

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14651

研究課題名（和文）個々の嗅覚受容体が匂いの質に果たす役割の解明-パーソナルゲノム時代の香りデザイン

研究課題名（英文）Elucidating the role of olfactory receptors in perception of odor quality

研究代表者

白須 未香（Shirasu, Mika）

東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・特任助教

研究者番号：10814155

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：日常生活において、香りは生活の質を高める重要な要素のひとつとなっている。視覚が光を受容するたった4種類の受容体で構成されるのに対して、嗅覚は、ヒトでは396種類もの受容体がある上、各々が多数の匂い物質を受容する。さらに嗅覚受容体には多型があり、遺伝型により匂い応答性が異なる。こうした嗅覚の複雑さが、匂いを研究対象として扱う上での挑戦性を高めており、個々人の好みや目的に合いかつ周囲と調和のとれた香りの創出を阻んできた。本研究では、受容体と匂い物質の対応関係がシンプルな“ムスクの香り”をモデルとして、個々の嗅覚受容体が担う匂いの質と受容体の遺伝的多型が匂いの感じ方に及ぼす影響を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

比較的安価に個人の全ゲノム配列が決定できるようになった現在、食品・化粧品業界における香りの利用においても、個々人の感性やニーズに合わせた香りをデザインする、あるいは、逆に遺伝型の情報から個人差の少ない香りをスクリーニングしてユニバーサルな香りをデザインすることが求められる。この様な、近未来の香りデザインを視野に入れたとき、本研究における“受容体の遺伝的多型が匂い感受性に及ぼす影響”や“個々の受容体が担う匂いの質”の解明は学術的にも社会的にも意義深い。

研究成果の概要（英文）：In our life, odor is one of the most important factors that enhance the quality of life. While vision consists of only four types of photoreceptors, the sense of smell consists of 396 types of olfactory receptors in humans, each of which can receive a large number of odorants. Furthermore, olfactory receptors are polymorphic, and their odor responsiveness differs depending on their genotype. This complexity of the sense of smell makes it challenging to deal with olfaction as a research project, and has prevented the creation of fragrances that suit individual preferences and purposes and are in harmony with their surroundings. In this study, using the musk odor, which has a simple interaction between receptors and odorants, as a model, we investigated the odor quality of individual olfactory receptors and the influence of genetic polymorphisms of receptors on odor perception.

研究分野：分析化学、神経科学、官能評価学

キーワード：嗅覚 脱感作 順応 匂い ムスク SNP 嗅覚受容体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトは、空気中を漂う数十万種類もの匂い物質を396種類の嗅覚受容体(以下、受容体)で識別することができる。基本的に個々の受容体は、化学構造的な特徴を共有する複数種の匂い物質を結合し、またひとつの匂い物質が複数種の受容体に受容される「多対多の関係」にあり、これが、膨大な匂い物質を検知できる分子基盤と考えられている¹⁾。つまり、特定の匂い物質が呈する「匂いの質」は、その匂い物質が結合する受容体の「組み合わせ」によって規定される。近年、培養細胞にヒト嗅覚受容体全種類をそれぞれ発現させて、匂い物質を投与し、特定の匂い物質に応答する受容体レパートリーをハイスループットに探索することが可能となった(ヒト全受容体網羅的スクリーニング)²⁾。しかし、一方で、応答受容体レパートリーのうち、どの受容体がどのような匂いの質に寄与しているのか?という疑問は未だに解明されていない(図1)。一般的な匂い物質の場合、結合する受容体が多数に及び、個々の受容体が匂いの質に果たす役割を切り出して理解することが難しいことも原因のひとつである。そして、多くの受容体に存在する遺伝的多型が匂い感受性に影響を及ぼす可能性があるという事実もこの問いを複雑にしている。一方で、比較的安価に個人の全ゲノム配列が決定できるようになった現在、食品・化粧品業界における香りの利用においても、個々人の感性やニーズに合わせた香りをデザインする、あるいは、逆に遺伝型の情報から個人差の少ない香りをスクリーニングしてユニバーサルな香りをデザインすることが世界の潮流になると予想される。この様な、近未来の香りデザインを視野に入れたとき、①受容体の遺伝的多型が匂い感受性(匂い強度や質)に及ぼす影響や②個々の受容体が担う匂いの質を解明することは最重要課題であると考えられる。

