

J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.
総説
32(3) 240 — 246 (1998)

私たちはどのようにしてにおいを感じるか*

倉 橋 隆

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻**, 国立生理学研究所***

われわれの香り感覚は鼻腔内の嗅細胞繊毛膜において始まる。この情報変換の分子機構は G タンパク介在性の二次メッセンジャー系によって仲介され、最終的には細胞膜の陽イオンチャネルを開口し、一価陽イオンや二価陽イオンを細胞内に流入させることによって、化学信号を電気的信号（生体信号）に変換する。陽イオンチャネルを通る Ca はさらに二つの重要な役割を果たすことになる。一つは、細胞内から Cl チャネルを開口することで、イオン環境が変化した場合にもイオン電流を恒常的に保つ役割をもつ。また、cAMP 感受性イオンチャネルに対してフィードバックをかけることによって、細胞の順応を引き起こす。これとは別に、においマスキングはにおい物質そのものによってイオンチャネルが閉じてしまうことが原因らしい。

1. は じ め に

ヒトは、空気中に漂うにおいの分子を鼻の中のおい受容細胞（嗅細胞）でキャッチし、その情報を脳へ伝えることによって、においが存在することを認識する。ヒトは俗に「視覚動物」と呼ばれ、外界から入力する情報の 9 割ほどを視覚に頼るともいわれる。しかし、情動に直接働きかける嗅覚は、いわば「静にて劇的な感覚」として人間の行動に多大な影響力をもつことが明らかとなってきた。とくに最近、生活の質（quality of life: QOL）の向上とともに嗅覚の重要性があらためて注目されるようになってきている。従来、われわれが「味」であると感じてきたものの多くは、実際には嗅覚器で受容される「におい」であることが再認識されつつある。また、ヒトに性フェロモンが存在するのではないかという議論もされて

いる。ここでは、①におい分子がいかにして受容され、識別されるか、②嗅細胞での情報変換の分子機構、③においに対する慣れ（順応）の分子機構に関する最新の生理学的知見を概説する。

2. におい分子とにおい効率

われわれヒトがにおいとして感ずる分子本体のほとんどは、空気中を漂う揮発性の低分子炭素化合物である。分子の形状はさまざまで、ベンゼン環をもつものから直鎖上のものまで多彩であり、ヒトが識別できる分子の種類は 10 万から 100 万種のオーダーで存在するといわれている。においの分子が鼻に入り、嗅細胞とインタラクトする過程は以下のようなものである。まず空気中に漂うにおい分子は、吸気とともに嗅粘膜に到達し、その後嗅組織を覆う嗅粘液に溶け込む。嗅粘液に溶け込んだ分子は、粘液中を自由拡散によって漂い、嗅細胞の繊毛と確率的な事象で接触し、嗅細胞を興奮させる。したがって、ある任意の分子を考えた場合、その分子の「におい」効率としては、1. 揮発性、2. 空気中での拡散速度、3. 気層/粘液層の分配係数、4. 溶液中での拡散速度、5. 嗅細胞

* 1998. 6. 30 受理

** 〒560-0043 豊中市待兼山町 1-1 : 1-1, Machikane-yama-cho, Toyonaka 532-0043, Japan

*** 〒444-0867 岡崎市明大寺町西郷 38 : 38, Myo-daiji, Okazaki 444-0867, Japan

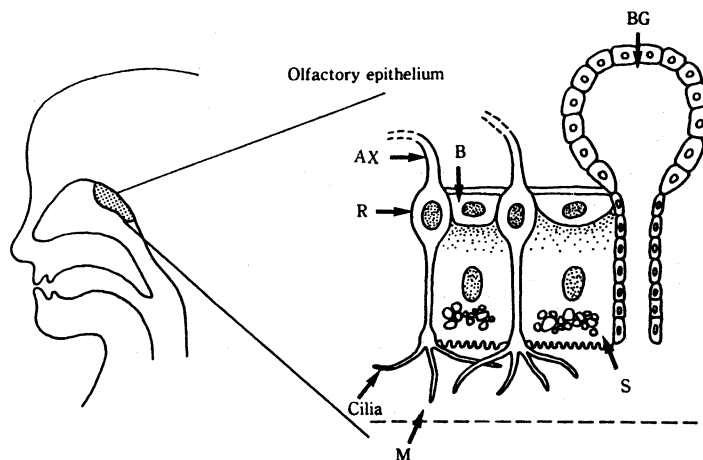


Fig.-1 Olfactory cavity and olfactory epithelium of the human

M : olfactory mucus, R : olfactory receptor cell, AX : axon, S : supporting cell (supporting the functional structure of the olfactory epithelium), BG : Bowman's gland (concerning secretion of the olfactory mucus), B : basal cell (precursor of the olfactory receptor cell)

