

# 嗅細胞における匂い情報の受容機構、 情報修飾と匂い識別

倉橋 隆

大阪大学



## 1. はじめに

昨今の、嗅覚の生命科学研究の進展には目を見張るものがある。ほんの10年程前には、匂いを感じる機構というものほとんどわかっていなかったのである。それが、現在では、匂いを感じる際の嗅細胞内での情報伝達の分子が同定され、実時間で挙動がわかってきたのである。つまり、嗅細胞は、わずか200nm直径の微細構造体である繊毛において、匂い分子の識別、非線形増幅、ダイナミックレンジの補正などのきわめて精巧なシステムを形成し、匂いの受容を行っている。このようなシステム形成には、生物進化の過程において、淘汰され最適化されたロジックが用いられていると言えよう。本総説では、多様な分子を受容する生体センサーとしての嗅細胞の分子的機構と細胞内分子サーキットによる様式発現機構について概説する。

## 2. 嗅組織と嗅細胞

吸気とともに、鼻腔内に届いた匂い分子(多くは分子量300以下程度の炭素化合物)は、嗅覚組織と接触する(図1)。鼻腔内の天井部に位置する場所に、嗅上皮(olfactory epithelium)と呼ばれる感覚組織があり、そこで、私たちは匂いを感じている。嗅粘膜の中には、匂いをキャッチするために特殊に分化した嗅覚センサー(嗅細胞)が存在する。ヒトの場合、嗅粘膜には、およそ1千万個の嗅細胞が存在すると言われている。嗅細胞は、双極性の神経細胞で、核を持つ細胞体(約10ミクロン)から1本のデンドライト(入力突起:dendrite)と1本の神経軸索(出力突起:axon)をのばす。デンドライトの先端

は、嗅組織から突出して少し膨らみ、この部分は嗅小胞(olfactory knob)と呼ばれる。その先には運動性の繊毛(cilia)が10本程度派生し、この繊毛が情報変換の場として活躍する(図1)。繊毛などというと単なる「毛」が生えているだけのように錯覚されがちだが、繊毛は、細胞の一部分がそのまま細い構造になったものである。つまり、細胞膜も繊毛の膜も同様の構成(脂質二重膜)をし、細胞内の溶液は、細胞内のものと同様につながる。ただし、細胞膜上に浮かんでいる機能タンパク質は、繊毛の付け根付近の部分を境目に、細胞側と繊毛側で著しく異なる。繊毛にあるタンパク質は、匂いを捕まえて、その信号を

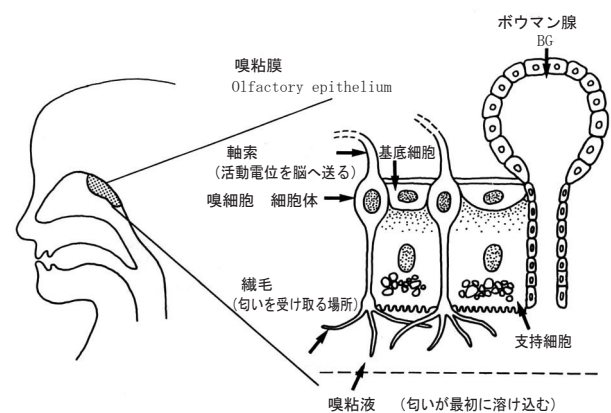


図1

嗅粘膜は鼻腔内の天井に位置し、そこに、匂い分子をキャッチする嗅細胞が存在する。実際には、嗅細胞の先端に生える繊毛の中で匂いの情報が電気信号に変化する。基底細胞は嗅細胞の前駆細胞、支持細胞は嗅細胞を構造的に支持する。ボウマン腺は嗅粘液を分泌する役割を持つ。

生体の信号に変換するために必要な部品として働くものが集まっている。つまり、実際のところ匂い分子をキャッチするための匂い分子受容タンパク質 (odorant receptor protein), その情報を伝達する酵素 (enzyme), そして、細胞興奮を起こす本体としてのタンパク質であるイオンチャネル (ion channel), 匂いが来たことを生体の信号 (電気信号) に変換するこれらすべての分子たちは、すべて繊毛に局在的に存在しているのである。

