

**■S3 群 (脳・知能・人間) - 2 編 (感覚・知覚・認知の基礎)****4 章 味嗅覚**

(執筆者：小早川達) [2008 年 8 月 受領]

**■概要■**

味嗅覚は食生活における基本的な感覚であり、また嗅覚は人間生活のなかにおける「香り」としての豊かさの源、また腐敗、危険臭など安全性にかかわる重要な感覚である。2004 年に Richard Axel 博士らにノーベル賞が授与され、嗅覚研究が脚光を浴びたが分子生物学以外の味嗅覚研究に携わる研究者人口は非常に少ないと思われる。ここでは味覚嗅覚にかかわる受容器にかかわる末梢から中枢、心理的な応答まで広く概観する。筆者は元来味覚嗅覚のヒトの脳応答、心理物理研究に携わっているため、受容器末梢についてはその記述が薄くなることはあらかじめご了承ください。

**【本章の構成】**

本章では第一節を“味覚”の受容器から神経投射、第二節を“嗅覚”の受容器から神経投射について概観する。第三節では人間の味嗅覚について述べた。その内容としては人間を対照した場合の味嗅覚刺激の提示方法 (3-1 節)、認知からみた味嗅覚の差異 (3-2 節)、順応 (3-3 節)、快不快 (3-4 節) について概説を行った。

## ■S3 群 - 2 編 - 4 章

### 4-1 味 覚

(執筆者：小早川達) [2008年8月 受領]

#### 4-1-1 味覚の受容機構

時代や国によってどのような味を基本的な味と考えるかは異なっていたが、近年になってからは「塩味」「甘味」「酸味」「苦味」の四つの味が基本味として世界的なコンセンサスが得られている。McBurney は 4 基本味が互いに異質の味であることの論拠として内省報告、化学構造、味覚修飾物質の作用、強度関数、舌上の感受性、交叉順応、反応時間などが四つの味質で異なることをあげた。しかしこれらの定義は「4 味質が異なる」ことの定義であり、基本味が 4 種類以外にあることを否定するものではない。実際に日本で 1998 年に池田 菊苗が提唱したグルタミン酸ナトリウムやイノシン酸ナトリウムなどがもつ「うま味」が第 5 の基本味といわれ、現在では世界的にこれが認められている（英語名も *umami* である）。

（注釈：umami とはおいしい味という意味ではなく、単なる名前にとらえるべきである。実際にグルタミン酸、イノシン酸単体では“うまい”とはいいがたい）

舌上の部位と味覚の感受性について古くから舌尖部は甘味、舌縁部は酸味、舌根部は苦味に敏感であり、塩味は舌全体で同じように感じるといわれている。しかし実際には舌上の部位による味質の感度は従来いわれているような局在化は著しくなく、MSG のみは舌後方縁部において感度が高いといえる。

最近の分子生物学の目覚ましい発展によって味覚の受容機構、特に味物質受容たんぱく質に関する研究は長足の進歩を見た。特に前述の 5 基本味のうち比較的大きな分子量を受容する「甘味」「苦味」「うま味」についてはほぼ関連する遺伝子ファミリーについては多くの知見が得られている。しかし主にイオンを受容する「塩味」「酸味」に関してはその知見はまだ多くない。以下それぞれの受容メカニズムについて記述する。

#### (1) 甘 味

甘味物質の受容部位は脂質二重膜中に埋め込まれている蛋白質と考えられている。この受容蛋白質の単離・精製が試みられているがその詳細な性質はまだ明らかにされていない。しかし最近舌上皮から相補 DNA がクローニングされ、G 蛋白質受容部位をもつ 7 回膜貫通型蛋白質の一次アミノ酸配列が決定された。T1r2 という受容体と T1r3 受容体が重合した二量体で甘味物質を受容すると考えられている。

甘味受容蛋白質は各動物において共通したものではない。例えば、ショ糖、ブドウ糖、グリシン、アラニン、サッカリンなどは霊長類を含むすべての哺乳類が感じることができるが、アスパルテーム、タウマチン、モネリンなどのペプチド、蛋白質から構成される甘味物質は旧世界ザル以上だけで甘味が感じられる。

甘味物質が結合した受容蛋白質は G 蛋白質を活性化する。G 蛋白質は $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の 3 個のサブユニットからなる。受容蛋白質に甘味物質が結合すると G 蛋白質に結合していたグアノシン 5' ニリン酸 (GDP) がグアノシン 5' トリリン酸 (GTP) と置き換わる。このために G 蛋白質の  $\alpha$  ユニットが遊離する。この遊離した $\alpha$  ユニットがアデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化する。この活性化されたアデニル酸シクラーゼがアデノシン三リン酸 (ATP) を冠状アデノシン三リン酸 (cAMP) に変化させる。cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) と ATP の存在下

