

解説

第6回生体の科学賞 受賞記念論文

嗅覚研究から何がわかり何が見えてきたのか

坂野 仁

Key words: 嗅覚情報処理, 嗅覚神経回路, 情動・行動の出力判断, 意識形成と自己認識

高等動物における嗅覚は、求餌や求愛など個体や種の生存と維持に深く関わる重要な感覚受容システムである。匂いの種類は無限と言われ、それを1,000種類程度の受容体で識別しているからくりは、匂い情報の画像展開にある¹⁾。匂い分子はマウスの場合、鼻腔に約300万個存在する嗅細胞が発現する嗅覚受容体²⁾によって検出されるが、個々の嗅細胞は約1,000種類ある受容体のうち1種類のみを発現し、更に同じ種類の受容体を発現する嗅細胞の軸索は嗅球表面の特定の位置に糸球体構造をつくって投射する³⁾。1種類の匂い分子は複数種類の嗅覚受容体と異なる親和性で結合するため、匂い分子の結合情報は発火の強弱も含め糸球体の組み合わせパターンとして画像展開される。こうして多様な匂いが限られた種類の受容体分子で識別されているわけであるが、筆者らは嗅覚神経地図形成の基本原則を解明し¹⁾、入力した匂い情報がどのように情動行動の出力判断に結びつくのかを解析した⁴⁾。

これら一連の研究は、匂い情報の受容から情動行動の出力判断に至るプロセスを神経回路レベルで明らかにし、高等動物における“遺伝子-神経回路-情動行動”のリンクに一応の道筋をつけた。本稿では筆者らの嗅覚研究を振り返り、その成果を基に一体何が見えてきたのかを考察し、感覚入力によってわれわれの意識がどのように形成さ

れ、そのなかに自己の認識がどう確立するのかについても考えてみたい。

I 嗅覚情報受容と二次元画像変換

ヒトの意識は五感を介して入力する外界情報や、自然発火する記憶情景の想起によって形成される。ここでその情報や情景が自らにとって好ましいものであるか否かによって、情動行動の出力が判断される。その価値付け判断がポジティブな場合はドーパミンやセロトニン、オキシトシンなどを介して気持が幸せになり、ネガティブな場合はコルチゾールやACTH (adreno-corticotropic hormone) などのストレスホルモンによって気持が沈む。

揮発性の匂い分子は10万種類以上存在すると言われ、匂い情報は複数の匂い分子の組み合わせで形成されるため、匂いの種類はほぼ無限と言ってよい。匂い情報は嗅上皮に発現する嗅覚受容体を介して入力し、匂い分子の結合シグナルは嗅細胞の軸索によって嗅球表面の糸球体に運ばれ、そこから更に投射ニューロンによって嗅皮質や扁桃体へと伝えられる⁴⁾(図1)。揮発性の匂い分子を検出するのが嗅覚受容体で、その種類はヒトでは380種類程度、マウスでは1,000種余りだと言われている。そこで問題になるのは、せいぜい1,000種類ほどの受容体を用いて、なぜ無限情報である

How is the self cognized in our consciousness?

Sakano Hitoshi: 福井大学学術研究院高次脳機能領域(〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3)、東京大学名誉教授

0370-9531/08/¥500/論文/JCOPY

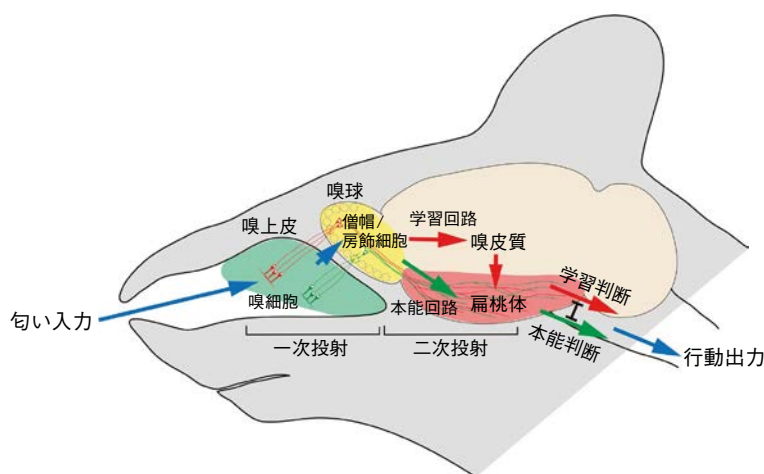


図 1 マウスの嗅覚系

マウスの頭部の断面図。匂い分子は鼻腔奥の嗅上皮で発現する嗅覚受容体によって検出され、その結合シグナルは嗅細胞の軸索によって嗅球へと運ばれる（一次投射）。次の二次投射で匂い情報は、価値付け判断のために僧帽細胞によって直接扁桃体に届けられる（本能回路）、もしくは房飾細胞によって嗅皮質に届けられたのち、匂いの同定と記憶検索をして扁桃体へ配送される（学習回路）。次に扁桃体の特定の価値付け領域が活性化されて、神経制御物質の発現を促し、情動や行動が発動される。

