



## 匂いと受容体の対応関係を解析！ —高感度匂いセンサ開発の期待—

### 概要

人間はどのようにして何万種もの匂いを識別できるのでしょうか？それを知るためには、匂いとそれを受け取る受容体の対応関係を明らかにする必要があります。九州大学大学院理学院の広津崇亮助教と同研究室の大学院生 谷口群（システム生命科学府（論文作成時））、魚住隆行（同学府）らの研究グループは、生体内における匂いと受容体の対応関係を網羅的に解析し、同じ匂いでも濃度によって異なる受容体が働いていることを突きとめました。

本研究成果は2014年4月29日（火）（米国東部時間）に、Science 姉妹誌のオンラインジャーナル「Science Signaling」に掲載されます。

### 背景

匂い物質は、鼻の嗅覚感覚神経<sup>(注1)</sup>にある嗅覚受容体<sup>(注2)</sup>によって受け取られます。人間には約350種の嗅覚受容体があります。では、匂いの種類に対して圧倒的に少ない受容体で、どのようにして何万種もの匂いを識別できるのでしょうか？それを明らかにするためには、匂いとそれを受け取る受容体との対応関係を明らかにする必要があります。しかし、これまで、そのような試みは部分的にしか行われておらず、特に生体内における対応関係はほとんどわかっていませんでした。

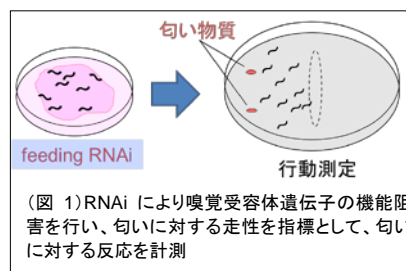
### 内容

研究グループは、線虫 *C. elegans* を用いて匂いと受容体の対応関係を網羅的に解析することにしました。線虫は、生体内での解析が容易であり、人間と同じ形態の嗅覚受容体を1200種以上（犬と同等）有し、匂いを感じる仕組みも哺乳類とほぼ同じで、嗅覚研究のモデル生物であると考えられています。しかし、匂いと対応関係が判明している受容体はたった1個（ジアセチル受容体の ODR-10 タンパク質）しかありませんでした。

そこでまず、RNAi 法<sup>(注3)</sup>により線虫体内で嗅覚受容体遺伝子の機能を阻害し、その個体が各種の匂いに対してどのような反応を示すかを調べる解析を、網羅的に行いました（走性<sup>(注4)</sup>の解析数 約12000）（図1）。そして、匂いに対する反応に変化をもたらした遺伝子をピックアップし、解析を繰り返しました。その結果、調べた匂い全てについて候補遺伝子を得ることに成功しました（図2）。この成果は、線虫において世界で初めて匂いと受容体との関係を網羅的に明らかにしたものであり、今後の嗅覚解析の基盤データベースとしても非常に有用です。

人間では、同じ匂いでも濃度によって好き嫌い（嗜好性）が変化することが知られており、例えばインドールは低濃度ではジャスミンの香り、高濃度では糞尿臭がします。線虫でも同様で、低濃度のジアセチルは好きですが、高濃度になると嫌いになります。では、同じ匂いでも濃度によって反応する受容体が変わるのでしょうか？この興味深い疑問について、研究グループはさらに解析を進めました。既知のジアセチル受容体 ODR-10 の機能が低下した変異体は、低濃度のジアセチルへの反応にのみ異常を示しました。一方、今回の解析でジアセチルの受容体候補として新たに得られてきた SRI-14 の変異体は、高濃度ジアセチルに対する反応のみ異常でした。さらに、ODR-10 は好きな匂いを受容する AWA 感覚神経<sup>(注5)</sup>で、SRI-14 は嫌いな匂いを受容する ASH 感覚神経<sup>(注6)</sup>で機能していることがわかりました。

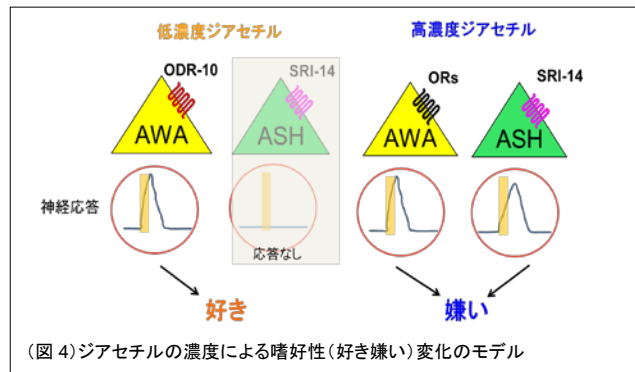
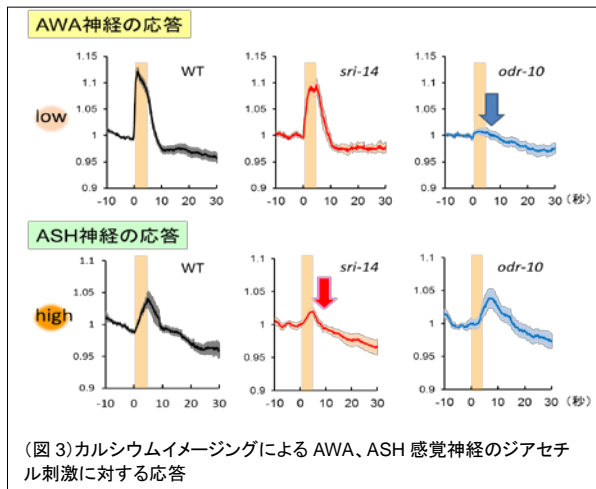
人間では、同じ匂いでも濃度によって好き嫌い（嗜好性）が変化することが知られており、例えばインドールは低濃度ではジャスミンの香り、高濃度では糞尿臭がします。線虫でも同様で、低濃度のジアセチルは好きですが、高濃度になると嫌いになります。では、同じ匂いでも濃度によって反応する受容体が変わるのでしょうか？この興味深い疑問について、研究グループはさらに解析を進めました。既知のジアセチル受容体 ODR-10 の機能が低下した変異体は、低濃度のジアセチルへの反応にのみ異常を示しました。一方、今回の解析でジアセチルの受容体候補として新たに得られてきた SRI-14 の変異体は、高濃度ジアセチルに対する反応のみ異常でした。さらに、ODR-10 は好きな匂いを受容する AWA 感覚神経<sup>(注5)</sup>で、SRI-14 は嫌いな匂いを受容する ASH 感覚神経<sup>(注6)</sup>で機能していることがわかりました。



