

特集 においと化学工学—豊かな暮らしへの貢献—

長時間香りが持続する柔軟剤，気になる臭いを抑えてくれるボディソープ…。最近話題のこれらの商品に共通な言葉は「におい」。ただし，前者は「匂い」と書き，後者は「臭い」と書くことが多い。「匂い」は人々の暮らしを豊かにし，一方「臭い」のおかげで他人に迷惑をかけたり，かけられたり…。

「におい」に関連する商品の機能発現のベースとなるのは化学の力であり，その機能を具現化するのは化学工学である。本特集ではまず，人はいかにして「におい」を感じるのか，どのようなメカニズムで「匂い」と「臭い」を区別するのかについて解説する。さらに「におい」に関する最新の技術にスポットを当て，センシングや分析，「匂い」関連商品の開発から工業化，最後は「臭い」の抑制と，幅広く化学工学的観点から解説することで，化学工学がいかに我々の生活に密接に係わり，豊かな暮らしに貢献しているかを再確認したい。

また，現在化学工学を勉強している学生の皆さんには，将来の進路を考える際の参考になれば幸いである。
(編集担当：西澤 淳)†

嗅覚のメカニズム ～ヒトはどのように匂いを感知するのか～

大木 望・東原 和成

1. はじめに

我々の日常生活は，おいしそうな食べ物の匂いや，かぐわしい花の匂い，加齢臭や汗臭といった体の匂いなど多くの匂いに囲まれている。街で，以前付き合っていた人がつけていた香水と同じ香りに出会って，その時の記憶が鮮明に思い出される。このように，ある匂いが特定の記憶を想起させ，音よりも景色よりも激しく心を揺り動かす経験を，一度はしたことがないだろうか。あるいは逆に，他人は毛嫌いするような匂いでも，それが自分の中のよい記憶と結びついていると，そのヒトにとっては快適な匂いとなる場合もあるだろう。匂いの受容メカニズムは，例えば嗅覚関連遺伝子などの先天的な要因で決定されるため，同じ匂いをかいだとしても，脳内で感じる匂いの質はヒトに

よって異なる。また，好きな匂いや嫌いな匂い，各々の持つ匂いの経験や記憶は，そのヒトの属する文化や育った環境による嗜好性の違い，体調，学習などの後天的な因子によって決定される。

本稿では，はじめに，匂いを受容し知覚するまでのメカニズムを概説し，次に，匂いの知覚の個人差が，先天的・後天的な様々な因子によって生じることを，例を挙げて説明する。なお，ヒト以外の多くの動物は，自らの体臭を介して，配偶者選択や縄張り行動などの個体間コミュニケーションをおこなっていることは知られていた。近年，ヒトにおいても，匂いを介したコミュニケーションの存在を示唆する報告が複数なされてきている。そこで，ヒト嗅覚研究についての最新の知見も紹介したい。



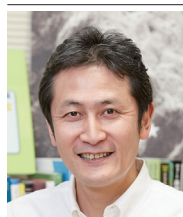
Mechanisms for Olfaction ~How Do We Smell?~
Nozomi OHGI

2015年 北海道大学水産学部資源機能化学科卒業
現在 東京大学大学院農学生命科学研究科
応用生命化学専攻生物化学研究室
修士2年

連絡先：〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1 農学部2号館15-3号室

E-mail 8737134151@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

2016年8月3日受理



Kazushige TOUHARA

1993年 ニューヨーク州立大学化学科博士課程修了

現在 東京大学大学院農学生命科学研究科
応用生命化学専攻生物化学研究室
教授

連絡先：〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1 農学部2号館203号室

E-mail ktouhara@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

† Nishizawa, J.