### 3. 匂い分子受容の分子機構

嗅細胞上で匂い分子を受容するタンパク質は受容 (リセプター) タンパク質である (図2)。この受容タンパク質が、多様性を持つことによって、多様な匂いに対する識別能を有するにいたっている。これについて、詳しくは後述する。ところで、匂い分子がリセプター蛋白質に結合しただけでは、嗅細胞は興奮しない。匂い分子の結合後、細胞が興奮をするためにいくつかの役者 (細胞膜上のタンパク質や、細胞内の可溶性タンパク質、細胞内の可溶性低分子などを含む) が働く。リセプターが受け取った情報は嗅覚特異性 G 蛋白質 ( $G_{olf}$ : ジェオルフ) へ伝えられる。G タンパク質は、体の中の様々な細胞で働いているタンパク質の一種類で、正式には、GTP 結合タンパク質と呼ばれる。その名の通り、細胞内の GTP と結合することで活性化される。普段 G タンパク質は

細胞膜内側に浮かんでおり、細胞膜内を自由に動きまわるが、通常の状態では GTP と結合しない。したがって常に不活性化状態にある。ところが、匂い分子が受容タンパク質に結合して活性化状態になると、その活性化した受容タンパク質に接触したとたんに GTP と結合する能力を持つ。G タンパク質が GTP と結合すると、G タンパク質は  $\alpha$  サブユニットを放出して、これが細胞膜上を走りまわる。この放出された  $\alpha$  サブユニットがアデニル酸シクラーゼを活性化する。

活性化したアデニル酸シクラーゼは、細胞の中に存在する ATP からリン酸二つをはずし、リン酸基が付いていた場所をそのまま 'ひも状' にたらしめておくのではなく、末端をアデノシンに結合させる。つまり、リン酸はアデノシンに対して輪を形成するように結合するので、この構造を環状構造と呼ぶ。この代謝産物には、環状構造を介してアデノシンと結合しているリン酸が一つ残っているので、アデノシン環状一リン酸=アデノシン・サイクリック・モノ・フォスフェート (Adenosine cyclic monophosphate = cyclic AMP または cAMP: サイクリックエイムピィ) になる。次に、cAMP は細胞の内側から、膜タンパク質のひとつであるサイクリックヌクレオチド感受性 (CNG) 陽イオンチャネルを開く。CNG チャネルは、Na や K などのアルカリ金属イオンに押しなべて透過性を持っており、これらの陽イオンの電荷移動によって、嗅細胞は興奮する。さらに、CNG チャネルは、Ca イオンに対しても高い透過性を持っているので、細胞内に Ca が流入する。この Ca イオンはチャージキャリアとしてだけでなく、細胞内で、様々な生理機能を発現する。そのひとつが、Cl チャネルの開口である。Cl チャネルは一般的に細胞に対して抑制性の働きを示すことで知られているが、嗅細胞では例外的に、興奮性に働く。つまり、嗅細胞では、匂い分子が到達し、受容タンパク質がそれをキャッチすると、細胞内の酵素一分子カスケードのスイッチが ON になり、最終的には CNG チャネルと Cl チャネルの 2 種類が細胞を興奮させるということになる。

少し脱線するが、アデニル酸シクラーゼや cAMP という物質は嗅細胞に特異的に発現するものではない。むしろ一般的に体中のいろいろな細胞で働いている。例えば、各種のペプチドホルモンを受容する細胞 (分泌細胞や生殖腺細胞) では、細胞が化学刺激を受け取って細胞機能を発現するために細胞内で用いられることで一般的に知られる物質 (機構) である。つまり、ある細胞がペプチドホルモンを受容タンパク質で受け取ると G タンパク質を介して、アデニル酸シクラーゼが活性化し、細胞内の ATP を cAMP に変換する。細胞内の cAMP はタンパク質のリン酸化を進めるリン酸化酵素 (ATP 依存性

