

嗅覚研究によってヒトの心をのぞく

東京大学名誉教授
福井大学医学部高次脳機能部門特命教授

坂野 仁



今日は「嗅覚研究によってヒトの心をのぞく」というタイトルですが、最近の私共の研究からヒトの脳の理解がこのあたりまで来ているというところを感じていただければ思ってお話をさせていただきます。

われわれの意識はどのように形成されているのかと考えたとき、五感を通して刻々入ってくる感覚情報を脳はどう感じているか、基本的にはそれを自分にとってよいものと感じるか、嫌なものと感じるかで、生理的にストレスフルになるか、リラックスした状態になるのかが決まっている。言い替えれば、その状況に浸っていたいと思うか、その状況から逃れたいと思うかということで、われわれの情動は感覚情報によって大きく支配されると理解して頂いてよいと思います。われわれを取り巻く感覚情報にはいったいどんなものがあり、どのように入力してくるか。まず一番わかりやすいのは眼からの情報、視覚情報です。次に今日お話をする嗅覚、鼻を通して入ってくる匂いの情報です。それから食べ物の味を感知する味覚、音を聞く聴覚、体に触る体性感覚。大きく分けて五つがあり、これらを五感と呼んでいます。

この五感をどういう案配で使い分けしているかは動物の種類、生活環境などによって違いますが、ヒトの場合は割とバランスよく五感を駆使して状況を把握し、情動・行動の判断をしています。しかし、空を飛ぶ鳥、熱帯雨林の非常に高い木の上に生活するサルなどは、眼からの情報に強く頼っている。一方、地表

から遠く離れているので、彼らは嗅覚情報に関しては比較的無頓着です。ところが、地を這う哺乳動物、例えばマウス、ラット、モグラのような生き物にとっては、匂い情報が非常に大事になり、特に夜行性の動物はほとんど嗅覚に頼って生活しています。そうするとモグラやネズミに於ては、嗅覚を通して入ってくる情報がある意味で彼らの意識の世界を形成しているのです。ちなみに、われわれは実験動物としてマウスを使っているわけですが、マウスの鼻を閉じて嗅覚情報が入らないようにすると、彼らは簡単に鬱病になってしまいます。

五感を通して時々刻々入ってくる情報の快・不快がわれわれの意識だとすれば、神経科学を自然科学的に扱う場合、感覚情報がどのように検知され、脳に送られ、自分にとって快か不快かが判断されるのか、それによって情動・行動がどう発動されるのかということが問題になってくると思います。ここ20年近くの間分子生物学の進展によって、五感それぞれに対して、情報を検知する受容体の同定と遺伝子の単離がほぼ完了しました。例えば視覚では、ヒトの場合、赤、緑、青の色を識別する受容体、明暗を識別する受容体、あるいはものの動きを検知する受容体等々が知られています。

次に嗅覚ですが、そもそも匂い分子が数万から10万程度と非常に多様であるということに対応して、匂い受容体の種類はほかの感覚系の受容体に比べて桁違いに多いということ

になっています。マウスの場合、1,000種類を超える匂い受容体があり、ヒトの場合でも385種類ぐらいあると言われています。それではシェパードなどイヌはどうかというと、若干意外な感じもしますが、その中間、約六百種類の匂い受容体を持っています。では、どうしてイヌは匂いの感覚が鋭いのかというと、嗅神経細胞の数がほぼ1桁ヒトより多く、感度が高いということで、受容体の種類が多いから鼻が利くという状況にはなっていないのです。

味覚はわかりやすいシステムですが、砂糖の味を甘いと感じる、塩気のあるものをしょっぱいと感じる。一番多いのは自分にとってまずいもの、味がまずいということだけではなく、口にすると体にとってよくないものを体に取り込まない必要があるのです、それを苦い、いやだと感じる。この苦みの受容体が意外にたくさんあります。それから日本語がそのまま英語になっていますが、旨み、アミノ酸や核酸の分解物を受容する味覚の受容体、唐辛子などの辛み、カプサイシンを受容する辛みの受容体等々、全部で数十種類の味覚受容体が知られています。

聴覚は音、物理的な空気の振動、即ち周波数を感知するわけですが、これに関しても最近、受容体の単離とメカニズムの解明が進んでいます。触覚は体性感覚の一つですが、体毛の毛根に、太い毛、細い毛それぞれに対して少なくとも4種類のセンサーがあって、強い力に対しては一般に不快、なでるような触覚に対しては心地よいと感じるようになっています。

このように五感を通していろいろな情報が入ってくるわけですが、私自身、嗅覚系を研究材料に選んだことに関しては二、三の理由があります。30才の頃利根川先生と免疫の研究を始めて、その後カリフォルニア大学時代も含めて、15年ほど免疫の仕事をやっていました。40歳を過ぎて教授に昇進して一段落した時に、さあこの後もずっと免疫の研究をしていくのかと考えたとき、何か新しいことを

やってみようと思ったわけです。ヒトなど高等動物を支える複雑系の二つの柱、一つは免疫系ですが、もう一つの神経系にチャレンジしてみたいと思い、それが動機でアメリカから日本に研究室を移しました。何の経験もないずぶの素人がいきなり神経科学を始めても勝ち目がないので、神経系と免疫系の間に何か類似点がないかというあたりから考え始めて、多様性の識別という共通点を踏まえて、免疫系から嗅覚系に鞍替えを試みました。

免疫系の場合、非常に多種類の抗原があり、それに見合う数の抗体遺伝子がつくられ、抗原の識別が行われている。そこで、多様な基質構造を識別している神経系システムとして嗅覚系に目を付けたわけです。先にも述べましたように、われわれが検知できる匂い分子は数万から10万程の種類がある。その匂い分子も、リンゴの匂いがこの分子、レモンの匂いがこの分子ということではなく、一般に匂い情報は複数の匂い分子の組み合わせと異なる量比から形成されています。例えばシャネルの香水の何番と何番が違うというのは、40種類余りの匂い分子が微妙な組み合わせと量比を違えて作られているからです。このように多種類の匂い分子をランダムに組み合わせ、様々な量比で匂いをつくりだすとすると、これは無限情報になる。この無限情報は個々の匂い分子の化学構造から構成されているわけですが、多様な基質の構造を識別するという意味では免疫系と非常に似ているわけです。

嗅覚系を選んだもう一つの理由は、入力してくる感覚情報が匂い分子として明確に定義できるということです。例えば視覚系を考えたとき、視覚情報というのはわれわれの眼の網膜に映る画像が入力情報となります。その画像を検知するには、網膜全体の視神経を動員することになります。それに対して嗅覚情報は、化学構造の簡単な揮発性の分子です。したがって、入力情報を一つの分子の種類として特定できる。さらにそれに対応して匂いセンサーがあり、そのセンサーを発現する個々の嗅神経細胞があり、そこから中枢に伸

匂い情報の受容と伝達

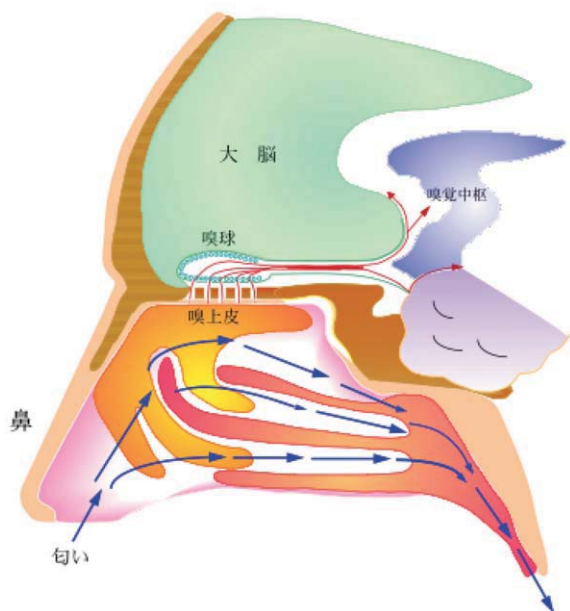


図1 ヒトの嗅覚システム

びる神経回路がありということで、入力する情報が基質から受容体、受容体から神経細胞、そこからさらに神経回路というふうに、1対1対1対1でずっとフォローできるという圧倒的な強みがあります。この様なことを理由に、嗅覚系を用いて感覚情報処理の研究を試みようとしたわけです。