27, 28年度化工誌編集委員(11号特集主査)
三菱化学(株)技術部 生産技術・温暖化対策
推進グループ

2. 匂いの受容メカニズム

動物は、生きていく上で、多くの情報を嗅覚に頼っている。匂い物質は、対象物に含まれる揮発性化合物のなかで、鼻の中の嗅覚器に作用するものの集合体である。動物は、これら匂い物質を情報として感知するために多数の嗅覚受容体を備えている。哺乳類の嗅覚受容体は、7回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体ファミリーに属する¹⁾。現在までに、ゲノムプロジェクトが進み、様々な動物から嗅覚受容体遺伝子がクローニングされている。たとえば、ヒトでは396個、マウスでは1130個の嗅覚受容体遺伝子が報告されている²⁾。嗅覚受容体と匂い物質の対応関係や、匂い信号の伝達メカニズムは、嗅覚受容体の機能解析によって明らかにされている。ある嗅覚受容体が認識する匂い物質を探索する手法としては、HEK293細胞に嗅覚受容体遺伝子プラスミドを導入し一過的に受容体を発現させ、受容体とリガンド(特定の受容体に特異的に結合する物質)の結合が引き起こす細胞内シグナルを測定する方法がある。たとえば、cAMPアッセイ法、ルシフェラーゼアッセイ法、Ca²⁺イメージング法が知られている(表1)。さらに、アフリカツメガエルの卵母細胞を発現系とした電気生理学的手法もある。これらの機能解析により、一般的な嗅覚受容体は、構造の類似した複数の匂い物質を認識し、匂い物質と多対多の対応関係を持っていることがわかった¹⁾(図1)。そのため、ヒトやマウスが区別できる匂いは、備えている嗅覚受容体遺伝子の数よりもずっと多い。一方で、限られた種類の匂い物質を選択的に認識する嗅覚受容体が存在することもわかっている。たとえば、アンドロステノンやアンドロスタジエノンによって特異的に活性化される、ヒト嗅覚受容体OR7D4がその一例である³⁾。また麝香(ムスク)の香りを認識するOR5AN1も特異性の高い嗅覚受容体として知られ

る^{4,5)}。

空气中を漂う匂い物質は、鼻腔に取り込まれ、鼻腔の奥にある嗅上皮とよばれる粘膜に付着する。嗅上皮には約1000万の嗅神経細胞が存在し、ひとつひとつの細胞は嗅上皮表面に繊毛を伸ばしている(図2)。個々の嗅神経細胞は、約400種類ある嗅覚受容体のうちただ一種類のみを発現している(1細胞-1受容体ルール)。嗅上皮上で、嗅神経細胞に発現している嗅覚受容体と匂い物質が結合すると、細胞内セカンドメッセンジャー経路が活性化され、その結果として細胞膜上のイオンチャネルが開き、電位差が生じる。このようにして匂い物質という「化学信号」は、活動電位という「電気信号」に変換される。嗅神経細胞の軸索は、繊維束(嗅糸)を形成し、鼻腔から、篩板に存在する小孔を通して頭蓋内に入り、嗅球に投射する(図2)。嗅神経細胞の軸索末端は、嗅球の外層に存在する糸球体において、二次神経とシナプスを形成している。その後、匂い情報は二次神経を介して、嗅皮質などの高次中枢へと伝達され、匂いが認知される。

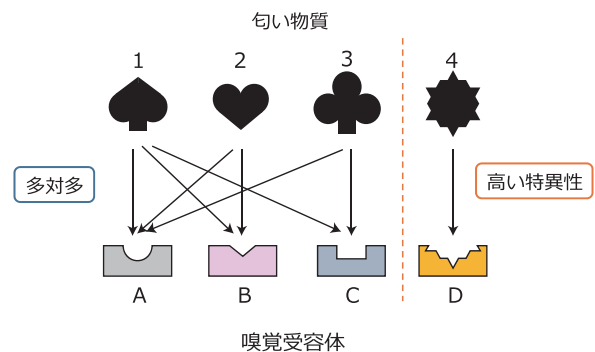


図1 嗅覚受容体と匂い物質の対応関係
一般的に個々の匂い物質は複数の嗅覚受容体によって認識され、嗅覚受容体と多対多の対応関係を持っている(匂い物質1~3, 嗅覚受容体A~C)。一方で、ごく少数の特異的な嗅覚受容体のみで認識される匂い物質が存在する(匂い物質4, 嗅覚受容体D)

表1 嗅覚受容体の各種解析法の長所と短所
(東原和成編, 化学受容の科学, (株)化学同人, p97(2012)の表9.1より引用)

発現系	HEK293細胞			アフリカツメガエル卵母細胞
解析法	cAMPアッセイ法	ルシフェラーゼアッセイ法	Ca ²⁺ イメージング法	二電極膜電位固定法
長所	・生理的条件に近いシグナル伝達を検出する	・生理的条件に近いシグナル伝達を検出する ・遺伝子発現というシグナルの下流を検出するため、増幅がかかり感度が高い	・単一細胞レベルかつリアルタイムでの解析が行えるため、薬理的解析に適している ・発現がよい細胞を選択して解析できるため感度が高い ・同時に多数の細胞を解析可能で情報量が多い	・単一細胞レベルかつリアルタイムでの解析が行えるため、薬理的解析に適している ・培養細胞で発現しにくい受容体を発現させられる場合がある
短所	・多数の細胞のcAMP量の総和を測定するため、受容体を発現できている細胞が少ない場合、応答が埋もれてしまう ・測定キットが高価	・測定キットが高価	・生理的には共役しないGタンパク質G _{α15} を介するため、リガンド選択性が異なる場合がある	・応答測定に時間を要する