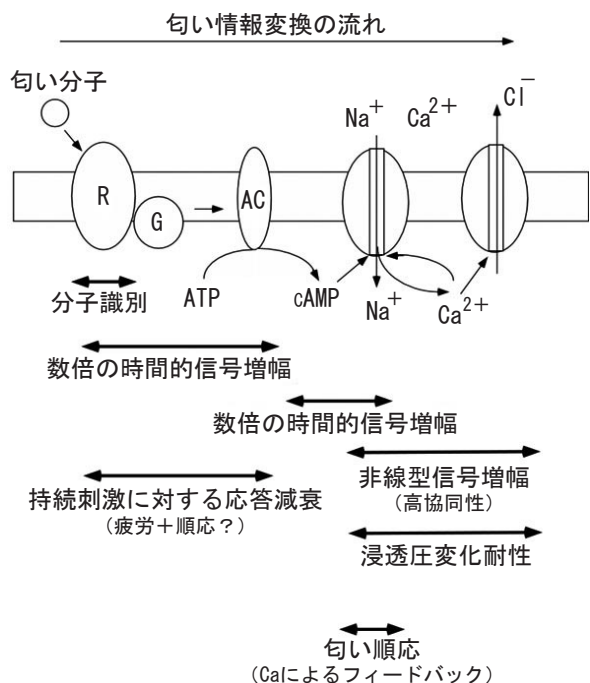


図2 嗅繊毛内の情報伝達と分子機能  
R: 受容蛋白質, G: G 蛋白, AC: アデニル酸シクラーゼ

のリン酸化酵素 PKA と略される)を活性化し、標的のタンパク質の機能を制御することで細胞に反応を起こす。むしろ、感覚細胞としての嗅細胞でおこる数秒の時間経過の匂い応答の仲介をしていることが驚きであった。嗅細胞では、cAMP はリン酸化という過程を用いることなく、細胞内から直接イオンチャネル(サイクリックヌクレオチド感受性チャネル)を開く。

#### 4. 匂い分子多様性と識別能

匂い情報変換の初期過程は、匂い分子が繊毛膜上の受容蛋白質(G 蛋白共役型 7 回膜貫通型リセプター蛋白)に結合することに始まる(図2)。この蛋白質は、どのような匂い分子とも結合するわけではなく、40 万種といわれる匂い分子の内的一部分を選択して結合する。また、多様性を持つことによって、個々の嗅細胞は異なる香りに応答するように構成されている。嗅細胞が核の中に持つ DNA(ゲノム DNA)の中には、同様の嗅覚受容タンパク質をコードする(蛋白質を作るために設計図を用意している)遺伝子は数百から 1000 種類程度違ったものが用意されている(表1 動物種と嗅覚遺伝子の数)。

表1 嗅覚受容蛋白質をコードする遺伝子の多様性

ヒト	350
ネズミ	1000
魚	100

さて、嗅細胞では 1000 種類の受容タンパク質の遺伝子が用意され、個々の嗅細胞はその 1000 の内の 1 種類を発現していると考えられている。各々の嗅細胞が異なる制御系を用いてたった一つのリセプター蛋白を選択しているのか、大変興味深い点であるが、現在のところこの質問に対する解答は得られていない。

嗅粘膜全体を考えると、およそ 1000 種類の異なった嗅細胞が匂い識別を行っていることになる。一連の電気生理学、分子生物学的知見からすると、どうやら一種のリセプター蛋白質は単一の匂い分子に対応するわけではない。この 1000 種類の受容蛋白の組合せが香り分別の基本的なメカニズムだと考え、単純に統計学的な組み合わせを考えると、'2 の 1000 乗' 通りのパターンを想定することができる。したがって、従来から言われてきた 10 万とも 40 万種ともいわれる匂い分子の多様性を充分カバーする情報量と言えよう。実際に、一つの嗅細胞に 2 種類の匂い物質を与えてみるとすべての組み合わせのパターンを観察することができる。すなわち (1) いずれにも応答し

ないもの、(2) 一つのみに応答するもの、(3) 両方に応答するものが観察され、嗅細胞の匂い応答性がヘテロジェニアスであることが観測される。この実験結果は、またもう一つの重要な意味を持っている。すなわち、もし一つの嗅細胞が一種類のリセプターしか発現していないという説が正しいなら、2 種の異なる匂い分子に応答した細胞が存在するという観察結果は、「1 種類のリセプター蛋白が複数の匂い分子と結合しうる」ことを示すことになる。すなわち、匂いリセプター蛋白はリガンドとの結合に関して比較的ルーズな結合特性を有していると言えよう。

