

## 第2節 匂いの脳内神経機構：匂いと情動の関係について

高知大学 山口 正洋

### はじめに

嗅覚は生存に関わる行動を左右する感覚である。動物は匂いをたよりに餌を探し、捕食者から身を守る。匂いはまた種の繁栄にも深く関わっている。動物は匂いを頼りに交尾相手を見つけ、協力関係や上下関係を築き社会行動を営んでいる。

匂いに基づく行動の特徴は「心」の要素が大きいことである。嗅覚行動の多くは単なる反射でも、考えを巡らせて行動に移すのでもなく、「好き、嫌い」「近づきたい、逃げたい」といった情動や意欲、つまり「心」を動かすことによって達成されている。

「情動」(emotion)とは何かを科学的に定義することは難しいが、進化論で知られるチャールズ・ダーウィンは著書『The Expression of the Emotions in Man and Animals』(1872)で、情動を「非常事態の生物が適切に対処して生存の可能性を高めるための機構」と定義した。現在でもこの定義はしばしば引用されている。嗅覚はこのように進化してきた情動機構を誘導して、個の生存や種の繁栄に関わる根源的な行動を支えている。

匂い分子受容体の発見以降、嗅覚の神経機構は「匂いがどのように知覚され、認識されるか」を明らかにするべく研究が進められてきた。更に近年、匂い情報を情動、意欲に結びつける神経機構に注目が集まっている。本稿では、まず匂い情報が脳内でどのように伝達されるかを紹介し、その後、匂い情報を情動、意欲に結びつける神経機構を紹介する。

### 1. 匂いを検知する神経機構

嗅覚系には、様々な対象物からの匂い分子を検知する主嗅覚系と、同種の動物個体からのフェロモン分子を検知する副嗅覚系がある。ここでは主嗅覚系を主な題材として匂い検知の神経機構を説明する。匂い情報は「嗅上皮」→「嗅球」→「嗅皮質」と伝わっていく(図1)。以下、この流れを順を追って紹介する。

## 第1節 異臭の分析技術と解決事例

大和サービス(株) 加藤 寛之

### はじめに

通常、化学分析を行う時は、分析の目的と分析する物質が決まっている。

分析物質が決まっている異臭分析の例としては、水道水中のカビ臭物質のジェオスミンや2-メチルイソボルネオール(2-MIB)を測定し、基準値以下かどうかを分析するなどである。基準値を超えていれば、脱臭処理などの処置を行うこととなる。水道水中のカビ臭物質には、法で定められた基準があり、また測定の方法も公の方法が存在する。そして、基準値を超えた場合は、対処方法も各水道局などで決められている。

一般的な異臭分析も通常分析のように、その目的は、異臭原因物質を検出することであるが、その異臭原因物質が、目に見えないことと表現が難しいことなどから、分析の依頼者が直接物質を指定することは稀である。

また、異臭物質には毒性が全くないものが多い。強い異臭が感じられても、検出される量もppb以下であることが多く、法で規制されていないため定まった分析方法が存在しない場合が多い。

このように、分析の対象となる物質が、通常依頼時に決まっていないことと、定まった分析方法が存在しないこと、また、ヒトがどの物質を異臭と判断しているのかを分析者が見極めなければならないことなどが、異臭の分析を難しくしている。

異臭に関するヒトの表現や思いには、常に思い込みや勘違いが潜んでいるので、真に感じている異臭を正しく分析するためには、分析者が、異臭に関する知識や異臭分析技術の経験を持っている必要がある。

このように、異臭分析は難しく、正しい結果を出すのも困難であるが、さらに困難なのが、異臭分析の最終的な目的である、異臭問題の解決である。

異臭分析で同定された結果から、原因を推定して、最終的に異臭問題を解決するのであるが、この問題解決には、異臭物質分析や異臭の問題解決の多くの経験が必要となる。

以下、長年異臭分析を行ってきた経験から、異臭分析のために必要と思われる前処理やサンプリング方法、および得られた分析結果から問題解決に至る事例を解説する。

## 第1節 エレクトロニックノーズシステム構築のための キーテクノロジーと応用・将来展望

金沢工業大学 南戸 秀仁

### はじめに

我々人間は、「目で見る視覚」「耳で聞く聴覚」「手で触る触覚」「舌で味わう味覚」および「鼻で嗅ぐ嗅覚」という五感を持っている。そしてこれらの五感を駆使して自分の置かれた環境を認識しながら生活を行っている。そのような意味で、人間と同じように環境の状況を把握しようとした場合、人間の五感に相当するセンサシステムの構築が重要となる。

