

AI を活用したヒト嗅覚受容体応答の網羅的解析



研究ノート

佐藤 翔*, 山崎 智子**, 立松 健司***, 黒田 俊一****

Development of comprehensive human olfactory receptor assay system using AI

Key Words : Olfactory receptor, Odor, Biosensor, AI

はじめに

嗅覚は、暗闇や視界が遮られる環境でも食料や捕食者の存在を検知するなど、多くの動物にとって生存に不可欠な情報を提供する重要な感覚である。ヒトを含む霊長類では視覚が他の哺乳類に比べて発達しており、嗅覚への依存度は視覚に比べると低いとはいえ、美味しそうな料理の匂いや爽やかな花の香りをもたらす心地よさ、これらと反対に生ごみや排泄物の悪臭によって引き起こされる不快感は、われわれの生活の質に大きな影響を及ぼしている。加えて、鼻をつまむと食べ物の味が分からなくなることからも示されるように、嗅覚は味覚と密接に関係していることも明らかである。近年の生活水準向上に伴い、匂い・香り関連製品はアロマや化粧品、芳香剤や消臭剤、食品香料などだけではなく、匂い環境関連製品を含めて大きな市場を形成しており、われわれの生活に欠かせないものとなってきた。

匂い・香り製品を効率的に開発する際の課題とし

て、ヒトの嗅覚情報の記録と再現の困難さがある。視覚は、青・緑・赤・白の光を検出する4種類の光受容タンパク質に由来する情報からなるため、任意の色をわずかな数値 (RGB と明度) で表現可能である。一方、嗅覚は後述する約400種類の嗅覚受容体の応答が統合されたものであり、数値化が非常に困難である。そのため現在までのところ、匂いの情報の記録にはヒトの嗅覚に頼った官能試験が用いられている。官能試験においては、「ウッディー」や「スモーキー」といった匂いの特徴をもつ“基準臭”を調合により設定し、各基準臭と検査対象物を嗅ぎ比べて、多くの場合6段階の匂い強度で評価して記録している。このような言語表現を介在させた方法では検査者の体調や個人差による影響を排除できず、正確な嗅覚情報の数値化、記録は難しい。また、多種多様な匂いを嗅ぎ分けて適切な言語表現に置き換えることができる熟練した調香師の育成には、10年以上の教育期間がかかり、それにとまなうコスト



* Sho SATO

1986年7月生まれ
東北大学大学院生命科学研究所生命機能科学専攻博士後期課程単位取得退学 (2015年)
現在、大阪大学産業科学研究所産業科学AIセンター 特任助教 博士(生命科学)
TEL : 06-6105-6505
E-mail : sh0@sanken.osaka-u.ac.jp



*** Kenji TATEMATSU

1971年4月生まれ
大阪大学大学院理学研究科博士後期課程退学 (1999年)
現在、大阪大学産業科学研究所 助教 博士(理学)
TEL : 06-6105-6505
FAX : 06-6879-8462
E-mail : kenji44@sanken.osaka-u.ac.jp



** Tomoko YAMAZAKI

1972年9月生まれ
京都大学大学院理学研究科博士後期課程 (2000年)
現在、株式会社香味醗酵 取締役 博士(理学)
TEL : 06-6876-3385
FAX : 06-6876-3386
E-mail : info@komi-hakko.co.jp



**** Shun'ichi KURODA

1961年12月生まれ
京都大学大学院農学研究科修士課程 (1986年)
現在、大阪大学産業科学研究所 産業科学AIセンター センター長、教授 農学博士
TEL : 06-6879-8460
FAX : 06-6879-8464
E-mail : skuroda@sanken.osaka-u.ac.jp

も問題となる。一方で、匂いの原因となる特定の物質のみを標的とした化学センサーにはコストや安定性の面でメリットがあるが、数十万種ともいわれるヒトが感じる全ての匂いの情報を漏らさず記録することは原理的に不可能である。このような官能試験や化学センサーの短所を補うような新たな嗅覚情報記録法の実用化を目指して、われわれのグループでは約400種類のヒト嗅覚受容体を用いてヒトが感じるすべての匂いを数値化できるセンサーを開発した。