で  $K^+$  チャネルがリン酸化によって不活性化される。この  $K^+$  チャネルの不活性化のために脱分極が生ずる。

## (2) 苦味, うま味

苦味, うま味についても基本的な上記の甘味と同一の受容メカニズムであると考えられている。苦味は T2r 受容体, うま味については T1r1+T1r3 の二量体が受容体といわれている。

## (3) 酸味

酸味は  $H^+$  によって生ずる。酸の受容機構には 2 種類の考え方がある。一つは  $H^+$  感受性のある  $K^+$  チャネルがあり,  $H^+$  濃度の増大によってこのチャネルが閉じられるメカニズムである。もう一つはクエン酸刺激によって活動電流が発生する味細胞があり,  $Na^+$  と同様アミロライドの作用でブロックされる。このことからアミロライド感受性のある  $Na^+$  チャネルを  $H^+$  が通過し, これによって脱分極が生ずるといわれる。実際に食塩刺激に大きく応答し酸にも若干応答する食塩ベスト線維が存在する。

受容体に関しては PKD2L1, あるいは PK2L1+PKD1L3 の二量体が受容体であるなどの報告があるがまだ研究例が少ない。

## (4) 塩味

純粋な塩味は  $NaCl$  の味とされているが, 塩味の主要因ははっきりとは分かっていない。塩味は  $Na^+$  が主要因であり,  $Na^+$  と組になっている陰イオンの違いによって味の強さや質が変化するという報告がある。一方で  $Cl^-$  をほかのハロゲンで置換すると塩味抑制物質であるアミロライドによる抑制がほとんどなくなることから,  $Cl^-$  が塩味の主要因であるという報告もある。

上皮細胞膜上の  $Na^+$  チャネルのブロッカーであるアミロライドを舌に作用をさせると  $NaCl$  に対する神経応答が抑制されることがラットをはじめとする各種の動物で報告されている。アミロライド感受性の  $Na^+$  受容機構では,  $Na^+$  が味細胞表面膜や基底膜のチャネルを通り細胞膜内へ流入することで脱分極を発生させると考えられている。 $Na^+$  だけでなくほかの陽イオン ( $Li^+$  や  $K^+$ ) もこのチャネルを通過し脱分極が起こる。アミロライド非感受性の  $Na^+$  チャネルもあり, ヒトの場合, 塩味受容機構でアミロライド感受性  $Na^+$  チャネルが関与する程度は約 20%程度であるといわれている。

### 4-1-2 味覚の伝達機構

サル, ラットでは顔面神経, 舌咽神経, 迷走神経の各味覚神経はまず延髄の孤束核に終止する。孤束核は吻尾方向に細長い構造をしており, 味覚性入力も孤束核のなかで最も吻側部の外側よりに投射する。孤束核には消化器系からの入力, 心臓血管系からの入力, 呼吸器系からの入力があり, これらは重なりながらほぼこの順に尾側部の内側に向かって投射している。

孤束核からの味覚性二次ニューロンの経路は大きく二つに分れる。一つは味覚性の反射(顔面表情変化や唾液, 消化液, インスリン分泌といった体性運動, 消化, 血液循環, 呼吸, 内分泌各系の活動)に関係する経路であり, 網様体に入ったあと三叉神経運動核, 顔面神経核, 舌下神経核, 迷走神経背側運動核, 疑核などへ投射する。もう一つは味覚情報を次の味覚中継核へ送る経路であり, ラットにおいては味覚情報は橋の結合腕傍核へ同側性に送られ, このあと両側の視床味覚中継核(後内側腹側核小細胞部)へ投射される。

サルについてはラットと異なり, 味覚情報は結合腕傍核を経由せず直接同側の視床味覚中

枢に行き、ニューロンをかえて皮質味覚野へ投射する。一般内臓感覚の情報はラット、サルともに孤束核尾側部に投射する。結合腕傍核に味覚中継核をもつのはサルより下等な哺乳動物である。

#### 4-1-3 味覚の皮質における投射

ラットの舌前方部の味を伝える鼓索神経、舌前方部の一般体性感覚を伝える舌神経、舌後方部の味を伝える舌咽神経にそれぞれ電気刺激を行い、大脳皮質からの誘発電位の測定を行った結果と細胞構築学的所見からラット、ハムスターなどげっ歯類の皮質味覚野は舌神経投射部位が属する体性感覚野の腹側で、嗅裂のすぐ背側の島皮質内に存在するといわれている。