まず匂いの受容システムはどうなっているかを簡単にお話しして、少しずつ専門的な話に移りたいと思います(図1)。われわれの鼻の奥にある鼻腔の天井には、ひだ構造をした嗅上皮があります。そこには、約500万個の嗅神経細胞がぎっしり並んでいます。その嗅神経細胞が一種類の嗅覚受容体を発現し、自分のパートナーである基質、即ち匂い分子が入ってくるのを待っている。吸う息に混じって自らに対応する基質が入ってくると、それと結合して嗅神経細胞が興奮し、その結合情報が電気信号に変えられて脳に伝えられるという仕掛けになっています。

さて嗅上皮にある500万個の嗅神経細胞が、

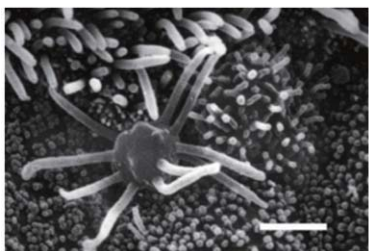
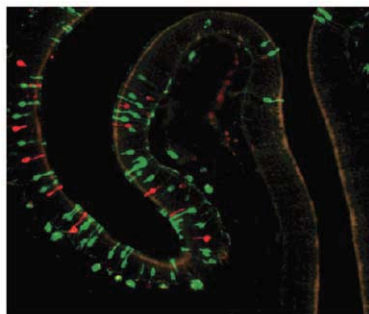
それぞれ信号を電気パルスとして脳に伝えるために、いわば電線にあたる軸索を脳に向かって伸ばしているわけですが、その情報の入力先として、嗅球が知られています。嗅球は脳の組織の一部であり、人間の場合、脳の前方下部に位置しているのですが、その下に頭蓋骨の基底部分にあたる骨が遮っているため、篩板構造といって、骨に細い穴が開いていて、そこを通して嗅上皮から嗅神経細胞の軸索が嗅球に向かって配線しています。余談になりますが、交通事故に遭って非常に強い物理的な力が加わったりしますと、この篩板を通る嗅神経細胞の軸索が切れて神経配線が途切れてしまい、異臭症という嗅覚障害の起こることがあります。

次にお見せするのは、鼻腔の天井にある嗅上皮、その切片の蛍光写真です(図2、左上)。御覧のようにとっくり状をした嗅神経細胞が、一列にぎっしり

並んでいる。その隣が嗅上皮の断面の模式図で、間充組織の細胞と嗅神経細胞が交互に並んでいるのが判ります(図2、右)。この縦に長い細胞が嗅神経細胞で、上の方に空気に触れる繊毛があり、下の方に軸索が脳へと延びています。これ(図2、左下)が電子顕微鏡で見た嗅上皮の組織で、イソギンチャクの触手のように、嗅神経細胞のてっぺんに繊毛が生えています。この繊毛の表面に匂いセンサーとして働く嗅覚受容体分子が発現しているのです。この受容体の基質結合部位にうまく合致する匂い分子が来ると、先程申しましたように、その結合情報が電気信号に変えられ、神経の興奮が軸索という電線を通して脳の前方にある嗅球表面の特定の位置に入力する、とまあこんな仕掛けになっているのです。

ここで大事なことですが、500万個ある嗅神経細胞は1,000種類ある嗅覚受容体遺伝子の中から1種類のみを選んで発現します。免疫系のリンパ細胞でも、個々のリンパ細胞が

匂い分子を検出する嗅神経細胞



嗅上皮

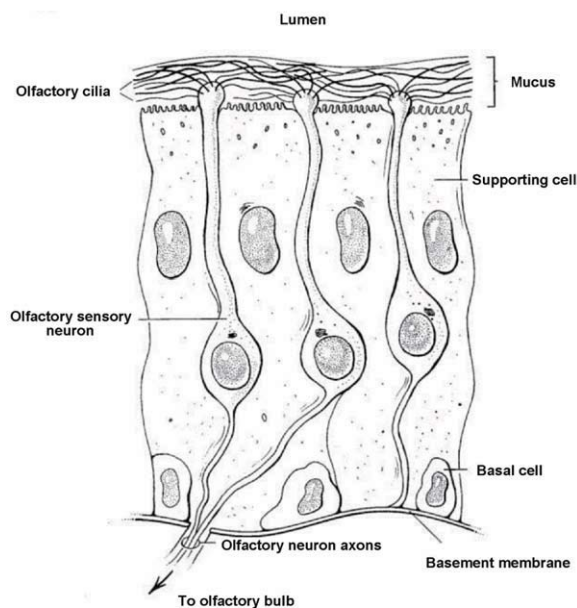


図2 嗅上皮切片と嗅神経細胞

発現する抗体はそれぞれたった1種類で、1細胞・1受容体のルールが厳密に守られています。嗅神経細胞が匂い分子を検出したという情報は、単なる基質の結合刺激、それによって生じる電気パルスであり、例えばリンゴの匂いを嗅ぐと脳に伝わる電気信号がこんなパターンになり、イチゴの匂いを嗅ぐとイチゴに固有な信号になるということではないのです。したがって一つの神経細胞が複数の種類の匂いセンサーを発現すると、どの細胞が発現するどの受容体に、どういう匂い分子が結合したのかわからなくなる。この単一の受容体遺伝子発現をわれわれは1神経・1受容体ルールと呼んでいます、嗅覚情報処理にとって大事な原則の一つになっています。

もう一つ重要なことは、500万個の嗅神経細胞が延ばす500万本の軸索が嗅球に向かって軸索を伸長させる際に、発現する嗅覚受容体の種類に従って選別を受け、固有な投射位置にたどり着くということです（図3）。例

えば500万個ある嗅神経細胞が、1,000種類ある嗅覚受容体のうちから番号札を引くように、匂いセンサーを1種類選ぶ。例えば500万人の人がいて、1番から1,000番まである番号札を1枚引いたとすると、同じ番号を引く人は平均5,000人いることになり、番号ごとに5,000人ずつの集団が1,000グループできるわけです。それと同じで、嗅神経細胞が軸索を嗅上皮から嗅球へと配線を伸ばしていく過程で、発現する受容体の種類に従って500万本が5,000本ずつ1束になり、軸索の束が1,000束できる。

さらに興味深いことは、それぞれの軸索束が嗅球の表面のどの場所に行くべきかは、どの嗅覚受容体を発現しているかで決まっているのです。例えば皆さんが音楽会に行ってどの席に座るかというときに、自分の持っている切符の番号に照らして自分の席に座るようなもので、但し嗅覚系の場合は同じ番号札を持った人が一つの席に5,000人座るような話

一次投射と糸球マップ形成

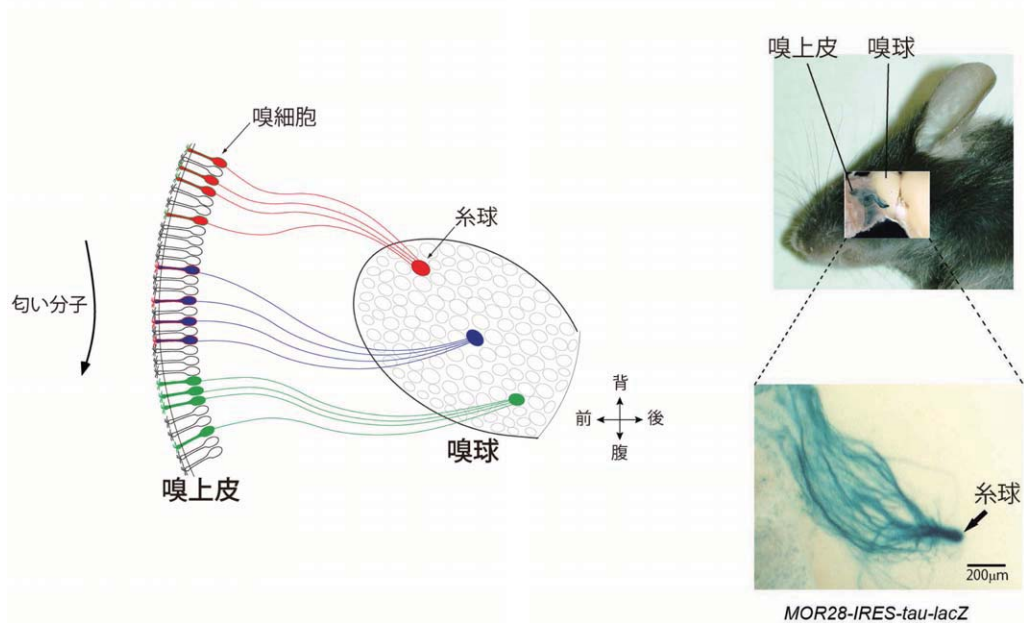


図3 嗅神経細胞の軸索投射

になりますが、まあそのようになっている。実際は嗅球表面に糸球という構造が1,000個並んでいて、それが受け皿になって対応する軸索の投射を受けている。言い換えれば、一つずつの糸球構造が1,000種類ある嗅覚受容体の内の一種類に厳密に対応しているということで、これを1糸球・1受容体ルールと呼んでいます。

