

How the brain creates the taste of wine?

Michihiro Tanaka

Institute: Department of Neuroendovascular surgery, Kameda Medical Center, Chiba, JAPAN

Abstract: Wine consumption related with some diseases (e.g. cardiovascular event, dementia, cancer) has been well discussed and analyzed in the past literatures. However, there are few articles concerning about the effect of the wine to the sensory recognition as the part of the olfactory function. Flavor is perhaps the most multi-modal of all of our sensory experiences. And flavor is defined as a perception that includes gustatory, oral-somatosensory, and retronasal olfactory signals that arise from the mouth as foods and beverages are consumed. Additionally, flavor is not in the wine; it is created from the wine by the brain. There is a clear analogy with other sensory systems. In vision, for example, color is not in the wave lengths of light; color is created from the wave lengths by the neural processing circuits in the visual pathway (e.g. retina, optic nerve, optic tract, lateral geniculate body, Meyer's loop, cortex of area 17) ; these include center-surround interactions for color-opponent mechanisms. Recent studies start to clarify the mechanism and circuit of the flavor perception. This flavor or odor perception depends upon neural processes occurring in chemosensory regions of the brain, including the anterior insula, frontal operculum, orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex, as well as upon the interaction of this chemosensory "flavor network" with other heteromodal regions including the posterior parietal cortex and possibly the ventral lateral prefrontal cortex. Thus, the wine drinking fully stimulates, not only the olfactory- amygdalo- hippocampal formation which belong to the paleo-pallium, but also the association fibers of the deep white matter in the hole neopallium. The current knowledge of the functional anatomy related with wine is reviewed and discussed.

Key words: Wine; Olfactory function, Paleopallium, Tasting; Cognition; Psychology

はじめに

ワイン消費と心臓血管疾患やガンの疫学研究はこれまでなされてきたが、ワインの風味や香りが我々の脳神経や大脳皮質に与える影響についてはあまり議論されてこなかった。今回は脳機能解剖学の観点からワインの効果と嗅覚中枢の関係についてレビューする。

I. 嗅神経

匂い物質は、分子量約 300 以下の低分子有機化合物で、数十万種類もあると推定されている。分子量が 300 以上になると重すぎて空気中を飛んでこないのが匂いとして感じることは無い。多くの匂い物質は、生物が生化学的に作り出す 2 次代謝産物である。

1991 年、コロンビア大学の Buck と Axel らは、ラットで 1000 種類といった膨大な多重遺伝子ファミ

リーを形成している嗅覚受容体遺伝子(匂い受容体遺伝子)のクローニングに成功した。この功績で Buck と Axel は 2004 年のノーベル医学生理学賞を受賞している。¹

脊椎動物の嗅覚受容体は、7 回の膜貫通構造をもつ G タンパク質共役型受容体である (Fig.1)。さまざまな生物において多重遺伝子ファミリーを形成しており、魚では約 100 個に対して、両生類では 1000 個弱、哺乳類では 1000 個以上にまでに増大している。(Table.1) 生物が水中から陸棲へ進化したときに、大気中の多くの匂い物質を正確に認識して識別することが必要になったため、遺伝子の重複と染色体上での転座が繰り返して起き、嗅覚受容体の数が劇的に増えたと推察される。一方、嗅覚受容体遺伝子には、変異や塩基の挿入や脱落が起きることによって、stop codon が入ったり フレームがずれたりして、本来の嗅覚受容体タンパク質ができなくなった偽遺伝子が多数存在する²。

例えば、マウスでは約 20%、ヒトでは半数以上が偽遺伝子(ナンセンスコドン)となっている。水中にもどった哺乳類であるクジラやイルカにおいては、聴覚を発達させた結果、ほとんどの嗅覚受容体遺伝子が偽遺伝子となってしまっている点は進化論を語る上で面白い現象である。嗅覚受容体の分子進化はそれぞれの生物種の生育環境と 5 感のうちどの感覚を優位に使うかということに大きく影響されている。嗅覚が敏感な犬やマウスでも嗅覚受容体の遺伝子数は、約 90~120 である。一方、嗅覚受容体が発現する嗅神経細胞の数は、犬ではヒトより数十倍多い約 2 億個あることがわかっている。つまり嗅覚受容体の数だけでなく、神経細胞数の違いが嗅覚の感度の差を生み出している。におい物質は我々の生活空間に数十万種類存在すると言われている。また、我々はこれまでに嗅いだことのない未知のにおいでも嗅ぐことができ、瞬時に評価することができる。このように数多く存在するにおい物質を、わずかに数百種類の嗅覚受容体で認識していることから、我々脊椎動物の嗅覚がいかに効率の良く高感度かつ多種多様の匂いに対応しているかをうかがい知ることができる。

