

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25540125

研究課題名(和文) マウス脳で人間のニオイ感覚を予測する：生物模倣型自動官能検査法の提案

研究課題名(英文) Predicting Human Sense of Smell using Neural Activity in Mice:A Bio-mimetic Artificial Sensory Test Method

研究代表者

辻 敏夫(Tsuji, Toshio)

広島大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90179995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、人間による匂いの官能検査を代行可能な人工官能検査法の開発を目指して、嗅覚系の構造を模倣した嗅感覚予測モデルを構築した。まず、ラットの嗅覚系に着目し、実測データが蓄積されている神経活動パターンと神経接続構造に関する知見に基づいて、神経細胞間の相互作用が再現可能な嗅覚系モデルを構築した。そして、提案モデルを用いて計算された神経活動パターンとマウスの匂い感覚、さらには人間が感じる匂いの類似度と比較し、ラットの神経活動から人間の感覚予測がある程度可能であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：Currently, odors are generally evaluated using a sensory test method performed by well-trained human panels. In this study, we propose an olfactory model to predict perceptual similarity between odors aiming for future development of an artificial sensory test device. The model was constructed based on the anatomical structure of the olfactory system in rats, and the neural activity patterns of rats was used to represent odorant inputs. The simulation results confirmed that the model has capability to predict the perceptual characteristics of mice. We also defined features that represent difference between the neural activity patterns, and compared to the perceptual similarity of human. The comparison results showed a certain correlation, and confirmed the neural activity of the rats can be used to predict perceptual similarity of human.

研究分野：ニューラルネット

キーワード：嗅覚 官能検査 ラット マウス 神経活動 ニューラルネットモデル

1. 研究開始当初の背景

ニオイの評価法は、人間の主観的な感覚指標を統計的に分析する官能検査が主流である。たとえば、日本酒の官能検査では、数十種類の基準臭を設定し、評価対象が各基準臭を含むか否かを専門家が評価しており[宇都宮 2006]、個人の主観や体調による評価のばらつきといった問題を最小限に抑えるためには非常によく訓練された専門家が多数必要になる。この問題に対して、海外では創薬分野を中心に発展した定量的活性相関技術を応用してニオイ感覚を予測しようとする研究が報告されているが[Haddad et al., 2008; Piggott et al., 1993]、分子の物性とニオイ感覚の間には脳内の複雑な情報処理機構が介在しており、ニオイ分子と感覚を直結させることは非常に困難である。

国内では工学的な観点からニオイを記録し再生する装置などが開発されているが[中本ら, 1993-, 都甲ら, 1993-]、官能検査を代替できるような手法は報告されていない。一方で、嗅覚系の情報処理機構は、ショウジョウバエやマウスといった生物を用いて解明されてきており、中でもマウスを用いた実験からは、嗅球表面に現れるニオイ固有の神経活動パターンがニオイ感覚に深く関わっていることが明らかにされた[Youngentob et al., 2006 など]。しかしながら、複数種の匂い分子が混合された匂いの場合、たとえ個々の匂い分子に対する感覚量が既知でも、その線形的な足し合わせが混合された匂いの感覚量になるとは限らない。以上の問題を解決するためには、嗅覚系内の情報処理機構を考慮する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、嗅覚系に関する知見が豊富に蓄えられているマウスの嗅覚構造や内部状態を用いて嗅覚系に内在する情報処理機構をモデル化し、人間のニオイ感覚予測するという生物模倣型自動官能検査法を提案する。なお、本研究では官能検査法に基づきニオイ感覚をニオイ間の類似度として表現し、“類似したニオイは嗅球に類似した神経活動パターンを形成する”という仮説に基づいて研究を進める。

3. 研究の方法

(1) 人間に対して2点1対識別法に基づく官能検査を実施して感覚特性を明らかにする：官能検査実験では、匂い成分間の相互作用による感覚への複雑な影響を除外するために単種類の分子で構成された匂いを用いた。また、匂い強度による感覚への影響を除外するために、事前に匂いの受容閾値を計測する官能検査実験を行い、全種類の匂い強度がほぼ一定となるようにミネラルオイルを用いて希釈した。上記に述べた実験条件の下、