人間の五感に相当するセンサのうちで、視覚、聴覚および触覚センサは、それぞれ光、音、圧力や温度などの「物理量」を計測するセンサである。これらの物理量は、客観的に評価できる量であり、たとえば光であれば、その強度と波長が決まれば一義的に評価でき、音に関してもその強度と周波数を用いて客観的に表現ができる。また、触覚に関係する量である「圧力」や「温度」についても、それぞれ「パスカル」や「℃」などの単位があり、この量も「客観的」な評価が可能である。そのためこれら物理量を受容して発現する「視覚」「聴覚」「触覚」に相当するセンサの開発は、ある程度容易で、現在では、人間の感覚の性能を凌駕するセンサも実用化されている。

一方、味覚や嗅覚は、「化学量」を受容して発現する感覚であり、いずれの量も人間は、「主観的」にしか捉えることができない。それゆえ、これらの感覚に相当するセンサが開発できれば、人間と異なり、「客観的」な形で「味」や「におい」を計測できることになる。「味覚」に相当する「味」に関しては、5つの基本味(酸味、苦味、甘味、塩味およびうま味)が存在することが学術的に明らかにされていることから、これらの5つの基本味にある程度選択性のある電気化学的なセンサがすでに開発され、人間の「舌」すなわち「味覚」の性能を凌駕する性能を持つセンサが確立されるとともに、「味」の客観的評価が可能となっている<sup>1)</sup>。

一方、「嗅覚」に相当する「におい」センサについては、「におい」を客観的に評価できるものはいまだ開発されていない。その理由は、「におい」には、今のところ基本臭という「ものさし」の存在が明らかにされていないこと、さらには我々の身の回りの存在する約40万種類の「におい分子」をどのように分類して、どのような尺度で計測するかの指針が確立されていないことによるといわれている。

本節では、人間の嗅覚に相当する「におい」をいかにセンシングするか、そのセンサを開発

### 第3節 高感度 SPR免疫センサとマルチアレイ人工嗅覚システムの開発

九州大学 都甲 潔

#### はじめに

匂い(臭い, 香り)物質は低分子であるため空气中を浮遊し, それをヒトが鼻で嗅ぐことで匂いを認識する。嗅覚の検知閾値はppb(10億分の1)やppt(1兆分の1)であり, 1 ppm(100万分の1)以上の濃度の化学物質を受容する味覚に比べ, 嗅覚は極々低濃度で化学物質を感じる感覚であることがわかる。また, 味物質の多くは親水性であるのに対し, 匂い分子の多くは電荷や極性をもたず, 疎水性である。

ヒトは約400種類のレセプター(受容体)を有している(イヌで約800種類)。視覚の三原色や味覚の五基本味と異なり, 嗅覚では, 基本臭, つまり基本要素である原臭は存在しない。匂い物質を鼻で受容する時点で匂いの質はわかっておらず, 脳の入り口にある嗅球へとシグナルが送られ, さらに高次脳へ進むことで記憶にある匂いと照合することで, その匂いが識別・同定される。加えて, 濃度が増すと匂いの質も変わる。これは受け取るレセプター種が複数であるため, 関係したレセプターのセットが変わるからである。言葉を換えれば, レセプター出力から構成される「応答パターン」が変わる。そして, ヒトはこの応答パターンを脳への入力として匂いを判定する。これら一般的な化学受容に関する話は成書<sup>1-3)</sup>を参考にされたい。

#### 1. 味覚や生体内反応との比較

ここで嗅覚の特徴を, 味覚や生体内の抗原抗体反応と比較してみる。抗原抗体反応や酵素反応では, レセプター:化学物質=1:1対応である。つまり, 1種類のレセプターが1種類の化学物質や対象を認識する。その結果, 化学物質に高い選択性を有するわけである。