（文献 3 より改変して引用）

匂いの識別が可能であるのかという謎である。

初めに述べたように、マウスの嗅細胞は嗅上皮に約 300 万個存在し、その各々が約 1,000 種類ある嗅覚受容体のうちからわずか 1 種類を選んで発現している。更に嗅細胞の軸索は発現する受容体の種類ごとに束ねられ、1 束ごとに大脳前部にある嗅球表面に糸球体構造をつくって収束する。ここで嗅覚神経配線の不思議は、軸索の分別と投射が嗅覚受容体によって指令的(receptor-driven)に制御されていることである。すなわち、300 万本ある嗅細胞の軸索が、発現する嗅覚受容体の種類に従って約 1,000 束に仕分けられ、各々が特定の場所の糸球体に投射している。その結果、匂い情報は約 1,000 個の糸球体を画素とするデジタル画面に匂い地図(odor map)⁵⁾として展開されるわけであるが、この情報の画像化こそが多様な匂いをせいぜい 1,000 種類程度の受容体で識別する鍵となっているのである。

筆者らはまず、この糸球体マップ形成の基礎となる嗅覚受容体遺伝子の単一発現と発現する受容体に指令されて生じる軸索投射の解明に取り組んだ。当グループの石井や坪井らは、嗅覚受容体遺伝子の相互排他的な発現が免疫系の抗体遺伝子に

みられる対立形質排除(allelic exclusion)を伴うことを、RNA-FISH 法を用いて染色体レベルで証明した⁶⁾。また、“1 嗅細胞-1 嗅覚受容体ルール”⁷⁾について芹沢、宮道、中谷らは、エンハンサーによるプロモーターの相互排他的な活性化と、負のフィードバックの考え方を導入することで見事に解決した⁸⁾。西住らはこの H エlement として知られるエンハンサーの詳細をゼブラフィッシュの系を用いて解析し、この制御エレメントがシスのみに働きトランスには働かないことを示した⁹⁾。もう 1 つの“1 糸球体-1 嗅覚受容体ルール”，すなわち受容体によって指令的に制御される軸索投射のメカニズム解明は更に難問であったが、筆者らはこの問題を背腹軸および前後軸の投射と糸球体分別の 3 つのプロセスに分けて解析した¹⁰⁾。

背腹軸に沿った投射について竹内、井ノ口、青木らは、嗅細胞の嗅上皮内での位置情報によって嗅球上での相対的な投射先が決まり、Nrp2/Sema3F と Robo1/Slit1 という 2 組の軸索誘導分子を用い、時間差をつけて順次起こる軸索投射によって糸球体の配置が決まることを見いだした¹¹⁾。一方、前後軸に沿った投射には発現する受

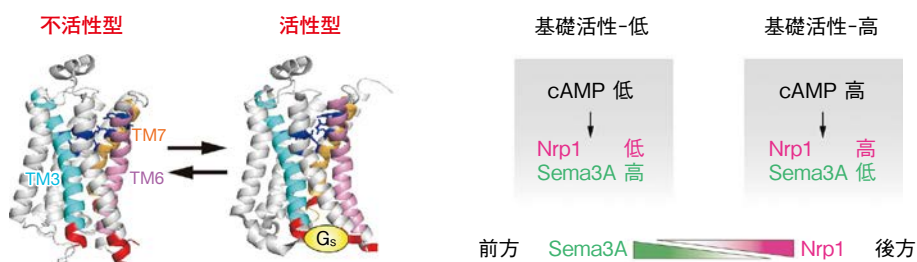


図 2 前後軸の投射を制御する分子ゆらぎによる GPCR の基礎活性

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) である嗅覚系受容体は活性型と不活性型の 2 つの立体構造を持つ。通常成熟嗅細胞では、嗅覚受容体は匂いリガンドによって活性型に固定され G タンパク質 G_{olf} が結合して cAMP が産生される。出生前は匂いリガンドが不在の状態であるため、分子が熱運動によって自由にゆらぎ、たまたま活性型になったときに未成熟嗅細胞に特異的な G_s が結合して、受容体の種類に固有なレベルの cAMP を産生する。これが神経細胞の自然発火とは異なる嗅覚受容体の基礎活性で、前後軸に沿った軸索投射分子 Nrp1 や Sema3A の産生量を制御している。

(文献 14 より改変して引用)

容体の種類、すなわち嗅細胞の identity が反映されるため、受容体を介した軸索の誘導がどのようになされるのかが注目された。今井らは、嗅覚受容体の種類ごとに特定レベル発生する受容体の基礎活性が cAMP の量に変換にされ、それが投射制御分子である Nrp1 や Sema3A の転写量を決定し、結果として軸索投射位置が決められることを見いだした¹²⁾。更に今井らは、この前後軸に沿った投射のトポグラフィが、スペリー (Roger Sperry) の提唱した“化学親和性モデル”、すなわち投射先が軸索とターゲットとの間の誘導分子を介した相互作用によって決まるという考えとは異なり、嗅細胞の軸索間相互作用によってターゲットに依存せず、伸長する軸索束のなかで決定されることを明らかにした¹³⁾。当グループの中嶋や竹内らは、この前後軸の投射を制御する cAMP がアゴニスト不在の状態で受容体の分子ゆらぎによって産生されること、また今井らは通常匂い分子の検出の際に用いられる G_{olf} ではなく、未成熟な嗅細胞で発現する感度の高い G_s が用いられていることを見いだした¹⁴⁾ (図 2)。

嗅覚受容体の種類に基づき、かつ cAMP を用いて制御されるマップ形成のプロセスにはもう 1 つある。それは嗅覚神経地図を連続マップから不連続マップに変換する糸球体の分別で、芹沢、宮道、竹内らは、受容体の種類特異的にその転写量が決定される軸索選別分子として、接着分子 (Kirrel2, Kirrel3) および接触誘導性の反発分子 (ephrin-A, EphA) を同定した¹⁵⁾。嗅覚神経地図