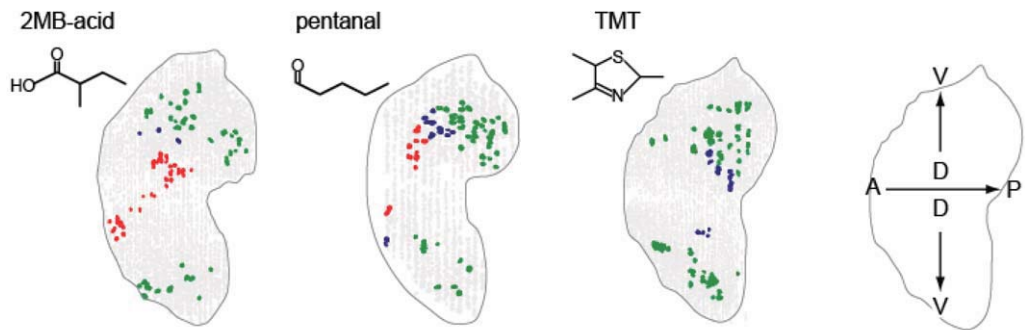
この1糸球・1受容体ルールと、先に述べた個々の嗅神経細胞がたった1種類の受容体を発現するという1神経・1受容体ルール、この二つのルールを踏まえて、ということが演出されているかというのが今日の私の話のポイントで、それが多様な匂い情報識別の鍵になっているのです。嗅上皮ではそれぞれの嗅神経細胞が発現する嗅覚受容体が自分のパートナーである基質が来るまではおとなしくしている。自分に対応する匂い分子が来たときにはそれをキャッチし、その結合情報を電気パルスに変えて嗅球に送る。その際に、どの糸球が電気信号を受けて発火したかを脳

が知ることによって、どの嗅覚受容体が基質を受容したかを知り、結果としてどういう匂い分子が鼻腔に入ってきたかが判る。

したがって、単なる電気パルスという形に一旦格下げとなった入力情報が、嗅球表面では2次元の位置情報に変換される、即ちどこに位置する糸球体が発火したかということで、再び情報の質が回復するわけなのです。一般に匂いの情報は、複数の匂い分子の組み合わせと量比からなる複合体ですから、非常に複雑な糸球の発火パターンが嗅球表面に展開される(図4)。即ち、嗅上皮で検出された匂い基質の嗅覚受容体に対する結合情報が、嗅球表面では、1,000個の糸球を画素とするデジタル画面の位置情報に変換されている。例えて言うと、嗅球の表面に並んでいる1,000個の糸球という豆電球からなる電光掲示板に画像パターンとして映し出される画像、そんなイメージになっているのです。

このパターンを脳の中枢が見て、どういう匂いが入ってきたか、またこの匂いは自分に

匂い情報の二次元画像化



嗅球表面

図4 嗅球表面に映し出される匂い地図

とっていい情報が嫌な情報なのかも判断している。ちょうど視覚系が網膜に映った画像を見てその質感を判断するのと同じように、嗅覚情報も嗅球で画像展開されていて、それを脳がパターン認識しているらしい。この嗅覚情報の二次元展開こそが、無限種類の匂い情報を、限られた種類の嗅覚受容体で識別できているからくりの種明かしなのです。さて私自身は分子生物学者ですから、このような無限情報を画像展開するためのデジタルマップ、即ち嗅覚神経地図が発生段階でどう形成されるのかを知りたいということで研究を行って参りました。具体的に言うと、嗅覚情報の画像化の基礎になる二つの基本ルール、一つの糸球が一つの受容体に対応しているという、1糸球・1受容体ルールと、一つの嗅神経細胞が1種類の受容体を発現しているという1神経・1受容体ルールの分子基盤が何であるかということに尽きるわけです。

嗅覚研究は、ほかの脳研究と同様、生理学と解剖学とを基礎にして、主に医学部で進められてきました。しかし、1991年に、コロンビア大学のリチャード・アクセル教授と、その博士研究員であったリンダ・バック博士の2人によって匂いセンサーの候補遺伝子が報告され、それを境に状況が一変した。即ち、

そのときから嗅覚研究が分子生物学のまな板に乗るようになったのです。

遺伝子を探ったということで、この二人に2004年のノーベル賞が出たわけですが、その少し前のアメリカの学会で、アクセル博士と話をすることがありました。その昔、私がまだ利根川先生と免疫の仕事をしていたころ、ボストンからゴードン・コンファレンスの会場に向かうバスの中で、アクセル博士と席が隣り合ったのですが、そのときアクセル博士は私に、何とか免疫学から脱出して神経科学に乗り移りたいという話を延々と3時間半、熱っぽく話してくれたのです。そんなことが有ったので、バック博士がアクセル博士と共同で、遺伝子単離の論文を発表したとき、ついに彼はやったなと思ったわけです。そのことを2001年の学会でアクセル博士に言ったところ、彼は何と言ったかという、リンダは実によくやってくれた、しかし自分は未だ遺伝子を探れたからといって、神経科学に足を踏み入れたという気がしないのだと言うのです。

意外に思っただうしてかと聞くと、遺伝子を探るのが自分達の目的ではなかった。遺伝子を探って何をすることが大事であって、遺伝子を探って明らかにされるべき3つの問題が

何も解けていない、というのです。問題とは即ち、1 神経・1 受容体ルールを保障する単一遺伝子の発現がどう制御されているのか。また、同じ受容体を発現している神経軸索が同じ投射位置に軸索を誘導するという、1 糸球・1 受容体ルールの実体は何なのか。3 つ目は、これら 2 つのルールの制御に関わる、神経活動やシグナル伝達機構はどうなっているのか。このような基本的な問題が嗅覚受容体遺伝子が単離されて10年以上経っても、依然として謎のままだったのです。勿論、世界の研究者達は、私共のグループも含め、これらが非常に大事な問題であるということはわかっていたのですが、どうアタックするのか、一体どんなモデルが考えられるのかということに関しては想像もつきませんでした。私自身、特に受容体に制御される軸索投射の問題については、研究を始めたのが10年余り前ですが、はたしてこんな難問の答えが自分が現役の間にわかるのだろうか、正直言って自信が有りませんでした。もし答えがわかった場合でも、多少なりとも自分の研究室も貢献したいと思い、大海に小舟を漕ぎ出す想いで研究を始めたわけです。

軸索投射に関してアクセル博士がその頃提唱したのは、次のような嗅ぎ分けモデルです。通常は嗅覚受容体は鼻腔で匂い分子を嗅ぎ取るわけですが、出生前の胎仔期では、伸長する嗅神経細胞の軸索末端に嗅覚受容体が発現しています。胎仔期にはこの嗅覚受容体が投射位置に存在する標的分子を嗅ぎ分ける、というのがアクセル博士のモデルだったのです。荒唐無稽な話にも聞こえますが、1,000番地ある投射番地を嗅ぎ分けるのだというこの smelling out モデルはわかりやすく説得力もあったので、多くの人がそう信じていました。そこで私が思ったのは、ちょっと待てよ、いくら嗅神経細胞がたくさんあるといっても、せいぜい500万個です。われわれの脳には100億を超える数の神経細胞があって、それらがお互い投射先や接続相手を見つけて神経回路をつくっている。そうすると嗅覚神経系だけ