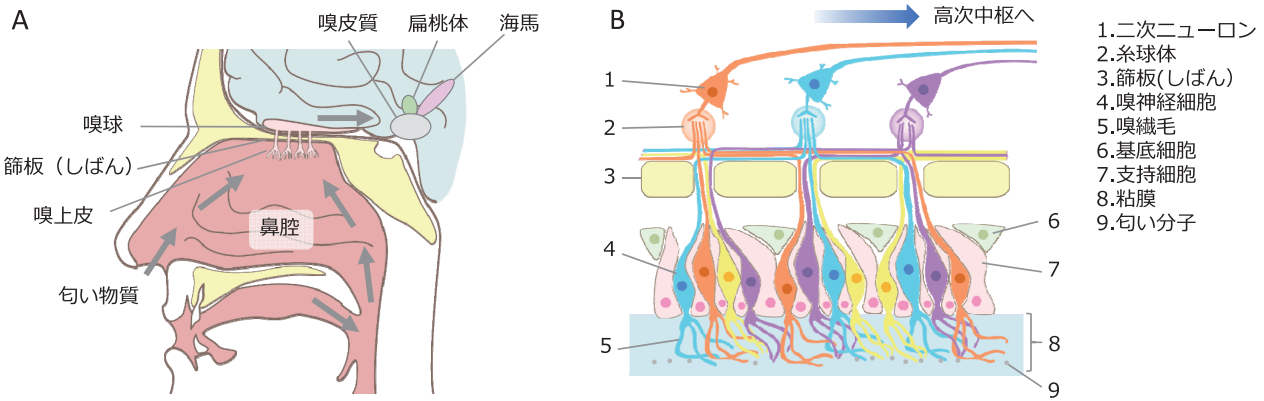


図2 ヒトの嗅覚神経系の模式図

A：匂い物質は嗅上皮表面に存在する嗅神経細胞で感知され、すぐ上の脳の一部である嗅球に伝わる。その後、匂い情報は二次神経を介して、嗅皮質などの高次中枢へと伝達され、匂いが認知される
 B：嗅上皮から嗅球への嗅覚神経回路図

3. 匂いの感じ方の個人差

匂いの感じ方は、導入で述べたように、遺伝子や性差による先天的な因子や、多くの後天的な因子によって決まる。先天的な因子の例として、遺伝子の「多型」が挙げられる。一つの生物種内のゲノムの差異を「多型」とよび、ゲノム上の1箇所塩基配列が人によって異なる時、それを一塩基多型（SNP：single nucleotide polymorphism）という。嗅覚受容体遺伝子の塩基配列が違えば、翻訳されるアミノ酸配列が異なる時がある。アミノ酸配列が変われば、嗅覚受容体と匂い物質の結合性が変化する可能性があり、その場合、匂い知覚に個人差が生まれると考えられる。ヒトによってある特定の匂いを感じにくい「嗅盲」という現象がある。前項で紹介した、アンドロステノンやアンドロスタジエノン³⁾、感じる人にとってはスマイルの花の匂いと知覚されるβ-イオンなどは、嗅盲がある匂い分子である⁶⁾。これらの匂い分子を嗅いだとき、匂いを感じない、もしくは良い匂いがするなどの知覚の差異が生まれる要因の一つとして、これらの匂い分子を選択的に認識する嗅覚受容体の遺伝子多型が挙げられる(図3)。

また、性差によっても匂いの感じ方に違いがあることが報告されている。1980年に報告された実験で、歯医者待合室でアンドロステノンを染み込ませた椅子とそうでない椅子に対する反応を調べたところ、女性はアンドロステノンの匂いのする椅子を好み、一方で男性はその椅子を避ける傾向が見られた⁷⁾。さらに、女性の匂い感受性は月経周期中の体内ホルモン変動に影響され、排卵期になると嗅覚が敏感になり、月経期にはやや鈍感になることが報告されており⁸⁾、個人内のホルモン変動によっても匂いの感じ方が異なる可能性がある。

