

2.3.5 感覚器

(1) 研究開発領域の定義

感覚器は、ヒトなどの個体が、外界と相互作用して各種の生理機能を生じさせるインターフェースとなる器官である。本領域には、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚（いわゆる五感）およびに痛覚や痒覚など特異的感覚の生理的および病理的基礎研究、感覚器障害による生活の質（QOL）の低下を克服する研究や感覚の異常と様々な疾患、生理機能、脳との関連機構、さらにその原理の理解に基づく医療デバイス開発の研究などが該当する。

(2) キーワード

五感、一細胞解析、オルガノイド、感覚神経、感覚受容体、生活の質（QOL）、感覚器疾患、脳機能、全身機能、生活習慣病、神経変性疾患、脳腸関連、免疫、COVID-19

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生物にとって感覚機能は、環境の情報を知り、必要に応じて生存のための適切な対応をとるために必須の機能である。外界や身体内部の環境を感覚器によって感知し、それに対して適切な行動を取らなければ、個体としても種としても生存していくことはできない。故に、生物はより強くより効率的な優れた感覚器を進化させてきた。外界の様々な刺激は、感覚器を通じて受容され、感覚器によって電気信号に変換されて、脳や全身に情報が伝えられる。感覚の情報によって、「睡眠」、「代謝」、「循環」、「ホルモンレベル」など様々な生理機能の制御が影響を受ける。また感覚なしには、人の「知覚」「認知」「感情」「学習」を含む様々な高次精神神経機能も成立しないと考えられる。したがって、感覚は生物個体の生存にも、種としての集団行動にも、高次生理機能にも必須の機能である。

神経生理学ならびにヒト脳機能画像化研究の進展によって、感覚系は、単純に、感覚器からの情報を受け取って、それを処理する単純な機構からなっているのではない事実が明らかにされた。近年の感覚研究は、感覚情報検出の細胞・分子メカニズムや感覚そのものの仕組みの解明にとどまらず、これまで未解明であった脳・全身機能の新たなメカニズムの発見とそれらのメカニズムに基づく脳・全身機能への新しい介入法の確立を目指し、末梢側の感覚器と中枢側の脳神経の双方で進展している。脳神経科学側からは、①感覚情報が、どのように、脳内に分散したモジュールごとに処理されるのか、②それは、記憶や経験などの情報とどのように比較・照合されて生体にとって意味のある情報を生み出すのか、また、それをどのようにダイナミックに変化させるのか、③この意味のある情報が、どのように最適の行動を決定するのか、そのための基盤となる価値形成・情動形成・行動プログラムの書換えと実行はどのように行われるのか、そして、④このように形成された感覚依存的情動や価値判断は、翻って、どのように感覚情報受容プロセスを制御・変容させるのか、などの、感覚情報の生物学的意義とその最適化脳機構の理解が集中的に進められている。

今後日本においては、高齢化社会の加速により、加齢に伴う感覚機能の低下が全身機能に与える影響とその介入的改善の研究がより重要になる。したがって、感覚器研究は、「QOL（Quality of Life）の向上」のみならず、「医」による「健康寿命の延伸」にも大きく貢献すると期待される。また、人工知能（AI）、仮想現実（VR）、拡張現実（AR）など人の脳および感覚機能を拡大・高度化する次世代テクノロジーの発展のためにも、人々がこれらの次世代技術を利用してより幸福な生活を送るためにも、感覚器研究の重要性がいつ

そう増していくと考えられる。

[研究開発の動向]

以下に、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚・痛覚、それぞれの研究開発の動向について述べるが、どの感覚器分野においても、感覚器疾患の治療に向けて、iPS細胞/ES細胞を用いた再生医療、遺伝子治療、オルガノイド、幹細胞技術開発などが盛んに研究されている。それとともに、人工感覚器や新たなセンサーの開発などを含め、光工学や電子情報工学との融合研究開発も注目されている。ヒトの特徴である高次の感覚機能を治療・再建・制御するためには、その基礎となる学術的な知見の蓄積が極めて重要であり、欧米では、感覚器の構築と機能の全体像の解明を目指して、感覚器の細胞種ごとの一細胞トランスクリプトーム解析や組織内のすべての神経回路配線を解明するコネクトーム解析のようなビッグプロジェクトも見られる。

【視覚】

外界の光情報を眼の後部で検知する網膜は、後に間脳になる脳領域が胎生期に膨出して形成される中枢神経系の組織であり、視覚の入り口となる組織である。網膜は、大きく5種類のニューロン（視細胞、双極細胞、神経節細胞、水平細胞、アマクリン細胞）と1種類のグリア細胞から成る。網膜は、双極細胞や水平細胞の働きによって明暗コントラストの検出を行い、アマクリン細胞では物体の運動方向を検出するなど、「明暗コントラスト」「動き」「色識別」といった重要な視覚情報の抽出と処理を行う。脳に比べて網膜は構造が比較的単純であり、光からの情報の流れが一方向で、生体レベルでの実験や観察が容易であることなどから、欧米で網膜は中枢神経系研究の良いモデルとして知られてきた。

網膜の5種類のニューロンには神経化学的性質や形態学的特徴などの違いからサブタイプが存在することが知られている。マウス網膜には計80種類以上もの細胞サブタイプが存在する。80種類すべてのサブタイプは共通の網膜前駆細胞から適切に分化し、各細胞は網膜内の一定の位置に移動してシナプスを形成し網膜組織を構築する。これら多数のサブタイプを含む網膜細胞が正確に発生していく機構と、発生した細胞が回路を形成する分子機構について盛んに研究が行われてきた。これらの基礎研究の知見に基づいて、緑内障、網膜変性症、加齢黄斑変性など様々な網膜疾患の治療を目指した創薬研究が行われるとともに、iPS細胞やヒトES細胞を用いた再生医療や細胞移植治療などの臨床応用研究が行われてきた。最近では、ヒトiPS細胞から誘導した網膜色素上皮細胞や角膜細胞の移植治療の臨床試験が行われている。

光情報の感受と電気信号への変換は網膜最外層に存在する視細胞が行う。しかしながら、視細胞が受けた「明暗コントラスト」「輪郭」「動き」「色」といった情報が、どのような経路で情報処理されるかはほとんど不明である。こういった視覚情報処理についての神経生理学的な基礎研究は欧米を中心に行われてきたが、近年、その知見を活かして、視覚障害者の視力回復のための人工網膜開発やオプトジェネティクス技術を用いた視覚再建術などの医工融合的な臨床開発研究が盛んに行われている。