#### 5. 非線形信号増幅

嗅細胞を膜電位固定して、匂い刺激に対する応答電流を記録する実験において、匂いの強度を強くすると、電流の振幅は大きくなる。この応答の濃度依存性は、匂い強度に対して線形に変化するのではなく、非常に強い非線形な過程を示す(図3)。実は、これを実現している分子エレメントは、先にも紹介した、CNG チャネルと C1 チャネルのコンビネーションである。それぞれのイオンチャネルは、少しずつの非線形な増幅過程を示している。CNG チャネルが 2 程度の協同性、Ca 活性化 C1 チャネルが 2 程度の協同性を持っている。CNG チャネルを通過して細胞内に入る Ca イオンの速度と繊毛膜内での Ca イオンの上昇特性などのファクターから両チャネルを通る電流の総和電流としての情報変換電流の特性が決定される。匂い強度—応答関係は、ヒルの式で近似することができ、協同性(非線形性)を示すファクターであるヒル係数はおよそ 5 という非常に高い値を示す。匂いを与えたときの濃度—応答曲線のヒル係数が 5、ケージド化合物の光分解によって生ずる繊毛内 cAMP—応答関係

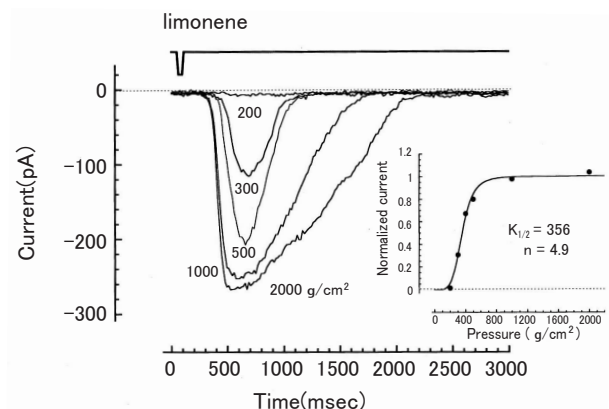


図3

単離した単一嗅細胞に匂い(リモネン)溶液を投与したときの細胞応答。単一の圧力添加ピペットで刺激しているが、ピペットに与える圧力を変化させることにより、匂い分子濃度をコントロールした。下向きの電流の振れが細胞の興奮を示す。挿入図: 濃度—応答関係。非常に強い非線形性を示す点に注意。

がやはり 5 の協同性を示す。また、ロウ博士とゴールド教授は C1 チャンネルをブロックしてしまうと、匂い強度—応答関係は 2 に近くなってしまふことを示した。これらの実験事実から、この非線形増幅を担う分子因子は CNG チャンネルと C1 チャンネルのコンビネーションによって達成されるという結論に至った。

## 6. 順応機構によるダイナミックレンジ調節

さて、一般的によく知られる嗅覚の特性として、「順応 (adaptation)」がある。嗅覚は、他の感覚系に比べても、特に時間的にその感覚を失うという点で順応し易いことで知られている。例えば、ある匂いの環境のもとに突然曝露されると、はじめは非常に強く匂いを感じるが、すぐに“慣れて”、さほど匂いを感じなくなってしまう。ここで、「順応の定義」について、正確に理解していただきたい。よく混同されているのは、持続刺激を与えたときに、だんだん応答が減衰することを順応であると考えの人がいるが、それは、ある部分不正確である。むしろ、順応の正確な定義としては、感覚細胞のダイナミックレンジを広くする機構であると理解されたい。ここで、細胞のダイナミックレンジとは、感覚細胞が刺激強度の変化を応答変化に反映できる刺激強度範囲として、定義される(図 4)。先に示したように、匂いの強度が増大すると、応答の振幅が大きくなる。横軸に刺激の強度、縦軸に応答の大きさをプロットすると両者の関係(濃度—応答関係 dose-response relation)は、S 字型になる。S 字型の裾の部分と丘の部分では刺激強度の差を応答振幅の変化にコードできないことに注目されたい。すなわち、この細胞のダイナミックレンジは、これらの裾と丘の部分を除いた傾斜を持つ範囲であるということになる。ちなみに、丘の部分は、この細胞が飽和 (saturation) 状態にあることを示している。