予め定めた基準臭と他の匂いとの類似度を一般的な官能検査方法である1対2点識別法により評価した。さらに、匂い分子が誘起する系球体の活動パターン同士の類似度を表す指標を抽出し、官能検査結果と比較・検討を行った。

本実験に当たっては、当初の計画に加えて近赤外光脳機能イメージング装置(NIRS)を用いた官能検査実験中の脳活動計測を行った。また、被験者が匂いを意図的に嗅ぐために生じる脳活動と匂いによって誘起される脳活動を分離するため、コンピュータ制御により、任意のタイミングで匂いパルスを鼻腔中に送り込むことができる匂い提示装置を製作した。なお、官能検査に関しては、疫学研究倫理審査委員会の許可を受けており(第疫-725号)、実験に際してはヘルシンキ宣言に則り、被験者に書面による同意書を得ている。

(2) マウス嗅球表面に分布する系球体層の神経活動パターン予測モデルの構築：提案モデルでは、匂い分子の構造をグラフとして扱い、グラフカーネル法を用いて嗅覚受容細胞の匂い分子選択性を表現した。系球体個々の神経活動予測を実現するために、グラフカーネル法に新たなパラメータを導入し、系球体の応答とグラフカーネルを用いて計算した分子構造の距離の間の相互情報量(Renyi情報量)が最大となるように勾配法を用いて自動的に調整した。

(3) 嗅覚系の神経接続構造に基づいた感覚予測モデルの構築：実生物の嗅覚系の神経接続構造に基づいて、系球体部、僧房・顆粒細胞部、および、相違度評価部で構成される嗅覚系モデルを構築した。

系球体部は(1)項で述べたモデルを用いて作成された神経活動パターン、もしくは、マウスから実測された神経活動パターンを入力する。

僧房・顆粒細胞部に関しては、僧帽・顆粒細胞の相互結合関係および僧帽細胞同士の相互結合関係を模したニューラルネットワークモデル[Erdi et al. 1993]に基づいて構築し、新たに細胞同士の二次元的なシナプスの相互接続構造と、系球体層の活動パターンが与えられたときにシナプス接続の強度をHebbian ruleに基づいて更新するという学習則を導入した。

相違度評価部では、異なる匂い間の識別の容易さを僧帽細胞の活動パターン間の相関を用いて表現した。僧帽細胞の活動電位の時間平均から僧帽細胞層の空間的活動パターンを求め、入力された任意の2種類の匂い間の僧帽細胞層における活動パターンのピアソン相関を R としたとき、相違度を $E=1-R$ と定義した。シミュレーションにおいては、この相違度を実生物の匂い識別実験の正答率と比較した。

4. 研究成果

(1) 人間に対して2点1対識別法に基づく官能検査を実施して感覚特性を明らかにする: 図1(a)に基準の匂いに対する官能検査の結果例を示す. また, 得られた官能検査結果と抽出した特徴量の関係を検討するために, x 軸をオーバーラップ率, y 軸をヒストグラム間の類似度, z 軸を相関係数として3種類の特徴量を組み合わせた空間に比較対象のニオイをプロットした(図1(b)). 図において, 円の直径は官能検査から得られたニオイの類似度に対応している. 図より基準臭と類似度が高い匂いは類似度の低い匂いに比べて相対的に左手前の空間に集まっていることが確認できる.

