

分子の物理化学的特徴に基づく複合臭の快適性の予測

東京大学先端科学技術研究センター

神崎 亮平, 並木 重宏

We propose several approaches to quantify olfactory perception. First we investigated the difference in physicochemical properties between general odors and odors used for fragrance. This enables us to predict whether untested odor is suitable as a component of fragrance to some extent. Second, we established a method to predict the response of olfactory receptors by use of physicochemical property. Third we investigated the relationship between mixture perception and component variability and found that the perception for mixture being composed of the similar odors show low dependency to concentration change. These data may contribute further understanding for the perception to multicomponent odors.

1. 緒言

嗅覚は物理量から知覚を予測することができない唯一の感覚である。視覚における光の波長や聴覚における音の振動数などと異なり、一般に匂いを説明する単一の物理量はない。ヒトでは三百種類以上の嗅覚受容体によって、匂い物質のさまざまな特徴が捉えられ、化学信号は電気信号に変換され脳へ伝達され、処理をされて匂いとして知覚される。これまでに生物学や心理学において、嗅覚を予測するさまざまな試みがなされ、分子量、官能基、炭素鎖長、親和性などの分子の物理化学的特徴と匂いの知覚がある程度対応することが報告されている¹⁻⁵⁾。単一の物理化学的特性に着目し、匂い知覚の予測が試みられたものの、いずれも多様な匂い物質の全てに適用可能なルールの発見には至らず、未知の匂い物質に対する知覚を予測する方法はこれまでに確立されていなかった。

最近、特定の物理化学的特性に着目するのではなく、体系的に記述された物理化学的特性を縮約した値を用いた匂い知覚の予測が試みられている。Noam Sobelらは、匂いの快適性の官能評価は、嗅覚研究者・調香師が評価し100種類の匂いの心理学的記述子を多変量解析によって縮約した値と相関することを報告した⁶⁾。さらにこの値が、約1,500個の物理化学的特性を縮約した値と相関し、この測定基準を用いることで、匂いの快適性を従来よりも高い精度で予測可能であることを示した。つまり、匂い物質の物理化学的特性を最もよく説明する官能評価値は匂いの快適性であると主張した。さらにこの測定基準を用いることで、

人間の匂いの知覚だけでなく、動物の匂いへの嗜好性、嗅覚受容体の応答特性が説明可能であることも報告されている^{7,8)}。このように物理化学的特性に基づく生体応答の予測は有用である。実世界では匂いは基本的に複合臭として存在するが、この方法論に基づき、複合臭の匂いの知覚を予測する試みは行われていない。

申請研究においては、複合臭に対する快適性の値を、物理化学的特性を用いて予測する方法論が妥当であるかどうか、特に快適性の濃度変化に対する安定性に着目して問題を設定し、検討した(3.3項)。インドールなどの匂いは、濃度が薄いとよい芳香であるが、濃度が高いと一般に悪臭である。また、コーヒーの香りは濃度が大きく変化してもやはりコーヒーの匂いとして知覚することができる。複合臭の快適性を予測する最初のステップとして、解析の比較的容易な濃度に対する安定性と、構成成分の数、その多様性との関係を検討した。また関連する項目として、分子記述子に基づく香料成分の分類(3.1項)、分子記述子に基づく嗅覚受容体応答の予測についても報告する(3.2項)。

2. 実験

2.1 分子記述子による香料の分類

一般の匂い物質と、香料成分に用いられている物質を分子の構造から、これらを判別可能であるか否かを検証した。それぞれの匂い物質に対しては、米国国立衛生研究所(National Institute of Health, NIH)の国立生物工学情報センター(National Center for Biotechnology Information, NCBI)管理のPubChemなどの化学物質データベースより分子構造を得、分子計算ソフトウェアDRAGON (Talet, Germany)⁹⁾を用いて分子記述子を求めた。主成分分析を行い、累積寄与率が80%を超える第10主成分までを用いて線形判別分析を行った。主成分分析は、複数の変数間の相関を少数の合成変数で説明する手法であり、共分散行列の固有値問題の解として得ることができる。それぞれの次元は無相関となる。主成分分析は複雑な多次元データの解釈に用いられる。



Predicting odor pleasantness for olfactory mixture based on physicochemical property