(Side memo) 終止コドンとは、遺伝暗号を構成する 64 種のコドンのうち、対応するアミノ酸がなく、最終産物である蛋白質の生合成を停止させるために使われているコドン。終結コドンあるいはアミノ酸を指定しないことから、ナンセンスコドンとも呼ばれる。

II. 嗅覚受容体の情報伝達

鼻腔に入ってきた匂い分子は、嗅上皮を覆っている嗅粘液に溶け込む。鼻腔内での匂いの流速や鼻粘液への匂い分子の溶け込みやすさが、嗅覚受容体へのアクセス度に違いをもたらすし、匂いの感じ方に影響を与える。嗅粘液は、嗅腺や鼻腺から出てくる分泌液であり、その中にはさまざまなタンパク質が含まれている。粘液は嗅上皮の粘膜層を作り、細胞が乾いたりダメージを受けるのを保護するとともに、外界から入ってくるさまざまな化学物質を分解したりして除去する防御機構も持っている。

(Side memo) 高度 1 万メートルを飛行する航空機の機内では与圧が必須で、そのため多くの航空機の中の湿度は使用する機材にもよるが 5~10%程度であり、そのため機内で飲むワインは香りや風味を感じにくい。各航空会社はこうした環境下でもある程度楽しめるワインセレクションをしている。

鼻粘膜に入ってきた匂い物質は、嗅上皮の嗅繊毛に発現している嗅覚受容体と結合する。嗅覚受容体に

匂い分子が結合すると、受容体にひっついていて G タンパク質が活性化され、その結果、嗅神経細胞内で cAMP というセカンドメッセンジャーの量が上昇する (Fig.2). cAMP が上昇すると、その変化を敏感に感じ取るチャンネルが開き、細胞外から陽イオンが細胞内に流入する。これにより細胞の外と内との間に電位差が生まれ、その結果、嗅神経細胞は電氣的に興奮する。この興奮が嗅神経 (olfactory tract) を通じて内側嗅条と外側嗅条へ伝播する。このように嗅覚の興奮刺激は thalamus などの基底核を介さず、直接的に parahippocampal gyrus, olfactory bulb, accessory olfactory bulb, olfactory tubercle, piriform cortex, periamygdalar area, anterior olfactory nucleus, anterior perforated substance, and prepyriform area といった大脳辺縁系に伝播し、Papez の回路にも直結する^{3,4}。

つまり嗅覚は陸棲生物にとって危険予知をする上で重要なセンサーであり、自分に危険が迫っているかどうかを瞬時に判断する時に、匂いの情報を逐一新皮質にあるデータと照合している暇は無いのである。大脳辺縁系へ直接投射することで、匂い物質をミリ秒レベルで認識判断することが可能になり、爬虫類や哺乳類は大きなアドバンテージを得ることができた。陸棲脊椎動物の繁栄はこの嗅脳にあるとも言える。ワインの楽しみもこの嗅脳のおかげである。

嗅神経細胞は、電氣的に興奮した後、細胞内に流入したカルシウムイオンによるチャンネルの閉口、セカンドメッセンジャーの減少、受容体のリン酸化などが起きてしばらくの間、神経は脱感作して、次の匂い刺激を受容できない。これは匂いに対する短期的な順応を説明する根拠になる。ワインでもグラスに注いだ直後のブーケと一度口に含んで咽頭に流し込んだ後に感じるブーケで大きな違いがでる。ソムリエはこれをファーストアタックとフィニッシュとして時間軸の上で表現する。もし飲みはじめの序盤 (舌の上にワインが流れ込んだ瞬間) に酸味を感じると “アタックに酸味を感じる” と表現し、これは北部の冷涼な地域で栽培されたシャルドネに特徴的で、ブルゴーニュのシャブリやアルザスのリースリング系の白ワインに代表される。逆に “アタックは中等度で果実味と酸のバランスが取れている” 場合、比較的温暖な地域で栽培されたシャルドネであり、まろやかでコクのある味わいとなり、パイナップルなどの完熟した果実つまりトロピカルな風味となる。ナパバレーやチリが代表的産地である。(Fig.2)