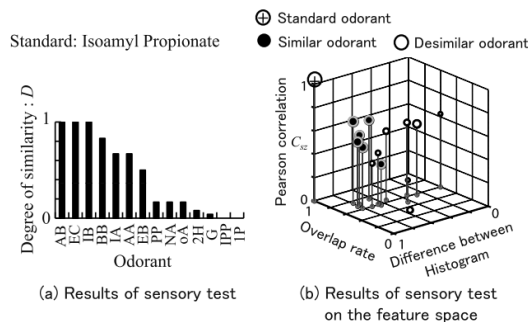


図1: 官能検査結果例

次に, 官能検査結果と3つの特徴量(相関係数, オーバーラップ率, ヒストグラム間の相違度)との比較検討を行った. ここで, 神経活動パターン間の相違度は, 3つの特徴量で構成される3次元空間のユークリッド距離(Features based distance)と定義した. この神経活動パターンの相違度と官能検査から得られた匂い間の類似度の関係を図2に示す. 図より, 神経活動の相違度とニオイの類似度との相関は $r=0.70$ ($p<0.01$)であり, 中程度の相関が認められた. 以上の結果は, 単分子ならば, マウス系球体の神経活動パターンから人間の匂いの類似感覚を予測できる可能性を示している.

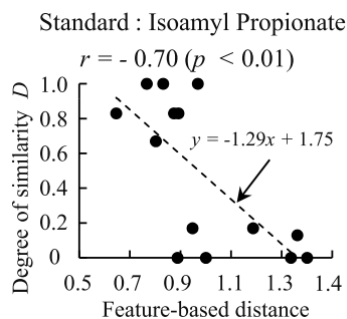


図2: 人間の匂い類似感覚とマウスの神経活動パターンとの比較

(2) マウス嗅球表面に分布する系球体層の神経活動パターン予測モデルの構築: 直鎖状の分子群(23種類)を用いて,

Leave-one-subject out 交差検証を行った結果, 約86%の精度で系球体の応答を予測可能であることが分かった.(1)項の成果と組み合わせることで, 匂い分子の構造から人間の匂い感覚が予測できる可能性が示された.

(3) 嗅覚系の神経接続構造に基づいた感覚予測モデルの構築: 3種類の匂い分子で構成される基準の匂い[IA (Isoamyl Acetate), Ci(Citral), EB(Ethyl Butyrate)]を学習した際の僧帽細胞層の活動パターンの変化を図3に示す. パラメータが一定の値に収束するまでに5呼吸の時間区間で学習が行われた. 図において, 神経細胞間の相互作用によって活動パターンが学習によって変化している様子が確認できた.

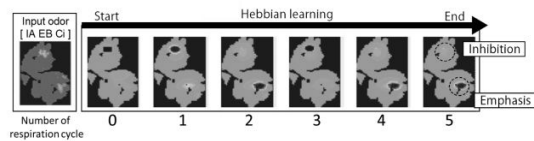


図3: 学習に伴う活動パターンの変化

各匂いをモデルに入力したときの相違度と匂いの類似感覚を比較した結果, 強い相関($r=0.88$, $p=0.019$)が得られたことから複数分子に対してもマウス脳でニオイ感覚を予測するという目標を達成した.

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1件)

Zu Soh, Maki Saito, Yuichi Kurita, Noboru Takiguchi, Hisao Ohtake, and Toshio Tsuji
A Comparison Between the Human Sense of Smell and Neural Activity in the Olfactory Bulb of Rats
Chemical Senses, Vol. 39, No. 2, pp. 91-105, 2014. (査読有)

[学会発表](計2件)

滝口 昇, 田中 駿介, 曾 智, 辻 敏夫

嗅覚の情報処理機構を基にした培養状態認識, 化学工学会第47回秋季大会, 部会シンポジウム SY-1. <生物情報利用の進歩と現状>, H121, 2015. 2015.9.9(水)~11(金), 北海道大学 (北海道札幌市)

曾 智, 辻 敏夫

ラット嗅覚系の神経活動で人間の匂い感覚を予測する, 第60回システム制御情報学会研究発表講演会, 2016.5.25(水)-27(金), 京都

テルサ（京都府京都市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻 敏夫（Tsuji Toshio）
広島大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号：90179995

(2) 研究分担者

滝口 昇（Takiguchi Noboru）
金沢大学・自然システム学系・准教授
研究者番号：20304462

(3) 研究分担者

栗田 雄一（Kurita Yuichi）
広島大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号：80403591

(4) 研究分担者

曾 智（Soh Zu）
広島大学・大学院工学研究院・助教
研究者番号：80724351