味覚では, 1種類のレセプターが複数の化学物質を受容し, 味を識別・同定する。各レセプターは分化しており, 例えば苦味レセプターで受容された物質をヒトは「苦い」と表現する。酸味受容体で受容すると「酸っぱい」と表現する。開発・販売されている味覚センサ(インテリジェントセンサーテクノロジー社製)はその性質を有する<sup>1-3)</sup>。他方, 一般の嗅覚では, その受容形態はレセプター:化学物質=複数:複数である。つまり, 1つの化学物質が複数のレセプターで受容され, 1つのレセプターは複数種の化学物質を受容できる。その受容パターンが脳の入り口である嗅球へ集約され, 情報統合がなされ, 脳へといたり過去の情報と照合される。

## 第4節 バイオ蛍光式ガスセンサ(バイオスニファ)と揮発性成分の定量イメージングシステム

東京医科歯科大学 飯谷 健太 三林 浩二

### はじめに

ヒトが日常生活の中で慣れ親しんでいる「匂い」の根源は、極めて手荒に表現してしまえば、なんらかの「物体」から放出され、「嗅覚受容体に到達する化学物質」であり、その多くは揮発性を有する。生物の嗅覚には種差や個体差があり、例えばヒトが感知できない匂いであってもイヌならば嗅ぎ分けることが可能であったりする。超低周波音や超音波が、ヒトの可聴域外にあって聞こえなくても存在するように、ヒトが「匂い」として感知できない「揮発性化学物質(ガス成分)」もまた「物体」から放出され雰囲気中に多数存在する。特筆すべきは、物体から放出されるこれらの揮発性化学物質は「放出元の物体の化学的状態を反映する」という点である。例えば、果物の果皮を介して放出されるエチレンガスやエタノール(EtOH)ガスの分析により、非侵襲的に品質を判定できる可能性が報告されている<sup>1)</sup>。実際、読者にあっても、生鮮食品の鮮度をその「匂い」によって判断した経験があるはずである。

このような、いわゆる「匂い」の情報を、ヒトの健康状態の判断の手がかりに用いるという試みが始まったのは古代ギリシアのヒポクラテスの時代にまで遡るといわれている。文献には、患者の尿や痰から生じる匂いが疾患と関連することを示唆する旨が記載されている<sup>2)</sup>。

### 1. 生体ガス成分の臨床利用

#### 1.1 呼吸利用の特徴

現在では、主に呼吸が疾患や代謝状態の非侵襲的な解析に利用されるが、歴史的には段階的に変化してきたものと考えられる。例えば糖尿病の患者の尿に含まれるケトン体の甘酸っぱい匂いを手がかりとしたヒポクラテスの時代から更に進み、1920年頃の文献では、重篤な糖尿病患者の呼吸中には、揮発性の高いケトン体であるアセトンが多量に含まれるということが古くからの事実と認識されている記載があり、滴定などの化学実験でその濃度もある程度定量されている<sup>3)</sup>。その後、ヒト生体ガスはノーベル化学賞受賞者のライナス・ポーリング(ノーベル化学賞自体は異なる研究)が、1971年、現代的な分析装置を用いて尿蒸気に280、呼吸中に250のガス成分を検出した論文により、それまで以上に医療応用への重要性が注目されるよう

## 第5節 昆虫の嗅覚受容のしくみを活用した匂いセンシング技術 ～「センサ細胞」・「センサ昆虫」の検出原理とその応用～

東京大学 光野 秀文 祐川 侑司 神崎 亮平  
東京農業大学 櫻井 健志

### はじめに

昆虫は、時々刻々と変化する環境中の化学情報を瞬時に検知し、その環境に合わせた適応行動を示す。昆虫では哺乳類の「鼻」に相当する嗅覚器官が触角であり、そこで機能する嗅覚受容体を使って環境中の多様な化学物質(匂い物質)を高感度に受容している。興味深いことに昆虫は、哺乳類や鳥類、魚類を含む脊椎動物の嗅覚受容体とは異なる、匂い物質によって作動するイオンチャネルタイプの嗅覚受容体を進化させてきた<sup>1)</sup>。近年、遺伝子工学の技術の進展に伴って、昆虫の嗅覚受容体の遺伝子を培養細胞やカイコガに導入することで、その機能を再現して匂い物質を受容させることが可能となってきた<sup>2)</sup>。

本稿では、昆虫の嗅覚受容体を用いて作出した匂いに蛍光応答を示す培養細胞である“センサ細胞”，および遺伝子組換え技術により作出したカイコガである“センサ昆虫”の検出原理と応用技術について紹介する。