あらゆる匂いを数値化するヒト嗅覚受容体センサー

嗅覚受容体は鼻腔上部の嗅上皮に存在する嗅細胞で発現している受容体で、それぞれの嗅細胞は1種類の嗅覚受容体のみを発現している [1,2]。嗅覚受容体は、匂い物質を“ルーズに”認識し応答する性質があることが報告されており、1種類の嗅覚受容体が複数の匂い物質に応答する場合や、1種類の匂い物質が複数の嗅覚受容体の応答を惹起する場合もある [3]。ヒト嗅覚のスタート地点である嗅上皮では約400種類の嗅覚受容体の応答の組み合わせによって嗅覚情報が表現されると考えられることから、約400種類の嗅覚受容体の応答を網羅的に一括計測することができるセンサーであれば、ヒトの嗅覚情報をもれなく正確に数値化して記録することが可能となる。われわれのセンサーでは、各嗅覚受容体を発現した細胞がアレイ状に整列配置されており、それぞれの嗅覚受容体の応答をリアルタイムで光学的に測定することが可能となっている (図1)。センサーに用いられる細胞には嗅細胞内を模したシグナル伝達経路が導入されており、嗅覚受容体が匂い物質に反応すると嗅細胞と同様に細胞内カルシウム濃度が上昇する。この細胞内カルシウム濃度変化を可視化する蛍光カルシウムインジケーターによって嗅覚受容体応答の経時変化を高い時間分解能で計測することができる。

これまでに実用化された嗅覚受容体応答の計測法は、ルシフェラーゼ・レポーター遺伝子の発現量を数値化する方法である。この手法では、匂い刺激を細胞に与えた後、数時間が経過した後に細胞内で発現したルシフェラーゼの発光強度を計測し、そこから嗅覚受容体応答の強弱の程度を推定する。当然ながら、この方法では嗅覚受容体応答の経時変化の情報を得ることは不可能である。ヒトの嗅覚を再現す

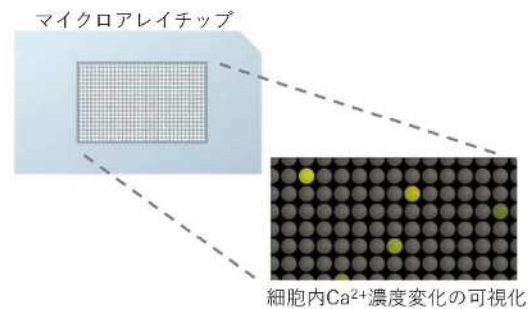


図1 ヒト嗅覚受容体センサーの模式図
各嗅覚受容体を発現した細胞群が整列・配置されている

るためには、ツンと鼻を突くような匂いや香りの刺激性や、長い時間にわたる匂いの余韻といった情報を無視することはできないため、われわれのセンサーから取得される嗅覚受容体応答の経時変化情報が有用になる。

約400種類のヒト嗅覚受容体の応答を一括計測できるセンサーの能力を最大限に活かすためには計測されたデータ(連続した蛍光画像)を迅速に解析する手法の開発が求められる。嗅覚受容体の応答に依らない蛍光輝度変化(ノイズ)が含まれている蛍光画像から、400種類の嗅覚受容体応答によって惹起された細胞内カルシウム濃度変化を示すシグナルだけを抽出し、人間にとって理解しやすい形式に再構成するための作業量は膨大にならざるを得ない。そこで、我々は熟練した研究者によるシグナル弁別結果を教師データとしたシグナル抽出AIを開発し、解析作業の迅速化を実現した。取得された画像データからAIが抽出したシグナルを用いることにより、匂い物質に対する嗅覚受容体応答の経時変化が解析可能となり、匂いの刺激性や余韻と関連する可能性のある応答特性を検証することができる。これまでの我々の検証では、同じ嗅覚受容体であっても刺激として用いる匂い物質の濃度や種類に応じて蛍光輝度の増加速度や蛍光輝度の減衰の程度が異なることが示された [4]。

ヒト嗅覚受容体センサーの産業応用可能性

われわれのヒト嗅覚受容体センサーの最大の特長はヒト嗅細胞から中枢神経系へと伝わる嗅覚情報そのものの情報を得られる点にある。そのため、このセンサーによる匂いの数値化を端緒として、高い商品価値をもつ匂い・香り製品やサービスへの展開が見込まれる。株式会社香味醗酵は、この嗅覚受容体