はこれらの選別分子を用いて糸球体構造を単位とするデジタル画面に変換され、更に神経活動依存的に精緻化と可塑的な環境順応を経て完成する。

II 嗅覚情報の本能回路による先天的な価値付け

こうして嗅覚神経地図形成の分子基盤の大筋は解明されたが、次に課題となったのが、嗅覚情報がどのように中枢に運ばれ情動行動の出力判断が下されるのかという“意志決定” (decision making) の問題であった。嗅細胞による嗅上皮からの一次投射の結果、嗅球表面に糸球体の発火パターンとして展開された匂い情報は、僧帽細胞および房飾細胞という 2 種類の投射ニューロンによって脳の中核へと運ばれる (二次投射)⁴⁾ (図 1)。嗅覚情報の価値付け判断には 2 つの独立した回路が用いられ、1 つは先天的に出力判断の決まっている本能回路であり、もう 1 つは検出された匂いを同定し、その価値付け判断を過去の記憶に照らして行う学習回路である。本能判断は個体や種の存続に関わる先天的な対応で、進化の過程で自然淘汰された判断である。この本能判断には投射ニューロンとして僧帽細胞が関わっており、嗅球から直接扁桃体の価値付け領野に情報が送られ、入力情報に対する好き嫌いが決まる。これに対し学習判断では、まずその情報が何であるのかを正確に識別する必要がある。この場合、嗅球に展開された発火する糸球体の組み合わせパターンはもう 1 つの投射ニューロンである房飾細胞を介して前嗅核に

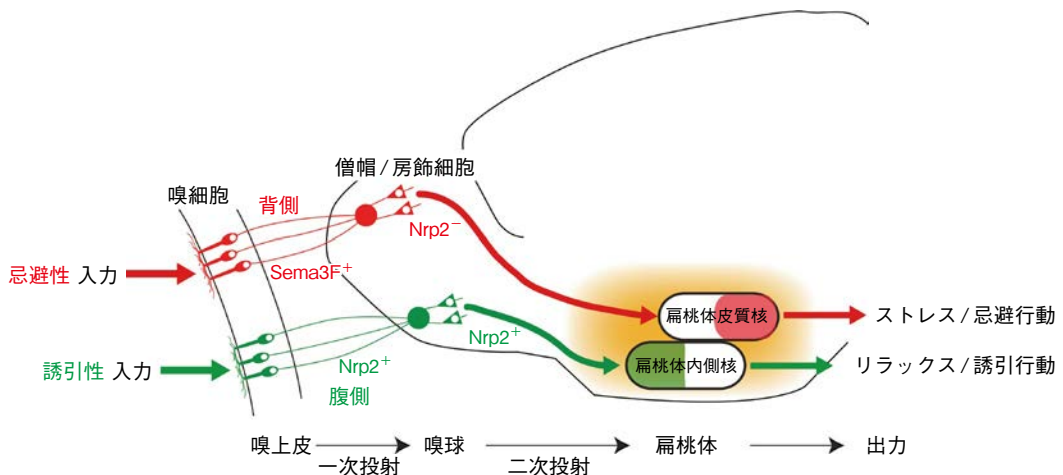


図 3 Nrp2 で支配される忌避と誘引の先天的回路形成

先天的な本能判断のために匂い情報は、背腹軸に沿って忌避と誘引の2つの質感に分別され(一次投射),更に嗅球から扁桃体の価値付け領野へと配送される(二次投射)。一次投射を担う嗅細胞および、二次投射を行う僧帽細胞は共に、忌避の情報を行う軸索はNrp2陰性、誘引の情報を行う軸索はNrp2陽性である。このNrp2による一次投射と二次投射の共制御は、Nrp2の発現レベルが忌避または誘引の情報を嗅球の糸球体内で正しく受け継ぐための合符として働くために重要である。

(文献20より改変して引用)

運ばれ、それを検索タグ(QRコード)に用いて関連する記憶情景が想起される。この記憶のエングラムが錐体細胞を介して過去に接続していた扁桃体の価値付け領野を再び活性化することで、記憶学習に基づく出力判断が下される。

筆者らはまず、先天的な本能判断に関与する直接回路について研究を行った。既に述べたように、糸球体マップは匂い情報を画像展開するスクリーンとして働くが、同時に匂い情報を先天的な質感に応じて仕分けする機能ドメインを含む二重構造をとっている¹⁾。先天的な忌避や恐怖行動を誘発する嗅球の機能領野の存在は、小早川らのジフテリア毒素を用いた領野特異的な糸球体の除去実験¹⁶⁾によって明らかにされ、ネコを怖がらないネズミとして各国のメディアで報道された。すなわち、嗅球背側奥の糸球体を除去すると天敵などに対する先天的な恐怖行動がみられなくなるのである。ただしこの変異マウスは、経験や学習に基づく忌避や恐怖行動は正常に行うことができる。

これらネガティブな行動を引き起こす糸球体に対し、ポジティブな社会行動を誘発する糸球体は嗅球の腹側奥に集められている^{17,18)}。シナプスを逆行性に伝播する改変型狂犬病ウイルスを用いた