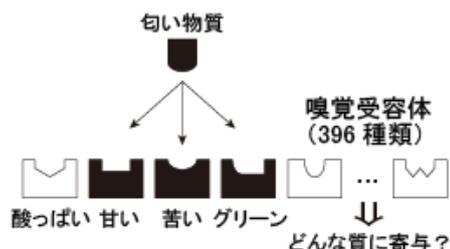


図1 研究イメージ-個々の受容体の役割-

図1 研究イメージ-個々の受容体の役割-

2. 研究の目的

前述の通り、一般的に一つの匂い物質は、多数の受容体に認識される。しかし、我々は、これまでの研究において、化粧品業界におけるニーズが高いムスクの香りが、一般的な匂いと異なり、少数の受容体により認識されることを見出した^{3,4)}。そこで、本研究では、ムスク香を中心とした「少対少の関係」にある受容体と匂い物質群をモデルとし、遺伝的多型を視野に入れて個々の受容体が担う匂いの質について明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

課題①受容体の遺伝的多型が匂い感受性(匂い強度や質)に及ぼす影響の解明

ムスク香を有する匂い物質のひとつ“ムスコ”は、ヒトにおいて、396種類ある嗅覚受容体のうち、OR5AN1のみに認識されることが分かっている^{3,4)}。しかし、一方で、ムスコに対しては、その香りを検知しにくい、低感度なヒトがある程度の割合で存在することが昔から知られている。我々は、ムスコに対するこのような感度の違いは、OR5AN1の遺伝的多型により説明できるのではないかと考えた。そこで、本研究では、被験者に対してムスク香に対する検知閾値とOR5AN1の遺伝型調査を実施し、匂い感受性と遺伝型の関係を検証することにした。

課題②順応現象を利用した個々の受容体が担う匂いの質の解明

嗅覚には、同じ匂いを嗅ぎつづけているとその匂いに慣れ、匂い知覚が消失する「匂いへの順応」という現象が存在する。このような「匂いへの順応」によって、生物は新たな匂いの嗅ぎ分けが可能になり、周囲の環境の変化に適応していると考えられる。また稀に、嗅ぎつづけた匂い物質とは異なる匂い物質に対して匂い感受性が低下することがあり、これを「交差順応」と呼ぶ。近年、交差順応を起こす匂い物質群は、共通する嗅覚受容体により

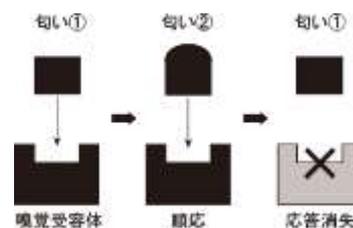


図2 交差順応メカニズム

認識されるという説が報告された⁵⁾(図2)。すなわち、リガンドとなる一方の匂い物質(匂い①)に受容体が活性化され続けて順応(応答性の消失)が生じることでもう一方の匂い物質(匂

い②)にも順応が生じるというものである。我々は、官能評価と培養細胞実験の双方を活用することで、受容体の順応現象(脱感作)と個々の受容体が担う匂いの質の解明を試みた。