が匂いセンサーという便利なものを使って投射先を嗅ぎ分けるのは話がうますぎるのでは、と思ったのです。

少し脱線しましたが、2001年にアクセル博士と話をしたときの結論は、遺伝子を探ったけれども、何もわかっていない。何がわかるべきかということ、単一受容体遺伝子の発現制御と受容体が主導する軸索投射、この二つのプロセスの解明とそれを指令する受容体シグナルの実体が何か、ということで、この3つがわかれば基本的に問題は解決したことになるということで合意したのです。

最初の問題、即ち 1 神経・1 受容体ルールについては、2003年、いまからちょうど10年前にわれわれのグループが提唱した負のフィードバックモデルが『Science』誌に発表されて大筋が理解されるようになりました。免疫の分野でも、どうして一つのリンパ細胞が1種類の抗体しか発現しないのか、これが長い間の懸案でした。リンパ細胞では、ひとたび機能的な抗体タンパク質がつくられるようになると、新たな抗体遺伝子が再構成されるのをブロックする負のフィードバックがかかる、と考えられていました。

私は嗅覚神経系も同じ制御システムを使っているのではないかと実験してみたところ、予想どおり、嗅神経細胞が機能的な嗅覚受容体を発現すると、二番手、三番手の受容体遺伝子の活性化を抑える負のフィードバックが働いているということがわかりました。私の研究室の学生達は、その勢いで負のフィードバックのシグナルの実体、ターゲット等を調べる研究を継続したいと意気込んでいました。私は論文が出た直後、クリスマス休暇明けの最初の研究室ミーティングで、このプロジェクトはここまで、もっと大事な問題があるので、そちらを始めようと提案しました。大きく舵を切って、研究室全体のプロジェクトを軸索投射に切り替え、嗅神経の軸索誘導とそれを制御するシグナルの実体の研究をスタートさせたわけです。

さて次にお示ししますが、7回膜貫通型

GPCRによるcAMP産生

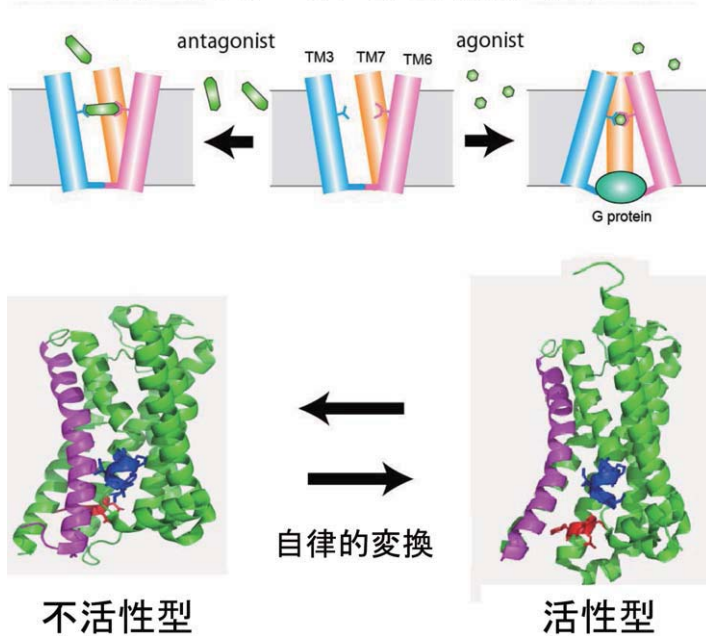


図5 Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) の構造変換

のGタンパク質共役型受容体 (GPCR) の立体構造です (図5)。嗅覚受容体も、このGPCRのグループに属します。通常は、この受容体に基質が結合することで、Gタンパク質が作用してサイクリックAMPが産生され、それがイオンチャネルを開けて陽イオンを流入させ、逆に陰イオンを排出することで急激な電位差を生じます (図6)。この電気パルスが嗅神経の軸索を通して脳に伝えられるという仕掛けになっています。

嗅覚受容体を含めGPCRは一般に、活性型と不活性型の2つの立体構造を持っています (図5)。普通、アゴニスト (作用物質) が来ると、活性型、即ち下が八の字型に開いてGタンパク質が入りやすい構造に安定化されます。ところが受容体の活性を不活性型にロックするアンタゴニスト (拮抗物質) が来ると、開き方が逆の、下がすばまった構造になりGタンパク質が入らない状態にロックされます。嗅覚受容体分子の立体構造はまだわかっていないのですが、実は2～3年前に、それに類

似した $\beta 2$ アドレナリン受容体の構造が決定され、2012年のノーベル化学賞の対象となったことは記憶に新しいところです。私共はその構造を嗅覚受容体の構造に模して考えてみました。胎仔期には、リガンドがないために嗅覚受容体分子は、活性型と不活性型の間を一定頻度で行き来する。そうすると、たまたま鍵の掛かっている裏木戸が風に吹かれて開いたり閉じたりする時のように、開いた瞬間にGタンパク質が転がり込む。そしてそれによってサイクリックAMPがほんの少し産生されるということが起こ

ります (図7)。

この活性は普通はノイズで、そういう活性をいちいち拾っているとシステムとしては困るので、通常はそれを拾わないようになっている。ノイズを無視して匂い分子の結合によって生じる活性だけを拾うのが G_{olf} というGタンパク質ですが、胎仔期には G_{olf} が発現していなくて、 G_s という別のGタンパク質がノイズを正確に拾うということがわかってきました (図6)。このノイズ活性は、1,000種類ある嗅覚受容体一つひとつについて、分子揺らぎの度合いが違うために、固有なしかし異なった値を持っています。裏木戸の開閉具合が、分子によって違うようなものです。ですから1,000種類の受容体があると自動的に揺らぎの平衡点がそれぞれに違ってくる。せいぜい数倍程度しか変わらないのですが、例えばここに集まっておられる皆さんに身長順に並びなさいと言え、1番から何百番まで問題なく並ぶのと同じで、何も難しい配置の原理があるわけではないのです。1,000種類ある

cAMPを介した神経地図形成の制御

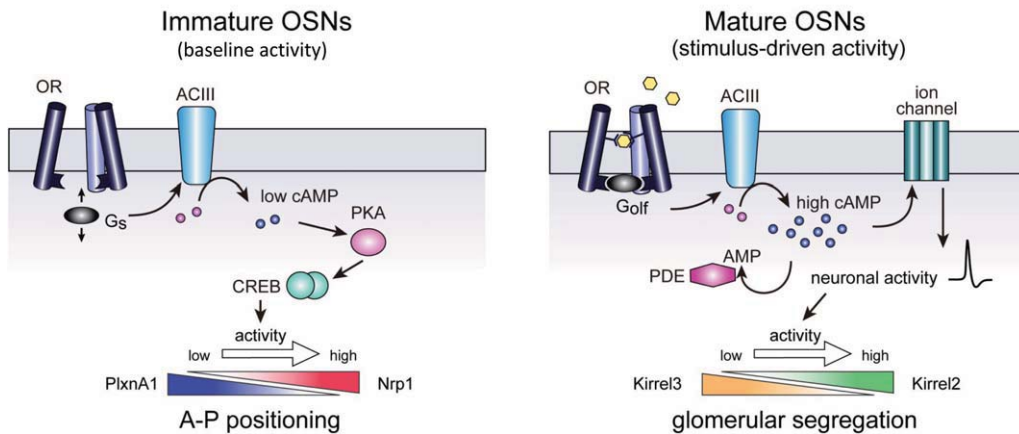


図6 嗅覚受容体によって生じる2種類のシグナル

嗅覚受容体の種類ごとに固有のノイズ活性があって、それをGsが読み取ってサイクリックAMPを産生する。このサイクリックAMPが転写因子を活性化して軸索投射分子の転写量を制御し、その量によって軸索をどこまで伸ばすかが決まっている。ノイズ活性が低いと手前に投射し、ノイズ活性が高いと遠くまで軸索を延ばす。結果的には投射位置、即ち糸球の位置の相対的な序列が決まってくることが明らかになりました。

