嗅球における匂い情報処理

—嗅上皮から嗅球へ—

大阪バイオサイエンス研究所・神経科学 森 憲 作

This review summarizes recent progress on the knowledge of signal processing that occurs in the neuronal systems of olfactory epithelium and olfactory bulb. Emphasis is placed on the discussion related to the following working hypotheses: (1) Odor information received by odor receptor proteins expressed in a specific zone of the olfactory epithelium may be transmitted selectively to the target neurons in a corresponding zone of the olfactory bulb, and (2) Within each zone, olfactory sensory neurons expressing the same odor receptor protein may converge their axons onto one or a few common target glomeruli in the bulb.

Olfactory Sensory Neuron/Glomerular Convergence/Coding of Odor Molecules/Molecular Receptive Range/Mitral Cells

はじめに

嗅覚は匂い分子（分子量が26-300Daの揮発性分子）によって媒介される感覚で、対象物から発せられる匂い分子は、鼻腔内に吸いこまれ、嗅上皮に分布する感覚細胞（嗅細胞）の繊毛上に発現している匂い分子受容体と結合する。匂い分子が結合した受容体は、嗅細胞における細胞内信号変換過程（本特集2参照）を活性化し、嗅細胞に電気信号を引き起こす。この信号は、嗅細胞の軸索である嗅神経線維を介して嗅球へと伝えられる（図1）。

ところで、匂い分子は非常に多種多様で、様々な分子構造をしている。現在、ヒトが感じる「香りをもつ分子（有香分子）」は40万種にのぼり、さらに有機合成で作られる新しい揮発性分子の多くが匂いをもつことより、匂い分子の種類は100万種類以上にも達するのではないかと想像される。このように膨大な種類の匂い分子に対応する為に、嗅覚系は非常に多種類の匂い分子受容体を進化させてきた。嗅球における匂い情報処理を理解する上で必要不可欠と思われるので、匂い分子受容体とその発現様式に関する知識を以下にまとめた^{1)~4)}。

(1)匂い分子受容体は、7つの膜貫通ドメインをもつG蛋白共役型の膜蛋白で、同じファミリーに属するロド

図1. 現在推定されている嗅上皮から嗅球への配線様式（軸索投射様式）の模式図。

嗅細胞は、1000種類ある匂い分子受容体（たとえば●や△で示した）のレパートリーのうちどの受容体を発現するかによって機能分化（どのような匂い分子群を担当するのかの役割分担）している。同じ種類の受容体を発現している嗅細胞群は、嗅上皮の三つのゾーン（第1～第3ゾーン）のいずれか1つのゾーン内だけに分布している。嗅上皮のそれぞれのゾーンの嗅細胞はその軸索（嗅神経線維，ON）を嗅球の対応するゾーンに選択的に投射する。同じ種類の受容体を発現した多くの嗅細胞は、その軸索を集合させ1つ又は数個の共通の糸球（Glom）へと投射する。嗅球の僧帽細胞（M）は1本の主樹状突起を1つの糸球へと伸ばし、その糸球へ収束して多くの嗅神経からの入力を選択的に受ける。

Signal processing in the olfactory epithelium and olfactory bulb

Kensaku MORI

Department of Neuroscience, Osaka Bioscience Institute

ブシンや β -アドレナリン受容体の性質から類推すると、匂い分子は7つの膜貫通ドメインによってつくられるポケットにはいりこみ受容されると考えられる。従って、特定の匂い分子受容体の匂い分子チューニングとは、そのポケット構造に相補的な分子構造を共有する一群の匂い分子だと考えられる。

(2)匂い分子受容体は非常に大きなマルチジーンファミリーを形成している。たとえばナマズでは約100種類の異なった受容体の遺伝子が存在し、ヒト、ラット、マウス等の哺乳類では、受容体の遺伝子のレパートリーは1千種類にも達する。異なった受容体は、前記のポケット構造を形成する膜貫通ドメインのアミノ酸配列が少しずつ異なっており、従って恐らくポケットの立体構造が異なり、匂い分子チューニングが異なっていると推測される。