【聴覚】

聴覚器は外耳・中耳・内耳から成る。内耳蝸牛は（以下、内耳と記載）、音の機械的な刺激を神経や脳が認識可能な電気信号に変換する。この臓器は、特殊な細胞の機能に立脚していること、さらには難治性難聴の主たる障害部位であることから、従来から聴覚器研究の中心となってきた。内耳では、①音入力により、感覚細胞である“有毛細胞”や支持細胞から成る「感覚上皮」がナノスケールで振動する、②有毛細胞に陽イオンが流入する、③結果として電気興奮した有毛細胞が神経伝達物質の放出し、神経線維が刺激される、

という3つのプロセスが連なって働く。有毛細胞には、上記③を担う‘内有毛細胞’と、電気興奮に呼応して細胞体を伸縮させ、聴覚の感度を上げる‘外有毛細胞’の2種類があり、研究対象として着目されている。

再生医療に貢献しうる基礎研究として、内・外有毛細胞への分化を決定する新規因子の同定が挙げられる。元々はリンパ球の発達に関与する転写因子 Helios が外有毛細胞の成熟に重要であること、またこの因子を未熟な内有毛細胞に強制発現させると、この細胞は成熟した外有毛細胞の機能を獲得することが判明した¹⁾。一方、別の転写因子 INSM1 を欠損させると未熟外有毛細胞が内有毛細胞化することから、この因子は分化の道筋を制御していることが明らかとなった²⁾。数年前より、マウスやヒトのES細胞・iPS細胞から内耳のオルガノイドを作成する試みが始まっているが³⁾、近年は、遺伝性難聴のメカニズム解明⁴⁾ や有毛細胞への分化に関わる分子機序の理解のツール⁵⁾ として活用されるようになってきている。

人工内耳は、世界で50万人以上が装着しており、今や標準的な難聴治療の1つとも言える。このデバイスは、外界からの音を周波数別に分離した上で、それを20個前後の電極を通じた電気信号に変換し、神経節細胞を刺激する。ここでは、周波数弁別の分解能に改善の余地がある。その課題に向けて、神経節細胞を対象にしたオプトジェネティクスによる局所刺激が動物モデルで検討され、良好な成績を収めている⁶⁾。

脳聴覚野においては、聴覚中枢の神経活動が本当に音の知覚や認知を生んでいるかを明示した研究は少なかった。光遺伝学により、マウスの一次聴覚野の高周波と低周波の領域を分離して刺激すると、実際に音の高低の知覚が生じることが判明した⁷⁾。高次聴覚野についても、未だ研究は十分ではない現状ではあるが、母マウスが子の鳴き声を検知するためには、一次聴覚野でなく側頭連合野付近の領域に可塑的変化が起こることが鍵となることが判明している⁸⁾。

【嗅覚】

外界に存在する多様なにおい分子は鼻腔上部の嗅粘膜の嗅神経細胞に発現する嗅覚受容体によって受容されるが、個々の嗅神経細胞はヒトで約400、マウスで1,000強ある嗅覚受容体の中のただ1種類のみを発現している（1細胞-1受容体ルール）。嗅神経細胞は一次中継核である嗅球において僧房細胞や房飾細胞とシナプス接続を行い、糸球体という構造を形成するが、同じ種類の嗅覚受容体を発現している嗅神経細胞の軸索は特定の糸球体に収束する（1受容体-1糸球体ルール）。これらの非常に特徴ある嗅覚情報の受容・情報処理メカニズムの解明⁹⁾ は2004年にノーベル医学生理学賞を受賞し、以降本研究分野が急速に発展した。嗅覚受容・認知は、末梢の受容体によるにおい分子の受容、嗅球におけるにおい情報の処理、そして嗅皮質における認知、他の感覚や記憶・情動との統合、そして嗅覚依存的行動のアウトプットの階層構造に分かれる。これらのカテゴリーに沿って、基礎科学的には嗅神経細胞における1細胞-1受容体ルールの制御機構、におい受容体による嗅素の受容機構、嗅神経細胞内情報伝達、嗅球における匂い情報の処理機構、高次中枢による嗅覚認知機構、嗅覚と味覚の化学感覚統合、嗅粘膜及び嗅球における神経の新生と神経回路の再形成機構、さらに嗅覚情報が情動や行動の変化など最終的なアウトプットを誘導する機構の研究など幅広い研究テーマが展開されている。嗅覚の基礎的な受容機構の解明は大きな産業的価値も有しており、おいしい食品の開発のためのフレーバー開発、匂いの質を定量するセンサーの開発、不快なおいを低減する研究、嗅覚を使った害虫の駆除法の開発研究、などの研究が進行中である。

一方、ヒトにおける嗅覚機能の検査法や嗅覚障害の病態生理の解明、嗅覚障害の治療に関する臨床的な分野は研究が非常に遅れている。近年、嗅覚障害は今後数年間の死亡リスクを高める独立した因子であると報告され¹⁰⁾、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の初期に出現することが明らかとなり¹¹⁾、早期診断のためのバイオマーカーとしての役割が期待されている。

【味覚】

1999年に味覚受容体T1R (Taste receptor type 1) が発見されてから、これまでに甘味受容体 (T1R2+T1R3)、うま味受容体 (T1R1+T1R3)、苦味受容体 (T2Rファミリー: ヒト26種類)、塩味受容体 (ENaC、嗜好性)¹²⁾、2018年に酸味受容体Otopetarin1 (Otop1)^{13), 14)}が同定された。塩味受容体 (忌避性) については未だ不明である。味細胞内の情報伝達系に関しては、G α -gustducin、Plc β 2、Trpm5、CALHM1/CALHM3^{15), 16)}など味覚特異的なタンパク質を介して神経伝達物質ATP¹⁷⁾が放出されることが明らかとなっている。また、腸のグルコース輸送体 (SGLT1) を介した糖に対する嗜好性形成神経機構 (Gut-Brain axis) が明らかにされ、肥満や糖尿病発症の原因となり得る“糖分を取りすぎてしまう謎”が解明された¹⁸⁾。

「医食同源」の思想と味覚は深く関与することが示唆されるが、近年実際に、味覚受容体が口腔以外の様々な臓器で異なる機能を発揮し、生活習慣病、炎症性疾患や癌発症とも関連していることが明らかになってきた。