後天的な因子に影響を受ける例としては、生まれたばか

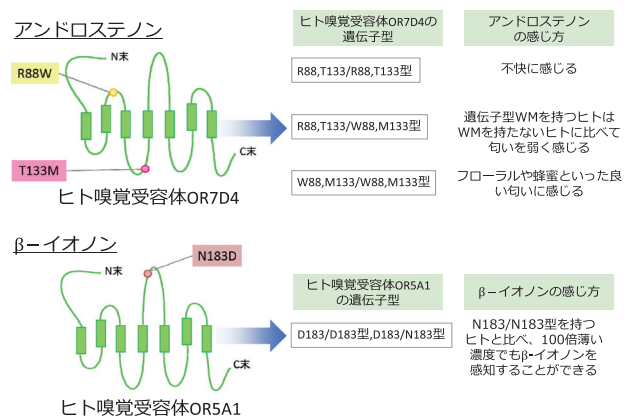


図3 アンドロステノンとβ-イオンの嗅覚受容体の遺伝子多型とそれぞれの匂いの感じ方

りの子供は、大便の匂いを不快に感じることはないが、周りの大人たちが「臭い」と顔をしかめるのを見て、「大便の匂いは臭いもの」と学習し記憶していくことが知られている⁹⁾。また、先に述べたように、以前付き合っていた人がつけていた香水と同じ香りに出会った際に、その時の記憶が鮮明に思い出されるといったことがある。このように、ある匂いが特定の記憶を想起させることを、ブルースト効果と呼ぶ。匂いと記憶のこうした関係が存在する理由は、解剖学的な視点から支持される。嗅覚系の二次神経の軸索は、外側嗅内野に投射し、嗅内野と記憶をつかさどる海馬は直接つながっているため、一次ニューロンと海馬はわずか3個の神経細胞でつながっている¹⁰⁾。さらに二次神経の軸索は本能や感情をつかさどる扁桃体などの領域にも伸長している^{11, 12)}。以上のような神経回路を有するため、匂いが手がかりとなって、感情記憶が瞬時に想起されるのではないかと考えられている。これらの先天的・後天的な要因によって、匂いの知覚に個人差が生じるため、他人と同じ匂いを共有していたとしても、その匂いに対する感じ方は各々異なる。

4. ヒトの体臭とヒト間の化学コミュニケーション

ここでは、ヒト嗅覚研究の中でも体臭に焦点を絞り、最新の知見を紹介したい。体臭は、疾病や精神状態、ホルモンバランスなどによって変化することが知られている。疾病に伴う体臭の変化は古くから知られており、例えば汗や尿からトリメチルアミンを発するトリメチルアミン尿症がある。トリメチルアミンは魚のような生臭いあるいは、生ゴミのような不快な匂いを呈する。この疾病の原因は大きく二つあり、トリメチルアミンを分解する酵素であるフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) が遺伝子情報として先天的に欠かまたは低活性である場合と、肝機能障害や肝機能低下による後天的な原因があるとされる^{13,14)}。他にも糖尿病患者の呼気からは甘いアセトン臭がするなど、様々な疾病と匂いの関係が報告されている¹⁵⁾。また、緊張状態と安静状態の男性の腋の匂いを、女性がかぐと、緊張状態の男性の腋を嗅いだときのほうが、女性の緊張が高まることが報告され、精神状態の変化でも体臭が変化することが示唆されている¹⁶⁾。

最近、女性の月経周期において、排卵日の腋の匂いが、黄体期の腋の匂いと比べて、男性にとってより魅力的でセクシュアルに感じられ、一方で黄体期の腋の匂いが、排卵日の腋の匂いと比べて、不快と感じられるという結果が複数報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。さらに、排卵日の腋の匂いをかいだ男性で、唾液中のテストステロン値が上昇するといった、性ホルモンの変動も報告されている¹⁹⁾。これらの報告は、ホルモン変動にもなって女性の腋の匂いが変化することを示唆している。一方、日常の子育てにおいても、未就学児の父母、ことに0歳児の母親が、子の頭やお尻の匂いを愛おしいという気持ちを抱いたり、清潔か確認していることがわかり、母子間コミュニケーションに匂いを積極的に利用している可能性が示された²⁰⁾。このように男女や母子間の絆の形成など、さまざまな場面で、匂いを介したヒト間の化学コミュニケーションが報告されてきており、ヒト社会でも匂いは生命活動に重要な情報伝達手段である可能性が考えられる。