(3)嗅細胞は嗅上皮中に多数（たとえばウサギでは一側に約5千万個）並んでいるが、それぞれの嗅細胞は多様な匂い分子受容体のレパートリーの中から、単1の種類（又は多くても数種類）の受容体を選択して発現している。本稿では、議論を簡明にする為に「1嗅細胞・1種受容体」仮説に従って表現しているが、それぞれの嗅細胞が発現する受容体が1種のみなのか、それとも複数種あるのか、まだ実験的に確かめられていない。

(4)哺乳類において、それぞれの種類の匂い分子受容体は、嗅細胞が多数並んで分布する嗅上皮シートにある3つの空間的ゾーンのうち、どれか1つのゾーンにのみ限局して発現する。言い換えれば、約1千種類の受容体のうち約1/3の種類の受容体は、嗅上皮の背内側部にある第1ゾーンの嗅細胞にのみ発現し、別の1/3の種類の受容体は中央部にある第2ゾーンに、そして残りの1/3の種類の受容体は腹外側部にある第3ゾーンにのみ発現する。また、それぞれのゾーン内では、各種の受容体がランダムにモザイク状に配置されている（図1）。一方ナマズにおいては、受容体発現の嗅上皮ゾーン構造はみられず、それぞれの匂い分子受容体は嗅上皮全域に広くまばらに分布している。

脳（嗅球）は、匂い分子がどの受容体と結合したかをどのように知るのか？

「単1嗅細胞・単1受容体」仮説に従うと、それぞれの嗅細胞は1千種類の受容体のうちどれか1種類の受容体のみを絨毛上に発現し、そのポケット（受容サイト）にはいりこむ匂い分子群の到来を待ちうけている（図1）。したがって「鼻腔内にはいつてきた匂い

分子が、どの受容体と結合したか」という情報を脳（嗅球）が得るには、「どの種類の受容体を発現している嗅細胞が、その軸索（嗅神経線維）を介して嗅球へ信号を送ってきているのか」を知れば判定可能である。いいかえれば、上記の機能を可能にする為に、「嗅細胞による匂い分子受容体の選択と、その軸索の嗅球ニューロンとの連絡様式との間には密接な関連がある」と想像される。この嗅神経の嗅球への配線様式の概要が、最近になって推定されるようになってきた⁵⁾。図1に示すように、嗅細胞のそれぞれは1本の軸索を嗅球へと伸ばしている。この軸索は途中で分枝することなく、嗅球の表層部に多数（ウサギでは約2千個）並んでいる糸球（球形の神経叢）のうち、どれか1つの内部へと侵入し、そこで僧帽細胞等の嗅球ニューロンの樹状突起上に興奮性シナプスを形成している。ウサギの嗅上皮には約5千万個の嗅細胞が分布していることから、1つの糸球には約2万5千個の嗅細胞からの入力が集められることになる。

現在推測されている嗅神経の嗅球への配線様式の基本原理の1つは、「哺乳類の嗅上皮にある3つの匂い分子受容体発現ゾーンのそれぞれのゾーンに分布する嗅細胞は、その軸索を嗅球の対応するゾーン内の糸球へのみ選択的に投射すること」である。たとえば、匂い分子受容体のうち約1/3の種類は、嗅上皮の背内側部にあり前後方向に長くのびたゾーン（第1ゾーン、図1参照）にある嗅細胞でのみ発現されるが、この第1ゾーン内にある嗅細胞はその軸索を嗅球の背内側部にあるゾーン内の糸球へと選択的に投射している。この推測は次の実験結果を根拠にしている⁶⁾。すなわち、(1)「匂い分子受容体発現によって決定される背内側部の第1ゾーンの嗅細胞は、その軸索表面膜にR4B12膜蛋白を発現していないのに対して、第2ゾーンと第3ゾーンの嗅細胞はその軸索にR4B12膜蛋白を発現していること」および(2)「R4B12膜蛋白を発現していない軸索は嗅球の背内側部の糸球へと選択的に投射するのに対し、R4B12膜蛋白を発現している軸索は嗅球の腹外側部の糸球に投射していること」である。また、第2ゾーンおよび第3ゾーンの嗅細胞に関しても、トレーサーを用いた神経解剖学的な実験により、嗅球の別々のゾーンに分離して投射していることが示唆されている。