【触覚・痛覚】

感覚信号を脊髄や脳へ伝達する一次求心性感覚神経は、皮膚や末梢臓器側の神経終末に非常に多くのセンサータンパク質を配置させ、体内外からの様々な刺激を感知している。その分子レベルでの理解は、温度センサーであるTRPチャンネルの発見¹⁹⁾以降急速に進展してきた。それに比して、触覚の基礎となるメカノセンシングの分子的理解は非常に遅れていたが、近年皮膚メルケル細胞や一次求心性神経のPIEZO2が触覚センサーとして特定されたのを契機に²⁰⁻²²⁾、メカノセンシング研究が飛躍的に進んでいる²³⁾。また、生物由来毒素など外来性有害物質の検知機構もセンサータンパク質の立体構造解析を含めて世界的に加速している^{24), 25)}。さらに最近では、痛覚神経が皮膚や臓器の免疫細胞やがん細胞と密接に相互作用し、全身機能にも大きく関与していることが世界的に注目され²⁶⁻²⁸⁾、感覚研究によるがんや免疫系の新しい動作原理の発見や治療戦略の創出が期待されている。また最近、精神疾患の原因遺伝子を感覚神経のみで操作したマウスで精神異常行動が発症することが発見され^{29), 30)}、脳機能における感覚神経の新しい役割も注目されている。

脊髄や脳のグリア細胞も感覚伝達に重要な役割を担っていることは我が国が先導して明らかにしており、ミクログリアを標的とした創薬も進行中である³¹⁾。グリア細胞もまた、一細胞遺伝子解析により細分化が進んでおり³²⁻³³⁾、上記の神経とグリア細胞のサブセット毎の相互作用と特異的な役割の解明はこれからの重要な課題となっている。

国際社会における痛みをめぐる動向の変化として、国際疼痛学会が痛みの定義を改訂したことや、「慢性の痛みのメカニズム」の記述子として、従来も存在した「侵害受容性」および「神経障害性」のメカニズムに加え「侵害可塑性」(nociplastic) という第3のメカニズムが追加したことが挙げられる。「侵害可塑性」の追加は、痛みが情報処理機構の可塑性な変化によって生じることを明確にしたものであり、今後の慢性痛の成立メカニズムの探求に大きな影響を及ぼすものと想定される。また、WHOの国際疾病分類が約30年ぶりに改訂され (第11版: ICD-11)³⁴⁾、新たに、慢性痛という疾患項目が立てられた。慢性痛が項目として取り上げられたことにより、線維筋痛症など器質的な原因を同定できない痛みを訴える患者の病態を的確に分類できるようになった。今後、患者の正確な統計評価が行われるとともに、これらの慢性痛のメカニズム解明とその治療法開発に大きく影響するものと期待される。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

【視覚】

マウス、サル、ヒト網膜の1細胞 RNA-seq 解析により、網膜の発生過程が1細胞の解像度で明らかになりつつある³⁵⁻⁴⁰⁾。また、1細胞解析技術によって、病態モデルにおける遺伝子発現比較が細胞種別で可能となったことで、今後のヒトの病態解明と治療法開発への応用も期待される。失明につながる視覚変性疾患の細胞移植による再生医療の分野も進展が見られた。具体的には、グリア細胞から網膜神経細胞への分化誘導による視細胞・神経節細胞の作製および、それらを用いた変性モデルマウスの治療が報告されている⁴¹⁻⁴³⁾。さらに、線維芽細胞から複数の化合物を用いて視細胞への直接分化を誘導し、分化誘導した視細胞の網膜変性疾患モデルマウスへの移植による視覚機能回復も報告された⁴⁴⁾。

遺伝子治療については、主にアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いた網膜変性疾患の技術が盛んに研究されており、マウス、サル、ヒトの各網膜細胞に AAV で遺伝子を発現させるためのプロモーターの開発など、より臨床応用に適したウイルスベクターの開発が進みつつある⁴⁵⁾。また、視覚工学の分野では、微小光素子を半球状にならべた人工網膜を含む人工眼の開発も報告され、従来からの人工網膜とともに新たなテクノロジーとして注目されている⁴⁶⁾。

また、AAV と光受容ナノ粒子を組み合わせることによって、本来ヒトでは感知することのできない近赤外線の光を感受できる技術がモデル動物を使って開発された⁴⁷⁾。今後このような生物学的方法や工学的方法による視覚機能拡張技術やその技術を用いた視覚障害の治療技術の開発が期待される。

近年発達した電子顕微鏡技術と IT 技術により、電子顕微鏡イメージから 3次元仮想空間での再構成を行い、神経細胞の配線を網羅的に解析する「コネクトーム」技術が注目されているが、最近、ドイツのマックスプランク研究所と米国衛生研究所 (NIH) の共同プロジェクトによりその成果がウサギ網膜において報告された。同様の研究がヒトやサルにおいて進むことで、網膜神経回路の全体像が明らかとなり、霊長類や鳥類などにおける高解像度の視覚の機能メカニズムや、網膜変性疾患の発症機構解明や再生医療による治療法の確立や検証にも役立つと期待される。

【聴覚】

有毛細胞の感覚毛に発現し、音の機械的刺激を電気信号に変換するイオンチャンネルの有力な候補として、TMC1 と TMC2 が挙げられていた。しかし、実際にイオンを透過するか、機械的刺激に直接的に反応するかは不明であった。最近、再構成実験系によりそれらが確認された^{48), 49)}。

遺伝子治療に関して、近年、*in silico* で理想的なウイルス形状をデザインした synthetic AAV が開発され、有毛細胞への導入効率を大幅に上げている^{50), 51)}。また、長い cDNA を分割して導入できる Dual AAV を用いた研究では、遺伝性難聴マウスを対象に著明な聴力の回復を確認している⁵²⁾。Cas9 とガイド RNA の複合体であるリボヌクレオタンパク質を活用した遺伝子治療も動物実験で試行されている⁵³⁾。

聴覚刺激による脳神経疾患の症状改善の可能性が示唆されている。高次機能と相関する脳波成分の γ 振動と同じ周波数の 40 Hz の聴覚刺激により、アルツハイマー病モデルマウスの記憶力が向上し、さらに視覚刺激と合わせることで、効果の増強を認めたとの報告がされている⁵⁴⁾。また、ヒトてんかん患者に対してモーツァルトの音楽を聴かせると発作が抑制されることが報告されている。この研究では、位相成分のみを変えた音を与える群を対照とすることで、科学的な根拠を示す内容となっている⁵⁵⁾。これらは、侵襲性の低い治療として、今後の研究開発が期待される。

内耳性難聴の治療薬の開発については、有毛細胞再生を機序とするものが、ここ数年数多く欧米を中心としたベンチャーの起業に見られる。また、最近ではメガファーマも積極的に創薬プロジェクトを進めるようになっている。例えば米国 Frequency Therapeutics 社は、GSK-3 阻害薬・バルプロ酸・アスコルビン酸からなる治療薬^{56), 57)} に関して Phase IIa 試験を終了し、アステラス製薬に米国以外の全世界のプログラムの権利を売却している。