の受容タンパク（後述）との相互作用効率などが重要な因子とされる。

3. 嗅粘膜の組織学、細胞形態学

ヒトの鼻の中には約 1000 万個の嗅細胞が存在するといわれる。嗅細胞は、双極性の神経細胞で、核をもつ細胞体から 1 本のデンドライト（入力突起）と 1 本の神経軸索（出力突起）をのばしている。デンドライトの先端は、嗅組織から突出しており、その先には運動性の繊毛が派生し、この繊毛が情報変換の場として活躍する（Fig.-1）。嗅組織（嗅上皮）の表面は粘液によって覆われ、細胞膜にかかわる浸透圧調節やウイルス感染を防ぐための免疫系を有している。

4. 細胞膜とタンパク細胞

嗅細胞を含めて、一般に動物細胞はすべて細胞膜に囲まれている。細胞膜はリン脂質からなる脂質二重膜で構成されている。リン脂質というのは、疎水基と親水基に分かれる部分を有し、親水基が細胞外側および内側と接するように構成されている。この細胞膜は、物質的および電氣的に完全な

絶縁体で、細胞膜を介して物質輸送が行われることはない。この細胞膜に浮かぶようにタンパク質が存在しており、このタンパク質が細胞にシグナルを伝えるための受容体を構成したり、あるいは物質を輸送するための孔を形成している。物質を輸送するための孔として最も重要な役割をもち、知られたものにイオンチャネルがある。イオンチャネルは、細胞膜を貫通するタンパク質で、内部にイオンを通す孔をもち、またその孔をあけたり閉じたりするゲートを有する。

5. においに対する細胞応答の概略

嗅細胞の興奮とは、細胞膜を横切る電位（膜電位）が変化することをいう。Fig.-2 に、単一嗅細胞の細胞内電位（細胞内に電極を刺入し、細胞外との電位差を測定するもの）を示す。においがない場合、嗅細胞の膜電位は -70 mV 程度に分極しており、これを「静止膜電位」とよぶ。におい分子が到達し、繊毛部分である種のイオンチャネル（後述）が開くと、ゆっくりとした電位変化、「受容器電位」を発生する¹⁾。この受容器電位は数ミリの距離をもつ軸索を伝導することができな

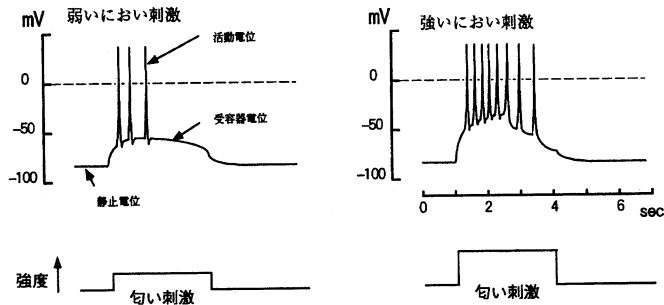


Fig.-2 Intracellular responses to odorants of the olfactory receptor cell

Single receptor cells respond to odorant with graded and depolarizing membrane changes. Graded receptor potential in turn triggers the generation of repetitive action potential which transmit the olfactory information to the brain

い。そこで、嗅細胞はこの受容器電位による緩やかな膜電位変化を利用して、電位変化に応じて開く他のイオンチャネルを開くことによって、軸索伝導性の「活動電位」を発生し、その列が脳（嗅球）へ到達し、情報伝達を行っている。においの強度が変わると受容器電位の振幅が大きくなり、それにしただい活動電位の発射頻度が増大する。この活動電位発生周波数が脳へにおいの強度に関する情報を運んでいる。受容器電位が発生する機構が、いわゆるにおい情報変換の機構であり、詳細に関しては以下に述べる。活動電位の発生には電位依存性 Na チャネルと Ca チャネルが開き、細胞膜を電荷が横切ることによって発生することがわかっている。