神経回路のトレーシング実験によって、忌避すべき情報と誘引的な情報は二次投射を介して扁桃体の皮質核の中央および後方部(pmCoA)と内側核前方部(aMeA)にそれぞれ送られて先天的な出力判断が下されることが報告されている^{19,20)}(図3)。それではどのようにして、忌避と誘引の分別的な配信を行う本能回路の形成が行われるのであろうか。井ノ口や竹内らは、軸索誘導分子Nrp2とその反発性リガンドであるSema3Fが、嗅細胞の嗅上皮からの一次投射と同様¹¹⁾、僧帽細胞による嗅球からの二次投射にも関与していることを報告した²⁰⁾。すなわち、嗅球の背側に配置される僧帽細胞はNrp2陰性、腹側に配向するものはNrp2陽性となっており、ここでも反発性リガンドSema3Fが僧帽細胞の分別および移動とそれら軸索の扁桃体領野への誘導に関与している(図3)。ここでみられる嗅球への一次投射と二次投射の細胞移動のNrp2による共制御は、匂い情報の先天的な質感が糸球体内のシナプスを介して正しく受け継がれるために重要であると思われる²¹⁾。

井ノ口らは更に、僧帽細胞特異的にNrp2をノックアウトすると、雄マウスの雌に対する恋鳴きや母子間の誘引的社会行動が消失することを見

いだした。また、*Nrp2* 遺伝子を僧帽細胞で強制的に発現させることで、本来背側にとどまって忌避回路を形成するはずの *Nrp2* 陰性の僧帽細胞を腹側に移動させ、誘引回路に組み入れることにも成功した²⁰⁾。これらの実験により、誘引および忌避の匂い情報を分別して扁桃体に送る本能回路の構築が、基本的には *Nrp2* というたった 1 種類の軸索誘導遺伝子の発現によって制御されているという驚きの事実が明らかになった。

以上述べたように、嗅球表面の糸球体マップには幾つかの機能ドメインが含まれ、そこから直接扁桃体の異なる価値付け領域に情報が伝えられて先天性行動を発動させることが判明した。それでは、糸球体の活性化情報はどのような形で扁桃体に伝えられているのであろうか。キツネの肛門線からの分泌物トリメチルチアゾリン (TMT) は、嗅球の背側奥に 20 以上の糸球体を発火させることが知られている。当グループの齊藤らは、TMT に反応性の糸球体の一つを単独に光刺激することによって何らかの先天性行動が誘発されるのではないかと考えた。光遺伝学的な解析の結果、TMT 反応性の受容体 *Olfr1019* にチャンネルロドプシンを導入したノックインマウスの嗅球を光照射すると、恐怖反応の一つとして知られるすくみ反応 (freezing) が誘導された²²⁾。この実験により、先天性な情動行動の発動は発火する複数の糸球体のパターン認識ではなく、機能ドメイン内の僧帽細胞が一定レベル刺激されさえすれば、たとえその刺激が単一の糸球体を介したものであっても、誘導できることが示された。ここで興味深いのは、*Olfr1019* を介したシグナルはすくみの行動を誘発するものの、ACTH の血中濃度を上昇させない。すなわち恐怖行動でみられるすくみは、ストレス反応とは別の不動 (immobility) という独立した出力判断だったのである。

Ⅲ 刷り込み記憶と学習回路による価値付け判断

さて、遺伝的に決められた直接回路による先天性行動は、生まれながらに備わったものであり経験や学習には依存しない。これら本能回路を介した判断は生物学的には常に正解であり、自然淘

汰を経て獲得した種 (species) としての智慧とも言える。しかしながらこれら紋切り型の先天性行動は、新生仔期における環境からの感覚刺激によって、可塑的かつ不可逆的な修正を受ける。この出生直後の刷り込み (imprinting) は、カモのヒナが孵化直後に見た動く物体を親として後追いつけるローレンツ (Konrad Lorenz) の観察や、サケ・マスが嗅覚を介して母川回帰する現象でも広く知られているが、そのメカニズムについては最近まであまりよくわかっていなかった。

井上らは、出生直後の臨界期 (critical period) における本能行動の修正や刷り込み記憶について、感覚入力を匂い分子として特定できる点で優れている嗅覚系を用いて解析した²³⁾。まず、マウス嗅覚系の臨界期を鼻孔閉塞実験によって特定した。具体的には出生直後に片鼻をふさぎ、その後様々な時期に閉塞を解除して閉塞した側の鼻の嗅覚機能を調べた。その結果、生後約 7 日間を通して匂い入力を遮断すると、糸球体内でのシナプス形成や二次ニューロンにおける主樹状突起の成熟が遅滞した。筆者らは次に、新生仔に特定の匂いを嗅がせる刷り込み実験を行った。まず中性の匂いであるバニリンを生後 1 週間の臨界期に嗅がせたところ、バニリン反応性の糸球体が肥大し、それに接続する二次ニューロンや介在ニューロンの数が増加した。このマウスではバニリンに対する検出感度が上昇するのみならず、その匂いに対し特別の興味を示す刷り込みが成立する。一般的にストレス状況下では直腸体温が上昇するが、刷り込み記憶のあるバニリンを嗅がせると ACTH の血中濃度が下がり体温が低下する。興味深いことにこのようなストレス緩和作用は、TMT の関連物質である 4 メチルチアゾール (4MT) のような、本来忌避すべき匂いに対する刷り込み記憶についても観察された²³⁾。

