

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26730144

研究課題名(和文) 選択的注意が嗅覚を変え：マウス実験に基づく嗅覚系モデルと嗅覚予測法の提案

研究課題名(英文) Selective attention changes odor perception: olfactory model and odor perception prediction based on behavioral experiments on mice

研究代表者

曾 智 (Soh, Zu)

広島大学・工学研究院・助教

研究者番号：80724351

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)：本研究では、選択的注意を発現させるための情報処理メカニズムを解明するとともに、嗅覚系モデルに基づく匂いに対する類似度感覚予測の開発を目的としている。まず、マウス嗅球表面に分布する糸球体層の神経活動パターン予測モデルを提案し、予測活動パターンと計測活動パターンの間に高い相関(平均 $r=0.75$ ,  $p<0.01$ )を得た。そして、嗅覚系における選択的注意が実現可能な神経回路モデルを構築し、複数の分子で構成された匂いが対で提示されたときのマウスの識別率を予測することに成功した。以上より、神経活動を用いた匂い感覚の客観的評価の可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we aim at elucidating the information processing mechanism related to selective attention and enable perceptual similarity prediction for odors based on olfactory models. First, we proposed a neural activity pattern prediction model of the glomeruli distributed on the surface of the olfactory bulb of mouse, and obtained high correlation (mean  $r=0.75$ ,  $p<0.01$ ) between predicted activity patterns and measured activity patterns. We also succeeded in predicting the discrimination rate of the mouse when odors composed of multiple molecules were presented in pairs, by constructing a neural circuit model capable of realizing selective attention in the olfactory system. From the above, we found the possibility of objective evaluation of perceptual similarity through neural activity patterns.

研究分野：サイバネティクス

キーワード：嗅覚系 選択的注意 ニューラルネットモデル

### 1. 研究開始当初の背景

人間の匂い感覚を予測することは非常に困難である。特に、3種類以上の分子が混合された匂いの場合、たとえ分子個々の匂いが既知でも、思いもよらない感覚を示す場合がある[Miyazawa et al. 2009]。もし、感覚の個人差も含めてこの問題を解決できれば、匂いの専門家でない一般人でもイメージ通りに調香できる感性匂い調香装置や、匂い感覚の個人差を評価してパーキンソン病を早期発見[Double et al. 2003]する手法が開発できる。感覚の予測が困難な一因は、嗅覚系の内部処理における分子間の相互作用が解明されていないためであるが、人間を対象とした実験からこの問題にアプローチすると、高次脳処理の影響が大きいこと、嗅覚系固有の処理に着目しにくい。そこで、研究協力者の滝口らは、マウスを用いた匂い識別実験を行った。その結果、個人差も含めた感覚予測問題を解決する糸口となる嗅覚系内の選択的注意機能を発見した[Takiguchi et al. 2011]。

滝口らは、3種類の分子を組み合わせると計6種類(= 3Ci)の匂いを作成してマウスに識別させた。3種類すべての分子で構成された匂いを基準として他の匂いと識別させると、特定の2種類の分子で構成された匂いのみ識別できないことが判明した。また、この匂いが識別できるように学習をさせると、別の匂いが識別できなくなった。匂い識別実験の結果は、限られた情報処理能力を効率よく用いるために、マウスは識別問題にとって重要な分子に対して選択的注意を向け、重要でない分子の情報は削減していることを示している。このように、選択的注意の対象によって識別できる匂いが異なるため、選択的注意は感覚特性とその個体差に大きく寄与する。なお、人間に関しても、選択的注意を向けられる分子は3種~4種が上限であることが示されている[Laing and Glemarec 1991]。しかしながら、選択的注意の神経基盤や機序は明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、生物学的知見と工学的技術を組み合わせて、感覚特性を再現可能な嗅覚系モデルを構築することで、選択的注意を再現させるための情報処理メカニズムを解明する。ただし、高次脳判断による影響を削減し、嗅覚系の選択的注意機能に着目するために、本研究では、まず、人間ではなくマウスの感覚特性に着目する。

具体的には以下の3ステップで遂行し、選択的注意機能に関する情報処理メカニズムを解明する。

- (1) マウス嗅球表面に分布する糸球体層の神経活動パターン予測モデルの構築
- (2) 単分子に対する類似度感覚の予測
- (3) 嗅覚系における選択的注意が実現可能な神経回路モデルの構築と選択的注意の特性解析