6. においを受容し、識別する仕組み

におい情報変換の初期過程は、におい分子が絨毛膜上の受容タンパク質（7 回膜貫通型リセプター）に結合することに始まる²⁾(Fig.-3)。実は、このタンパク質が多様性をもつことによって、個々の嗅細胞は異なるにおいに応答するようになっているのである。ゲノム DNA(核内の総 DNA)上には、同様の嗅覚受容タンパク質をコードする遺伝子は少なくとも 1000 種類程度存在するであろうと推定され、個々の嗅細胞はその内の 1 種類あるいは数種のみを発現していると考えられてい

る。すなわち、嗅粘膜全体を考えると、最低 1000 種類の異なった嗅細胞がにおい識別を行っていることになる。一連の電気生理学、分子生物学的知見からすると、どうやら一種のリセプタータンパク質は単一のにおい分子に対応するわけではない。この 1000 種類の受容タンパクの組合せがにおい分別の基本的なメカニズムだと考えると、その組合せは最大 2^{1000} 通りあるから、従来からいわれてきた 10 万ないし 100 万種といわれるにおい分子の多様性を十分カバーする情報量である。

リセプタータンパクには多様性があるが、同一のにおい受容リセプターを発現している嗅細胞は、脳（嗅覚一次中枢：嗅球）へ信号伝達するさいに同一の部位に投射することがわかっている。これによって、情報が収斂するのである。

7. 嗅覚情報変換機構の概要

におい受容タンパクが受け取った情報は嗅覚特異性 G タンパク質³⁾(G_{olf}: ジーオルフ)へ伝えられ、アデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化する。実際に Kurihara と Koyama⁴⁾は、嗅上皮の AC 活性がきわめて高いことを 1970 年代初頭に見出し、嗅覚情報変換に AC 系が関与している可能性を世界で初めて提唱した。その後、現在にいたるまで、嗅細胞絨毛膜に特異的に発現し、情報変換を司る AC (タイプ III)^{5),6)}が同定され、アミノ酸配列も

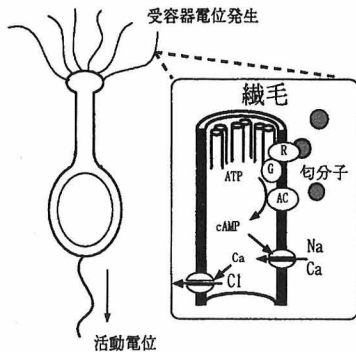


Fig.-3 Schematic diagram of the olfactory signal transduction
R: olfactory receptor protein, G: G_{olf} , AC: adenylyl cyclase

決定されている。繊毛標本の AC は、多くのにおい物質によって活性化されるので、AC-cAMP 系はどのにおい刺激に対しても、共通して情報変換を仲介していると考えられる。AC が活性化すると繊毛内の ATP を cAMP (サイクリックエイデンプイ) に変換する。この cAMP は続いて、繊毛細胞膜の内側から陽イオンチャネルを開き、化学的情報を電気信号へ変換する (Fig.-3)。

8. サイクリックヌクレオチド感受性イオンチャネル

嗅細胞が受け取った情報を電気的な神経興奮に変換するキータンパク質となるのが、サイクリックヌクレオチド感受性イオンチャネルである。中村と Gold⁷⁾ は、視細胞と嗅細胞で繊毛構造を共有する形態学的特徴に着目し、直径 $0.2\mu\text{m}$ の嗅繊毛から膜小片を切り取り、cAMP を細胞質側に投与する実験を行い、cAMP 感受性イオンチャネルが存在することを発見した (Fig.-4)。

しかし、嗅覚情報変換の知見の蓄積は非常に少なく、このチャネルがにおい情報変換にかかわることが証明されるには、さらなる実験が必要とされた。倉橋⁸⁾ は cAMP を細胞内に注入したときに観察される cAMP 応答電流の諸性質 (① 繊毛における感受性の局在、② Ca 依存性の応答減衰過程、③ イオン透過性の比率) が、におい物質で