III. 匂い識別の仕組み.

匂い分子は、ほんのわずかに構造が違うだけでも全く異なった匂いになるし、全く異なる構造でも似た匂いの場合もある。例えば同じ官能基 (多くはベンゼン環を有する) をもっていてほとんど同じ構造をしている分子でも全く違う匂いであったり、同じ分子式でも 2 重結合の位置がずれているだけで違うにおいになったり、同じ分子式で同じ分子構造でも鏡像体の関係にあるものも匂いが違ったりする。では、数十万種類もある匂いを区別したり識別したりできるのはなぜだろうか? 嗅覚受容体 1 つ 1 つは、ある特定の匂い分子だけでなく、構造的に類似した複数の匂い分子を認識できる仕組みがある。一方、1 つ 1 つの匂い分子は、複数の嗅覚受容体によって認識される。すなわち、匂い分子が数百種類の嗅覚受容体のどれと結合するかというその組み合わせは、それぞれの匂い分子で異なることになる。

嗅覚受容体を介して電気信号に変換された匂いの情報は、嗅神経細胞の軸索を伝わって、1 次嗅覚中枢である嗅球に伝搬される (Fig.3)。1 つ 1 つの嗅神経細胞には、数百種類の嗅覚受容体の中からたった 1 つだけが選択されて発現している。そして、同じ受容体を発現する嗅神経細胞の軸索はすべて収束して、ある特定の二つの糸球体に投射している。つまり、同じ受容体を発現する嗅神経細胞は同じ匂い選択性を

もち、それらは全てある特定の部位に収束するので、嗅上皮で匂い分子によって活性化された嗅覚受容体の組み合わせがそのままの形で嗅球へ伝えられる。1つ1つの匂いに対して固有の嗅球発火パターンは「匂いの地図」とも呼ばれている。その違いでさまざまな匂い分子は識別されゾーン構造や領域構造が存在する。ラットでは嗅球の「背側ゾーンクラスI領域内の特定の糸球群」が「腐敗した食べ物のおいに対する忌避行動」を担当し、「背側ゾーンクラスII領域内の特定の糸球群」が「天敵のにおいに対する恐怖反応」を担当するなど興味深い研究結果が出されている⁵ (Fig.4)

(Side memo) 生存競争を生き抜く動物たちにとって、嗅覚情報は視覚情報や聴覚情報よりも有用で重要なことがある。自分を捕食する天敵の存在を知るのに視覚情報では夜間や暗闇では役に立たない。一方、嗅覚情報は敵がその場に居たかどうかなどの過去の情報も匂いとして残るので天敵の移動した跡や危険な場所を事前に察知することができる。また自分のエサになる小動物や動植物の匂いも食料確保に繋がったり、オスやメスの求愛行動においても匂いの持つ役割が大きい。こうして嗅脳が記憶と情動の回路に直結したことで大脳新皮質の発達を促し、陸棲脊椎動物のその後の繁栄を支えた。

IV. 嗅覚刺激と情動や記憶との結びつき

匂いは内分泌や情動を変化させたり、記憶と密接に結びついたりしているが、脳のどこに関連しているのか。匂い刺激を受けた嗅神経細胞で生じた電気信号は、まず嗅覚の1次中枢である嗅球へ伝わる。そこで、2次神経に信号が受け渡されて、前梨状皮質、前嗅核、扁桃核、視床下部、嗅内野といった脳領域に信号が伝わる(Fig.5)。梨状皮質で三次ニューロンに連絡し、大脳皮質内の前頭皮質嗅覚野へ情報が伝達され、匂いに対するイメージが作られ、匂いの認知に至ると考えられている⁴。アルツハイマー病などに伴う中枢性嗅覚障害は、前頭嗅覚野における神経変性によって起きる。一方、扁桃核や視床下部へ入力された信号は、匂いによって誘起される情動の変化などに変換され、内分泌系や自律神経系への影響となって表面化する。また、匂い情報は嗅内野を経て海馬へ伝えられると、そこで他の情報とともに匂いの記憶が形成されると考えられる。脳における嗅覚経路はまだ未解明な部分が多く、匂いの認知、記憶、効果がどのような分子メカニズムで起きるのかということは今後の課題である。

V. ソムリエの嗅覚と機能解剖学

2015年ユネスコの世界遺産にも登録されたコート・ド・ニュイ地区はブルゴーニュ地域圏コート・ドール県の中央から南部にかけて広がる長さ20km、幅数百mほどのワイン産地。面積は小さいが世界的銘上ワイン産地として知られている。驚くべきことはこの地で長年生産されてきたワインのぶどう種はPinot Noir単一種。この単一の品種から生産者はそれぞれ畑ごとに土壌を改良し、丁寧な植木の管理を行うことで、決して恵まれた気象条件では無い土地にも関わらず、世界遺産に相応しい数々の至宝のワインを生産してきた。