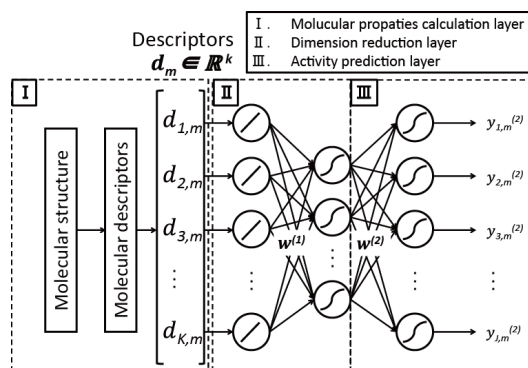


図1: 糸球体層の活動パターン予測モデル

以上より、実生物実験とモデル解析の双方から選択的注意機能のメカニズム解明にアプローチする。

### 3. 研究の方法

(1) マウス嗅球表面に分布する糸球体層の神経活動パターン予測モデルの構築:

これまで、匂いの分子構造から匂い感覚を予測するモデルが構築されており、1種類の匂い分子から構成される匂いに対する人間の類似度感覚予測に成功している[Haddad et al., 2008~]。しかしながら、複数分子から構成される匂いに対しては、従来モデルは適用できない。本研究では、匂いをマウス嗅球表面に分布する糸球体層の神経活動パターンとして扱う手法を提案し、神経細胞同士の干渉を再現することで、複数分子によって構成される匂い感覚の予測を試みた。

本研究では、匂いの分子構造から抽出した約4000種類の特徴量を入力として、図1に示すような神経活動パターンに変換するモデルを構築した。変換モデルには機械学習分野で発展したAutoEncoderを内包しており、高次元の分子構造の特徴量をN次元に圧縮する。そして、圧縮した特徴量を非線形変換により神経活動パターンに変換する。なお、モデルのパラメータを調整するための教師信号は、web上でデータベースが公開されている約400種類の匂い分子に対する実測の神経活動パターンを用いた。

(2) 単分子に対する類似度感覚の予測:

(1)項で示したモデルを用いて予測された糸球体層の活動を用いて、1種類の匂い分子で構成された匂いに対する人間の類似度感覚予測を試みた。

神経活動パターンの間の相関、オーバーラップ率、ヒストグラムの差を類似度指標として定義し、人間に対して官能検査を行って得られた匂い間の類似度感覚と比較検討した。

(3) 嗅覚系における選択的注意が実現可能な神経回路モデルの構築:

実神経回路構造に基づき、糸球体部、僧房・顆粒細胞部、および、相違度評価部から構成される神経回路モデルを構築し、

Hebbian-rule に基づいて僧房・顆粒細胞部に含まれる接続パラメータを学習することで、選択的注意機能の実現を目指した。

系球部には、呼吸サイクルを考慮した呼吸関数を介して、研究方法(1)で構築した神経活動パターン予測モデルの出力が入力される。ここで、Katz *et al.* の報告に基づき、複数の分子を含む匂い(複合臭)に対する活動パターンは個々の活動パターンの線形和で表すものとした。

僧帽・顆粒細胞部は、すでに明らかにされている各細胞の応答ダイナミクス[Erdi *et al.* 1993]に基づいて、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で構成した。そして、僧帽細胞モデルから顆粒細胞間モデルへのシナプス接続パラメータは、その時系列的な活動パターンに従って Hebbian-rule を用いて調整した。これにより、僧帽細胞と顆粒細胞の間の興奮と抑制のバランスが学習によって変化し、系球体層からの入力に修飾される。

僧帽細胞によって統合処理された神経回路情報は梨状皮質や海馬に伝達され、記憶との照合を行うことで匂いを識別する。本モデルでは簡単化のため、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。

息を吸い始めてから吐ききるまでの全呼吸時間において、僧房細胞の活動パターンを時間積分し、空間的な活動パターンに変換して、複数の匂い分子で構成された匂い間の類似度予測を試みた。

さらに、客観的な匂い評価法への応用について検討するため、以下の実験を行った。

#### (4) 客観的な匂い感覚評価法開発の試み

これまで、本研究では官能検査的な手法に基づいて匂い感覚を評価していたが、質問項目や被験者間の評価基準の違いによって回答結果が大きくばらついてしまうという問題があった。

そこで、生体信号を用いた他覚的評価法の開発を試みた。実験では、心電計、血圧計、および、プレチスモグラムを仰臥位の被験者に取り付け、コンピュータ制御可能なオルファクトメータによって匂いを提示した。

計測された生体信号を用いて、自律神経中枢の応答を反映している心拍と心拍変動、および、末梢の自律神経活動を反映する指尖の血管剛性インデックスを求めた。さらに、被験者には提示された匂いに対する快・不快など複数の評価基準について回答を求めた。そして、得られた生体信号指標と被験者の回答を比較検討した。