【嗅覚】

パンデミックを引き起こしている新型コロナウイルス COVID-19 感染の初期症状として嗅覚（味覚）障害が発症する可能性が高いことが報告された^{58), 59)}。これまでに COVID-19 の細胞感染経路であると考えられている Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) と Type II transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) が、鼻粘膜上皮細胞、味蕾細胞およびその周囲の舌上皮細胞に発現していることが明らかにされた^{60), 61)}。

【味覚】

長年謎であった酸味受容体が Otopopetorin1 (Otop1) であることが報告された^{13, 14)}。さらにその酸味の情報伝達系は、酸味受容細胞とシナプスを形成する Proenkephalin (Penk) 発現神経細胞を介した延髄孤束核の Prodynorphin (Pdyn) 発現神経細胞であることが明らかにされた¹⁴⁾。一細胞 RNA-seq 解析により、5 基本味それぞれの受容と情報伝達を担う味細胞、味神経細胞（膝神経節など）、様々な栄養素の吸収を担う腸管細胞、迷走神経細胞における新たな分子マーカーが次々に報告された。例えば、苦味細胞と苦味神経のそれぞれの分子マーカー（シナプス誘導分子）は Semaphorin (Sema) 3A と Cadherin (Cdh) 13 であり、甘味は Sema7a と Spondin-1 である可能性が示唆された^{14), 62)}。また、小腸を支配する Oxytocin receptor (Oxtr) 発現神経が摂食を抑制する可能性等が示唆されている^{63), 64)}。

【触覚・痛覚】

新しい触覚センシングメカニズムとしてマイスナー小体と触覚神経サブセットの機能的結合が特定され⁶⁵⁾、また痛覚性メカノセンサー分子として TACAN が新たに発見されるなど⁶⁶⁾、メカノセンシングに関する基礎研究が飛躍的に進展している。侵害受容性シュワン細胞 (nociceptive Schwann cells) と呼ばれる特殊なシュワン細胞が表皮に投射する痛覚神経終末と直接コンタクトし、メカノセンサーとして機能することが発見されたが⁶⁷⁾、これは、痛覚を含む感覚刺激は神経終末で受容されるという従来の基本概念を変える可能性がある。

生体防御における痛覚神経の新しい役割が現在盛んに研究されている⁶⁸⁾。生物由来毒素など外来性有害物質を検知する分子機構として、細菌由来成分センサー (TLR、FPR1、AT2R など) が痛覚神経終末に発現し⁶⁹⁾、それらの因子を検知して痛覚を発生させると共に、軸索反射により感覚神経終末から CGRP 等が放出され、皮膚や臓器の免疫系細胞に作用することが複数報告された⁷⁰⁾。また、がん細胞由来の神経栄養因子で腫瘍組織内へ誘引された痛覚神経が、がん細胞の成長や微小環境の形成に関与することが示された。本来、痛覚神経はがん細胞などの有害な細胞の発生も痛覚として生体に警告するはずだが、がん細胞は T 細胞免疫応答の回避システムである PD-L1 を介して痛覚神経 (PD-1 を発現) を抑制することが明らかになり⁷¹⁾、がん細胞があたかも自身の存在を隠すかのような利己的システムを有することも示された。

脊髄や脳のグリア細胞が慢性疼痛や慢性掻痒に重要な役割を担うことが明らかになり、慢性疼痛患者からのマイクログリア様細胞を用いた解析やグリアを標的とした創薬も進行中である（いずれも日本が主導⁷²⁾）。グ

リア細胞に多くのサブセットが存在することが明らかになった^{73), 74)}。

脳機能との関連においては、自閉症スペクトラム障害 (ASD) の原因遺伝子 (Mecp2やShank3) を一次求心性感覚神経 (触覚) 選択的に欠損したマウスで触覚過敏とASD様行動が出現することが示され^{75), 76)}、感覚神経と脳機能との連関を示唆するエビデンスとして注目されている。また、痛みや痒み、しびれなど患者や健常人のQOLに大きな影響を及ぼす「原始的感覚」について、光遺伝学・化学遺伝学的手法を用いることによって、脳 (痛み情動などに関連する領域) から脊髄・三叉神経系などに、その感度を制御するコマンドが出力され、その人工的興奮や抑制によって、末梢の障害・炎症などの不在下に疼痛行動や搔痒行動を誘発できる事実が多くの研究グループから報告されている⁷⁷⁾。脳が痛みや痒みを生み出しているエビデンスとして注目されている。

軟体動物、無脊椎動物などにおける痛み関連行動の評価法が発展し、進化的に古い動物にも侵害受容応答のみならず慢性的な痛覚過敏が生じるエビデンスが示され、痛みの進化的な意義が明らかになってきた⁷⁸⁾。また、AIに基づいた画像分析により、マウスの痛みの「表情」を高い正確度で判定できるとする報告があり、痛みの表出がヒトに固有のものではない可能性がさらに支持された⁷⁹⁾。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

【視覚】

- ・米国「網膜シングルセル・プロファイリング・プロジェクト」

網膜の全細胞種を遺伝子発現パターンからマッピングしようという試みで、米国ハーバード大学やコネチカット医科大学を中心としたグループにより進展している。これまでに、双極細胞や神経節細胞に新たな細胞サブタイプが複数発見されたが⁸⁰⁻⁸²⁾、さらに最近では、霊長類における高解像度視力に重要な網膜黄斑部の神経細胞の一細胞遺伝子発現プロファイルが明らかになるなど、網膜細胞の1細胞レベルでの大規模解析による情報をもとに網膜の神経回路の全体像解明に向けて情報が蓄積しつつある。

【聴覚】

- ・Horizon2020「Regain」(<https://www.regainyourhearing.eu>)

内耳領域のトランスレーショナルリサーチを推進する産学連携コンソーシアムが設立されており、難聴治療薬候補の γ -secretase阻害薬の治験が進んでいる。

- ・AMED-CREST「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」

新潟大学と大阪大学のグループが、感覚上皮のナノ振動の制御機構を解析している (2016-2020年度)。この課題では、大阪大学・京都大学が以前にMEMS圧電膜を駆使して世界に先駆け作成した感覚上皮模倣型の人工デバイス⁸³⁾の試作品の改良も行われており、日本発の人工内耳の創製が期待されている^{84), 85)}。