この発見は、12年前にアクセル博士と話をした際、一番重要な課題だと合意した問題に対して答えがわかったというだけでなく、GPCRの研究にも大きなインパクトを与えました。普通GPCRは、リガンドを前提にその生理機能が語られています。しかし実は生まれる前、胎仔期にアゴニストもアンタゴニストもない状態で、分子が揺らぐ。研究者からもノイズとして無視されていた活性で、生理学的にも意味のないものと考えられてきました。しかしこの分子揺らぎによって生じるノイズ活性が、胎仔期の嗅覚系では、神経配線というとても重要なことに使われていた。これは誰も思ってもみなかったことで、大きな驚きだったわけです。自画自賛になりますが、非常に重要な発見だったと思っています。結

局、長年の懸案であった投射位置が受容体の種類によってどうやって決まるかという問題が、個々のGPCR分子に固有な揺らぎの平衡点というコンセプトの導入によって、みごと解決したのです。この成果は丁度先週号の『Cell』誌に発表されました。

こうして嗅覚神経マップの形成のロジックスはだいたいわかったのですが、次なる問題は何か。私自身、もうそんなに若くないので先を急ぎたい。では次にいったい何を目ざしているのかをお話しましょう。嗅上皮で受容された匂い情報が嗅球の表面で画像展開されることは既にお話しましたが、この匂い地図を脳がどう読み取り、質感を判断しているかという情動や行動に対するdecision-makingの問題が有ります。この問題に迫る第一歩として、われわれは数年前、糸球地図の一部分を欠損したマウスを作り、匂い判断がどうなるかを調べました。嗅覚神経地図がただ単に像を映し出すスクリーンか、それとも画面の場所ごとに違った機能を持つ機能マップなのか。100年前に発表された大脳皮質のブロードマンマップは、脳表面の場所ごとに機能の違う領野があることを示したことでつとに有名ですが、それと同じように嗅球の表面にも機能マップがあるのかどうかを検証

GPCRの分子ゆらぎ

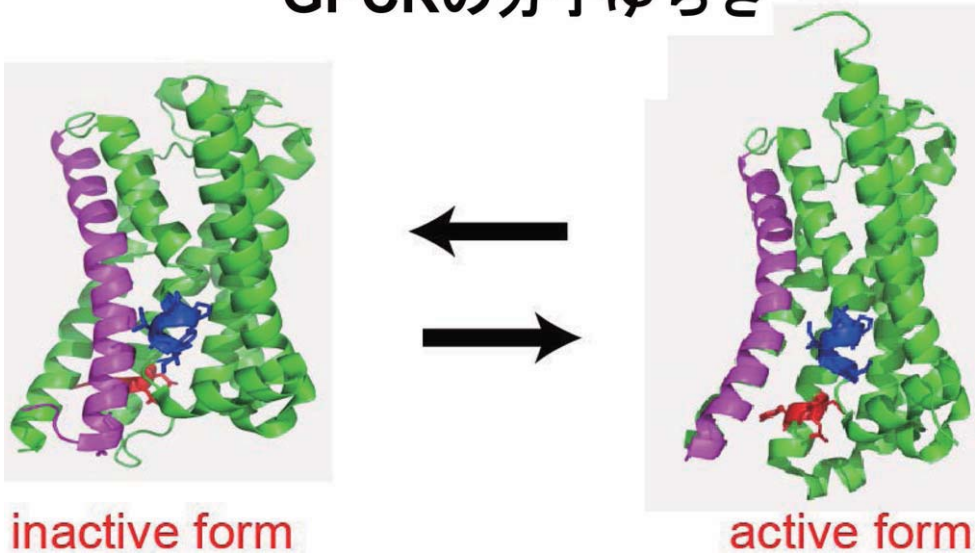


図7 GPCRの分子ゆらぎによって生じる基礎活性

することにしました。そこで非常に大雑把ですが、糸球地図の上半分もしくは下半分をジフテリア毒素で欠損させた遺伝子操作マウスをつくりました（図8）。

ここに嗅球の断面を示しますが（図9）、普通のマウスの嗅球（左）では、数珠つなぎに一列に糸球構造が並んでいます。中央の変異マウス ΔD では、ジフテリア毒素を背側で発現させたために、上半分の糸球がなくなっています。逆にもう一つ別の変異マウス ΔII では、腹側3分の2程度の糸球がなくなっています。結論を先に言いますと、解析の結果、右側の変異マウス ΔII は、匂いの質感の判断を経験には基づかず本能的に行うことが判明しました。このマウスは、個体もしくは種の生存に必要な生物学的に重要な行動判断に関しては、親に教えられなくても、また経験から学ばなくても、どうすべきかを生まれながらに知っている。一方、中央に示す、背側の糸球を欠損した ΔD マウスでは、経験に基づいた匂いの学習判断はできるけれども、本能判断はできないということがわかりました。

本能判断が何ゆえ大事かという、天敵臭や、山火事の匂い、そういうものに対してマ

ウスなど齧歯類は、教えられなくても非常に強い恐怖反応を示します。それは森林火災が広がると逃げようがないし、日常ではネコ科やイヌ科の天敵に捕食されることが多いわけで、その匂いがどうだったかななどと呑気に考えていると殺されてしまう。したがって、そういう情報判断は、親に教えられなくても、自分が経験しなくても、それが何であるかを本能的に知っている。例えばキツネに食われて、相手の胃袋に収まってから、これはまずい、次からは気をつけようなどと言っていたのでは手遅れだし、山火事が起きて焼け死にそうになってから、煙の匂いを嗅いだときには逃げなければいけないのだと悟っても役には立たない。

では本能回路と学習回路が独立に、かつ並行して働くことをどうやって明らかにしたかというと、高校生の理科実験のようなものですが、ここに示す図（図10）では、左側から好きな匂い、右側に行くほど嫌な匂いという順で、15種類程の匂いに対して、マウスの行動を調べてみました。具体的には、それぞれの匂いを1 cm四方に切った濾紙にすりつけて、マウスに嗅がせその反応を調べました。

背腹軸に沿った機能領野の特定

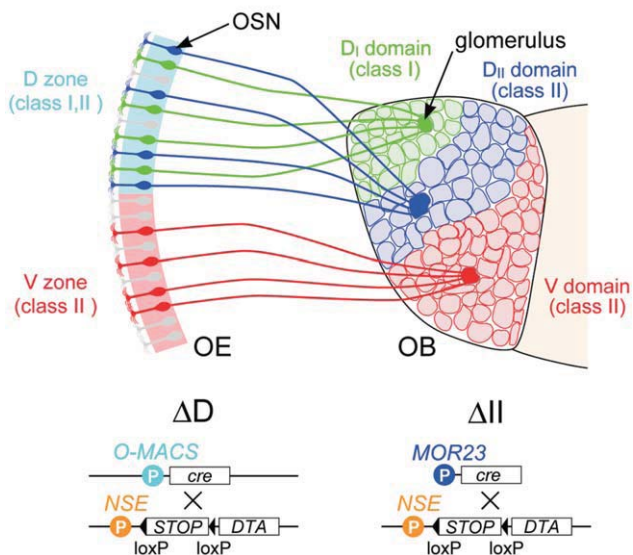


図8 嗅球の背側もしくは腹側の糸球を欠損した変異マウスの作製

嗅球の領野特異的な糸球欠損マウス

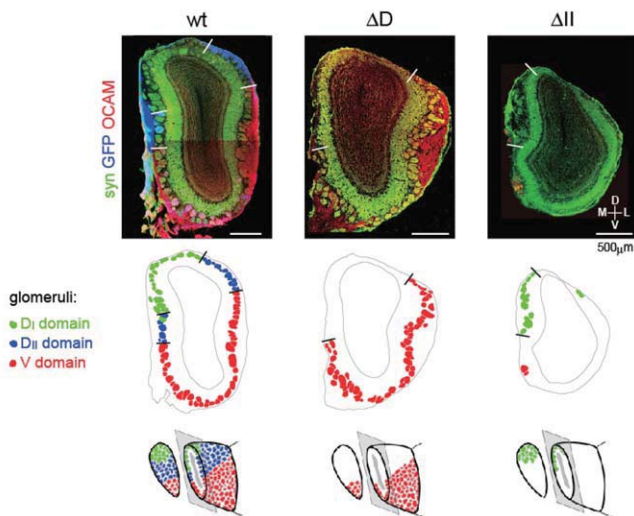


図9 糸球欠損マウスの嗅球断面

マウスは異性の尿や食べ物の匂いのついた濾紙には強い好奇心を示し、いつまでも嗅いている。しかし、ユキヒヨウの尿の匂い（これは上野動物園からもらってきました）や TMT（これはキツネの肛門分泌腺から出る