サルの大脳皮質味覚野は、破壊行動実験や誘発電位法などから、前頭弁蓋部と島皮質の移行部にあることが示唆され、HRP 法（逆行性トレーサである Horse Radish Peroxidase を注入して染色する手法）や単一ニューロン活動記録による研究から確認された。サルやチンパンジーではこれら皮質味覚野を破壊すると味覚閾値が顕著に上昇するが、ラットなどでは味覚嗜好性が下位脳幹部で決定されるので皮質味覚野を破壊しても、味覚閾値はほとんど影響を受けない。

味覚神経である鼓索神経と舌咽神経の電気刺激による誘発電位をマッピングすることで、サルの大脳皮質味覚野を探る試みが最初になされた。Benjamin らは、新世界ザルであるリスザルの味覚神経を刺激し、大脳皮質外側面の第一次体性感覚野（3b 野）と深部の前頭弁蓋部内側面の二か所に誘発電位が生ずると報告した。あわせて、両味覚野の同時破壊で視床味覚中枢ニューロンの変性が生じ、行動学的にも味覚閾値が上昇することを報告している。またサルにおける味覚情報は同側性に上行することが明らかにされている。

新世界ザルよりヒトに近い脳構造をもつ旧世界ザルのマカクザル（ニホンザルなど）の大脳皮質味覚野に関しても同様の実験が行われ、本質的に同じ知見が得られている。つまり、味覚神経電気刺激で前述の二か所から誘発電位が記録され、前頭弁蓋部内側部から島皮質にかけての部分が純粋の味覚野であり、チトクロムオキシダーゼの染色性も隣接部位と異なる。その後複数の研究者により単一ニューロン活動の記録が行われている。なお、破壊行動実験に関しては、これらの電気生理学的実験に先立って、上記二か所を含む破壊によりキニーネに対する味覚閾値が上昇することが明らかにされている。一方、神経解剖学的研究によっても視床味覚中枢から、この両部位への投射が示されている。Ogawa らはこの純粋の味覚野を G (gustatory) 領域と呼び、吻側島皮質の一部を含むとしているが Rolls は広く解釈し、味覚野は前頭弁蓋部と島皮質の両方に属するとしている。島皮質からは、扁桃体へ投射する。誘発電位法や視床からの直接投射をみた前記の実験では、いわゆる第一次味覚野を決めたことになる。その後の神経解剖学的研究では、第 1 次味覚野（前頭弁蓋部と島皮質）から、眼窩前頭皮質（12 野、13 野）にも投射することが明らかになった。味覚以外のほかの感覚情報も眼窩前頭皮質へ入力する。この部位は扁桃体や視床背内側核からも入力を受け、視床下部や無名質などの前脳基底部に情報は送られる。

## ■S3 群 - 2 編 - 4 章

### 4-2 嗅 覚

(執筆者：小早川達) [2008 年 8 月 受領]

#### 4-2-1 嗅覚の受容機構

Richard Axel らはニオイの受容体の発見をし、これによって彼らはノーベル生理学・医学賞を受賞した。これをきっかけにして嗅覚における受容メカニズムの全体像が見えてきた。嗅覚受容体に関わる遺伝子群はマウスで 1000 種類以上、ヒトで 380 種類以上あるといわれている。これらの遺伝子によって発現される受容タンパク質は 7 回膜貫通型であり、セカンドメッセンジャーである G タンパク質と共役する。嗅神経細胞では 1 種類の嗅覚受容体が発現し、また同じ受容体を発現する嗅神経細胞の投射は収束し、特定の糸球体に軸索が集まる。また嗅上皮において特定の受容体は特定のゾーンに発現する。受容体において、ニオイ物質と受容体は 1 対 1 の鍵と鍵穴の関係ではなく、多 対 多の緩やかな結合である。また、濃度によっても結合する受容体が異なる場合もある。このように組み合わせによってニオイ分子が認識されるために、相当数のニオイ分子の認識が可能なメカニズムとなっている。

また嗅神経から次に投射する嗅球においても特定の場所に投射することがわかっている。これらの研究から嗅覚受容体から嗅球までは解き明かされたといえる。しかし嗅球における特定部位への投射 (mapping) も深麻酔条件下で見られる現象であり、覚醒下では mapping がなくなる。また嗅球への投射もニオイの種類ごとに mapping されているが、その mapping は個体ごとに異なる。これらのことから現状で嗅覚の受容機構のメカニズムは相当解明されたといえるが、生体もしくはヒトの嗅覚の認識機構が解明されたわけではない、ことは明記する必要がある。