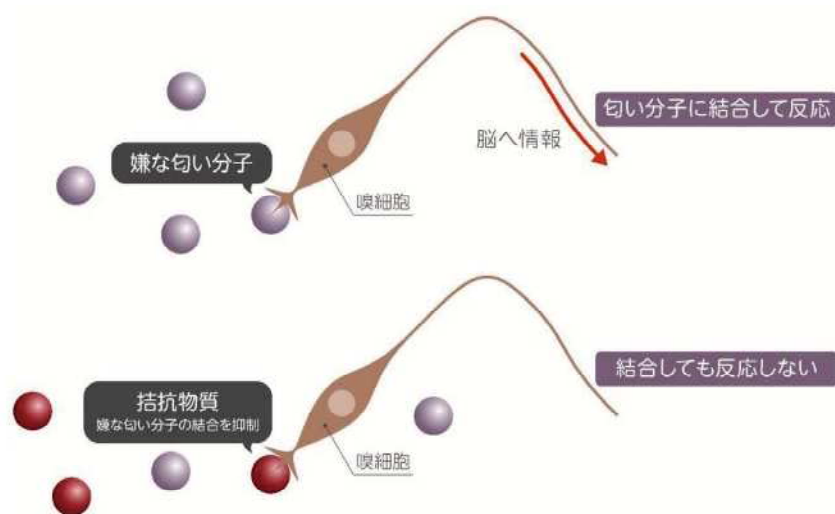


図2 嗅覚受容体を標的とした消臭剤のイメージ図
拮抗物質が嫌な匂い分子と嗅覚受容体間の結合を抑制し、悪臭を感じさせる
嗅覚受容体の応答そのものをブロックする

センサーをコア技術として2017年5月に創業した大阪大学発ベンチャーである。同社はすでにヒト嗅覚受容体センサーを用いたサービスの提供を開始しているが、その中でも特に注目を集めているのが、悪臭に反応する嗅覚受容体群を不活化する拮抗(消臭)物質の探索である。ヒト嗅覚受容体センサーを用いることで、標的とする悪臭物質に反応する受容体群を同定することができる。その後、その嗅覚受容体群の悪臭物質への反応を阻害する拮抗物質を探索することで、悪臭を嗅覚受容体レベルでブロックする消臭剤の開発が見込まれている(図2)。

2019年10月からは大阪大学と共同で「ヒト嗅覚受容体センサーを応用したAI調香師の創生」と題したプロジェクトを科学技術振興機構(JST)のA-STEP産学共同フェーズ(シーズ育成タイプ)の支援を受けて開始した[5]。このプロジェクトでは、多数の匂い物質の嗅覚受容体反応の計測結果を蓄積したデータベース(匂いDB)を構築し、これに基づいて目的とする匂いを単純な香料の組み合わせで再現するAI調香師の開発を目指している。このAI調香師の活用例としては高価な食品の香りを匂いDB中に記録された安価な食品と食品香料の香りの組み合わせで再現するといったものが考えられる。AI調香師の実用化は、熟練調香師の育成にかかるコストの削減や個人差の無い再現性の高い調香手法の確立を通じて様々な分野での匂い・香り関連製品の開発を加速させることが期待される。

おわりに

われわれのヒト嗅覚受容体センサーが実現する嗅覚情報の正確な数値化、記録は、従来までのヒトの感覚に頼った官能試験の短所を補い、新たな切り口を匂い・香り関連産業に提供し、新市場創出にもつながるであろう。

謝辞

本研究は、大阪大学産業科学研究所・産業科学AIセンターからの研究費の支援を得て実施しました。

参考文献

- 1) L. Buck et al., 1991, A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1):175-87.
- 2) S. Serizawa et al., 2004, One neuron-one receptor rule in the mouse olfactory system. *Trends Genet.*, 20(12):648-53.
- 3) B. Malnic et al., 1999, Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5):713-23.
- 4) 行武 拓哉・山崎 智子・佐藤 翔・立松 健司・黒田 俊一, 匂いに対するヒト嗅覚受容体群の網羅的解析技術の開発, 第42回日本分子生物学会年会, (2019)
- 5) 佐藤 翔・山崎 智子・立松 健司・黒田 俊一: ヒト嗅覚受容体センサーを駆使したAI調香師創生プロジェクトについて, *AROMA RESEARCH* No.80 (vol.20/No.4), (2019)