【嗅覚】

- ・JST未来社会創造事業本格研究「香りの機能拡張によるヒューメインな社会の実現」

東京大学の東原を中心にERATOの研究プロジェクトが2012年から6年間行われ、嗅覚の受容機構や嗅覚受容体の進化⁸⁶⁾、ヒトにおけるにおい受容の官能評価など今後の基礎研究、産業創出につながる多彩な知見が報告されている。その後、2019年度から同じく東原を代表者とする本研究が開始され、嗅覚研究からの新規産業創出に向けた産学共同のプロジェクトが進行している。

【味覚】

・ The Global Consortium for Chemosensory Research (GCCR)

COVID-19に関し、世界的コンソーシアムが立ち上がり、50か国にまたがる約600名の研究者による味覚・嗅覚障害データの収集・分析が進んでいる²⁰⁾。

【触覚・痛覚】

・ 米国 NIH HEAL (Helping to End Addiction Long-term) Initiative

2018年、麻薬性鎮痛薬の乱用による死亡例が急増しているいわゆる「オピオイド・クライシス」に対する緊急対応として迅速に開始されたプロジェクトであり、①オピオイドの乱用と依存に対処するための研究、と、②よりよい慢性の痛みのコントロール法の開発研究を柱としている。8億ドル(約888億円)が研究費に充てられており、特に、②の柱では非臨床基礎研究からヒト慢性痛バイオマーカー探索研究までの広範な痛み研究の課題が公募されている。

(5) 科学技術的課題

進化の過程で高度化した感覚器の形成、情報処理、維持(生存)の分子機構や動作原理を、最近の新しいイメージング技術や一細胞解析技術などを用いて詳細に解明していくことが可能になりつつある。また、遺伝子およびその改変マウスの解析技術(細胞・神経特異的な光や薬剤による活動調節や狂犬病ウイルスをもちいた神経回路トレース)が進歩し、末梢から中枢への伝達経路、特に中枢内における情報統合機構の解明が急速に進んでいる。これらの知見を着実に蓄積し、感覚器の重要な特徴である環境への「順応」のメカニズムの解明、さらに感覚と脳機能および全身機能との関連の解明とそれに基づいた脳・全身機能の感覚による制御技術の開発へと繋げていくことが、緊喫の共通課題である。

【視覚】

網膜神経回路の光受容については、視細胞を中心に研究が進み、大まかなメカニズムや様々な疾患で視細胞が障害されることが明らかになってきている。しかしながら、双極細胞、神経節細胞を含む網膜内の光の伝達の仕組みについては、未だ十分に明らかになっていない。一細胞解析技術等の進展により、双極細胞、神経節細胞には多様な種類があること、視覚情報が網膜内の局所で要素(線、明暗、色、エッジ等)ごとに行われていることは明らかになってきたが、その詳細なメカニズムはわかっていない。視覚障害をはじめとする疾患には、神経節細胞の障害が疑われるものや原因となっているものがあり、これらのメカニズムの詳細な解明が病態の解明や治療へと繋がることが期待される。

【聴覚】

多彩な周波数や位相からなる音を、内耳がどのように処理・信号化して中枢へ伝えているかは、未だ内耳の基礎研究の大きな課題の一つである。異なった周波数の音が合わさるとうねりを生ずるが、その形状を感覚上皮が認識している可能性が光干渉断層計(OCT)の計測結果より示唆されている⁸⁷⁾。今後、イメージング技術が発展することにより、さらなる研究の展開が期待される。また、中枢から外有毛細胞へと連絡している遠心系神経の働きも注視されるべきである。抑制系であるこの経路をマウスの遺伝子操作により増強すると、加齢性難聴が軽減することが報告されたが⁸⁸⁾、生理的な役割については理解が不十分である。

臨床聴覚医学分野の課題としては、内耳性難聴の障害部位の精密な診断法の開発とそれに基づく疾患の分

類の詳細化が挙げられる。成人の内耳性難聴では、後天性の原因不明の事象が多い。障害される周波数や症状の時間経過は多彩である。内耳には、有毛細胞を含む感覚上皮に加えて、体液を産生する上皮、神経系、そして血管系がある。いずれかの要素が障害されて難聴が発症することが多いはずだが、その部位を特定する臨床検査法は確立していない。内耳疾患については、患者から生検できないこともあり、十分な使用法の区別なく薬物が投与されている面がある。創薬を効率化するのみならず、既存薬を一層活かすためにも、障害の場所を同定する検査法と難聴の詳細な分類はこれから重要となる。

脳聴覚野の研究では、知覚に相関した神経活動（前述）のさらなる可視化に加え、情動や他の感覚との関係を含めた聴覚野の働きが着目されている⁸⁹⁻⁹²。今後、発展が期待される領域である。

【嗅覚】

産業面との関連において、ヒトの個々の嗅覚受容体の特性およびその嗅素の受容に関するデータの蓄積が必要である。またヒトのにおい受容の多様性について、嗅覚受容体遺伝子の配列には多くの一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphisms : SNP）が存在し、すでににおい受容の個人差に関わっていることが分かってきているが、こちらも多数例の登録によるビッグデータの解析が必須である。

臨床嗅覚医学分野は基礎研究の発展にも関わらず大きく立ち遅れている。第一に疾患分類が未成熟である。嗅覚障害は大きく、気流の物理的遮断による気導性嗅覚障害と感覚神経系の障害に起因する神経性嗅覚障害に大別されるが、後者は多くの異なる病態を含むと想像されるものの、今のところ明確なサブタイプには分類されていない。また神経性嗅覚障害に対して有効性が科学的に証明された薬物療法が存在しない。欧州でいくつかの薬物が2重盲検ランダム化比較試験で試されたが、いずれも有効性が実証されなかった。

これらの立ち遅れの大きな要因として、ヒトにおける嗅覚障害の病態生理の理解が十分でないことが挙げられる。疾患モデル動物による研究はもちろん重要であるが、やはり最終的にヒトの臨床検体を用いて研究を行う事が必要不可欠である。また他の医学領域では網羅的なゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析によって多くの知見が得られ、疾患の病態生理の解明に貢献しているが、嗅覚障害においてはまだそのような体制は整っていない。先述した新型コロナウイルス感染に伴う嗅覚障害の研究では、欧米、中国では臨床検体を採取して神経病理学研究、分子生物学研究が急速に進行している。国内では、同様の研究はスタートしておらず研究の遅れが懸念される。