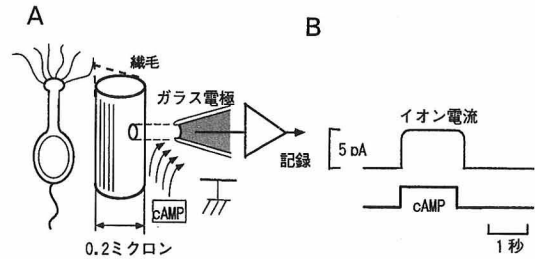


Fig.-4 cAMP-gated channels located on the ciliary membrane

Inside-out patch clamp method is applied to the side wall of the ciliary membrane. By applying cAMP to the cytoplasmic side, ionic current through the open channels are recorded. Although the membrane area at the recording pipette tip is extremely small, the current is sum of ionic currents through a large number of ionic channels. Because the ciliary membrane of the olfactory cell contains high density of cAMP-gated channel (c.a. $1000/\mu\text{m}^2$)

活性化されるイオン電流の諸性質に一致することを示し、両者が同一のチャネルであることをほぼ疑いのないものとした。

におい分子の種類によっては嗅細胞内に cAMP を合成せず、これらの分子は、代わりにイノシトール 3 リン酸 (IP_3) を産生するとする報告があり、cAMP 産生におい分子群と IP_3 産生におい分子群とが存在し、におい情報変換は異なる二つの機構によって制御されるという考えもあった。しかし、cAMP が嗅細胞の膜電位変化に関与する研究成果情報量に比べて、細胞内 IP_3 の関与を報告する情報量は少なく、また、多くの研究者が細胞内 IP_3 の膜電位への効果に関して疑問視するデータを公開している。さらに、cAMP 経路を構成する情報変換素子をノックアウトしたマウスの嗅覚電図 (嗅上皮の広範囲の電位変化) は、 IP_3 を産生するといわれるにおいを含めて、多様な種類のおい応答を消失させることが明らかとなった⁹⁾。これらのことから、 IP_3 の合成はにおい情報変換に直接関与していると考えられるよりも、cAMP 経路を中心とする情報変換システムに対して何らか

の修飾を行っていると考えerのほうが妥当であろう。

9. Ca 感受性 Cl チャンネル

Kleene と Gesteland¹⁰⁾は、嗅纖毛をパッチ電極内に吸い込み、纖毛の根本でギガオームシールを形成し、纖毛膜全体を流れる電流を記録するとともに内部を自由に環流する方法を考案した。一連の実験の過程から、彼らは細胞内に Ca を与えると、Cl チャンネルが開くことを見出した。当初、このイオンチャンネルは嗅覚情報変換とは無関係であると考えられてきたが、倉橋と Yau¹¹⁾は単離嗅細胞ににお刺激を与えたときに生ずる情報変換電流の約半分が実際には、Cl チャンネルを通る電流であることを証明した。

嗅細胞に特異的に Cl チャンネルが機能している理由には諸説あげられるが、嗅上皮が外界環境に直接接し、嗅粘膜のイオン強度が不安定な状況に置かれている特殊性に関連するのではないかとする説が有力である。すなわち、Fig.-5 に示すよ

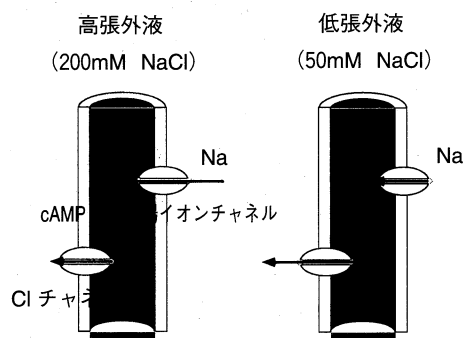


Fig.-5 Response-stabilizing function by the co-existence of cationic and anionic currents
At strong ionic strength (e.g. 200 mM NaCl), major transduction currents are carried through cAMP-gated cationic channel, with small current through Cl channel. At low ionic strength (e.g. 50 mM NaCl), reduction in the current through the cationic channels is compensated by the increase of the Cl efflux which is equivalent to the increase in the inward current. Through this way, olfactory receptor cells respond to odorants even under very unstable ionic environments