Ryohei Kanzaki*, Shigehiro Namiki

Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

2.2 ニューラルネットワークによる嗅覚受容体応答の予測

動物の中で嗅覚受容体の性質が最もよく分析されているショウジョウバエのデータを利用し¹⁰⁾、分子記述子から嗅覚受容体の応答が予測できるか否かを検証した。3層のニューラルネットワークを用い、入力に分子情報、出力に受容体の応答パターンを用いて誤差逆伝搬法による学習を行った。受容体の応答に強く影響する分子情報の抽出を行なうため、出力に対する入力の影響度を感度解析¹¹⁾により計算を行った。入力が微小量だけ変化したときの出力の変化分に着目し、感度係数の絶対値がある一定値(閾値)以上である分子情報のみを学習器の入力とした場合と、全ての分子情報を入力した場合との予測の精度を比較した。

2.3 匂いの官能評価

匂いの快適性を調査するために官能評価実験を行った。心理学実験は東京大学ライフサイエンス委員会倫理審査委員会判定報告(11-59)の許可を得て行われた。快適性に着目した理由は、様々なニオイを複数の形容詞や記述語で、ニオイの評価の専門家ではない人々に評価させたものを多変量解析した研究から、快不快に関する評価軸が第一に抽出されると報告されており⁶⁾、快適性がニオイの官能値の中で最も予測しやすいと先行研究で指摘されているためである。匂い袋の中に試薬を注入し、十分な時間をおいて気化させた。順に希釈することによって異なる濃度を用意した。試験前に匂い袋の嗅ぎ方について練習を行った。刺激の順序はランダムとし、被験者のビジュアルアナログ尺度を測定した。匂いに対する順応を防ぐため、試料提示の間に1分間の間隔を設けた。匂い物質は、単一の化合物を含む場合と、5種類の異なる化合物を含む複合臭を5点、10種類の異なる化合物を含む複合臭を1点、精油を1点用意した。各試料につき4段階の異なる濃度で試験し、官能評価値の不安定性の尺度としてレンジを使用した。レンジが大きいほど、評価値が不安定であり、小さいほど安定であると考えられる。

3. 結果

3.1 分子記述子による香料の識別

匂い物質の物性によって、匂いの知覚に影響があるかどうかを検証した。このため香料として使用されている匂い物質と、一般的な匂い物質の比較を行った。一般的な匂い物質として、ショウジョウバエの嗅覚生理学の実験において用いられた108種類の匂い物質を用いた¹²⁾。線形判別分析を用いて、一般の匂い物質と香料成分を判別する関数を求めた。分子記述子に基づいて、両者を判別可能であった(誤判別率14.4%, 図1)。このことは、香料成分として用いられている匂い物質が、一般的な匂い物質とは異なる物

理化学的特徴を有することを示唆する。実際に判別に寄与する因子は多く存在し、分子量や極性などの記述子を含む。また、感度係数の絶対値が閾値以上となる分子記述子の数について調べた。

3.2 嗅覚受容体応答の予測

ニューラルネットワークを用いて、分子記述子を入力とし、嗅覚受容体応答の予測を行った(図2)。作成したニューラルネットワークの出力を予測値として、データベース上の実測値とのピアソン積率相関係数を求め、予測精度の指標とした。さらに個別に除いた場合の予測精度の変化によって、分子記述子の選別を行い、予測精度の高い分子記述子の組み合わせを決定した。

3.3 匂いの安定性と複合臭構成成分の多様性

単一成分に対する匂いの快適性の濃度に対する不安定性は、複合臭と比較して有意に高かった(1.10 ± 0.30 [$n=5$], 0.60 ± 0.41 [$n=7$] for single odor & odor mixture; $P < 0.05$, Mann-Whitney U test)。複合臭では濃度変化に対して知覚がより安定であることが示唆された。続いて3.1で得られた嗅覚受容体応答の予測器を用い、複合臭を構成する要素臭の多様性を、物理化学的特徴でなく、予測される嗅覚受容体応答によって評価した。すなわち、嗅覚受容体を活性化させるパターンが似ている場合や、多様である場合を単一の尺度で評価することを試みた。実際には応答パ

