

平成 21 年 6 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18300066  
 研究課題名（和文） 嗅覚模倣型ニオイ情報処理アルゴリズムに関する研究  
 研究課題名（英文） Study of algorithm of olfactory-compatible odor information processing  
 研究代表者  
 佐藤 孝明(Takaaki Sato)  
 独立行政法人産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門・主任研究員  
 研究者番号：20344187

## 研究成果の概要：

ヒトで同等および 1 億倍の感度差をもつ 2 種の鏡像異性体ペアについて、行動実験で調べた結果、マウスにも同様な感度差を見出した。さらに、1 億倍高感度に検知されるニオイのみが、他より 100 倍高い受容細胞の感度を示した。また、これらのニオイのユニーク度は、少数の高感度受容体の信号によって決定されることが示唆され、提案中の階層的符号化説によるフィードフォワード抑制系を介した特徴的要素自動強調機構が支持された。嗅覚模倣型センサ素子である嗅覚受容体機能発現培養細胞系では、改良した系で 2 成分混合刺激の応答を計測・解析し、11 種の応答阻害成分を発見し、レセプタ活性化機構について新たなモデルを構築した。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2007 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2008 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

## 研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・知覚情報処理・知能ロボティクス

キーワード：情報センシング、アルゴリズム、先端機能デバイス、分子認識、モデル化

## 1. 研究開始当初の背景

鏡像異性体はその一部の分子構造の相違以外は物理・化学的特性が同一であるために、一般的な物質を対象とする機器分析では、分離識別が困難といわれている。一方、嗅覚は、鏡像異性体を数秒で、そのニオイの違いから識別することができる。マウスでは、約 1000 種の受容体があり、それらの受容体の信号から脳内でどのようにニオイを認識する信号が形成されているか不明であった。有力な仮説として、ノーベル賞受賞者と我々の共同研究の成果として提案された受容体組合せ仮

説が広く受け入れられてきた(図 1)。これは、応答する受容体の組合せの違いから、ニオイが識別されると説明するものである。しかしながら、我々のその後の実験結果から、カルボン鏡像異性体の単一成分のニオイ分子に対して約 70 種の受容体が応答し、これらの 80%以上がオーバーラップして異なるカルボン鏡像異性体にも応答する事実が見出された。このように殆どオーバーラップした受容体信号群から、中枢で識別が容易なニオイ表現信号が自動的に形成されるには、受容体組合せ仮説だけでは不十分であり、フィード



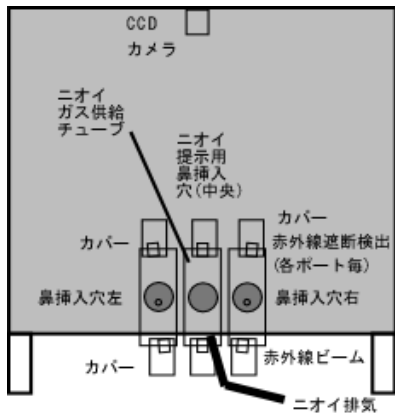


図2 鼻挿入穴選択型行動実験装置の鼻挿入穴の配置  
中央の穴で鼻挿入後に2秒間提示されるニオイを嗅ぎ、ニオイ種毎に決められた左右いずれかの正解側に鼻を挿入すると正解としてカウントされる。

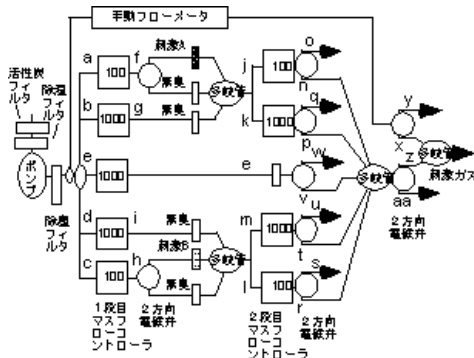


図3 鼻挿入穴選択型行動実験装置のニオイ自動希釈系  
A、B、2種のニオイ刺激を2系統の希釈系で独立に、コンピュータ制御によりマスフロー流量、2方向電磁弁を切り替えて、希望する希釈率のニオイ刺激ガスを希望する順番で提示し、識別実験を行うことが可能である。

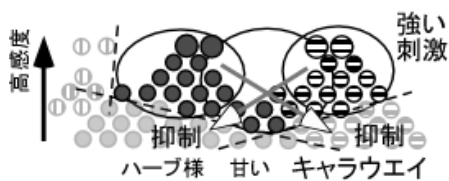


図4 階層的ニオイ情報符号化の概念図  
類似の応答性を示す受容体群の信号が二次中枢で加算され、共通するニオイ要素を表現する信号が形成される際に、最高感度で特異性の高い受容体群の信号が、フィードフォワード抑制系を活性化し、異なる要素情報を表現する神経群の応答を抑制し、最高感度受容大群の表現する要素情報が自動的に強調される。  
(生体の科学,58:264-268(2007)より転載)

は、応答時間などを定量的に計測・解析する未実施となった実験を行う必要が残されている。ニオイ識別機構のアルゴリズム(図4)の研究では、フィードフォワード抑制系と解釈される嗅覚二次中枢でのニオイ応答に先