5. おわりに

前項で紹介したように、ヒトの体臭は個々人の疾病、精神状態、ホルモン変動などの要因により変化することがわかりつつあり、さらには体臭自体が他者に生理的、情動的な影響を及ぼしていることが示されている。しかし、どの

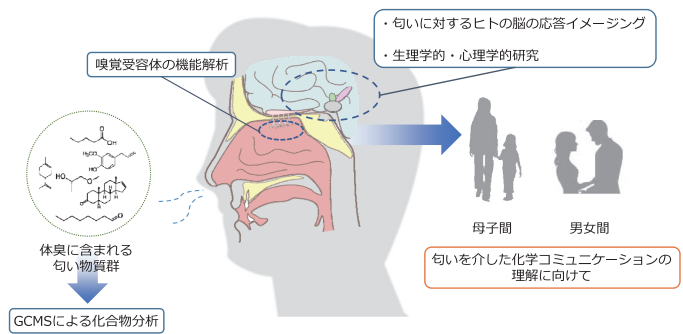


図4 ヒト嗅覚研究の全体像

ような匂い物質群が、特定の生理状態における体臭を特徴づけているのかはわかっていない。匂い物質の同定において、量的に多く含まれている成分が必ずしも全体の匂い貢献度に大きく寄与しているとは限らないので、化学検出器では検出できない未知の微量成分をどう分析するかが課題の一つである。今後は、ヒトの嗅覚を使って匂い成分を評価する官能評価的手法と、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GCMS) などの分析機器装置を用いた分析化学的手法と組み合わせることで、特定の生理状態における体臭を特徴づける匂い物質群の同定が進むだろう (図4)。

本稿で紹介したように、匂い物質の受容メカニズムは、嗅覚受容体の機能解析法を用いて明らかにされつつある。匂いに対する脳応答イメージングとして、非侵襲的に脳活動を測定できる fMRI, PET, NIRS などを用いた研究が精力的におこなわれており、脳内情報処理メカニズムの解明も進みつつある。こうして、特定の生理状態に特徴的な匂い物質群や、匂いの認知・識別を司る神経回路が明らかになり、ヒト社会における匂いを介した化学コミュニケーションの末梢から高次までの統合的な理解が進むと考えられる。

参考文献

- 1) 東原和成編：化学受容の科学，(株)化学同人(2012)
- 2) Niimura, Y. et al. : *Genome Research*, **24**, 1485-1496(2014)
- 3) Keller, A. et al. : *Nature*, **449**, 468(2007)
- 4) Shirasu, M. et al. : *Neuron*, **81**(1),165-178(2014)
- 5) Sato-Akuhara, N. et al. : *J. Neurosci.*, **36**(16),4482-4491(2016)
- 6) Jaeger, S. R. et al. : *Curr. Biol.*, **23**,1601-1605(2013)
- 7) Kirk-Smith, M. D. and D. A. Booth : *Olfaction Taste*, **7**, 1-3(1980)
- 8) Sokolov, V. E. et al. : *Chemical signals in vertebrates*, pp.267-270, USA, Plenum Press(1992)
- 9) 綾部早穂：感情心理学研究，**10**(1), 25-33(2003)
- 10) Igarashi, K. et al. : *J. Neurosci.*, **32**(23), 7970-7985(2012)
- 11) Yoshihara, Y. et al. : *Neuron*, **22**(1), 33-41(1999)
- 12) Horowitz, L. F. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **96**(6), 3194-3199(1999)
- 13) Cashman, J. R. and J. Zhang : *Drug Metab.*, **30**(10), 1043-1052(2002)
- 14) Zhang, J. et al. : *Pharmacogenetics*, **13**(8), 495-500(2003)
- 15) Shirasu, M. and K. Touhara : *J. Biochem.*, **150**(3), 257-266(2011)
- 16) Albrecht, J. et al. : *Chem. Senses.*, **36**(1), 19-27(2011)
- 17) Havlicek, J. et al. : *Ethology*, **112**(1), 81-90(2005)
- 18) Singh, D. et al. : *The Royal Society*, **268**(1469), 797-801(2001)
- 19) Cerda-Molina, A. L. et al. : *Frontiers in ENDOCRINOLOGY*, volume 4, Article 159(2013)
- 20) Okamoto, M. et al. : *PLoS One*, **11**(5), (2016)