4. 研究成果

課題①受容体の遺伝的多型が匂い感受性(匂い強度や質)に及ぼす影響の解明

OR5AN1には一塩基多型が複数知られており、そのうち日本人に見られる2つの遺伝子型(F型、L型:289番目のアミノ酸が異なり、L型が参照配列)に対して、培養細胞を用いてムスコンへの応答性を調べた*。その結果、F型がL型よりムスコンに対して、低濃度から応答を示し、最終的な応答強度も大きいことがわかった(図3A)。続いて、多型による応答の差が、実際に匂いの近くに影響しているかを調べるため、ヒトに匂いを嗅いでもらう官能試験*を行った(n=54,日本人集団)。図3Bは、ムスコンをどこまで低濃度で嗅げるかを調べた閾値判定テスト*の結果であり、F型はムスコンに対して有意に敏感になることが分かった。さらに、培養細胞による応答測定では、応答を示さない受容体多型(非応答性多型)も存在することが明らかとなった。そこで、非応答性多型を有するヒトを含め、人種の多様性に富んだ米国において大規模官能試験(強度判定テスト)を実施したところ、図3Bと同様の結果を得ることができた(n=530,米国モネル化学感覚研究所と連携)⁶⁾。

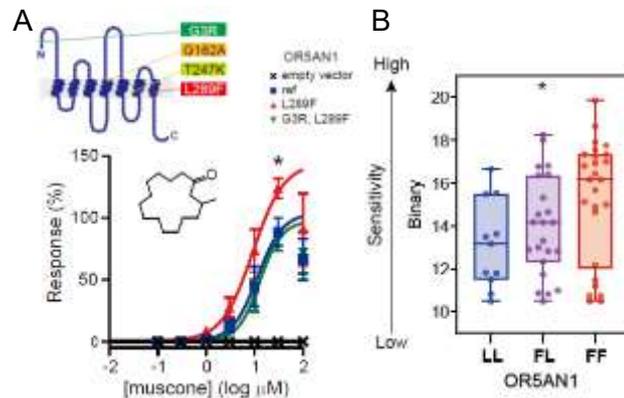


図3 OR5AN1 遺伝型による応答性・感受性の違い
(A) 日本人に見られる OR5AN1 遺伝型のムスコンに対する濃度依存的応答。(B) 各遺伝型を有する被験者に対する閾値判定テスト結果。縦軸はムスコン溶液の希釈度を表し、上が低濃度、下が高濃度。L型(n=11) LFヘテロ型(n=21) F型(n=22)。
*p = 0.0027, adjusted R-square: 0.14, linear regression

*培養細胞を用いた匂い応答測定: 受容体の応答性の検証や網羅的スクリーニングには、HEK293培養細胞を用いたルシフェラーゼアッセイを実施した。

*官能試験: ヒトを対象とし、実際に匂いに対する感じ方を調べる試験。

*閾値判定テスト: 2本のバイアルの片方にのみ匂い物質を入れ、被験者に匂いのするバイアルを当ててもらい、閾値検出手法。被験者は別日に3回同様の試験を行い、得られた成績の平均を閾値と定義する。

課題②順応現象を利用した個々の受容体が担う匂いの質の解明

ヒトの全嗅覚受容体を対象とした匂い応答の網羅的スクリーニングから、ムスク系香料に反応する嗅覚受容体レパートリーを調べたところ、ムスコンはOR5AN1に、ムスクαはOR5AN1とOR-Xに受容されることが分かった(図4)。方法で記載した仮説に基づけば、ムスコンを嗅ぎ続けると、OR5AN1の感受性がすることから、この後にムスクαを嗅ぐことでOR-Xが担う匂いの質が明らかになると考えられる(図5)。

| 匂い物質 | OR5AN1 | OR-X |
|------|--------|------|
| ムスコン | ● | |
| ムスクα | ● | ● |
| ムスクβ | ● | |

図4 ムスク香に反応する嗅覚受容体レパートリー

これを検証するにあたり、まず、OR5AN1がムスコンの匂いを嗅ぐことで順応し、受容体応答の消失ひいては、ムスク香の匂い知覚減少が生じるのかを検討した被験者に順応テスト(初めに匂い物質Aの匂い強度を評価し、その後匂い物質B(順応させる匂い)を2分間嗅ぎ続ける。その後匂い物質Aの匂い強度を再評価する)を行い、ムスコンに対する各匂い物質の交差順応度合(各物質を嗅ぎ続けた後のムスコンの匂い強度の