【味覚】

従来のマウス等を用いた解析に加えて、“医療への橋渡しとなるヒトにおける機能解析”が重要になると思われる。具体的には、(1) 未だ不明の味覚関連分子の同定と全身における機能の解明（特に忌避性の塩味受容体）、(2) 味覚感受性の変化と全身疾病（生活習慣病、免疫疾患、認知症、精神疾患）との関連解明 [環境要因（エピジェネティック変異）との関連や味覚分子の遺伝要因（一塩基多型性 SNP）]、(3) 味覚受容体のタンパク質立体構造解析およびリガンドとの分子動力的シミュレーション（食品開発や創薬の分子基盤）、(4) 中枢における味覚情報処理機構の解明（認知、記憶、学習、情動・行動発現、摂食・唾液分泌・消化管機能調節）、(5) 他の感覚との連合機構の解明（嗅覚、視覚、聴覚、体性感覚）、(6) 味覚の再現（iPS細胞由来人工味蕾移植法やウイルス遺伝子治療法の開発、工学的味覚VRの社会実装）、そして、(7) 上記データを含むコホート健康ビッグデータの取得解析とAI技術導入による新たな予防医学の創発、等が課題と考えられる。

【触覚・痛覚】

一細胞解析技術の発展に伴い一次求心性神経の細分化研究が進んでいるが、まだ途上であり、特に痛覚と痒覚を感知して伝達する神経の分類等は未解決である。また、触覚刺激感知に関わるセンサー分子はPIEZO2のみしか明らかになっておらず、異なる触覚刺激を感知するメカノセンサー分子の特定やその活性制御機構（脊髄や脳も含めて）の同定が必要である。それにより従来とは全く異なるアプローチで触覚性障害に対する治療薬や触覚情報を得られる手術支援や介護ロボットの設計あるいは高精度化への応用につながる。

脊髄後角介在神経サブセットの分類がなされる一方で、それらが成す神経回路、感覚情報（痛みや痒み、触覚など）の処理機構、病態時の変化とその役割については未だ不明な点が多い。そのため、新しい介在神経サブセットの特定、サブセット毎のトランスクリプトーム解析と機能制御技術開発が必要となる。さらに近年、グリア細胞にもサブセットの存在を示唆する報告例が出てきているため、感覚シグナルに大きな影響力を有するグリア細胞サブセットの特定とその役割の解明、サブセット毎の神経-グリア相互作用の形態および機能的解明は今後の重要な課題であり、それらによって、感覚情報処理機構と慢性疼痛および掻痒の仕組みの理解が格段に進む。

痛み脳科学研究における今後の課題は、(1)「一次性慢性痛」の脳内機構を解明すること、(2)脳機能画像解析を用いた主観的な経験である痛みの客観的バイオマーカーの探索、およびそれを用いた痛みの類別化解析と個別化治療法の確立、(3)慢性痛の形成と固定に関与する脳内の新規生理活性物質と新規メカニズムの同定、である。

(6) その他の課題

【視覚】

日本の視覚研究において、産学連携は主に医学部の眼科学教室で行われており、研究成果が病気の診断や治療に直結するようなiPS細胞を用いた再生医療など比較的短い期間に応用展開できる可能性の高い研究が中心である。日本の基礎研究で得られた新たな学術的基盤を長期的に活かす体制が必要である。

また、視覚の入力装置である網膜と出力装置である脳の高次視覚機能の研究は、現状では連携が薄く、総合的な連携によって視覚研究を進めて行くことも今後の重要な課題である。再生医療のような生物・医学的アプローチにおいても、人工網膜やBMI技術のような工学的アプローチにおいても、視覚障害の患者が望む十分な解像度を持った視覚の実現までには、光受容側の網膜の基礎研究から見出した原理やメカニズムに基づいたアプローチが重要になってくると考えられる。

【聴覚】

内耳は、骨に囲まれたとりわけ小さな臓器であり、その生体信号は微小である。従って、内耳に特化した計測機器の開発と最適化が必要である。また、内耳機能については、一般的なシグナル伝達系に加え、生物物理的現象が重要な役割を果たしているという特徴もある。以上を踏まえると、医工連携に加え、計算・情報科学的アプローチを合わせた融合研究を効果的に進める枠組みが必要と言える。また、内耳と聴覚中枢、そしてそれらをつなぐ神経系の研究が乖離していることも課題として挙げられる。

【嗅覚】

ヒトの嗅粘膜組織は生検等によって得ることが困難な組織であり、研究の推進においては剖検例などで得られる組織のバイオバンク化を推進し、国内の研究者が研究を推進するための土台作りが必要と考えられる。

さらに嗅覚の臨床研究は日本ではほとんどが医師、特に耳鼻咽喉科医の手によって行われており、臨床検体を用いた詳細な解析を行うためには、基礎研究者と臨床研究者を連携させるプラットフォームの構築が急務である。また、神経変性疾患の早期診断のためのバイオマーカーとしての嗅覚障害の研究には、上記の組織バンクの確立とともに多施設共同の全国調査が必須である。

【味覚】

国の施策である「健康日本21（第二次、2013-2022年）」における基本方針として、①健康寿命の延伸、②生活習慣病の発症予防、③社会生活を営むための必要な機能維持、④健康を支える環境整備、⑤栄養・食生活、運動、休養、飲酒、歯・口腔の健康に関する生活習慣の改善の5つが示されている。「味覚機能の維持」は、これら5つの方針全てに多大に貢献できる可能性があるが、その重要性についての理解が不十分であるため活用が遅れている。これまでほとんど行われていない味覚検査を含むコホート健康ビッグデータの取得解析が鍵になると考えられる。臨床的な観点では、「味覚障害」（2003年時点で24万人⁹³⁾）はQOLを著しく低下させるが、その発症の分子機構が不明なため、診断・治療法が確立しておらず、服用薬剤の変更や亜鉛投与などの“対処療法”が主となっている。さらに、日本人の死亡原因第3位は肺炎であるが、その主な原因は咽頭部の感覚（含味覚）機能低下による誤嚥であることや、認知症の初期に嗅覚・味覚障害が見られることも報告されている。これらのことから、味覚機能（分子機構の解明）の理解に基づく新たな味覚検査・診断・治療法の開発は急務であり、味覚外来などの診療・報酬体系の整備や、味覚専門医の人材育成も政策として推進していく必要があると考えられる。

【触覚・痛覚】

生理学的メカノセンシング機構から開発した人工皮膚の研究⁹⁴⁾や、利用者にも力、振動、動きなどを与えることで皮膚感覚フィードバックを得るハプティクス技術も注目されているが、痛覚・触覚を含む感覚研究を飛躍させ世界で先行するためには、基礎研究での結果を先端技術開発へ容易にフィードバックできる分野間でのスムーズな連携体制を構築することが課題になる。