さて、そうすると嗅細胞はこのダイナミックレンジの濃度範囲だけを信号化しているかということ、それでは困ったことになる。そこで、備わっている機構が順応である。濃度—応答曲線を用いて順応現象を説明すると、順応とは、刺激強度にあわせて感覚細胞が濃度—応答曲線を横方向にシフトするように変化することを指す。これによって、様々な濃度範囲で感覚細胞は刺激強度を細胞応答へつなげることができる。

では、なぜ、はじめから広いダイナミックレンジを用意しておかないのか? この質問の答えは明確である。というのは、もし、初めから細胞が広いダイナミックレンジを用意していると、今度は、わずかな刺激強度変化を信号化できなくなってしまう。つまり、ダイナミックレンジを狭くするということは、わずかな信号変化も検出できる高精度な信号変換素子を作ることになる。そして、順応機構によ

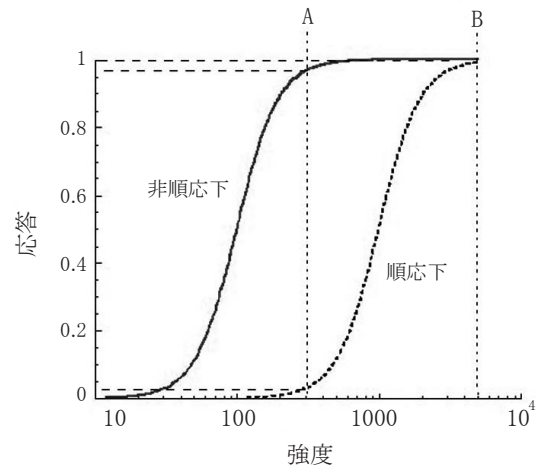


図 4 感覚順応の定義

強度—応答曲線を描いた場合、順応とは曲線の平行移動を伴う現象を言う。図中 A,B で示される異なる 2 点の強度を細胞が情報化する場合、非順応下では 2 点分別ができない。しかし、順応状態では両点の応答は大きな違いとして反映される。

て広いダイナミックレンジを実現するというわけである。

さて、このように、嗅覚には、非常に顕著な順応あるいは疲労といったような時間的な感覚の減衰が見られる。実は、非常に重要な部分は嗅細胞の段階で行われている。単離した嗅細胞にパッチクランプ法を行い、匂い刺激を持続的に与えると、刺激の初期には多くの情報変換チャンネルが開き、大きな電流応答が観察される。しかし、刺激が持続するにしたがって、イオンチャンネルの開閉確率が徐々に減少していき、電流の振幅が小さくなる。電流の大きさは、嗅細胞の興奮の大きさを表すから、この実験結果は、嗅細胞そのものが、持続刺激の最中に匂いを感じなくなっていくことを示している。すなわち、刺激期間中に情報変換システムが修飾され、チャンネルの開閉確率減少にいたることが予測される。また、持続刺激ではなくて、短いパルス状の刺激でも、2 連発で連続的に匂い刺激を与える実験を行うと、1 発目の刺激に対する応答によって、2 発目の刺激の応答が小さくなる。この応答の減少は、嗅細胞の感度が減少したことによるものであることが生理学的にも証明されている。匂い順応が見られるためには細胞外に Ca イオンが存在することが必要である。また、細胞外に Ca が存在していても細胞内に EGTA を加え、細胞内 Ca 濃度を低い値に保つと、順応は殆ど見られない。情報変換チャンネルが Ca イオンに対して高い透過性を持っていることを考え合わせると、匂いに対する順応とは刺激期間中に細胞(繊毛)内に流入し蓄積される Ca イオンによって情報変換システムが修飾を受けることで説明できる。

この細胞内Caフィードバックのターゲットが、cAMP感受性イオンチャネルそのものであり(図2)、このCaの効果はCa結合蛋白(カルモジュリンとする説が有力)を介するものであることがわかった。すなわち、匂いによって生ずる順応過程(この場合細胞内酵素系を介する)と細胞内cAMP制御によって生ずる応答の減衰過程が、定量的にぴたりと一致し、また、匂い順応のすべてがcAMP感受性チャネルとCaカルモジュリンとの相互作用のみで制御されるという仮定に基づいて作成した数理モデルによって、匂い順応の度合いや、回復過程がすべて近似する事も可能となったのである。