#### 4-2-2 嗅覚の伝達機構

嗅球からは直接、前部梨状葉皮質に投射する。五感のなかで、視床を通らず皮質に直接投射するのは嗅覚のみである。このために嗅覚はほかの五感と異なっており、特に記憶との関係で、嗅覚記憶は特別である、という説明がよくなされる。しかし近年の研究では嗅覚に関わる記憶もほかの感覚とかわかる記憶のメカニズムと差がないといわれている。

#### 4-2-3 味覚の皮質における投射

前部梨状葉皮質に投射した後、視床下部、島皮質、眼窩前頭野または扁桃体に投射する。島皮質・眼窩前頭野は共に味覚情報が入力する場所である。島皮質はほかには内臓感覚、また眼窩前頭野は視覚情報も入力する。

## ■S3 群 - 2 編 - 4 章

### 4-3 人間と味嗅覚

(執筆者：小早川達) [2008 年 8 月 受領]

#### 4-3-1 誘発応答計測

人間の嗅覚・味覚の非侵襲計測は視覚、聴覚、体性感覚（触覚）と比較して報告の数が少ない。その理由として、以前の唯一の非侵襲計測法であった誘発電位、もしくは事象関連電位の計測がほかの感覚と比較して困難であったことがあげられる。これは嗅覚・味覚の刺激が、気体または液体であるため制御が困難であることに起因する。単純に「ニオイだけを嗅粘膜に吹きつける」または「味を舌の上に滴下する」方法では、圧力変化に伴う触覚刺激も嗅覚・味覚刺激と同時に誘発し、得られたデータが味覚または嗅覚によるものなのか、それとも触覚刺激によるものなのか、が判別できない。この圧力変化 —つまり触覚の混入— を防ぎながら、刺激の立ち上がり（つまり空気から嗅覚刺激、または水から味覚刺激への置換される速度）が高速であることが純粋な嗅覚・味覚の誘発応答計測時の鍵となる。このような刺激の実現が困難であったために嗅覚・味覚の誘発応答計測の進歩が遅れたといっても過言ではない。そこで本章では嗅覚・味覚に関する誘発応答計測時の注意点について述べ、純粋な嗅覚もしくは味覚の誘発応答の計測が可能な刺激提示方法の具体例を紹介する。

1993 年に Evans をはじめとする化学感覚（味覚・嗅覚のように化学物質によって引き起こされる感覚）誘発応答の研究に長年携わっている複数のグループの研究者が集まり、精度が高くかつ純粋な（つまりほかの感覚刺激が混入しない）化学感覚事象関連電位の計測を行うために、その提示方法は次の基準（嗅覚を例とした場合）に従うべきであると提唱した。以降これが国際的な共通理解となっている。以下にその基準を示す。

- ① 味嗅覚刺激のみを提示時に鼻腔内、または口腔内に提示した場合、この刺激によって嗅覚の変化のみならず、圧力の変化に伴う触覚による三叉神経系への刺激が喚起される。この刺激提示方法は味嗅覚刺激と圧力変化の刺激（触覚刺激）が同時に提示されるために、得られた誘発応答には嗅覚・味覚刺激と触覚刺激の両方に対応する応答が含まれる。これを防ぐためには味嗅覚刺激のみを提示するのではなく、無味の水、または無臭空気の流れのなかに味覚または嗅覚刺激をパルス状に提示することが必要である。
- ② ミリ秒単位の脳活動の様子を計測するために、提示刺激の立ち上がりは俊敏であることが欠かせない。つまり可能な限り矩形状に刺激提示されることが望ましい。具体的には提示する味嗅覚刺激の最大濃度の 70% が刺激オンセットから 50 ミリ秒以内で立ち上がることが望ましい。
- ③ 前述の絶えず鼻腔内に提示している無臭空気には、鼻腔内の乾燥を防ぐために、50% 以上の湿度を与えておく。また提示する水、味溶液、空気、ニオイは体温と同等の温度であることが望ましい。

#### 4-3-2 味覚と嗅覚の違い

味嗅覚の受容器機構については、味覚も嗅覚も味物質が受容蛋白質に受容され、その結果受容細胞内での化学プロセスの後、イオンチャネルが開き、電気パルスに変換される、とい