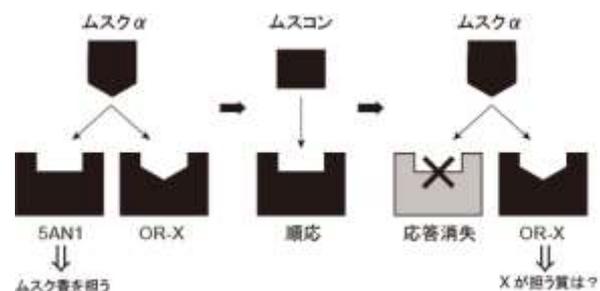


図5 順応を応用した匂いの質の解明モデル

低下率%)を調べた結果、OR5AN1のみで受容されるムスコンやムスクβを嗅ぎ続けると、ムスコンに対する強度評価が有意に低下する、つまり交差順応度合いが強いことが分かった。つまり、ターゲットとする受容体のリガンドを適切に選択することで、特定の受容体が匂い知覚に果たす役割を限定的に消去できると示唆される。また、ムスクαを嗅いだ後に、ムスコンを嗅ぐと、交差順応度合いがムスコンやムスクβと比較すると弱く、また、ムスク香とは別の質の香りが感じられる傾向が見られた(未公表)。

次に、官能評価における順応現象が、嗅覚受容体OR5AN1の脱感作現象に起因するものであるかを培養細胞実験系で検証することにした。詳細については、現時点での公開を控えるが、培養細胞系におけるOR5AN1の応答の脱感作度合いと、官能試験による匂い強度の変化度合いはよく一致しており(未公表)、ムスク香料の交差順応はOR5AN1の脱感作によるものと結論づけられた。この結果は、匂いに対する順応現象が受容体の脱感作により起きており、同じ受容体を共有する匂いどうしは交差順応を起こすという本研究の前提となる仮説を支持しており、今後、順応現象をうまく利用することで、個々の受容体が担う匂いの質が明らかになると期待される。

また、ムスク香に加えて、当初の課題①②に含まれていなかった他の匂いセット(ヒト含む霊長類の体臭構成成分と受容体の組み合わせや糞尿臭と受容体の組み合わせ)においても、受容体の同定、官能評価、順応現象検証を実施している。

以上、本研究の課題①と②を通して、我々は、ヒトの嗅覚において、受容体の遺伝的多型と、個々の受容体が担う役割の一端を、官能評価レベルと細胞レベルの双方から解明することに成功した。

<引用文献>

- 1) 東原和成 編『化学受容の科学』化学同人社 2012.
- 2) Saito H et al., Sci Signal 2007.
- 3) Shirasu, M., Yoshikawa, K., Takai, Y., Nakashima, A., Takeuchi, H., Sakano, H., and Touhara, K. "Olfactory Receptor and Neural Pathway Responsible for Highly Selective Sensing of Musk Odors", Neuron. 81, 165-178 (2014)
- 4) Sato-Akuhara, N., Horio, N., Kato-Namba, A., Yoshikawa, K., Niimura, Y., Ihara, S., Shirasu, M.,* and Touhara, K.* (*equally correspondence) "Ligand specificity and evolution of mammalian musk odor receptors: the effect of single receptor deletion on odor detection", J Neurosci. 36, 3259-15 (2016)
- 5) Kurtz AJ et al., Chem Percept 2010
- 6) Sato-Akuhara Narumi, Casey Trimmer, Andreas Keller, Yoshihito Niimura, Mika Shirasu, Joel Mainland, Kazushige Touhara. "Genetic variation in the human olfactory receptor OR5AN1 associates 1 with the perception of musks." 投稿中