### 1. センサ細胞

#### 1.1 センサ細胞の原理検証

昆虫の嗅覚受容体は、共受容体(Olfactory receptor co-receptor : Orco)と複合体を形成しイオンチャネルとして機能する。嗅覚受容体が匂い物質と結合すると、複合体で形成されるイオンチャネルが開口し、細胞外から細胞内へと陽イオン(ナトリウムイオン、カルシウムイオンなど)を透過する。そのため、嗅覚受容体による匂い物質の結合は、陽イオンの流入を計測することによって、評価することができる。この原理に基づいて、筆者らは、昆虫の嗅覚受容体と共受容体を、カルシウム感受性蛍光タンパク質(GCaMP)とともに昆虫培養細胞(Sf21細胞)で共発現させることで、匂いを蛍光変化として可視化できるセンサ細胞の作出技術を確立してきた(図1)<sup>3)</sup>。センサ細胞では、嗅覚受容体が結合する匂い物質が存在すると、嗅覚受容体と共受容体との複合体で構成されるイオンチャネルが開口し陽イオンが透過して、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇する。このカルシウムイオン濃度に応じてGCaMPの蛍光強度が変化

## 第1節 多成分調合型嗅覚ディスプレイによる香り再現

東京工業大学 伊関 方晶 林 寛人 Prasetyawan Dani 中本 高道

### 1. 研究の背景

ヒトの知覚情報の処理機構は受容する感覚(modality)ごとに異なっている。視覚においては、光の3原色に基づく画像の記録・再生技術が構築されてきた。視覚に加えて、さらに聴覚および力触覚に関わる感覚刺激は、物理学的な処理が可能となる。一方、嗅覚と味覚は化学的感覚であり、その処理機構を人工的に再現する研究は難しく長年にわたり続いている。

とりわけ、匂い(香り)に関わる研究は医学・生理学、農学、工学、心理学等、多岐にわたるが、嗅覚のメカニズムの解明に歴史的な知見が示され<sup>1)</sup>、様々な分野で新たな研究がスタートした。近年では匂い情報の記録と再生の研究が盛んとなり、ヒューマン嗅覚インタフェースと呼ばれる分野が確立された<sup>2,3)</sup>。

ヒューマン嗅覚インタフェースにおいては、匂いセンサや質量分析器が匂い情報の記録・抽出を行い、そのデータに基づいて嗅覚ディスプレイ(Olfactory Display)と呼ばれる装置が匂いの再生(提示)を実現する。

本稿では、嗅覚ディスプレイの開発と評価、そしてその応用場面と今後の展望について述べる。

### 2. 研究の概要

#### 2.1 匂い提示装置

匂い情報をヒトへ提示する装置を、広義に捉えて“匂い提示装置”という。匂い提示装置の規模は、匂い源である香料から香気をヒトへ届けるその空間の大きさに従って類別される。

大規模な商業施設等で使われるルームディフューザーから、パーソナルな日常用途に適したアロマディフューザーまで様々である。

一方、医療計測機器と組み合わせて嗅覚診断等に使われるオルファクトメータは旧来からある装置であるが、機構が複雑で大規模である。オルファクトメータは公害の臭気測定等でも利用されることがあるが、高価で汎用性に乏しい側面もある。

#### 2.2 嗅覚ディスプレイ

嗅覚ディスプレイも匂い提示装置である。オルファクトメータに比べて小型でPC等からの



## 第1節 疾患の早期発見に向けた呼気の気体成分を測定する ガスセンサ・測定装置

(国研)産業技術総合研究所 伊藤 敏雄

### はじめに

空気には、呼気や皮膚ガス等の生体ガス、食品のニオイ、生活環境のニオイ等のように、酸素・窒素・二酸化炭素・水蒸気といった主成分以外に、様々なニオイ成分が含まれている。これらの成分が気体中に存在する理由は必ずある。これらの成分を検知することができれば、「理由」を検知することができる、ということになる。