それでは、この匂いの刷り込みを誘導する分子は何なのであろうか。井上らは新生仔期の匂い入力によって糸球体が肥大することに着目し、匂い刺激によって発現が上昇し生後 1 週間の臨界期に限って糸球体内で働くシグナル分子を探索した。その結果、*Sema7A* とその受容体である *PlxnC1* が候補として浮上した。*Sema7A* は一次ニューロ

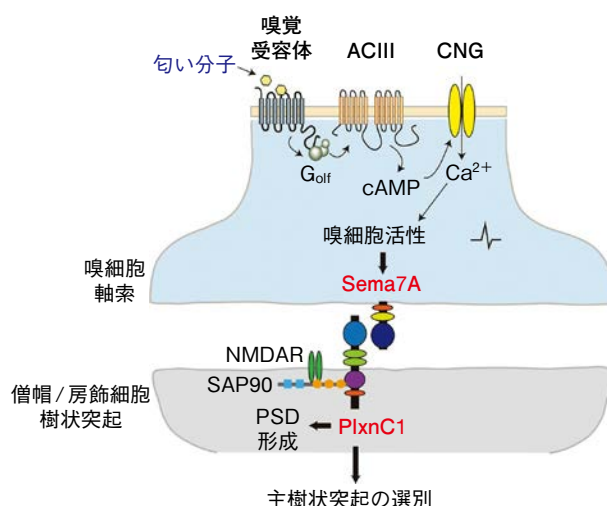


図 4 刷り込みを誘発する Sema7A/PlxnC1 シグナル

匂い情報の刷り込みを誘導するシグナル分子として Sema7A とその受容体である PlxnC1 が同定された。Sema7A は嗅細胞の軸索末端に発現し、Sema7A 遺伝子の転写量は匂い分子の結合によって誘発される神経活性の強さに比例する。一方、投射ニューロンにおける PlxnC1 の発現は神経活性には依存しないが、その樹状突起への局在は生後 1 週間に限定されている。図に示す(僧帽/房飾細胞)のように両者の結合によって生じるシグナルは、様々な後シナプス反応を誘導し主樹状突起の成熟や選別を引き起こす。

(文献 23 より改変して引用)

ンである嗅細胞の軸索末端に検出され、その発現は嗅覚受容体を介して生じる神経活動によって亢進する²⁴⁾(図 4)。一方、Sema7A の受容体である PlxnC1 の発現は神経活動には影響されないが、二次ニューロンの樹状突起における局在が生後 1 週間に限定されている²³⁾。ちなみに Sema7A や PlxnC1 を投射ニューロン特異的にノックアウトすると、糸球体内でのシナプス形成が阻害され成長後の社会行動にも障害が生じる。

嗅覚系の刷り込みは、新生仔期に特定の匂い刺激を受けた糸球体が肥大し入力シグナルが強化されることによって引き起こされる。この入力増強が新生仔期の刷り込みを成立させる原因と考えられるが、その記憶は常に好ましいものとして刷り込まれる。井上らはこの誘引的な質感の付与は、Sema7A/PlxnC1 シグナルとは別に、新生仔期に発現している脳内物質によるものではないかと考え、幸せホルモンとして知られるオキシトシンに着目した。オキシトシンやその受容体のノックアウトマウスでは、刷り込まれた匂いに対する感度は上昇するものの、その匂いに対する誘引行動やストレス緩和作用はみられない²³⁾。雄マウスは見

知らぬ個体に出会うと相手の性別を問わず強い関心を示すが、2 度目、3 度目と回を追うごとに興味を失う。オキシトシンのノックアウトマウスではこの慣れがみられず、成長後に他個体との関わりを避けるなど社会性に問題が生じる。この変異マウスの新生仔にオキシトシンの腹腔内投与を行うと社会性の回復がみられるが、その効果は臨界期内の投与に限られる。したがって、刷り込み記憶にポジティブな質感を与えたり、臨界期に刷り込みを介して社会性を付与するのはオキシトシンであることが示された。

図 5 に示すように、忌避的な匂いである 4MT の刷り込み記憶を持つマウスでは、4MT を嗅がせると 2 つの独立した神経回路を使って誘引と忌避の異なる出力判断が下される。1 つは本能的な判断で、嗅球背側の忌避ドメインに送られた 4MT の入力情報は、Nrp2 陰性な僧帽細胞によって扁桃体の負の価値付け領野(pmCoA)に運ばれてストレス反応を誘導する(図 5 右下)。一方、4MT を新生仔期に嗅がせると刷り込みが成立し、その記憶にオキシトシンを介してポジティブな質感が付与される。その結果、成長後に 4MT を嗅