嗅神経の投射様式だろうと推定されている第2の基本原理は、「同種の匂い分子受容体を発現している多数の嗅細胞は、その軸索を集合させ1つもしくは数個の共通の糸球へと投射している」ことである。言い換

えれば、「糸球は同じ匂い分子受容体を発現した数万個の嗅細胞からの入力に収束装置として働いており、異なった種類の匂い受容体からの信号は異なった糸球に振り分けられている」という仮説である。以下に示すように、この仮説を支持する実験結果の1つは、嗅球ニューロンの匂い分子チューニングを調べる実験により得られた^{7)~9)}。

糸球の匂い分子チューニング特性

哺乳類の嗅球の主要ニューロンである僧帽細胞や房飾細胞は1本の主樹状突起を1つの糸球へ投射し、その糸球内でのみ嗅神経線維からの入力を受けとっている。従って、個々の僧帽細胞（や房飾細胞）の匂い分子に対するチューニングは、その糸球へ軸索を収束してくる嗅細胞群の匂い分子チューニングを強く反映しているものと考えられる。個々の糸球へどのような情報が集められるのかを知る目的で、我々のグループはウレタン麻酔下のウサギ嗅球の僧帽細胞や房飾細胞から、微小電極を用いて単1細胞応答（活動電位）を記

録し、各種の匂い分子刺激に対する応答を調べた。個々のニューロンの匂い分子チューニング特性を明らかにするには、分子構造が系統的に変化する一連の匂い分子パネルを選択することと、できるだけ多種の匂い分子で次々と嗅上皮を刺激し、その応答の有無を調べてゆくことが必要であった。これらの実験により、記録したほとんどのニューロンで、(1)「個々の僧帽細胞（又は房飾細胞）は、分子構造（特に分子のコンフォメーション）が類似した、ある範囲の匂い分子群（興奮性分子受容範囲、図2参照）によって選択的に興奮すること」が観察された。また、(2)「異なった僧帽細胞は多くの場合、それぞれ異なった匂い分子範囲にチューニングしていること」も明らかになった。

あたかも、「それぞれの僧帽細胞が、コンフォメーションが類似した一群の匂い分子を受容する一種類の匂い分子受容体を発現している」かのような、上記の実験結果は、「僧帽細胞が嗅神経からの入力を受けている糸球へ、同種の受容体からの信号が収束する」という、前述の仮説を強く支持する。

(空間的)受容野

体性感覚系

体表上の1領域

視覚系

視野の1領域

(匂い)分子受容範囲

嗅覚系

分子構造上の1範囲

図2. 嗅球の個々のニューロンが担当する感覚要素（体性感覚系や視覚系の中核ニューロンとの比較）。
嗅球の主要ニューロン（僧帽細胞や房飾細胞）のそれぞれを特徴づけるのに、そのニューロンの「(匂い)分子受容範囲：molecular receptive range」を決定してゆくことが便利である。ある嗅球ニューロンの分子受容範囲は、そのニューロンの活動を増加させる匂い分子の範囲（興奮性分子受容範囲）と、活動を抑制する匂い分子の範囲（抑制性分子受容範囲）とで構成されている。この分子受容範囲の概念は、体性感覚や視覚の中核神経系の個々のニューロンを特徴づける概念として提案された「(空間的)受容野：(spatial) receptive field」(図の左側)と対応している。×××は強い応答、××は中程度、×は弱い応答を示し、また△は抑制性の応答を示すにおい分子。

嗅球ニューロンの (匂い) 分子受容範囲

嗅球の個々のニューロンが、ある範囲のコンフォメーションをもった匂い分子群に対してのみ興奮性応答を示すことにより、我々は、この匂い分子の範囲をそのニューロンの「(興奮性匂い) 分子受容範囲: (excitatory) molecular receptive range」と名付けた^{8)~10)}。前項の結果より、異なった糸球を担当している僧帽細胞は、恐らく異なった分子受容範囲を示すと予想されるが、実際に記録してみると、嗅球の異なった部位にある細胞は異なった分子受容範囲を示した。従って、嗅球ニューロンのそれぞれを特徴づけるのには、個々のニューロンの分子受容範囲を決定してゆくことが便利である。この分子受容範囲の概念は、体性感覚や視覚の中樞神経系の個々のニューロンを特徴づける概念として提案された「(空間的) 受容野: (spatial) receptive field」と対応している。体性感覚系や視覚系などのように、空間的位置情報の処理が重要な感覚系においては、個々の中枢ニューロンは、空間中の位置や形などをパラメーターとして、その特定部分 (たとえば視野の一部) を担当しているのに対し、匂い分子の空間的な位置情報よりも、分子の識別が重要な嗅覚系では、個々の中枢ニューロンは、分子構造をパラメーターとして、特定の範囲の匂い分子群を担当している。