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|----------------------------|
| 1. 著者名 Shirasu Mika, Ito Satomi, Itoigawa Akihiro, Hayakawa Takashi, Kinoshita Kodzue, Munechika Isao, Imai Hiroo, Touhara Kazushige | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Key Male Glandular Odorants Attracting Female Ring-Tailed Lemurs | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Current Biology | 6. 最初と最後の頁 2131~2138.e4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.03.037 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 白須未香、伊藤聡美、糸井川壮大、今井啓雄、東原和成 | 4. 巻 21(3) |
| 2. 論文標題 ワオキツネザルのメスを惹き付けるオスの匂いを同定 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Aroma Research | 6. 最初と最後の頁 264~265 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 白須未香 | 4. 巻 21(4) |
| 2. 論文標題 ISOT2020 (International Symposium on Olfaction and Taste) の報告と感想 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Aroma Research | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Amanda D. Melin*, Omer Nevo, Mika Shirasu, Rachel E. Williamson, Eva C. Garrett, Mizuki Endo, Kodama Sakurai, Yuka Matsushita, Kazushige Touhara, and Shoji Kawamura* | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Fruit scent and observer colour vision shape food-selection strategies in wild capuchin monkeys | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 2407 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10250-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 白須未香 | 4. 巻 22(3) |
| 2. 論文標題 【特別レポート】国立科学博物館（東京・上野公園）特別展「植物 地球を支える仲間たち」 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Aroma Research | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nozomi Ohgi, Kazushige Touhara, Mika Shirasu |
| 2. 発表標題 Changes in human female axillary odors during the menstrual cycle |
| 3. 学会等名 The 18th International Symposium on Olfaction and Taste（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mika Shirasu, Satomi Ito, Akihiro Itoigawa, Takashi Hayakawa, Kodzue Kinoshita, Isao Munechika, Hiroo Imai, and Kazushige Touhara |
| 2. 発表標題 ワオキツネザルのメスを惹き付けるオスの匂い（Identification of key odors involved in male attractiveness in ring-tailed lemurs） |
| 3. 学会等名 第22回日本進化学会オンライン大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 白須未香 |
| 2. 発表標題 匂いの感じ方、病気のおい |
| 3. 学会等名 第20回日本抗加齢学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 白須未香 |
| 2. 発表標題 Molecular and behavioral basis of chemosensory systems in various mammals |
| 3. 学会等名 日本進化学会第20回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 白須未香 |
| 2. 発表標題 Male glandular odorants evoke female attractive behavior among ring-tailed lemurs (<i>Lemur catta</i>): A putative pheromone in primates |
| 3. 学会等名 生物物理学会第56回大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yukei Hirasawa, Mika Shirasu, Masako Okamoto, Kazushige Touhara |
| 2. 発表標題 乳児に特徴的な体臭成分による母親のオキシトシン分泌促進効果 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会京都大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 白須未香 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 フレグランスジャーナル社 | 5. 総ページ数 7 |
| 3. 書名 アロマリサーチ「体臭および体臭コミュニケーション研究の最前線」 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 白須未香、東原和成 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 R&D支援センター | 5. 総ページ数 12 |
| 3. 書名 『においを“見える化”する分析・評価技術』“においのメカニズムと感じ方” | |

〔出願〕 計1件

| | | |
|---|------------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 (乳児の匂いによる) 分泌促進剤の製造方法および分泌促進剤 | 発明者 東原和成、平澤佑 啓、岡本雅子、白須 未香 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2021-127349 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計1件

| | | |
|------------------------------|---|---------------|
| 産業財産権の名称 ムスク系香料のスクリーニング方法 | 発明者 東原和成、白須未 香、吉川敬一、高井 住基、佐藤成見 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、P6449157 | 取得年 2019年 | 国内・外国の別 国内 |

〔その他〕

| |
|--|
| <p>ワオキツネザルのメスを惹き付けるオスの匂い 霊長類のフェロモン様物質の同定に初めて成功 https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics_20200417-1.html ワオキツネザルのメスを惹き付けるオスの匂い(英語版) https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00096.html Monell Chemical Senses Center https://www.monell.org/</p> |
|--|

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|