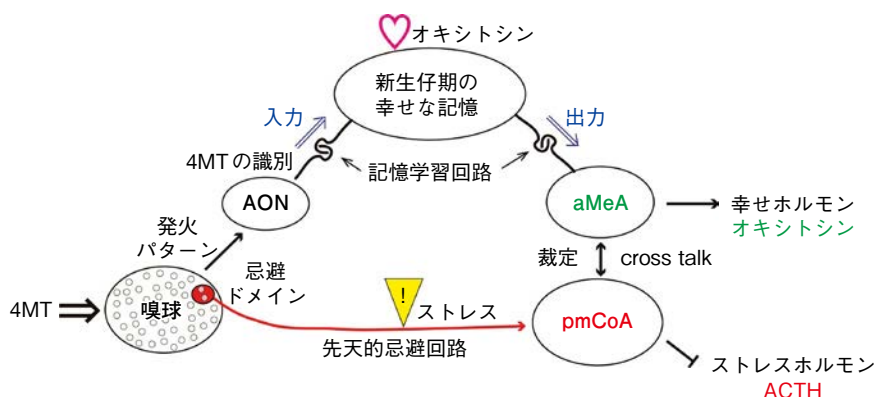


図 5 忌避的匂い 4MT に刷り込み記憶を持つマウスの葛藤

4MT に刷り込み記憶を持つマウスでは、4MT を嗅がせると正と負の 2 つの異なる質感の判断をする。1 つは本能回路による忌避の判断であり、もう 1 つは刷り込みによる記憶学習回路を介した誘引の判断である。これら対立する 4MT に対する判断は、扁桃体で正と負の価値付け領野の cross talk、すなわち活性化レベルの相互相殺によって裁定され、この場合は誘引の決定が下されて幸せホルモンの発現が誘導されストレス反応が抑制される。

(文献 3 より改変して引用)

ぐと、授乳期の幸せだった刷り込み記憶が扁桃体の正の価値付け領野 (aMeA) を刺激してストレス緩和の指令を出す (図 5 右上)。筆者らは、この 4MT に対する 2 つの異なる判断に対し、扁桃体の正と負の価値付け領野間で何らかの cross talk (相互抑制) が起こり、活性化レベルの相互相殺によって、この場合は誘引の決定が下されると考えている。このような本能回路と学習回路による 2 つの異なる判断の裁定の研究は、ヒトの心の葛藤の理解に新たなヒントを与えてくれるであろうし、幼児期の母親からの感覚入力や刷り込み記憶の研究は、自閉スペクトラム症 (ASD) や愛着障害 (AD) など発達障害の改善と予防に有用な情報を提供するものと期待される。

IV 呼吸サイクルと嗅覚情報処理

われわれは生きている限り、息を吸う・吐くの呼吸を繰り返している。覚醒時においては、これら呼吸相が感覚情報の受容や同定、記憶検索や価値判断、更には情動や行動の出力と密接に関連している²⁵⁻²⁹⁾。マウスが匂いを嗅ぐときはもちろん息を吸うときであるし、周囲の状況の変化を探るときには息を潜める。また、入力した感覚情報が何であるのかの同定や、以前どのような情景を伴っていたかの記憶検索は息を吸うとき、すなわ

ち吸息相の後半で行われる。一方、状況の判断が下され、それに対応して行動を起こし、感情を表現するのは息を吐くときである。感情を露わにしたり、言葉を発したり、安心感や快感を表現するのも呼気のフェーズである。

呼吸相はまた、少なくとも嗅覚系の場合、本能判断と学習判断のための投射ニューロンの活性化にも連動している。最近の研究により、先天的な本能判断のための直接回路は僧帽細胞によって嗅球から直接扁桃体の価値付け領野につながっていることが明らかになったが^{19,20)}、森らのグループはこの僧帽細胞が主として呼吸相で発火することを見いだした²⁹⁾。一方、学習判断のために嗅球から前嗅核に匂い地図の情報を送る房飾細胞は吸息相で発火する。これらの観察は、学習判断は吸息相で開始され、記憶検索を必要としない本能判断は呼息相で行われることを示している。

もう 1 つの対比は体内情報と体外情報の処理である^{4,30)}。われわれは一般的に外的環境から入力する状況変化を五感を介して検知し、その対応を判断する。この場合、外界からの感覚入力とその識別は吸息相で行われる。感覚情報はわれわれをとりまく外界から入ってくるだけではない。体内で生じる痛みや発熱、更には喉の渇きや空腹感などもわれわれの意識にのぼる。同じワインやウイ

スキーの楽しみ方にも 2 通りあり、匂いを嗅ぐ外的情報の検出と、呼気によってアロマを感じる内的情報の検知がある。嗅覚系には大脳前部に左右一対の嗅球があるが、それらは各々外側と内側に鏡面对称な 2 つの糸球体マップを持つことが知られている。筆者らは最近、嗅球の外側マップが吸気で入力する匂い情報を、内側マップが呼気で入力する匂い情報を独立に検出しているのではないかと考え、更にこれら外的感覚情報と内的感覚情報が外側神経束と内側神経束の 2 つに束ねられ、独立して脳の中核へと送られるのではないかと推測している³⁰⁾。筆者らは記憶学習回路を介した出力判断の場合、吸う・吐くの 1 つの呼吸サイクルが、意志決定や状況判断のための時間的な最小単位となっているのではないかと考え、“1 呼吸サイクル-1 意志決定” (one respiratory cycle - one decision making) の仮説を提唱した^{27, 28)}。

V ヒトの意識形成と自己の認識

一般的に意識 (consciousness) とは覚醒時に外界から入ってくる感覚情報の認識状態であると考えられる。また、記憶のエングラムの自然発火によって浮かんで消える記憶情景によっても内的な意識が形成される。動物は、対象物や自らの置かれている状況が自分にとって好ましいものか嫌なものかの判断をして誘引や忌避の行動をとる。ヒトの場合は更に、自らをとりまく物理的な空間のみならず、内的に形成される記憶情景の仮想空間のなかにも自己の位置づけを行い、本来あるべき状態との違い (目指すべきゴールとの距離) を測定してモチベーションを発動する。この自己認識は、元々マウスなどにもみられる物理的な空間内に自分を位置づける localization 能力³¹⁾ が進化して内的な意識空間 (cognitive space) にまで及んだものと筆者は考えるが、これが類人猿のどのあたりから出現したものかについては議論の分かれるところである。