図2で示されるように、嗅細胞ではCaフィードバックは最終段に当たるイオンチャネルをターゲットとしている。一般に、生体、機械を問わずネガティブフィードバックはシステムの上流部位に位置させるのが妥当であるとされる。というのは、初段にフィードバックをかけるとそれ以降のシーケンスでのエネルギーロスを最小限に押さえることができるからである。実際、嗅細胞で考えると、順応状態になり、細胞感度が低下している場合にもリセプター、G蛋白、アデニル酸シクラーゼが働いてGTPやATPを消費し続けているということになって、これではエネルギー的にはずいぶん無駄をしているという風にも考えられる。ATPは、嗅覚の情報変換に使用されるのみではなくて、細胞そのもののエネルギー源として利用される非常に重要な分子である。ただし、初段に当たる匂い受容蛋白質は1000種類もの多様性を示すことを思い出していただきたい。この部位にフィードバックを与えるとすると、その攻撃サイトを常に恒常的に保持しなくてはならず、むしろ多様性を求めてきた嗅覚システムにとって不利になるのではないだろうか。つまり、生物学的戦略としてチャネルレベルへのフィードバックの選択を発展させたのかもしれない。また、先に述べたように、嗅覚ではcAMP感受性チャネルと、Ca感受性C1チャネルの両者によって非線型な増幅過程を達成している。Caのフィードバックをこの部分にかけるといのは、ある意味、増幅を司っている分子の部分にターゲットを絞る戦略であるのかもしれない。

## 7. 嗅細胞の各特性を担う分子

上述のように、嗅細胞の情報変換にかかわる分子群が明確になってきた。こうなると、皆さんの中にはいくつもの単純な疑問が湧くことであろう。例えば、嗅覚の情報処理の分子機構では、なぜ、もっと単純な機構を使わないのか?単純に匂い受容体とチャネルが複合体を形成しているだけではだめなのか?また、さらには、いくつもある関連分子は、嗅覚という我々の感覚に関連して、

どのような役割を持っているのだろうか。例えば、嗅覚には、信号の増幅という機能が備わっている。どの分子が、その役割を担っているのだろうか?これらの疑問に答えるには、嗅覚情報変換に関わる分子の役割的分担を明らかにする必要がある。つまり、嗅細胞が匂いに対して応答している間に、それぞれの因子がどのように働いているかを知ることが重要となる。しかしながら、直径0.2ミクロンの非常に微細な構造体内で数秒の時間経過で展開する情報変換因子の時間経過を実時間(リアルタイム)で測定することは、これまでの常識では不可能と言ってよいものであった。これを理解すべく、最近、我々の研究室では、光活性化分子(ケージド化合物)を利用して、これをより現実に近いものに近づける、きっかけを見いだした。この研究によって、嗅覚の特性を分子の役割で説明すべく、いくつかの分子が担っている分子機能というものが分かってきた(図2)。

## 8. おわりに

このように、嗅細胞での匂い受容の機構がわかったことによって、従来つかみ所のなかった感覚の代表としての「香り」の本体がわかってきたように思われる。確かに実体がわかってみると、視覚や聴覚とは違って、古典的な心理学が苦勞してきた経緯というものをいまさらながらに認識させられるものである。リセプターの数として、色覚では3原色であったものが、嗅覚リセプターの多様性が数百にも上ることをいかにして心理学的に推測しえたであろうか?最近になって最新科学がもたらした嗅覚のミステリーの解明。この状況は、歴史的にも大きな転機をもたらした。その状況とあいまって、昨今の香りブームが起こっているのかもしれない。情報分野では、このように実体がつかめた香り感覚に対して応用デバイス開発を考える場合に、様々なアプローチとして戦略を組むことが可能であろう。近い将来に、画期的な応用開発がもたらされることを期待したい。

### 【略歴】

倉橋 隆 (KURAHASHI Takashi)

大阪大学大学院 生命機能研究科 教授

1990年筑波大学大学院生物科学研究科博士課程修了。1990年岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助手、1992年 Research Fellow, Johns Hopkins University School of Medicine, 1992年 Research Fellow, University of Pennsylvania, Monell Chemical Senses Center, 1996年大阪大学大学院理学研究科生物学専攻、助教授、1999年大阪大学大学院基礎工学研究科生物工学、教授、2002年 - 現在、大阪大学大学院生命機能研究科生体ダイナミクス講座、教授。