天敵臭で、ネズミ除けに使っているカナダの製薬会社から買いました）に対しては、濾紙を嗅いだ途端、その場からいち早く逃れてしまいます（図10、茶色の棒グラフ）。

ところが、背側の糸球をなくした ΔD マウスは、天敵臭や腐敗臭、刺激臭などに対して忌避反応を示さず、その質感を判断すべく一生懸命嗅ぎ続けます。この匂いは自分にとって何だろうと嗅ぐのだけれどわからないということで、結果的に長い時間濾紙を嗅ぐという、普通のマウスとは対照的な結果が得られました（図10、青色の棒グラフ）。この実験をビデオにしたものをお見せしますと、まずオイゲノールを提示します。これはマウスにとって好きでも嫌いでもない中立な匂いですが、普通のマウスも変異マウスも同じように嗅いでは遊び、そのうち飽きてしまいます。ところが、これを天敵臭である TMT、キツネの匂いに置き換えると、普通のマウスは体が凍りついてしまって身動きが取れません。恐怖に対する非常に強いストレス反応です。しかし、 ΔD マウスは全く気にしません。天敵臭である TMT の匂いが自分にとってきわめて危険だということが本能的にわからないのです。

この遺伝子操作マウスに関する論文はイギリスの雑誌

『Nature』に掲載されたため、ネコを恐れないフレンドリーなマウス（図11）として、イギリスのBBCやフランスの国営放送、ひいてはカタルのアルジャジーラなどのテレビで放映されて、妙なことで有名になってし

様々な匂いに対する嗜好テスト

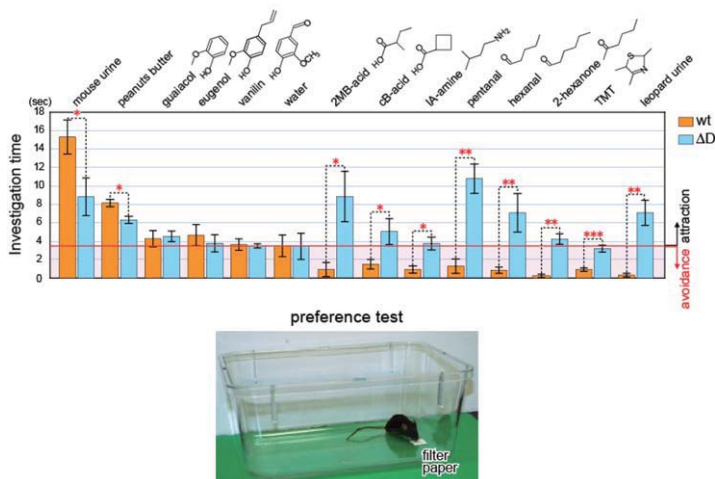


図10 様々な匂いをしみ込ませた濾紙に対するマウスの反応

まいました。このΔDマウスは天敵臭以外にもずいぶんいろいろな社会行動に異常を示します。普通、オスマウス同士を同じケージに入れると、ここは自分のテリトリーだと取っ組み合いのけんかをする。どんな動物でもオスはこのような縄張り行動を示します。ところが、上に述べた変異マウスのオス同士を入

れるとどうなるか。ビデオで示すように、相手がおスであってもお構いなしに生殖行動をしかける。オスの匂いを嗅いでも縄張り行動が発動されない。逆にメスの場合、子どもを産んだばかりのメスマウスで、まだ小指の頭ぐらいの赤子がいる場合、赤ちゃんが自分で勝手に這い回って散らばっていくのですが、それを母親は普通一匹ずつ元の巣に取り戻す行動をとる。ところが、変異マウスのメスにはこの育仔行動が見

られない。即ち、様々な本能的社会行動が糸球地図の背側の領野を欠損させることによっておかしくなっているのです。

しかしながら、だからといってこのΔDマウスでは、匂いの識別の精度が落ちているのかというとそうではありません。例えば匂いが非常に似ているペンタナールとヘキサナール

ネコを怖がらない変異マウス

THE DAILY TELEGRAPH | THURSDAY, NOVEMBER 8, 2007

Allergic to Christmas? For all the latest news in the world of science telegraph.co.uk/science



A genetically-engineered mouse with a feline friend. Scenes like this never lasted long in the Tom and Jerry cartoons

Why mice that can't smell danger will cuddle up to cats

Fear of natural enemies is removed by genetic engineering, reports Roger Highfield

MICE have befriended their mortal enemies, cats, after scientists removed their ability to smell danger. Researchers pinpointed nerve cells in mouse brains that trigger fear responses and were able to turn them off using genetic engineering. The result of their remarkable experiment is the stuff of nightmares for fans of the classic cat and mouse cartoon television series *Tom and Jerry* – rodents that show no sign of anxiety or panic

when they smell cats. The mutant mice were still able to detect other smells but "approached the cats without a sign of fear," said Dr Ko Kobayakawa, who carried out the research with his wife, Reiko, at the University of Tokyo, Japan. One mouse walked boldly up to a cat when placed near to it, while another snuggled up with a kitten. They also happily sat inside a cat's collar. The team also did tests with a "fear chemical" secreted by foxes. Normal mice run into the corner of their cage terrified when they smelled the scent, but those with their sense of fear removed were unconcerned.

However, the researchers found the mice still froze in terror if they heard a cat meow. "This observation may suggest that the delta-1 (genetically altered) mice only lacked the innate fear responses to cats' odours, but they did not lose the feeling of fear," said Dr Kobayakawa. To make sure that their

genetically-engineered mice were not eaten when they fearlessly approached cats, the scientists used specially chosen felines.

"For this purpose, we selected meek and cowardly individuals from a number of cats kept by students in the department of veterinary medicine," Dr Kobayakawa explained. By removing the cats if they showed signs of preparing to attack, the researchers said they were able to ensure "not a single mouse was sacrificed during the photo shoots".

The experiment shows the ability to sniff out danger is hard-wired into the mouse's brain and not learned, Dr Kobayakawa said. It also has enormous potential for increasing scientists' understanding of human nature.

Dr Kobayakawa added: "We think of it as the power to clarify many unexplained principles of the brain, those which generate emotions and behaviours in mammals."

図11 変異マウスを報じるイギリスの新聞記事 (The Daily Telegraph)

匂いの識別テスト

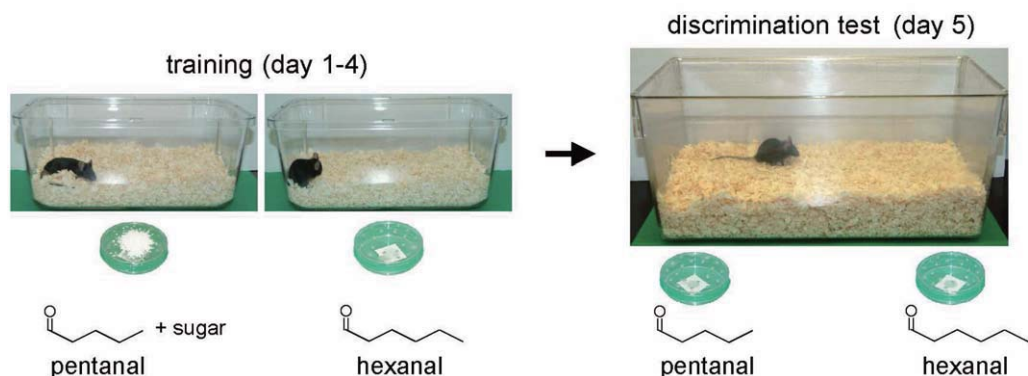


図12 似た匂いを区別する識別テスト

ルを嗅ぎ分けさせる（図12）。これら2種類の匂い物質は、炭素の数が1個違うだけです。実験ではペンタナール（左）に砂糖を混ぜて、ヘキサナール（右）はそのままマウスに与えると、マウスはペンタナール（左）の匂いの方に砂糖があるということを学ぶ。これを4回繰り返して、5回目の実験では砂糖を除いてペンタナールだけをおがくずのベッドの左の方に、またヘキサナールを右の方に埋めると、マウスはちゃんと覚えていて、これは変異マウスを用いた実験ですが、ペンタナールの匂いがすると、砂糖がないにもかかわらず、いままです砂糖があったことを知っているのです。こちらの方をここ掘れチューチューと掘るわけです。ですから匂いの識別には全く問題はない。