フランスの哲学者デカルト (René Descartes) が言ったように、「我思う、故に我有り (I think, therefore I am.)」という“思う我”というのは内的な意識空間に自らを見いだす、すなわち 1 人称の自己が 3 人称の我を認識することだと考えられ、

この“思う”という作業には内言語が介在し、それが自己対話に必須であるように思われる²⁸⁾。一般的に言語は他個体との意志伝達のために発達したものであるが、ヒトにみられる論理的思考や予測推論をする際に、また意識のなかに自己を見つけて自問自答するときにも、この内言語の存在は不可欠である。したがって情景記憶空間を形成し、その内的な意識空間のなかに 3 人称の自己を 1 人称の自己が認識する能力は、内言語を持つヒトに固有なものと考えられる。

ヒトには受動的な意識と能動的な意識がある。受動的意識とは、感覚情報として外界から入力してくる環境変化をどう評価し、どのような対応をとるのかという脳の活動であり、われわれの意志とは無関係に一方的に入ってきて対応を迫る外界主導 (world-driven) の意識である。これに対して自己主導 (self-driven) の能動的な意識は脳のなかに形成される意識空間のなかに自己を見いだし、その位置づけが本来あるべき状態か否かを判断することによって生じる主観的な意識である。カリフォルニア工科大学のコッホ (Christof Koch) は「ヒトの意識とは経験 (experiences) である」³²⁾ と言っているが、過去の記憶情景のなかの自分や今の情景のなかの自分が自己と認識されているのではないだろうか。

VI われわれは何者であるのか？

「われわれはどこから来たのか、何者であるのか、どこに行くのか？」フランスの画家ゴーギャン (Paul Gauguin) はこのように問いかけた。この疑問はわれわれが意識を持ちそのなかに自己を認識するようになると、誰もが抱く一般的な問いである。しかしながらヒトの意識やそのなかに形成される自己認識については、DNA の二重らせんで著名なクリック (Francis Crick) と前述のコッホの議論³³⁾ 以来、自然科学的な見地からの進展はあまりみられていない。その一方で最近 AI の研究が目ざましい進歩を遂げ、ヒトの代わりに考えてくれる生成 AI をどうしたらヒューマナイズできるのかの議論も盛んになってきている。われわれ神経科学者は、情報処理のための計算機である AI に何が欠けているのかを考えることによっ

て、ヒトが人たるゆえんを見いだし、AI は所詮膨大な情報を記憶し迅速に答えを出す機械でしかないことを理解するようになるのであろう。

ヒトにおいては脳新皮質が肥大し記憶学習回路が発達しているため、棋士が将棋の何十手先をも読むように、推測や予知能力が格段に発達している。したがって意識のなかに自己の存在を認識すると、必然的にわれわれはどこから来たのか、また死後の世界はどうなっているのかという疑問を持つ。これは限りある命という現実の認識から生まれるものであるが、結論から言えば「われわれはどこからも来ずどこにも行かない」というのが筆者の持論である。それでは限りある命を永遠に、というこの妄想とも言えるパラドックスをどう解決すればよいのであろうか。動物はヒトのように志を持ちより良い生活を求めて生きているのではない。ひたすら強い子孫を数多く残すために生きているのである。個 (individuals) の命と並行して種の命を考え、食欲によって支えられる個の命は性欲によって支えられる種の命を継続させるためであるとすれば、前述のパラドックスは生物学的にはほぼ解決する。すなわち個の命は長い鎖の一つの輪っかであり、親から命を受けそれを子に引き継ぐことで、個であるわれわれの命が種の記憶である DNA 情報として保存されると思えばよいのではないだろうか。

このように考えれば輪廻転生や最後の審判、閻魔大王と地獄極楽、更には弥勒菩薩の出現や終末論などの形而上学を持ち出さなくても済むのではないかと思えてくる。筆者は、自己意識は自らに関する過去の記憶と現在の自分に関わる情報で形成されると書いたが、これを支える脳が細胞という物質から形成されている以上、必然的に細胞の寿命が個の命の寿命ということになる。したがって自分に関する情報の総和としての自己は亡びることはないものの、脳が亡びれば肉体的な個は存続できないし、以後自己に関する記憶情報が更新されることもないのである。ただし限りある命、すなわち死という現実をどう受け入れるのかについては、個人の考えと覚悟に委ねるしかないのであろう。

おわりに

本稿では「生体の科学賞」の受賞原稿の依頼を機に、これまで 20 年余りにわたって続けてきた筆者の嗅覚研究を振り返り、そこから一体何が見えてきたのかについて考えてみた。筆者はまず東京大学において嗅細胞の一次投射と嗅覚神経地図形成の研究を行い¹⁾、定年によって研究室を福井大学に移して嗅覚情報の価値付けと出力判断に関わる二次投射の解析を行った⁴⁾。最近ではこれらの成果を基に嗅覚研究から何がわかったのかについて、長年共同研究を御願いしてきた東京大学名誉教授 (神経生理学) の森憲作先生と議論を重ね 6 報の英文の論文^{4, 25-28, 30)}と 2 編の和文の対談³⁴⁻⁴¹⁾として発表した⁴⁾が、その概要をこの総説の後半に紹介した。