多くのソムリエやワインエキスパートがこのコート・ド・ニュイのワインに魅了されるのは、この地が石灰岩に粘土や酸化鉄を多く含む土壌で、土やスパイスの香りが強くタンニンが豊かで骨格のしっかりした力強いワインであり、ブルゴーニュでは希少な長期熟成型が多く生産されるからと言われている。

Niche Neuro-Angiology Conference 2020

このワインの中に微量に含まれる芳香族や土臭さとは一体何であろうか？ソムリエは嗅覚が一般の人よりも優れているのであろうか？ (Fig.2)

Banks らは Cleveland Clinic 放射線科の協力を得て全世界に 256 人しかいないマスター ソムリエ (Master Sommeliers) の 13 名と年齢・性別を一致させた一般人 13 名を被験者にして Functional MRI で active に活動する皮質や皮質の volume を計測した。その結果、ソムリエの entorhinal cortex (嗅内皮質) の厚みは経験年数に応じて厚くなることが示された^{6,7}。(Fig.6)

Entorhinal cortex の後端には parahippocampal gyrus (海馬傍回) があり、嗅覚刺激が最初に投射される皮質が entorhinal cortex および海馬傍回なので日常業務として嗅覚刺激をしているソムリエの entorhinal cortex が厚くなるのは機能性の肥厚と考えることができる。香りをかぐと、嗅覚情報はまず脳の嗅球で処理され、それが情動や記憶の役割を担う扁桃体や海馬に直結する。研究によると、マスター・ソムリエの脳は嗅覚や記憶に関連する領域が活性化していて、それらの処理にかかわる大脳皮質の島皮質と嗅内皮質が、一般人より物理的に厚くなったと考察している。また、嗅覚の記憶に関わる領域は経験に左右され、訓練によって脳の形態が変化することもわかった。つまり、試飲経験を重ねるほど、脳の機能が活性化される。そのため、ソムリエは一般人よりアルツハイマーやパーキンソン病にかかりにくいという⁷。

(side memo) マスター ソムリエ (Master Sommeliers) はソムリエ資格の最高峰。世界最優秀ソムリエのジェラルド・バッセ MW のほか、イサ・バル (ファット・ダック・グループ)、エリック・ツヴィーベル MS (ロッジ・ホテル) ら、世界最優秀ソムリエコンクールに出場するトップソムリエにも有資格者が多い。

Sreenivasan らは MRI 室の外に気化装置を設置し、8 種類の香りの付いた気体 (赤ワイン 2 種類、白ワイン 2 種類、レモン、アプリコット、桃などの果汁をウォッカと混合してアルコール度数 13% 程度に希釈したもの 3 種類と control の air) を同じくチューブと介して、被験者に嗅がせ、ソムリエと一般人の間で各皮質の activity を加算しながら観測。DTI (Diffusion Tensor Imaging) による deep white matter fiber connection (深部白質の交連線維) による連絡路と照らし合わせ、ワインの香りで活性化される領域を観察した⁷。結果はソムリエ群は一般人に比べ、ワインの香りで同側の嗅脳だけでなく、頭頂葉や側頭葉の領域に皮質細胞の活性を観察した。(Fig.8)

特にソムリエではワインの香りにより対側の大脳半球への投射が活性化したこと、そして Heschl gyrus (ヘシュルの横回) などの Wernicke 中枢や Broca 中枢が活性化される様子が観察された。(Fig.9) つまりソムリエはワインの香り刺激により感覚性および運動性の言語野や空間認識に関わる領域の皮質が活性化されたことになる。この研究から考察できることとして、ソムリエという仕事はただワインの種類や産地を嗅脳を使って判別するのではなく、それを言語化してあるいは空間イメージに置き換えてワインを理解し、それを言葉で表現しているということになる。

VI. Summary

Niche Neuro-Angiology Conference 2020

1. 嗅脳は系統発生的には古いですが、陸棲脊椎動物の脳新皮質の発達を促し、爬虫類や哺乳類の脳を大きく進化させた。
2. ワインソムリエは一般人に比べて、嗅脳から左右の脳半球の皮質への連絡経路が発達し、ワインの香りの2次元コードではなく、言語やイメージなど3次元的にとらえており、fMRIの研究でもワインの香りを言語野や頭頂葉の皮質で捉えていた。
3. ワインは人類が獲得した嗅脳刺激に最適な農産物であり、新皮質や深部白質の連絡線維を刺激する。

“Il y a plus de philosophie dans une bouteille de vin que dans tous les livres.”