また、痛みの増悪や遷延化には、社会的および心理的要因も深く関与する。慢性疼痛の理解には、生物医学的研究に加え、心理学や社会学など幅広い分野の研究者の垣根を超えた連携が、そしてその治療においても工学や情報学なども含めた多面的・集学的アプローチが必要である。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎盤科学技術組織

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最近は応用研究に傾きつつある。 ・ 視覚の基礎研究者の数は欧米に比べて少ない。 <p>【聴覚】</p> <p>組織透明化技術、オートファジーなどに係るユニークな研究成果が発表されている。</p> <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 嗅覚受容体による嗅素の受容機構や高次の嗅覚情報処理機構など、米国、欧州と並ぶ一極を形成している。 ・ 学会の枠組みを通じて産学共同研究が円滑に進行している。 ・ ヒトの臨床検体を用いた基礎研究は米国に比べ立ち遅れが目立つ。 <p>【味覚】</p> <p>遺伝子改変マウスと超微細技術を駆使した末梢経路解析（塩味の細胞内情報伝達）、中枢の味覚-摂食回路解析、C.elegansをもちいた味覚解析において世界をリードしている。論文数は近年やや減少傾向である。</p> <p>【触覚・痛覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 触覚・痛覚に関わるセンサー分子の解析が進んでいる。 ・ 基礎研究を支える財政サポートは乏しいが、脊髄グリア細胞の慢性疼痛における研究では顕著な業績が多数出ている。
	応用研究・開発	○	→	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ iPS細胞を用いた網膜や角膜の再生研究や臨床応用は世界的に注目されており、臨床治験が開始されている。 ・ 人工網膜などの工学的な研究開発も進んでいる。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全般的に産学連携は十分とは言えないが、新たな人工聴覚デバイスなど、一部は企業とアカデミアが協働する動きは見られる。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床医学分野では国際的にも珍しく耳鼻咽喉科の医師が主体的に研究活動に取り組んでいる。 ・ 嗅神経イメージングなど本邦発信の技術開発もなされている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 日本味と匂学会を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。うま味物質（グルタミン酸ナトリウム）を含むアミノ酸の受容分子基盤は、KOKUMI物質の開発をはじめ様々な企業による健康食品や医薬品開発へと広く応用展開されている。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JST ACCELでは触覚情報の伝送手法の開発を目指している。 ・ P2X4受容体など複数の新たな鎮痛薬開発が進行中であるが、センサー分子を標的とした薬剤開発は遅れている。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

<p>米国</p>	<p>基礎研究</p>	<p>◎</p>	<p>↑</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The National Eye Institute (NEI) を中心として、解剖、発生、生理、再生など広い分野にわたる研究者層を擁しており、多施設間の共同研究による大規模解析プロジェクトなども盛んに行われている。NEI は政府からの予算が毎年増額されており、2019年で7.9億ドル (約845億円) にのぼる。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 業績面、資金面、施設面、いずれも他国を圧倒しており、有毛細胞の生物物理基礎研究者2名の2018年カブリ賞受賞により、さらに重要視されている。 ・ 英国などの研究者も含めた内耳研究の国際コンソーシアムHearing Health Foundaiton が運営されており、オミックスデータがシェアできるようになっている他、民間からの寄附を研究支援に充てる体制が整備されている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 嗅覚研究によるノーベル医学生理学賞の輩出をはじめとして、依然として嗅覚研究の最先端を進んでいる。 ・ モネル化学感覚研究所など化学感覚研究の拠点となる研究施設が存在し、異分野の共同研究により優れた成果が生み出されている。 ・ 研究者がベンチャーを立ち上げることで基礎研究から臨床・産業化への橋渡しが効果的に行われている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コロンビア大学Zukerらを筆頭に、モネル化学感覚センター、コロラド大学ロッキーマウンテン味覚嗅覚センター、フロリダ大学味覚嗅覚センターなど多くの研究拠点が形成されており、味覚受容体から味細胞内伝達、中枢情報処理機構の解明に至るほぼ全ての領域で、昆虫・マウス・ヒトを跨ぐ種横断的な基礎研究、臨床への橋渡しの研究までが多次的に展開されている。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 触覚・痛覚に関わるセンサー分子の機能および構造解析、一次求心性神経の細分化研究、脊髄後角の神経サブセット研究、脳神経研究で世界をリードしている。 ・ 痒みの神経回路を世界で初めて発見し、その後も痒みの神経伝達機構に関する研究の中心となっている。 ・ オピオイド危機に対応し、単にオピオイド乱用・依存の解決を探るだけでなく、慢性痛そのものの機構解明と治療法の開発が必須であるとの認識のもと、迅速な研究費配分を進め、μオピオイド受容体に代わる新たな治療標的分子の同定に力が注がれている。
-----------	-------------	----------	----------	--

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

	<p>応用研究・開発</p>	<p>◎</p>	<p>↗</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトES細胞を用いた再生医療やAAVを用いた遺伝子治療などの臨床治験が行われている。 ・ 基礎研究の知見を基に、神経変性疾患に対する神経保護を目指した創薬も盛んであり、基礎研究から臨床応用までシームレスに展開されている。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AAVの使用をはじめとした遺伝子治療法開発、世界に先駆けたオルガノイド作成など、領域をリードしている。 ・ 遺伝子治療や再生医療に係るベンチャー企業が数多く設立されている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 嗅覚医学研究には医師の関与は少なく、主としてPhDによる研究が行われている。 ・ ヒト嗅覚に関するデータベース、ヒト組織バンク化の取り組みは我が国より進んでおり、ヒトの臨床検体を用いた研究成果は我が国を凌駕している。 ・ 新型コロナウイルスに伴う嗅覚・味覚障害の研究では疫学研究、ヒトの検体を用いた病理学的・分子生物学的研究が急ピッチで進行し、世界をリードしている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The Association for Chemoreception Sciences (AChemS) を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。 ・ 肥満や糖尿病対策のために腸-脳連関による摂食調節機構の解明が進んでいる。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベンチャー企業とのタイアップによるセンサー分子を標的とした薬剤開発が進んでいる。 ・ DARPA「手の固有受容感覚とタッチインターフェイス (HAPTIX)」といった大きな研究支援が行われている。 ・ ヒト脳における慢性痛画像化研究と、動物モデル間でのトランスレーショナル研究が広く進められている。 ・ メガファーマを中心に鎮痛薬開発も盛んである。
<p>欧州</p>	<p>基礎研究</p>	<p>◎</p>	<p>↗</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 伝統的にこの分野における解剖学に強いドイツ、生理学に強いスイス、幹細胞学に強い英国が分野を牽引している。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ フランス パスツール研究所が、聴覚専門の附属研究施設を2018年4月より開始し、基礎・橋渡し研究を順調に進めている他、英国 ロンドン大学にも聴覚に特化した研究所があり、積極的な活動が行われている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主としてドイツ、フランスを中心に研究が行われており、米国に匹敵するレベルの研究が効率的に生み出されている。特にフランスでは、国際的な香料企業があることもあり、レベルの高い研究が生み出されている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食文化と関わりが深い味覚の基礎研究は盛んであり、特に苦味受容体の機能解析では世界をリードしている。 ・ ドイツ人類栄養学研究所やフランス国立科学研究センターなど各国に味覚と栄養・健康を統括的に研究する拠点があり、特にヒト肥満との関連解析が進んでいる。論文数は現状維持である。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 痛みに関わるセンサー分子の解析、一次求心性神経の細分化研究が進んでいる。遺伝子解析によるPiezo変異関連先天性疾患の解明、脊髄後角内の介在ニューロンの研究が盛んである。 ・ 遺伝子改変マウスなどの開発も充実している。 ・ フランス ストラスブール大学に設けられた欧州痛み専門家養成大学院など、痛みを新規研究領域と位置付けて人材育成をする積極的な取り組みがなされている。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 基礎基盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