今回まとめた筆者らの研究は、長年研究室を支えてきてくださった優秀な学生さんや研究員の方々のアイデアと努力、更にはスタッフの皆さんや共同研究者の先生方の協力によって成しとげられた。また、これらマウスを使った実験は、国からの大型研究費による継続的な支援、ならびに様々な民間財団からの研究助成金によって可能になったものである。ここに記して深く感謝申し上げたい。

●文 献

- 1) Mori K, Sakano H : *Annu Rev Neurosci.* 34 : 467-499, 2011
- 2) Buck L, Axel R : *Cell.* 65 : 175-187, 1991
- 3) Mombaerts P, Wang F, Dulac C et al : *Cell.* 87 : 675-686, 1996
- 4) Mori K, Sakano H : *Annu Rev Physiol.* 83 : 231-256, 2021
- 5) Mori K, Nagao H, Yoshihara Y : *Science.* 286 : 711-715, 1999
- 6) Ishii T, Serizawa S, Kohda A et al : *Genes Cells.* 6 : 71-78, 2001
- 7) Serizawa S, Ishii T, Nakatani H et al : *Nat Neurosci.* 3 : 687-693, 2000
- 8) Serizawa S, Miyamichi K, Nakatani H et al : *Science.* 302 : 2088-2094, 2003
- 9) Nishizumi H, Kumasaka K, Inoue N et al : *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104 : 20067-20072, 2007
- 10) Sakano H : *Dev Growth Differ.* 62 : 199-213, 2020
- 11) Takeuchi H, Inokuchi K, Aoki M et al : *Cell.* 141 : 1056-1067, 2010

- 12) Imai T, Suzuki M, Sakano H : *Science*. **314** : 657-661, 2006
- 13) Imai T, Yamazaki T, Kobayakawa R et al : *Science*. **325** : 585-590, 2009
- 14) Nakashima A, Takeuchi H, Imai T et al : *Cell*. **154** : 1314-1325, 2013
- 15) Serizawa S, Miyamichi K, Takeuchi H et al : *Cell*. **127** : 1057-1069, 2006
- 16) Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H et al : *Nature*. **450** : 503-508, 2007
- 17) Lin DY, Zhang SZ, Block E, Katz LC : *Nature*. **434** : 470-477, 2005
- 18) Horio N, Murata K, Yoshikawa K et al : *Nat Commun*. **10** : 209, 2019
- 19) Miyamichi K, Amat F, Moussavi F et al : *Nature*. **472** : 191-196, 2011
- 20) Inokuchi K, Imamura F, Takeuchi H et al : *Nat Commun*. **8** : 15977, 2017
- 21) Nishizumi H, Miyashita A, Inoue N et al : *Commun Biol*. **2** : 14, 2019
- 22) Saito H, Nishizumi H, Suzuki S et al : *Nat Commun*. **8** : 16011, 2017
- 23) Inoue N, Nishizumi H, Ooyama R et al : *eLife*. **10** : e65078, 2021
- 24) Inoue N, Nishizumi H, Naritsuka H et al : *Nat Commun*. **9** : 1842, 2018
- 25) Mori K, Sakano H : *Front Neural Circuits*. **16** : 861800, 2022
- 26) Mori K, Sakano H : *Front Neural Circuits*. **18** : 1342576, 2024
- 27) Mori K, Sakano H : *Front Neurosci*. **18** : 1423694, 2024
- 28) Mori K, Sakano H : *Front Neurosci*. **18** : 1513396, 2025
- 29) Mori K, Manabe H, Narikiyo K, Onisawa N : *Front Psychol*. **4** : 743, 2013
- 30) Mori K, Sakano H : *Front Behav Neurosci*. **16** : 943647, 2022
- 31) Aronov D, Tank DW : *Neuron*. **84** : 442-456, 2014
- 32) Koch C : Then I am myself the world, Basic Books, New York, 2024
- 33) Crick F, Koch C : *Nat Neurosci*. **6** : 119-126, 2003
- 34) 森 憲作, 坂野 仁 : *科学*. **93** : 61-67, 2023
- 35) 森 憲作, 坂野 仁 : *科学*. **93** : 173-179, 2023
- 36) 森 憲作, 坂野 仁 : *科学*. **93** : 256-262, 2023
- 37) 森 憲作, 坂野 仁 : *科学*. **93** : 360-366, 2023
- 38) 森 憲作, 坂野 仁 : *実験医学*. **40** : 3161-3168, 2022
- 39) 森 憲作, 坂野 仁 : *実験医学*. **41** : 113-121, 2023
- 40) 森 憲作, 坂野 仁 : *実験医学*. **41** : 475-480, 2023
- 41) 森 憲作, 坂野 仁 : *実験医学*. **41** : 610-617, 2023

生体の科学賞について：

生体の科学賞は公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団の発行する機関誌「生体の科学」から命名し、基礎医学医療研究領域における独自性と発展性のある研究に対する表彰と支援を目的とした助成金です。毎年 11 月に応募を受け付け、翌年 2 月に受賞者を決定します。

今回は、第 6 回受賞者の坂野 仁先生に、受賞後の研究の発展を含めた先生の研究成果の総説をご執筆いただきました。

第 6 回生体の科学賞(2022 年 3 月 3 日) 氏名：坂野 仁(さかの ひとし)

受賞時所属：福井大学学術研究院医学系部門 および 子どものこころの発達研究センター 受賞時役職：特命教授
研究テーマ：新生仔の臨界期に於ける神経回路形成の可塑的な環境適応とその障害