“一本のワインのボトルの中には、全ての書物にある以上の哲学が存在する”

ルイ・パスツール Louis Pasteur (1822 - 1895).

Disclosure Statement

The author declares no conflicts of interest.

References:

1. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175–187.
2. Prieto-Godino LL, Rytz R, Bargeton B, et al. Olfactory receptor pseudo-pseudogenes. *Nature* 2016; 539: 93–97.
3. Horio N, Murata K, Yoshikawa K, et al. Contribution of individual olfactory receptors to odor-induced attractive or aversive behavior in mice. *Nature Communications* 2019; 10: 1–9.
4. Courtiol E, Wilson DA. The olfactory thalamus: unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Frontiers in Neural Circuits* 2015; 9: 1–8.
5. Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H, et al. Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* 2007; 450: 503–508.
6. Banks SJ, Sreenivasan KR, Weintraub DM, et al. Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 10: 1–12.
7. Sreenivasan K, Zhuang X, Banks SJ, et al. Olfactory Network Differences in Master Sommeliers: Connectivity Analysis Using Granger Causality and Graph Theoretical Approach. *Brain connectivity* 2017; 7: 123–136.

Legends

Tanaka M

	生物	総数	機能受容体数	偽遺伝子率
哺乳類	ヒト	821	396	52%
	マウス	1366	1130	17%
	ラット	1767	1207	32%
鳥	イヌ	1100	811	26%
	ニワトリ	344	211	31%
両生類	カエル	1438	824	38%
魚	ゼブラフィッシュ	175	154	12%
	フグ	86	47	31%

Table 1

Table 1. 嗅覚受容体の機能受容体数と偽遺伝子率の生物間比較.

魚では約 100 個に対して, 両生類では 1000 個弱, 哺乳類では 1000 個以上にまでに増大している. 進化に伴い, 受容し識別すべき匂い物質の数は増大している.

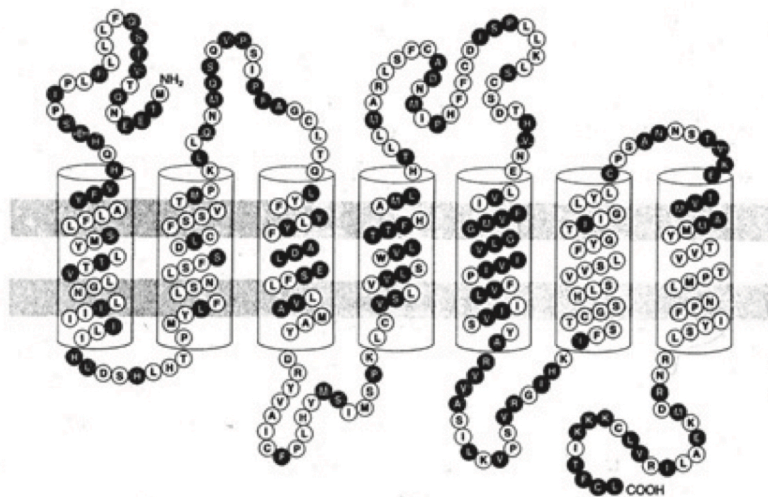
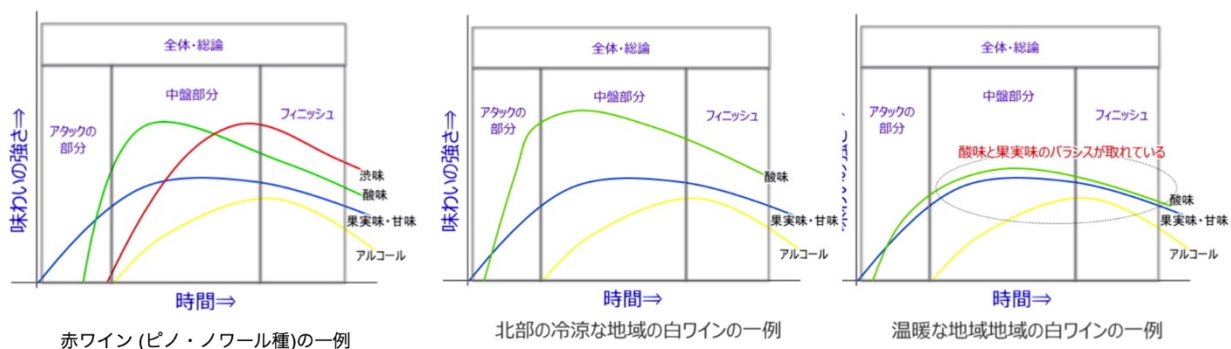