	匂い物質	嗅覚受容体候補遺伝子数
好き	イソamilアルコール	21
	ベンズアルデヒド	50
	フタノン	17
	ペンタンジオン	39
	ピラジン	56
嫌い	トリメチルチアゾール	22
	ノナン	4
	オクタノール	10
	高濃度イソamilアルコール	1
	高濃度ベンズアルデヒド	7
	高濃度ジアセチル	28

（図2）解析した11種の匂い全てについて候補遺伝子を得ることに成功

次に研究グループは、カルシウムイメージング<sup>(注7)</sup>を用いてこれらの神経のジアセチルに対する応答を観察しました。すると AWA 感覚神経の低濃度ジアセチルへの応答は、*odr-10* 変異体では見られませんでした。一方、ASH 感覚神経は高濃度ジアセチルにのみ応答を示し、その応答は *sri-14* 変異体で有意に低下しました (図 3)。さらに、SRI-14 を本来働かない別の感覚神経で働かせてやると、その神経が高濃度ジアセチルに強く反応するようになりました。以上の結果より、同じ匂いでも濃度によって受容体を使い分けられており、低濃度ジアセチルは AWA 感覚神経にある ODR-10 で受容して好きと感じ、高濃度ジアセチルは ASH 感覚神経にある SRI-14 が受容して嫌いと感じることがわかりました (図 4)。



本研究は、文部科学省科学研究費補助金、千里ライフサイエンス振興財団 岸本基金、稲盛財団、倉田記念日立科学技術財団、ひと・健康・未来研究財団、九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プログラム (P&P) の支援を受けて行ったものです。

## ■効果・今後の展開

線虫は、犬とほぼ同数の嗅覚受容体を持つ嗅覚の優れた生物であることから、麻薬探知犬のように有害な物質、有益な物質の匂いを感度良く認識している可能性があります。その場合、本研究の成果から、線虫を用いれば世の中の有害・有益物質の匂いの受容体を同定することができます。匂いと受容体の対応関係がわかれば、それをモデルとした高感度匂いセンサの開発が可能であると予想され、広く社会に貢献することが期待できます。今後は、本学 味覚・嗅覚センサ研究開発センター (都甲 潔センター長) とも協力して研究を推進していく予定です。

## ■用語解説

1. 感覚神経：外界からの刺激を最初に受け取る神経の総称。
2. 嗅覚受容体：匂いと結合するタンパク質で、嗅覚感覚神経の感覚繊毛に存在。哺乳類や線虫では 7 回膜貫通型 G タンパク質共役型。
3. RNAi 法：二本鎖 RNA を導入することにより、遺伝子の機能を抑制する方法。線虫では、二本鎖 RNA を発現する大腸菌を餌として食べさせるだけでも効果がある (feeding RNAi)。
4. 走性：生物が刺激に対して移動する行動。線虫は匂いに対して寄る、逃げるといった走性行動を示す。
5. AWA 感覚神経：線虫の嗅覚感覚神経。主に好きな匂いを受容する。
6. ASH 感覚神経：嫌いな匂いや化学物質を受容する線虫の感覚神経。
7. カルシウムイメージング：匂い物質など各種刺激に対する神経の応答を、カルシウムイオン濃度を指標として可視化、測定する方法。

## ■論文

### Screening of Odor-Receptor Pairs in *Caenorhabditis elegans* Reveals Different Receptors for High and Low Odor Concentrations

Gun Taniguchi, Takayuki Uozumi, Keisuke Kiriyama, Tomoko Kamizaki, Takaaki Hirotsu  
Science Signaling 7, 323, ra39 (2014)

#### 【お問い合わせ】

大学院理学研究院 生物科学部門  
助教 広津 崇亮 (ひろつ たかあき)  
電話：092-642-4402  
FAX：092-642-2645  
Mail：hirotsu.takaaki.056@m.kyushu-u.ac.jp