うに、外界環境のイオン強度変化に対して、陽イオンチャンネルと陰イオンチャンネルとが相補的に働き、外界環境のイオン強度変化に対して恒常的な応答性を示すのである。

実際に、細胞外のイオン環境を大幅に変化させても、嗅細胞の応答は恒常的に保たれることが古くから示され、一時は、嗅細胞の情報変換にはイオンチャンネルが介在しないのではないかとする考えが学会の主流を占めた時代もあった。しかし、現在では、陽イオンチャンネルと陰イオンチャンネルとが共存し、相補的な効果をもたらすという事実によって、古くからのデータもすべて説明可能となり、嗅細胞の興奮過程が G タンパク質-AC 系を介するチャンネル開口によっていることがほぼ疑いのない事実として認められている。

10. におい分子によるにおい応答の抑制

嗅覚では、古くから「マスキング」とよばれる効果が心理学・生理学的現象のひとつとして知られる。これは、ある種のにおいを提示することによって不快臭等を感じさせなくする等の応用に用いられることがある。実は、このマスキングの効果に関しても、その一端は、受容細胞のレベルで行われている可能性が高い。倉橋ら¹²⁾は、単一の嗅細胞のにおい応答が、他のにおいによって抑制されることを示した。この抑制効果の程度は、におい分子によって異なり、たとえばアミルアセテート等は非常に強い抑制効果をもつ。抑制効果のメカニズムの詳細に関する議論に決着が付いていないが、現在のところ、におい分子が直接イオンチャンネルを閉じることによって応答が消失すると考える説が最も有力視されている。

11. におい順応の特性と分子機構

一般に、感覚細胞の順応というのは、感度を調節することによってダイナミックレンジを広げることであり、嗅感覚は、他の感覚系に比べてもとくに順応しやすいことで知られる。古くから、においに対する順応の一部は、嗅細胞の応答性が時間とともに減衰することであると考えられてきた¹³⁾。現在では、このような嗅細胞における順応

機構も解明されつつある。膜電位固定下での刺激を持続的に与えると、刺激の初期には多くの情報変換チャンネルが開き、大きな電流応答が観察されるが、刺激が持続するにしたがって、チャンネルの開口確率は減少し、電流の振幅が減衰する。すなわち、刺激期間中に情報変換システムが修飾され、チャンネルの開口確率減少にいたることが予測される。この応答の減少は、嗅細胞の感度が減少したことによるものであることが生理学的にも証明されている。興味深いことににおい順応が見られるためには細胞外にCaイオンが存在することが必要である。また、細胞外にCaが存在していても細胞内にEGTAを加え、細胞内Ca濃度を低い値に保つと、順応はほとんど見られない。情報変換チャンネルがCaイオンに対して高い透過性をもっていることを考え合わせると、においに対する順応とは刺激期間中に細胞内に流入し蓄積されるCaイオンによって情報変換システムが修飾を受けることで説明されることが考えられる¹⁴⁾。そして近年、この細胞内Caフィードバックのターゲットが、cAMP感受性イオンチャンネルそのものであり、このCaの効果はCa結合タンパク（カルモデュリンとする説が有力）を介するものであることがわかった¹⁵⁾。

一般に工業・生体システムを問わず、出力制御を行うフィードバック系では、システムの上流部分を制御することが効率化につながる。というのは、上流部位での制御を行えば、中間産物を無駄に消費する必要がないからである。ところが嗅細胞ではCaフィードバックは最終段に当たるイオンチャンネルをターゲットとしている。嗅細胞ではcAMP感受性イオンチャンネルとCa感受性イオンチャンネルとの協同によって強い増幅過程を示しているので、この部分にフィードバックを行い、効率的なシステム制御を実現しているのかもしれない。あるいは、初段に当たるにおい受容タンパク質は1000種類もの多様性を示すもので、この部位にフィードバックを与えたとすると、そのサイトをつねに恒常的に保持せねばならず、むしろ多様性を求めてきた嗅覚システムにとってチャンネルレベルへのフィードバックの選択を発展させたの