Fig.1

Fig.1: 嗅覚受容体の構造

脊椎動物の嗅覚受容体は, 7 回の膜貫通構造をもつ G タンパク質共役型受容体である



ワイン味覚のスペクトルと時間分解能

Fig.2

Fig.2: ワイン味覚のスペクトルと時間分解能

ワインの味覚は口腔内に入り,舌の上や口腔底に至った後,上咽頭・下咽頭を通過し食道に至る. この時間経過の中でも味覚として感じる成分や性質は異なっている.

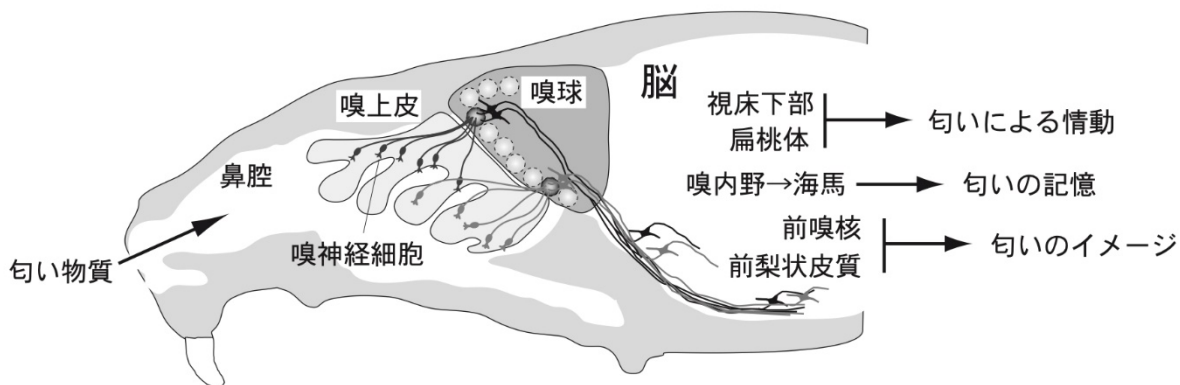


Fig.3

Fig.3: マウスの嗅覚における脳へのシグナル伝達部位

匂いは情動・記憶・イメージの中枢に投射され,大脳新皮質で理解される.

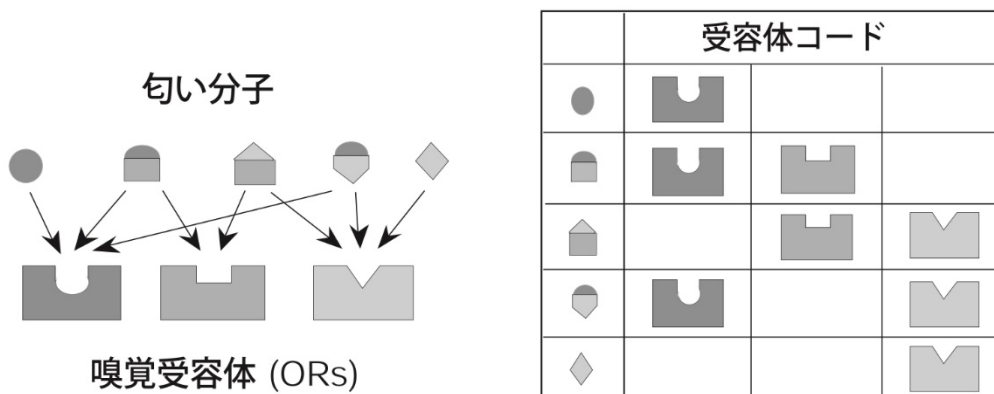


Fig.4

Fig.4: 匂いと嗅覚受容体との多対多の対応関係

受容体をコード化しひとつひとつの匂いに対して固有の嗅球発火パターンが形成される。これは匂いの地図 (olfactory map)とも呼ばれゾーン構造や領域構造が存在する。

