the olfactory bulb. *Annals of New York Academy of Sciences*, **1070**, 255-258, 2009
 - 6) S. Nagayama, A. Enerva, M. L. Fletcher, A. V. Masurkar, K. M. Igarashi, K. Mori, W. R.: Chen Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system. *Frontiers in Neural Circuits*, **4**, Pii120, 2010
 - 7) A. Tsuboi, T. Imai, H. K. Kato, H. Matsumoto, K. M. Igarashi, M. Suzuki, K. Mori, H. Sakano: Two highly homologous mouse odorant receptors encoded by tandemly-linked MOR29A and MOR29B genes respond differently to phenyl ethers. *European Journal of Neuroscience*, **33**, 205-213, 2011
 - 8) H. Watanabe, U. M. Rajagopalan, Y. Nakamichi, K. M. Igarashi, V. D. Madjarova, H. Kadono, M. Tanifuji: In vivo layer visualization of rat olfactory bulb by a swept source optical coherence tomography and its confirmation through electrocoagulation and anatomy. *Biomedical Optics Express*, **2**, 2279-2287, 2011
 - 9) H. Watanabe, U. M. Rajagopalan, Y. Nakamichi, K. M. Igarashi, H. Kadono, M. Tanifuji: Swept source optical coherence tomography as a tool for real time visualization and localization of electrodes used in electrophysiological studies of brain in vivo. *Biomedical Optics Express*, **2**, 3129-3134, 2011
 - 10) S. Mitsui, K. M. Igarashi, K. Mori, Y. Yoshihara: Genetic visualization of the secondary olfactory pathway in Tbx21 transgenic mice. *Neural Systems & Circuits*, **1**, 5, 2011
 - 11) K. M. Igarashi, N. Ieki, M. An, Y. Yamaguchi, S. Nagayama, K. Kobayakawa, R. Kobayakawa, M. Tanifuji, H. Sakano, W. R. Chen, K. Mori: Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *Journal of Neuroscience*, **32**, 7970-7985, 2012
 - 12) S. Nagayama, K. M. Igarashi, H. Manabe, K. Mori: Parallel tufted cell and mitral cell pathways from the olfactory bulb to the olfactory cortex. In: *Olfactory System: From Odor Molecules to Motivational Behaviors*, Springer. pp. 133-160, 2014
 - 13) K. M. Igarashi, H. T. Ito, E. I. Moser, M.-B. Moser: Functional diversity along the transverse axis of hippocampal area CA1. *FEBS Letter*, **588**, 2470-2476, 2014
 - 14) K. M. Igarashi, L. Lu, L. L. Colgin, M. B. Moser, E. I. Moser: Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, **510**, 143-147, 2014
 - 15) L. Lu, K. M. Igarashi, M. P. Witter, E. I. Moser, M. B. Moser: Topography of Place Maps along the CA3-to-CA2 Axis of the Hippocampus. *Neuron*, **87**, 1078-1092, 2015
 - 16) K. M. Igarashi: Plasticity in oscillatory coupling between hippocampus and cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, **35**, 163-168, 2015
 - 17) 五十嵐 啓：場所細胞・グリッド細胞はどのように記憶を形成するのか？ 実験医学, **34**(11), 1737-1741, 2016
 - 18) K. M. Igarashi: Entorhinal map of space. *Brain Research*, **1637**, 177-1787, 2016

著者紹介



五十嵐 啓 (イガラシ ケイ)

1978年 神奈川県生まれ
 2001年3月 東京大学理学部生物化学科卒
 2003年3月 東京大学大学院 医学系研究科修士課程修了
 2007年3月 東京大学大学院 医学系研究科博士課程修了
 2007年3月 博士(医学)の学位取得(東京大学)
 2007年4月-2009年4月 理化学研究所脳科学総合研究センター 谷藤研究室学振研究員(PD)
 2009年4月-2013年9月 ノルウェー科学技術大学 Edvard & May-Britt Moser研究室 博士研究員
 2013年10月-2015年12月 ノルウェー科学技術大学 Edvard & May-Britt Moser研究室 助教
 2016年2月-現在 カルフォルニア大学アーバイン校医学部 神経科学・解剖学科 助教授

〈研究テーマと抱負等〉

香り感覚(嗅覚)がどのように記憶されるかを、解剖学と生理学を用いて明らかにすることをメインテーマに研究を行っている。将来的には、香りの快・不快がどのように決まるのか、アルツハイマー病において香り機能の脱落がどのようにして生じるのかを明らかにしたいと考えている。

〈趣味〉登山、スキー