ところで、様々な (匂い) 分子範囲にチューニングしている異なった僧帽細胞は、嗅球内でどのように空間的に配置しているのだろうか? この問題に対する答えはまだ得られていないが、これまでの実験結果より、「嗅球の同じゾーンに属するニューロンは類似した分子受容範囲を示す例が多いこと」および「嗅球の異なったゾーンに属するニューロンは大きく異なった分子受容範囲を示すこと」が示唆されている。

まとめ

以上、嗅球への嗅神経入力を中心に最近の分子生物

学および生理学的解析の結果をまとめた。糸球を機能単位とし、匂い分子受容体の種類ごとに別々のチャネルに振り分けられた嗅神経線維からの入力、チャネルごとに異なった僧帽細胞に伝えられる。入力を受けた僧帽細胞は、嗅球内での局所回路網¹¹⁾を介して、隣接したチャネル間の相互作用を受けたのち、その情報を嗅皮質へと送り出す。嗅球内の局所回路の役割に関しては、他の文献を参照されたい^{10), 12)}。上記のように嗅覚系での基礎知識の理解が進むにつれ、「無数にものぼる匂い分子を認識・識別する神経システム」の入り口が少し説明できるようになってきた。これからの大きな課題の1つは、「嗅球や嗅皮質の神経回路が、上記の糸球のチャネルに振り分けられた情報をどう処理し、統合して対象物の嗅覚イメージをつくりだすのか」という問題である。

文 献

- 1) Buck, L., Axel, R. (1991) *Cell*, **65**, 175-187.
- 2) Ngai, J., Dowling, M. M., Buck, L., Axel, R., Chess, A. (1993) *Cell*, **72**, 657-666.
- 3) Ressler, K. J., Sullivan, S. L., Buck, L. B. (1993) *Cell*, **73**, 597-609.
- 4) Ngai, J., Chess, A., Dowling, M. M., Necles, N., Macagno, E. R., Axel, R. (1993) *Cell*, **72**, 667-680.
- 5) Mori, K. (1993) *Microscopic Res. & Tech.* **24**, 131-141.
- 6) Mori, K., Fujita, S. C., Imamura, K., Obata, K. (1985) *J. Comp. Neurol.* **242**, 214-229.
- 7) Mori, K., Imamura, K., Mataga, N. (1992) *J. Neurophysiol.*, **67**, 786-789.
- 8) Imamura, K., Mataga, N., Mori, K., (1992) *J. Neurophysiol.*, **68**, 1986-2002.
- 9) Katoh, K., Koshimoto, H., Tani, A., Mori, K. (1993) *J. Neurophysiol.*, **70**, 2161-2175.
- 10) Mori, K., Shepherd, G. M. (1994) *Seminars in Cell Biology*, **70**, 2161-2175.
- 11) Mori, K. (1984) *Prog. in Neurobiol.* **29**, 274-320.
- 12) 森 憲作 (1993) ブレインサイエンス最前線 '94, (佐藤昌康編) p. 41-51, 講談社サイエンティフィク, 東京.

もり けんさく

昭和47年阪大・理・物理卒。昭和49年同大学院基礎工修士課程了。同年群馬大・医・生理助手。以来、嗅覚系をモデルとし、中枢神経系の機能・構造・発達の研究に従事。昭和62年より大阪バイオサイエンス研・神経科学部門副部長。工博。趣味はテニスと海にでかけること。

連絡先 大阪府吹田市古江台6-2-4

大阪バイオサイエンス研・第3部門

TEL 06-872-4852 FAX 06-872-4818