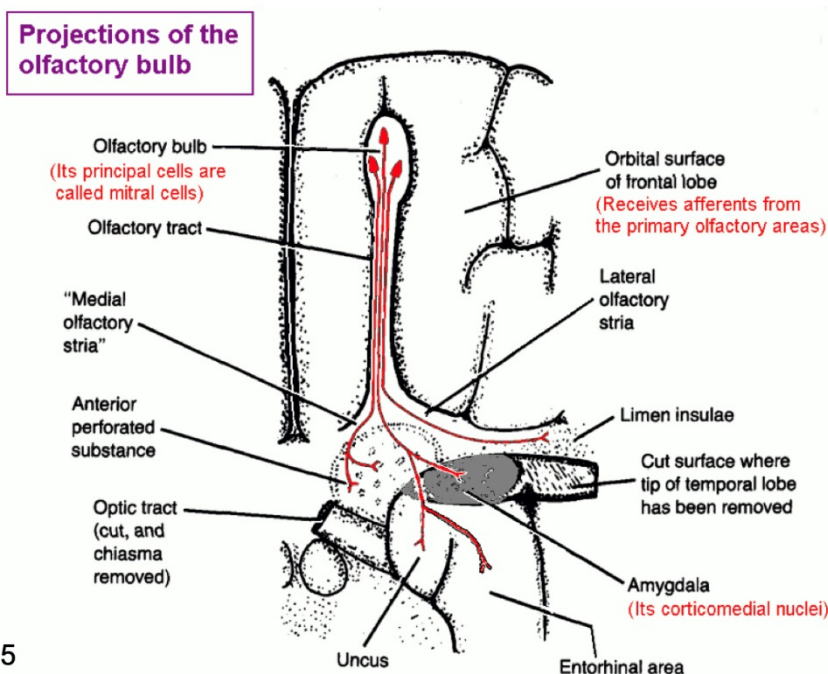
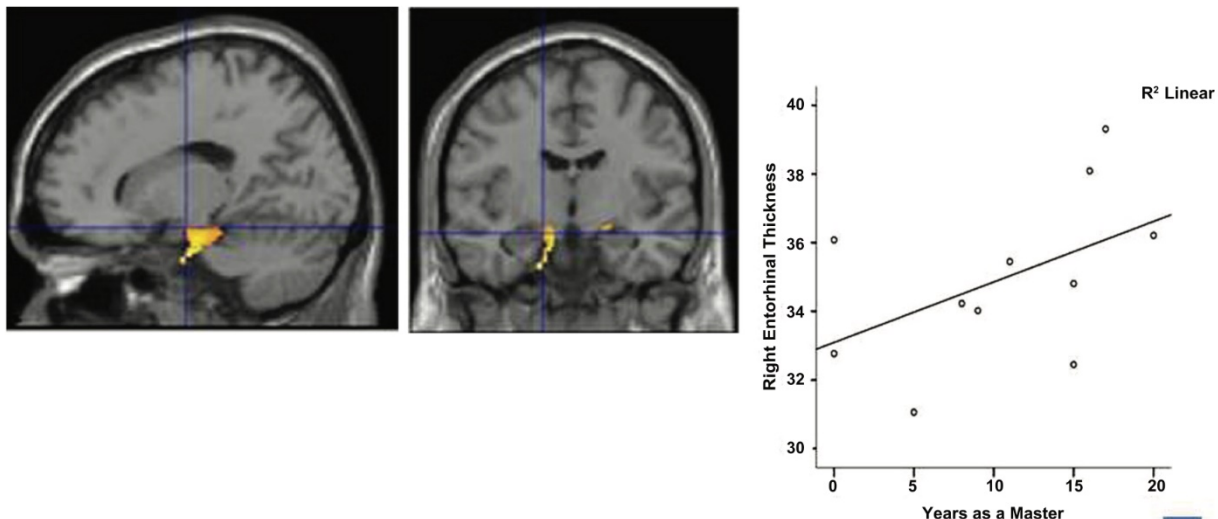


Fig.5

Fig.5: 嗅神経を尾側より見た図.