さて最初の問題に戻ると、ヒトも含め高等動物は、感覚情報を好きと判断するか嫌いと判断するか、好きだと寄っていく、嫌いだと逃げる、好きだと情動的にハッピーに感じ、嫌いだとストレスを感じて不快になるのですが、五感を通じて入ってくるこれら情報に対して受け手側がそれをどう評価するかが問題になってくる（図13）。即ち質感の判断がどういうメカニズムで行われているかを問うことが非常に大事だということです。

先程ビデオでお見せした私共の変異マウス

ΔDでは、嗅覚系の本能回路をジフテリア毒素で遮断しています。したがって、このマウスは記憶に依存した学習判断しかできません。普通はTMTを嗅がせると、経験に関係なく、これは危ない、逃げろという指令が出るのですが、この変異マウスでは、学習回路で判断するしかない。例えばΔDマウスにTMTを嗅がせると、このマウスにとってTMTはただの匂いでしかないのです。くんくん嗅いで、ぼかんとしている。しかし、このTMTを嗅がせて、痛い思いをさせたり、電気ショックを与えたりすると、次からはこの匂いを嗅いただけで、忌避行動をとる。ところが傑作なことに、TMTを砂糖と一緒に与えると、この変異マウスは、天敵臭を砂糖の存在を暗示する情報として、いい匂いだと判断してしまう（図14）。

そうすると問題は、今述べたのは変異マウスでの状況ですが、これが普通のマウスだと、TMTを嗅いだとき、本能判断と学習判断がともに作動する。両方の判断とも、この匂いは自分にとって危険だというときにはマウスは何も悩まないのですが、これが本能判断は逃げろ、学習判断は寄っていけと指令した場合、マウスはどちらの判断に従っていいのか混乱する。私共はこういう状況において、本能判断と学習判断の2つの指令がいったいど

感覚情報に対する質感の判断

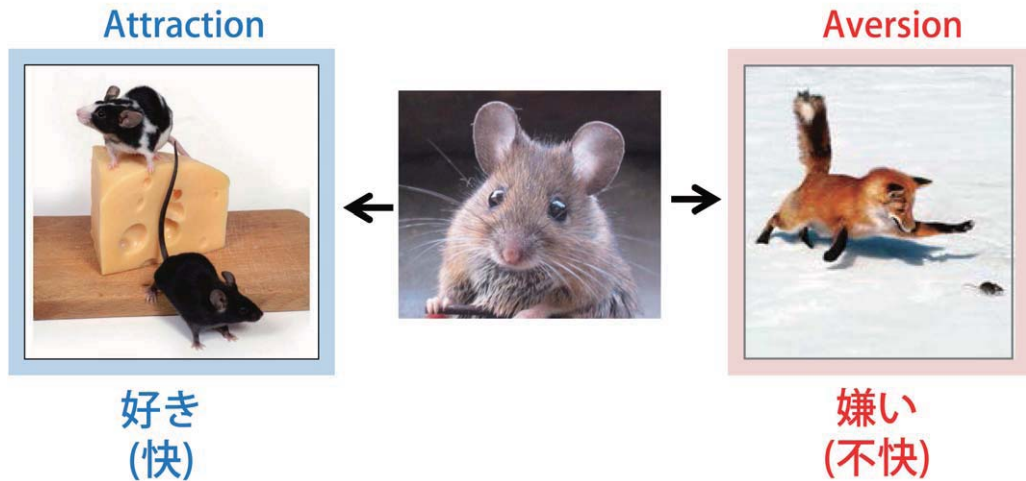


図13 脳は感覚情報の質感を判断して情動・行動の指令を下す

ここでどうbalancingされているのか、その釣り合いを何が決めているのかを知りたい。さらに、ただの情報でしかない学習判断のための入力情報に、記憶情報をどう統合することによって情報の価値付けが行われるのかという、学習及び記憶の実体にも迫りたい。

従ってポイントは二つあって、同じ情報に由来する二つの判断をどうbalancingするか。その現場が何であるか。それを決める物質は何であるか。それから記憶に基づいて質感を判断する学習判断のときに、記憶情報が入力情報にどう取り込まれて質感が生じるか、その実体は何であるか。この二つの問題を解決すれば、われわれの意識が何であるのか、それがどうして葛藤するのか、最終的にはそれを脳がどう解決するのかという神経回路レベルでの作動機序が見えてくると思うのです。われわれは一般的にいろいろな情報に対して、快だと思ったり、不快だと思ったり、本能判断としてはこうだけれども、学習判断としてはこうだと悩むことが非常に多い。われわれの心の葛藤を、モデルシステムとしてマウスを使い、同様のシチュエーションを作り出すことによってその分子基盤もしくは回路レベ

ルの基盤を探る、というのがこれからの研究の課題だと思っています。

先程お話ししたわれわれの実験で、もう一つ驚きだったのは、キツネの匂いであるTMTが、本能回路と学習回路それぞれに対し、別々の嗅覚受容体を使って検出されているという発見です(図15)。同じ物質だから同じ匂いセンサーを使えばいいと思われていたのですが、本能判断のための嗅覚受容体と学習判断のための受容体は全く違う。われわれは進化のことを考える時、両生類や爬虫類から哺乳類や人類に至る過程で、システムが少しずつ改良されて高次になってきたと思いがちですが、実はわれわれの脳は進化的に古い爬虫類の脳を温存しながら、全く別個に、記憶に頼る学習判断の神経回路を発達させ、脳の中樞はこの二つをバランスよく併用しているのです。それが意味では「われわれはヒトであり動物ではない」という理由にもなるわけですが、これが様々な心の葛藤を生む。法律やモラル、戒律に縛られた判断も、学習判断の範疇と考えれば、それは本能判断とは違って生物学的にみてアブソリュート(絶対的)ではありません。本能判断は長い時間を