う点においては共通である。しかし人間という観点から見ると共通点と相違点がある。共通点は両方が化学受容感覚であり、化学受容感覚特有の「強い順応現象」が起こる、ということである。また両感覚ともほかの感覚との比較において「快・不快」がほかの感覚と比較してより直接的に想起される、という点も共通といえるであろう。しかし「言語表現」という観点では両者の間に相違点が存在する。味覚については味の質を表現するだけの語彙が存在する。例えば「甘い」「酸っぱい」「苦い」である。一方、嗅覚に関してはこれに相当するニオイの質を表現する専門の語彙は存在しない。「甘い」ニオイはニオイが甘いのではなく甘い味を連想させるニオイ、という意味である。ニオイの表現については「～のようなニオイ」という表現はよくなされるが、直接ニオイの質を表現する語彙はない。ゆえにニオイの評価は「～のようなニオイ」の「～」に対する人間の印象によって大きく影響を受ける。このために嗅覚以外の感覚では「良いとも悪いとも思わない」という中立の刺激をつくることは難しくないが、嗅覚の場合「快不快において中立」な嗅覚刺激をつくるのが難しい場合が往々にしてある。

### 4-3-3 順応

刺激を持続して与えられると感覚強度（内省強度）が時間と共に減衰していくことを順応という。味嗅覚においては順応現象がほかの感覚と比較しても影響が大きく、化学受容感覚の一つの特徴となっている。感覚強度の時間による減衰は常に二つの要因が考えられる。一つは受容器における感覚減衰であり、一つは中枢における減衰である。英語においてはおおむね前者を *adaptation*（順応）と呼び、後者を *habituation*（馴化）と呼ぶことも多い。

味覚の場合、味覚受容器における順応は、味物質が受容部位に持続的に結合することによって考えられている。唾液中には種々の無機、有機物質が含まれているが、主な無機成分である  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$  の濃度はそれぞれ 5~100、10~25、15~40、5~60mM/l である。味覚感受性を調べる味覚官能検査では、味細胞が唾液中のこれらのイオンに順応しているので、食塩の味覚閾値を上昇させ、味覚強度を減少させている可能性がある。したがってよく口腔内を水洗してから検査をする必要がある。

嗅覚の受容体における順応は嗅細胞のなかの嗅繊毛において起こるとされる。一回 0.5 秒程度の嗅覚刺激によって数秒の順応現象（つまり次の刺激に対する応答が抑制される現象）が起こるとされる。中枢における順応はこのような定量的なデータはないが、ニオイ刺激が提示されるチューブを鼻腔内に挿入した場合、0.2 秒程度のニオイの提示を行った場合、30~40 秒の感覚をあけると、次の刺激強度の減衰が起きにくい。

長時間ニオイに曝されたときのヒトのそのニオイに対する感覚的強度（つまり前述の末梢における順応と中枢における順応の両方が合わさった結果）は、従来は指数関数的に低下するといわれていた。しかし近年になって、強度が低下しない場合や、あるいは指数手関数的ではなく一端、強度が下がってまた上昇するなど単純な指数関数モデルでは説明できないケースもあることがわかってきた。これについては筆者らのグループはまず、順応・非順応に分けるアルゴリズム、また順応している、と判断された場合は順応にかかる時間特性を求めたアルゴリズムの提唱を行っている。

また末梢の順応の影響をできる限り小さくするために暴露時間を 0.2 秒ほどにし、そのかわり 2 秒に一回提示を行う方法で中枢の順応を見た場合、実験参加者が提示されたニオイを

どのように感じるかによって、中枢における順応が変わってくることを示された。つまり提示されたニオイ刺激に対して「良い印象」を持った場合は強度の低下が見られ、一方、同一のニオイ刺激に対し「悪い印象」をもった場合は順応が起こりにくい（強度の低下が起こりにくい）ことが分かった。

#### 4-3-4 快不快

味嗅覚の研究において動物を用いた実験で快不快の研究が数多くあり、それらの結果を基にして人間の「おいしい」「まずい」（もしくは“やみつき”）が語られることが多い。しかし動物実験における快不快が動物にとってのエネルギーになるか否か、もしくは体調不良に結びついてその判断がなされる一方で、人間社会においてある食品の選択を行う際に、動物と同一の判断基準で「おいしい」「まずい」の判断はなされない。人間の場合、この「おいしい」「まずい」はそれまでの経験（社会的・文化的要因を含む）やコマーシャルの影響、もしくは見た目などの複合的な要素によって判断される、と考えられる。この意味で人間における「おいしい」「まずい」の判断は動物の快不快の判断だけではなく、もっと複雑な要因の上で判断なされていると考えるべきである。