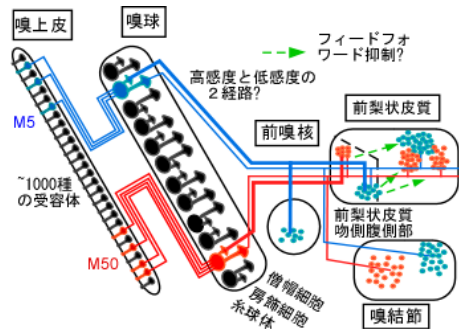


図5 階層的情報符号化仮説で予想されたフィードフォワード抑制系を含む嗅覚信号経路モデル  
電気刺激により、嗅覚二次中枢の前梨上状皮質吻側腹側部のみ二次中枢の広範な領域に伝播する抑制信号発生部位があることを発見し、その極性が、前梨状皮質のニオイ応答初期の表面陽性電位と同じであることを見出した。さらに、この表面陽性電位のピーク付近で嗅覚二次中枢の錐体細胞の神経活動が抑制されることを確認した。これらの知見から上記の嗅覚信号経路図を2種の受容体の想定される信号経路を例として描いてある。  
(Anat. Sci. Int., 83:195-206(2008)より改変し転載)

行して現れる表面陽性電位とその発生部位を発見するなど(図5)世界で最も進んでいると思われるが、得られている知見を論文化するためには、中断なく実験を実施することが不可欠と考えている。

嗅覚模倣型センサ素子である嗅覚受容体機能発現培養細胞系では、改良した系で2成分混合刺激の応答を計測・解析し、11種の応答阻害成分を発見し、レセプタ活性化機構について新たなモデルを構築した。本モデルは、少数種のセンサで刺激成分の同定を高精度に可能にする新たな手法提供する原理を提供するものであり、発表されれば高いインパクトを生むと期待される。詳細については、現在、論文を取りまとめ中なので、説明を控えさせていただきます。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7件)

佐藤孝明、鏡像異性体への応答性の違いから嗅覚の仕組みを解き明かす、時報(Takasago Times)、162: 36-36、2008、査読無

Sato T, Hirono J, Hamana H, Ishikawa T, Shimizu A, Takashima I, Kajiwara R, Iijima T, Architecture of odor information processing in the olfactory system. Anat. Sci. Int., 83: 195-206, 2008、査読有

浜名 洋、廣野順三、佐藤孝明、嗅細胞の単一細胞 RT-PCR 法、日本味と匂学会誌、15: 69-74、2008、査読有

佐藤孝明、廣野順三、浜名 洋、石川享宏、清水 章、飯島敏夫、嗅覚の匂い識別の分子機構、生体の科学、58: 264-268、2007、査読無

Ishikawa T, Sato T, Shimizu A, Tsutsui KI, de Curtis M, Iijima T, Odor-driven activities in the olfactory cortex of an in vitro isolated guinea-pig whole brain with olfactory epithelium. J. Neurophysiol., 97: 670-679, 2007、査読有

佐藤孝明、廣野順三、浜名 洋、匂い識別の分子機構、顕微鏡, 42: 58-61, 2007、査読有

浜名 洋、廣野順三、佐藤孝明、HEK293細胞を用いた機能解析系における嗅覚レセプタの応答性と嗅細胞での応答性の比較、日本味と匂学会誌, 13: 573-574, 2006、査読有。

〔学会発表〕(計 2件)

佐藤孝明、浜名 洋、廣野順三、ニオイ分子の分子内炭化水素鎖は嗅覚レセプタ S6 のシグナリングのオン/オフのスイッチングをコントロールすると思われる、第 30 回日本神経科学大会、2007 年 9 月 12 日

廣野順三、浜名 洋、江村 誠、佐藤孝明、一対の鏡像異性体分子に応答するマウス嗅覚受容体の最大多数タイプはヒトが高感度となる異性体に高感度を示す、第 30 回日本神経科学大会、2007 年 9 月 10 日

〔図書〕(計 3件)

佐藤孝明、フロンティアだった「におい」の研究への挑戦、Aroma Res., 34: 110-114, 2008.

廣野順三、佐藤孝明、嗅細胞の匂い分子識別、廣野、佐藤、匂いと香りの科学、朝倉書店、東京、65-70, 2007.

佐藤孝明、廣野順三、嗅細胞の情報伝達、匂いと香りの科学、朝倉書店、東京、81-88, 2007

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 1件)

発明の名称：時系列信号の解析方法およびプログラム

発明者：佐藤孝明

権利者：(独)産業技術総合研究所

種類：特許

番号：第 3834622 号

取得年月日：平成 18 年 8 月 4 日

国内外の別：国内

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 孝明(Takaaki Sato)

独立行政法人産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門・主任研究員

研究者番号：2 0 3 4 4 1 8 7

(2)研究分担者

廣野 順三(Junzo Hirono)

独立行政法人産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門・主任研究員

研究者番号：5 0 3 5 7 8 7 8

(3)連携研究者

坂野 仁(Hitoshi Sakano)

国立大学法人・東京大学・大学院・理学系研究科・生物化学専攻・教授

飯島 敏夫(Toshio Iijima)

国立大学法人・東北大学・大学院・生命科学研究所・脳情報処理研究室・教授

坪井 昭夫(Akio Tsuboi)

奈良県立医科大学・先端医学研究機構・生命システム医科学分野・教授