呼気中に含まれるこれらの成分の一部は、疾病に依存する。呼気等を用いた検査・スクリーニング方法の実用化例はいくつかある。喘息の患者の呼気からは一酸化炭素が検出される。気道で炎症があると一酸化窒素が産生されるためである。呼気一酸化窒素濃度を計測して炎症の状態をモニタリングすることで、必要なときだけ薬を投与することができ、患者の負担を軽減することができる<sup>1)</sup>。ピロリ菌検査の尿素呼気試験も呼気を用いた試験方法である。ピロリ菌が尿素を分解する性質を利用し、被験者に<sup>13</sup>C尿素を服用させたのち、呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度を分析することで判定する方法である<sup>2)</sup>。安静時において、糖尿病患者の呼気中アセトン濃度は、健常人よりも高いことが知られている<sup>3)</sup>。健常人でも、激しい運動を行ったときは、脂質が代謝されることでアセトン等のケトン類が呼気中に含まれるようになり、呼気モニタリングから運動の効率をモニタリングする検討がなされている<sup>4)</sup>。歯周病と口腔内の揮発性硫黄化合物濃度に相関があることが知られており、これを検知するための歯科医向けの装置が開発されている<sup>5)</sup>。

このように、呼気による検査・スクリーニングの利点は、薬剤を投与する試験方法を除き非侵襲で、被験者への負担が小さいことが利点として挙げられる。呼気の採取には専門的な知識は必要としないため、その場で持ち込むことができ、かつ、簡単に取り扱うことができる装置さえ開発できれば、簡便に検査・スクリーニングができるようになる。これまで実現していない疾患にも対応できるようになれば、早期発見に繋がることができ、開発が望まれている。

本稿では、呼気の気体成分の測定に応用できる測定装置、特に肺がんの早期発見に向けた装置を中心に、測定方法と開発事例について紹介する。呼気等のニオイの計測には主に2つのアプローチ、ガス種を分割して1つのガスセンサで計測する方法と、複数のガスセンサで同時に計測する方法があり、この2つについて紹介する。



### 第3節 嗅覚測定ワークフローをDXするにおい提示装置

ソニー(株) 藤田 修二 寒川 恒俊 井上 幸人 高橋 知孝

#### はじめに

我々は、嗅覚にアプローチする新たな価値の創出に向け、嗅素(においの素)を手軽に制御する Tensor Valve<sup>TM</sup>(テンソルバルブ)テクノロジーを独自開発し、当技術を搭載した最初の商品として「におい」に関連した研究や測定を行うためのにおい提示装置『NOS-DX1000』も発表し、2023年3月23日に発売した<sup>1)</sup>。本稿では、この技術や本機の提案価値について紹介するとともに、今後のエンタテインメントなどへの展開についても紹介する。

#### 1. におい提示装置 NOS-DX1000 の開発

NOS-DX1000は医療機関をはじめ、研究機関、自治体などにおいて、嗅覚測定や嗅覚トレーニング、また、においサンプルの確認や検証など、においに関わる研究や測定の用途に展開されることを意図した装置である。実は2016年10月に、AROMASTIC(アロマスティック)<sup>2)</sup>というカートリッジ式のパーソナルアロマディフューザーを発売した直後にも、営業先の耳鼻科医や、医療用嗅覚測定システムを開発していた慶応義塾大学の岡田謙一博士などから嗅覚測定機器の開発を期待する声をしばしば得ていた<sup>3)</sup>。現状の嗅覚測定は非常にアナログであり手間がかかるため、AROMASTICの非常に手軽に香りを出せる機能が役立つとの声が聞かれた。一方、AROMASTIC発売当時の技術ではパルファンと呼ばれる香料の含有量が高い香水については、におい漏れや残香を十分に抑えてカートリッジに封じ込めることは難しいことを認識しており、T&Tオルファクトメーターに含まれるC5のような高濃度(100 mg mL<sup>-1</sup>)のイソ吉草酸を封じ込めることは難しかった。また何より当時は香りを持ち運ぶコンセプトでより広く一般消費者へのマーケティングへ目を向けていたことから、具体的な企画までは至らなかった。その後AROMASTICを用いてドレスデン大学のHummel博士らと嗅覚障害の回復に関連する共同臨床研究を実施したことや、鼻のクリニック東京の黄川田徹医師をはじめ、臨床現場での嗅覚測定器の要望をしばしば伺う機会なども経て、嗅覚測定も意識した高濃度の香料を封止するための技術開発も目途がたっていたこともあり、当初VR用途に作製していたプロトタイプモジュールを用いて、顧客価値検証を具体的に進めた。