本能判断と学習による意志決定のバランスング

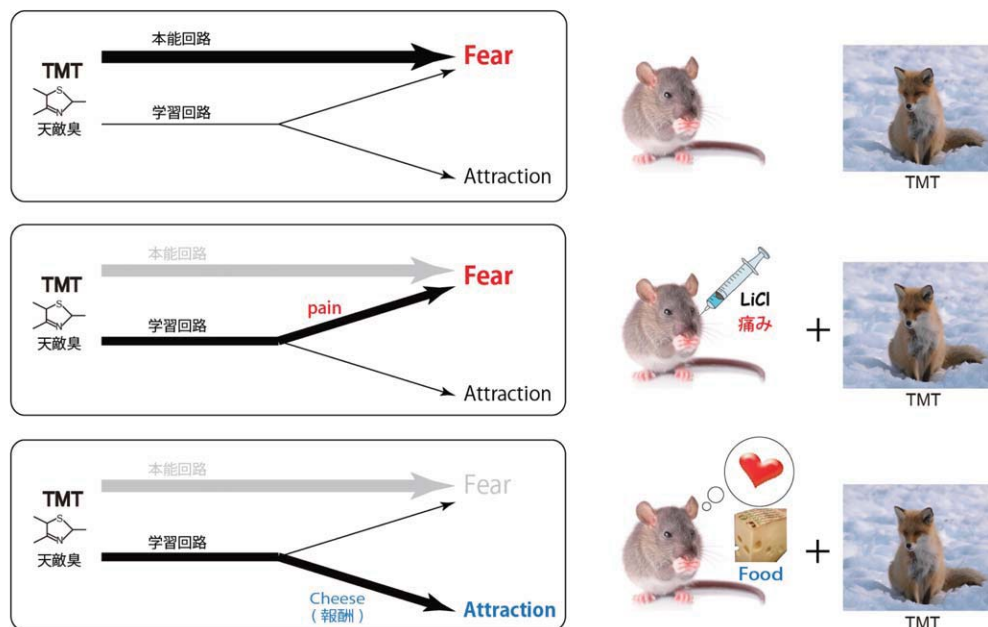


図14 感覚情報の質感の判断は本能判断と学習判断の2本立てで行われる

かけた試行錯誤の末、自然淘汰を経て完成された結果なので、生物学的には正しく、それに基づいて本能行動が決められている。ところがわれわれヒトの状況判断は、時代、国家、民族、宗教、法律などによって違ってくる。その意味では、生物学的に絶対的な価値基準ではない。そういうものに基づいて学習判断がなされているのですから、往々にして本能判断による指令と対立し、相容れない状況が出現する。それをヒトの脳がどう解決するのか、どう統合するのが、われわれの心の葛藤を理解する糸口になるのでは、と考えるわけです。

先程宮脇先生がお話しになったように、最近ではいろいろな脳のイメージングの方法が開発され、さらにはチャネルロドプシンなどというオプトジェネティクス（光遺伝学）の手法を用いて、光刺激によって感覚入力を代行させる時代になってきています（図16）。神経回路の活性化を光で誘導することができるようになったので、光刺激によるマウスの

行動誘導ができる。即ちわれわれの心の問題も、少しずつ神経回路レベルで、自然科学の俎上に乗るようになってきたと私は思うのです。

風呂敷を多少広げると、ギリシャ哲学、インド哲学、中国密教等、古来、哲学者は三つのことを考えてきた。宇宙、時空は何であるか、物質は何であるか、われわれの意識は何であるか。そして近年、天体物理学、素粒子論物理学、これらは別にお金が儲かるわけでもないのですが、この二つの分野の進歩たるやめざましいものがある。ところが3つ目の問題、われわれの意識や心の実体が何であるのか、心の葛藤が何に起因しているかの自然科学的理解はほとんど封印されたまま2千年が経った。哲学、宗教、心理学といろいろあったし、神経科学は医学として実学の道をずっと歩いて来ていますから、結局、心や意識が何であるかという本質的な問題を純粋な自然科学のテーマとして扱うことが置き去りにされてきた。もっともこれは、脳科学を実験

天敵臭を検出する2種類の神経回路

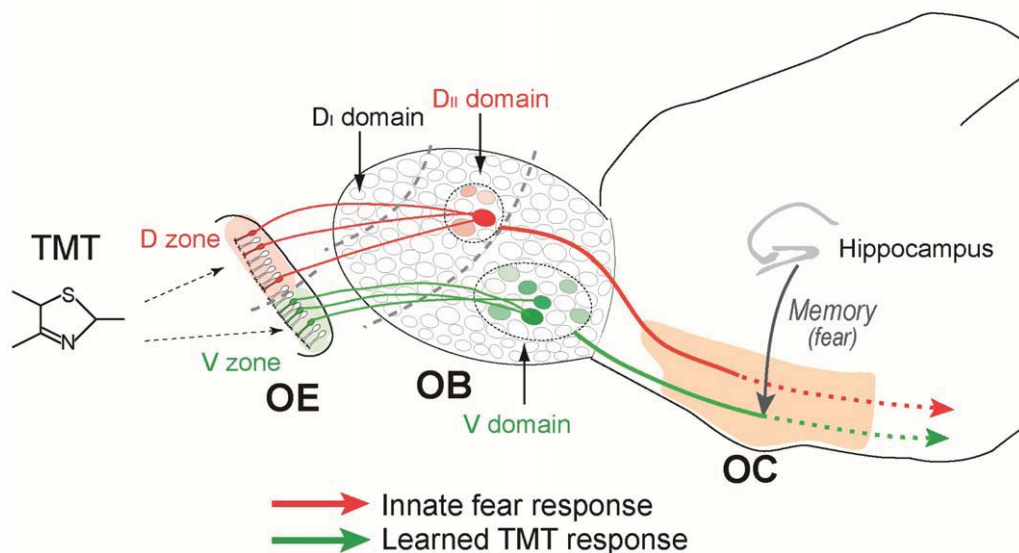


図15 本能判断と学習判断は異なる受容体と神経回路を用いて独立にかつ並行して行われる

科学として扱うための技術的な問題が解決されていなかった、ということも理由の一つなのですが、近年、分子生物学の進展によってそれがようやく可能になってきたというわけです。

数年前まではこういうことを言うと、あいつも還暦を過ぎて、意識や心、記憶と言いだめたから、そろそろ焼きが回ってきたと言われかねない時代でした。実際、私自身もそうかなあと思っていたのですが、それが瞬間

光刺激によるマウス忌避行動の誘導

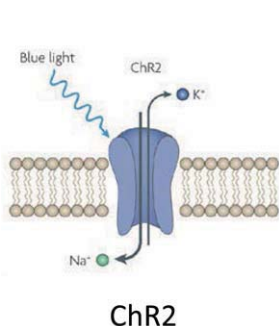
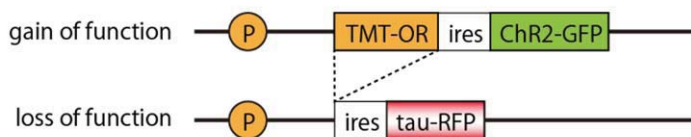


図16 チャンネルロドプシンを用いた光刺激による嗅覚神経回路の活性化

に線虫やハエの研究からマウスのシステムに移り、今では情動や行動の decision-making が完全にトレンドになってきています。これまで、ヒトの心の研究は深淵であるがゆえに神秘的と思われてきましたが、問うべき問題を明確にし、何が判れば判ったことにするかという線を自然科学者が明確に引けば、そう遠くない将来に、ヒトの意識と心の葛藤の問題に、一定の理解が得られると思うのです。そういう意味で、これ

から研究を目指す若い方々に言いたいのですが、折角状況がここまで来ているのだから、この先を是非次の世代の方々にやっていただきたい、これをtake-homeメッセージとして、私の話を終わらせて頂きたいと思います。

最後に、今日お話をした一連の仕事に協力してくださった研究室の皆さんの名前と写真及び研究テーマを紹介したいと思います（図17）。私は免疫学から神経科学に研究分野をスイッチするためにカリフォルニア大学から東京大学に移って参りました。当初はカルチャーショックもありましたし、研究の立ち上げにいろいろ大変なこともありました。しかし継続して十分な研究費のサポートを頂いたことに加え、優秀な学生さん達の独創的なアイデアによって研究が支えられ、嗅覚神経地図形成の基本原則をほぼ解明することが出来ました。これまで私の研究に協力して下さい

た全ての方々に深く感謝したいと思います。ご清聴ありがとうございました。

Lab Members



OR gene choice	: Serizawa S, Miyamichi K, Nishizumi H, Ishii T
A-P positioning	: Imai T, Yamazaki T
D-V positioning	: Takeuchi H, Inokuchi K, Aoki M., Tsuboi A
Local segregation	: Serizawa S, Miyamichi K, Takeuchi H
Stepwise regulation	: Nakashima A, Takeuchi H, Imai T
Innate behaviors	: Kobayakawa K, Kobayakawa R, Oka Y
Mitral/Tufted cells	: Nagawa F, Miyashita A, Inoue N, Nishizumi H

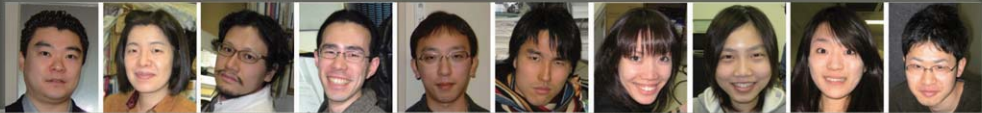


図17 研究を支えてくれた研究室の皆さん