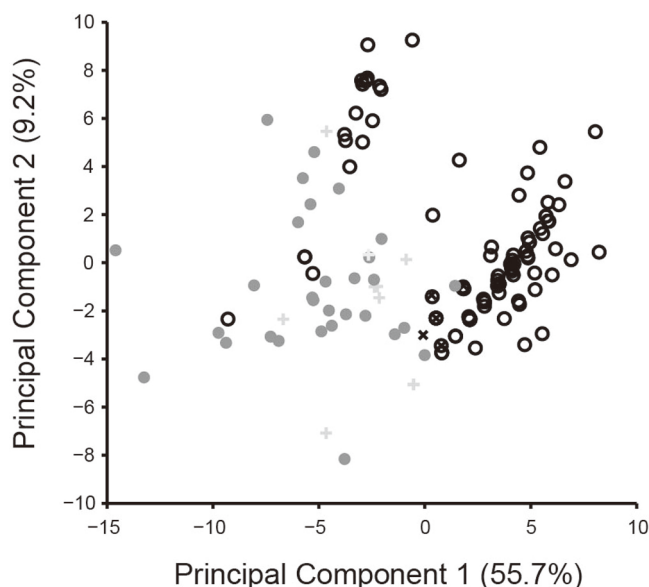


図1 分子記述子に基づく一般的な匂い物質および香料成分の判別

一般臭および香料成分が正しく判別された例(○, ●), 誤って判別された例(×, +)を示す。236個の分子記述子に基づき主成分分析を行った。縦軸・横軸は各匂い物質の第一主成分・第二主成分を表し、それぞれの寄与率は55.7%および9.2%であった。誤判別率は14.4%であった。

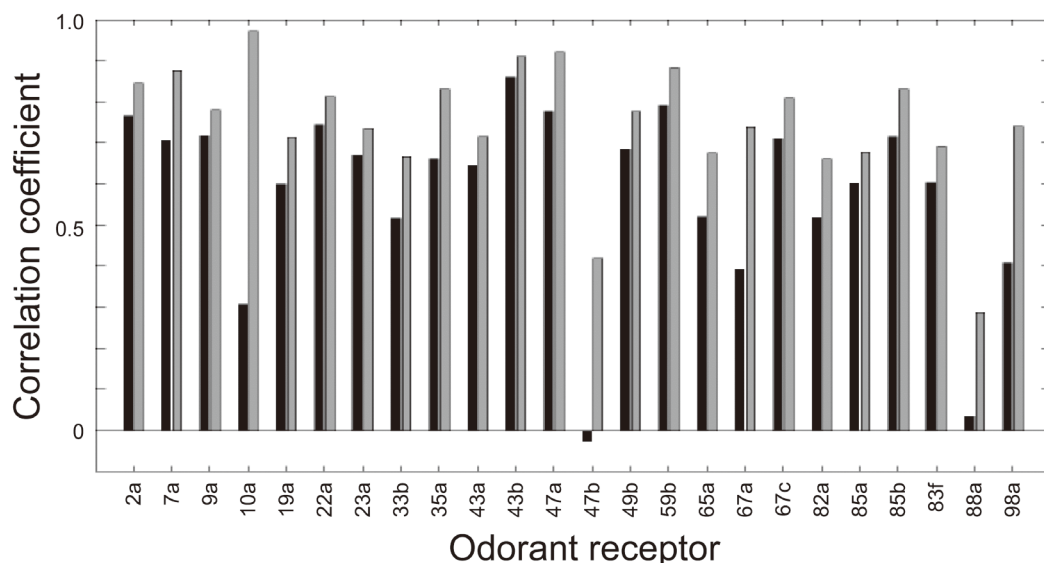


図2 分子記述子に基づく嗅覚受容体応答の予測

黒色は全ての分子情報を利用した場合、灰色は感度解析によって選抜した分子情報を使用した場合の予測値と実測値の相関係数の値を示す。

ターンを、各受容体応答を要素とするベクトルとし、ベクトル間の平均距離を尺度として用いた。嗅覚受容体応答が類似の場合であるほど安定であり、多様な要素臭を含む場合では、濃度に対する知覚の変化が大きいことが分かった(図3)。

4. 考 察

3.1においては、香料成分が一般的な匂い物質とは異なる物理化学的特徴を持つことを示した。今回作成した識別器を用いることで、未知の匂い物質に対しても香料成分としての適性を評価できる可能性がある。

3.2においては、嗅覚受容体の応答の予測を行った。これまでにも物理化学的特徴に基づく受容体応答の予測は行われていたが、本研究ではニューラルネットワークの感度解析を用いることにより、予測精度を概ね向上させた。Or47b, Or88aなどの一部の受容体では、感度解析によっても予測精度が改善されなかった。先行研究では、これらの嗅覚受容体を強く活性化させる匂い物質が発見されておらず¹²⁾、未知のリガンドのデータが取得されれば、予測精度が改善されると考えられる。将来的に嗅覚バイオセンサが実用化された場合に、この予測器を用いて事前に応答性を予測することで、設計を効率化することが期待される。