かもしれない。

12. おわりに

われわれの日常生活に身近な感覚がいかにしてセンスされるかという感覚細胞での情報変換機構は、意外にもごく近年まで未知の分野であった。嗅細胞ではその概要が明らかとされ、そのセンサー機構の実体がつかめるようになってきた。本編ではふれなかったが、視細胞、聴覚、味覚、温度感覚などのセンサー機構も最近きわめて進展の激しい分野であるといえよう（参考文献参照）。これらの、感覚細胞の研究分野で得られた知見は、感覚センサー機構の実体を理解することで、医学、薬学分野や工業分野でのセンサー開発、さらにはわれわれの生活空間を快適に彩るための応用技術へと発展する可能性をおおいに期待させるものである。

引用文献（文中で引用したもの）

- 1) T. Kurahashi, J. Physiol., 419, 177-192 (1989)
- 2) L. Buck, R. Axel, Cell, 65, 175-187 (1991)
- 3) D. T. Jones, R. R. Reed, Science, 244, 790-795 (1989)
- 4) K. Kurihara, N. Koyama, Biochem. Biophys. Res. Commun., 48, 30-34 (1972)
- 5) U. Pace, E. Hanski, Y. Salomon, D. Lancet, Nature, 316, 255-258 (1985)
- 6) H. A. Bakalyar, R. R. Reed, Science, 250, 1403-1406 (1990)
- 7) T. Nakamura, G. H. Gold, Nature, 325, 442-444 (1987)
- 8) T. Kurahashi, J. Physiol., 430, 355-371 (1990)
- 9) L. J. Brunet, G. H. Gold, J. Ngai, Neuron, 17, 681-693 (1996)
- 10) S. J. Kleene, R. C. Gesteland, J. Neurosci., 11, 3624-3629 (1991)
- 11) T. Kurahashi, K.-W. Yau, Nature, 363, 71-74 (1993)
- 12) T. Kurahashi, G. Lowe, G. H. Gold, Science, 265, 118-120 (1994)
- 13) T. V. Getchell, G. M. Shepherd, J. Physiol., 282, 541-560 (1978)
- 14) T. Kurahashi, T. Shibuya, Brain Res., 515, 261-268 (1989)
- 15) T. Kurahashi, A. Menini, Nature, 385, 725-729 (1997)

においの受容機構に関する一般参考書・総説

- 1) S. F. Takagi, Human Olfaction, University of Tokyo Press (1989)
- 2) 高木雅行, 感覚の生理学, 裳華房 (1989)
- 3) 高木貞敬, 渋谷達明編, 匂いの科学, 朝倉書店 (1990)
- 4) 倉橋 隆, G. H. Gold, 匂い情報の細胞内変換機構, 生物物理, 34, 9-14 (1994)
- 5) R. Axel, The Molecular Logic of Smell, Scientific American, October (1995) p.130-137
- 6) 倉橋 隆, 嗅覚受容器のトランスダクション, Signal Transduction in the Olfactory Cell, 神経研究の進歩, 第40巻 6, 医学書院 (1996) p. 897-904
- 7) 津田基行編, シリーズ ニューバイオフィジックス 6巻 生物のスーパーセンサー, 共立出版 (1997)

Molecular Mechanisms of the Olfactory Signal Transduction*

Takashi Kurahashi

Department of Biology, Osaka University**,

Department of Information Physiology National Institute for Physiological Sciences***

Olfactory sensation starts at the ciliary membrane of olfactory receptor cells located in the nasal cavity. The chemo-electrical transduction process is mediated by G-protein-coupled second messenger cascade, which produce a membrane current by direct gating of cationic channels (cAMP-gated channels). Opening of these cAMP-gated channels allows monovalent as well as divalent cations to enter the ciliary cytoplasm. This Ca influx serves two important functions. First, the Ca influx activates a Cl currents, which stabilizes the transduction current during fluctuations in extracellular cation concentration. Second, the Ca influx mediates adaptation by providing a negative feed back to cAMP-gated cation channels. Odorant masking is likely to be mediated by a suppressive effect of odorants on the cAMP-gated channel.

Key words : olfaction, cAMP, adaptation, Ca, ion channel, cilia, second messenger, sensory transduction, masking