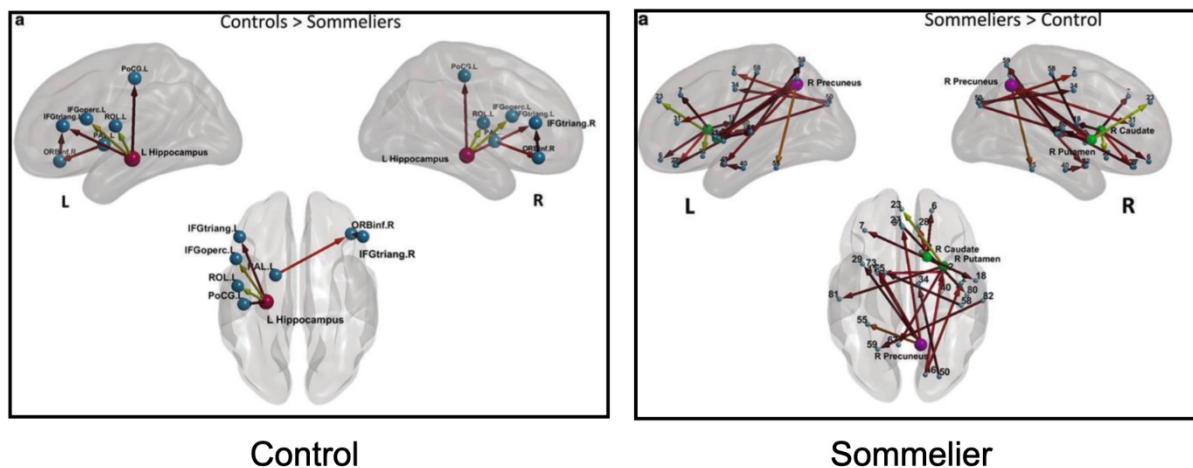
嗅神経は内側嗅条と外側嗅条へ分枝して海馬, 視床下部, 扁桃体, 前梨状皮質といった嗅皮質へ投射される。



Banks SJ. et al (2016) Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience* 10:1–12

Fig.6

Fig.6. 右内側嗅皮質 (entorhinal cortex)の皮質厚とソムリエの経験年数のグラフ。
 マスターソムリエの経験年数に比例して皮質の厚みが増していた。



Paths significantly greater in the sommeliers when compared to controls during the wine/nonwine task. (a) Shows a glass brain representation of the paths visualized using BrainNet Viewer (Xia et al., 2013) and (b) shows a circle plot displaying the paths.

1. Sreenivasan K, et al. (2017) *Brain Connectivity* 7:123–136

Fig.7

Fig.7. ソムリエと一般人のワイン刺激における皮質活性の違い。
 ソムリエではワイン刺激により、嗅皮質だけでなく、言語野や、頭頂葉などの空間把握の領域や、左右の大脳半球間の交連線維を介した活性が見られた。

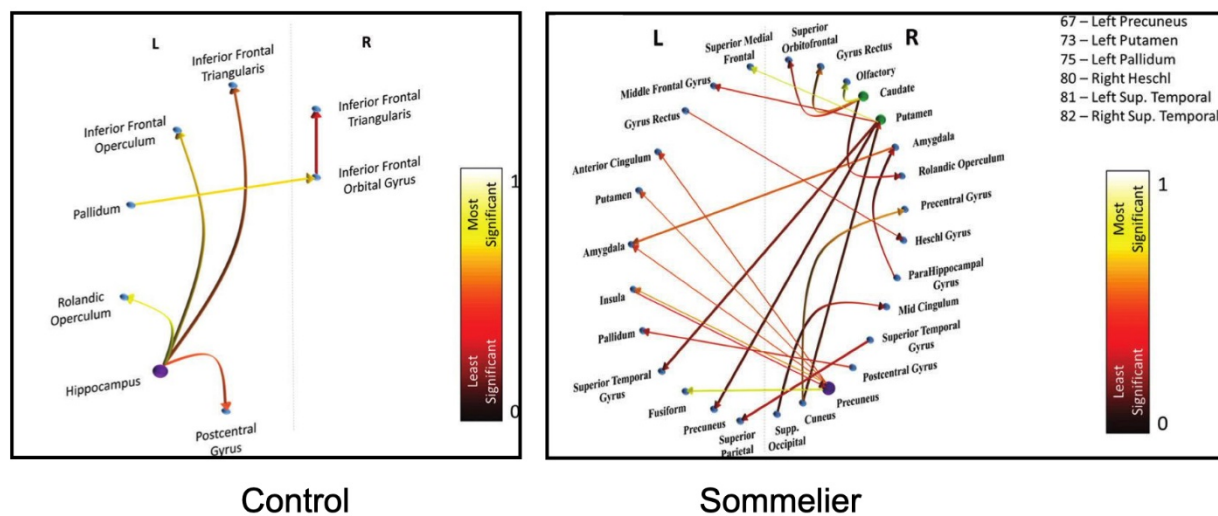


Fig.8 1. Sreenivasan K, et al. (2017) Brain Connectivity 7:123–136

Fig.8. ソムリエと一般人のワイン刺激によるネットワーク活性の差異

ソムリエではワインの香りにより対側の脳半球への投射が活性化したこと、そして Heschl gyrus (ヘシュルの横回)などの Wernicke 中枢や Broca 中枢が活性化される様子が観察された。