3.3においては、複合臭の構成要素の多様性と匂い知覚の安定性について検証した。その結果匂いの快適性は、複合臭では、単一成分臭に比べて匂いの濃度変化に対して安定であること、この安定性は、複合臭を構成する要素臭の組み合わせで決まる可能性があることを示唆した。分子記述子に基づいた予測では、嗅覚受容体への応答性に影響

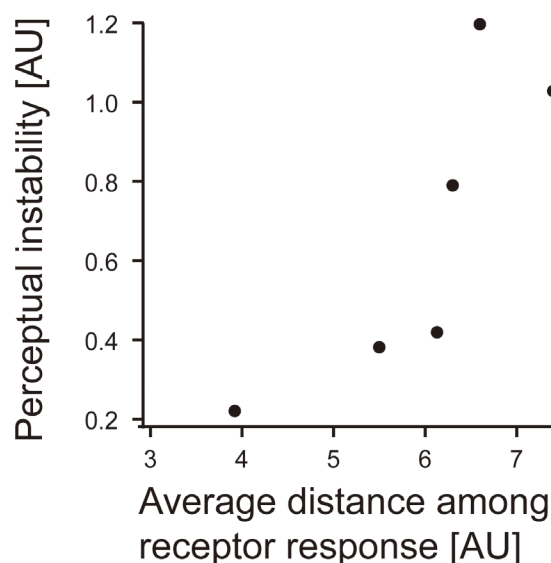


図3 嗅覚受容体応答と官能評価値の不安定性の関係

複合臭を構成する要素臭に対して予測される嗅覚受容体の応答を求めてベクトルとし、ベクトル間の距離を平均した値を横軸に、対応する匂いの不安定性を縦軸にとった。 $r=0.82$, $P<0.05$ 。

を与えるか否かが考慮されないために、ノイズを含んでいる可能性があるが、嗅覚受容体の応答性に基づくことでより精度の高い予測を行うことができる可能性がある。

今回の結果は、匂いの快適性に注目したものである。快適性は匂い物質の多様性を最もよく説明する心理学的な尺度であるが、複合臭における知覚の安定性の獲得が一般的

であるか否かは、その他の心理学的記述子についても同様の試験を要する。

(引用文献)

- 1) Amoore JE: Stereochemical and vibrational theories of odour. *Nature* 233(5317):270-271, 1971.
- 2) Wright RH: Odor and molecular vibration: neural coding of olfactory information. *J Theor Biol* 64(3):473-502, 1977.
- 3) Ohloff G: Chemistry of odor stimuli. *Experientia* 42(3):271-279, 1986.
- 4) Aranda RC, Kini AD, Firestein S: The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat Neurosci* 3(12): 1248-1255, 2000.
- 5) Zarzo M: Psychologic dimensions in the perception of everyday odors: pleasantness and edibility. *J Sens Stud* 23(3): 354-376, 2008.
- 6) Khan RM, Luk CH, Flinker A, et al: Predicting odor pleasantness from odorant structure: pleasantness as a reflection of the physical world. *J Neurosci*, 27(37):10015-10023, 2007.
- 7) Haddad R, Khan R, Takahashi Y, Mori K et al: A metric for odorant comparison. *Nat Methods*, 5(5): 425-429, 2008.
- 8) Saito H, Chi Q, Zhuang H, Matsunami H, Mainland JD: Odor coding by a mammalian receptor repertoire. *Sci Signal* 2: ra9, 2009.
- 9) Tetko IV, Gasteiger J, Todeschini R, Mauri A et al: Virtual computational chemistry laboratory—design and description. *J Comput Aided Mol Des* 19(6):453-463, 2005.
- 10) Galizia CG, Munch D, Strauch M, Nissler A, Ma S: Integrating heterogeneous odor response data into a common response model: A DoOR to the complete olfactome. *Chem Senses*, 35(7):551-563, 2010.
- 11) Aoyama T, Ichikawa H: Obtaining the correlation indices between drug activity and structural parameters using a neural network. *Chem Pharmaceut Bull* 39(2):372-378, 1991.
- 12) Hallem EA, Carlson JR: Coding of odors by a receptor repertoire. *Cell*, 125(1):143-160, 2006.