## 4. 研究成果

(1) 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：

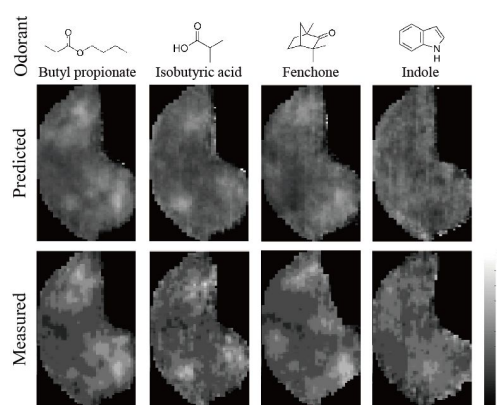


図2: 実測と予測活動パターンの比較

まず、最適なハイパーパラメータである AutoEncoder の圧縮次元数  $N$  を決定するための 350 個の匂い分子に対して leave-one-out 検証を行い、パラメータ探索を行った。その結果、 $N=100$  のとき、予測活動パターンと計測活動パターン間に高い相関(平均  $r=0.75$ ,  $p<0.01$ )が得られた。図2に予測と実測の活動パターンを示す。

また、異なるラット群から計測された活動パターン間の相関と提案法によって予測された活動パターンと実測の活動パターン間の相関を比較するとほぼ同等であることが分かった。これは、提案手法がラットの個体差と同等の精度で活動パターンが予測可能であることを示している。

### (2) 単分子に対する類似度感覚の予測

(1) 項のモデルを用いて予測した活動パターン間の類似度を定義した3つの指標に基づいて匂いの類似度感覚予測を試みた。そして、3つの指標のユークリッド距離と人間に対して官能検査を行って得られた匂いの類似度感覚を比較した結果、25種類の匂いを含む3種類の匂いセットについて、中程度の有意な相関( $r=0.69$ ,  $p<0.05$ )が得られた。研究代表者は、これまでに実測したラット系球体の活動パターンを用いて同様の比較を行っており、本研究と一致する結果が得られている。この結果は、予測した系球体活動パターンは選択的注意機能を解明するための要素としてだけでなく、提案法を用いて人間の匂い感覚が予測できる可能性を示している[雑誌論文: Soh *et al.* 2014]。

### (3) 嗅覚系における選択的注意が実現可能な神経回路モデルの構築：

(1) 項で予測した活動パターンを神経回路モデルに入力し、僧帽細胞モデルから顆粒細胞間モデルへのシナプス接続パラメータを Hebbian-rule によって学習させた。その結果、僧房細胞層に入力された系球体層の活動パターンの一部が抑制され、また別の一部は強調されていることが分かった。これは、研究協力者の滝口らが発見した嗅覚系内部における選択的注意に対応する可能性がある。

そこで、滝口らの実験プロトコルに基づいて、3種類の匂い分子で構成される匂いに対応する系球体の活動パターンを提案モデルに入力するというシミュレーションを複数回繰り返した。その結果、3種類すべての分子で構成された匂いを基準として、3種類のうちの一部の匂い分子で構成された他の匂いと比較すると、特定の2種類の分子で構成された匂いだけ基準臭との類似度が有意に高くなった。この結果は滝口らの行動実験と一致しており、選択的注意機能を考慮することにより複数分子の間の匂いの類似度予測できる可能性を示している[雑誌論文: Soh et al. 2016]。

#### (4) 客観的な匂い感覚評価法開発の試み

被験者4名を対象として、提示された匂いに対する主観評価指標と生体信号計測を行った。8種類の主観評価指標を主成分分析し、2つの主成分を抽出した(累積寄与率約90%)。結果、各主観評価指標に対する主成分負荷量は全被験者でほぼ一致したため、誘起された匂い感覚の個人差は小さいことが分かった。次に、計測した生体信号から求めた心拍、心拍変動、および、指尖の血管剛性インデックスを比較した。その結果、不快な匂いに対して主観評価指標の第1主成分が血管剛性インデックスと有意な逆相関関係( $r = -0.45$ ,  $p < 0.01$ )にあり、血管剛性インデックスを用いた不快感覚の他覚的評価の可能性が示された。今後は本研究成果に基づいて、提案モデルにより再現した神経活動から、人間の生理的な応答を予測する手法を開発し、客観的な匂い評価法に応用する予定である。

#### 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2件)

Zu Soh, Shinya Nishikawa, Yuichi Kurita, Noboru Takiguchi, and Toshio Tsuji, A Mathematical Model of the Olfactory Bulb for the Selective Adaptation Mechanism in the Rodent Olfactory System, PLOS ONE, 11(12):e0165230, 2016, doi:10.1371/journal.pone.0165230.(査読有)

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, doi: 10.1093/chemse/bjt057 (査読有)

##### [学会発表](計1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, H121, 2015年9月9~11日, 北海道大学札幌キャンパス

##### [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0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

曾智 (Soh Zu)

広島大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号: 80724351

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

##### (4) 研究協力者