	<p>応用研究・開発</p>	<p>◎</p>	<p>↑</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> 英国では網膜の再生医学研究が盛んで、ロンドン大学やオックスフォード大学などが細胞移植研究において世界をリードしている。 遺伝子治療研究も盛んである。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> Horizon2020のサポートを受けイギリス・ドイツ・ギリシャ・オランダ・デンマークの産学が加入するコンソーシアム Regainが運営されており、新規難聴治療薬の治験などが積極的に進められている。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> スイスStrekin社が世界初となる突発性難聴治療薬を開発し、臨床治験 Phase III を完了した。この薬物は酸化ストレスを抑制する効果がある。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> 英国 Innovate UKによるカタパルトプログラムでは難聴治療薬の開発がサポートされている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ドイツ、スイス、ベルギーを核として、欧州の嗅覚医学の研究医師がネットワークを組み国際研究が盛んに行われている。 臨床研究の推進は迅速であるが、その裏付けとなる疾患病態の解析の研究は乏しい <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> The European Chemoreception Research Organization (ECRO) を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。 苦味の受容体の構造活性相関から中枢への神経投射さらに他臓器における機能解析まで多角的な展開が見られる。 ヒトの味覚や食嗜好性と音や歯触りなど他の感覚との相互作用の解析が進んでいる <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬剤開発に向けた製薬会社との共同研究が進んでいる。 フランス NeuroSpin など、脳機能画像解析のための国家的大型プロジェクトが推進されており、その中で脳全体が関与する痛み現象の解析が全ヨーロッパ的に展開されている。
<p>中国</p>	<p>基礎研究</p>	<p>△</p>	<p>↑</p>	<p>【視覚】</p> <p>目立った成果は見えていないが、当該分野の論文数は着実に増加してきている。</p> <p>【聴覚】</p> <p>欧米で経験を積んだ研究者が帰国し、成果を上げ始めている。</p> <p>【嗅覚】</p> <p>嗅覚分野についてはまだそれほどの存在感はない。</p> <p>【味覚】</p> <p>論文数は近年急増しており、2018年以降は日本を上回り、米国に迫る勢いである。質の高い研究の数が増加しており、解析対象もマウス以外にヒト、ハエ、カイコ、in silico など幅も広がってきている。</p> <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> センサー分子の解析は遅れているが、構造解析研究の最近の進展は著しい。 欧米で著明な成果を上げた若手研究者が次々と帰国し、国際的な共同研究を展開している。 さまざまな痛みの脳内機構に関する非臨床研究の層が厚く、研究者人口が増加している。

2.3
俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎・基盤科学技術組織

	応用研究・開発	△	→	<p>【視覚】 現在まで顕著な成果は出ていないが、再生医学にも力を入れている。</p> <p>【聴覚】 目立った成果は出ていない。</p> <p>【嗅覚】 ・今のところ臨床嗅覚医学に関する取り組みは少ない。 ・多数の臨床検体を収集する力があり、臨床研究の推進は迅速である。特にCOVID-19の研究においてはすでに多くの成果が報告され、嗅覚医学も米国に匹敵する研究活動が行われている。</p> <p>【味覚】 ・豊富な資金が投入されており、基礎研究だけでなく、特にヒトにおける臨床研究（特に治療の臨床研究）が驚異的なスピードで進んでいる。例えば、COVID-19関連論文は23報と米国33報に続いている。</p> <p>【触覚】 顕著な成果は出ていないが、大学やベンチャー企業を巻き込んだ応用研究の進展は著しい。</p>
韓国	基礎研究	○	→	<p>【視覚】 研究者数は多くないが、一部の研究者によって国際レベルの研究成果の報告がある。</p> <p>【聴覚】 難聴遺伝子の検索や治療薬の開発などの研究が徐々に進んでいるが、強いインパクトを与えるほどの成果は出ていない</p> <p>【嗅覚】 研究者の層が薄く嗅覚研究の総量としてはまだ日本に比べて小さいが、一部の拠点機関からは国際レベルの研究成果の報告がある。</p> <p>【味覚】 ・ショウジョウバエの味覚研究において質の高い研究成果が多く見られ、ヒトを対象とした研究も増加している。</p> <p>【触覚】 センサー分子研究はそれほど進んでいない</p>
	応用研究・開発	△	→	<p>【視覚】 国際レベルの貢献として目立ったものはほとんどない。</p> <p>【聴覚】 ・感覚上皮を模した人工内耳に関して、2つのグループが開発研究を盛んに行っており、性能の向上が報告されている。</p> <p>【嗅覚】 ・アレルギー、副鼻腔炎など他の鼻科疾患と比べて嗅覚医学は重点が置かれていない。 ・臨床研究はいくつかの拠点施設を中心に行われており、個々の施設の規模が大きいため臨床検体を用いた取り組みは日本より迅速に進んでいる。</p> <p>【味覚】 Korean Society for Chemical Senses and Ingestive Behavior（韓国化学感覚摂食行動研究会）が設立され、日本味と匂学会との協働が始まっている。</p> <p>【触覚】 創薬や臨床開発において目立った成果は出ていない。</p>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

参考・引用文献

- 1) L. Chessum et al., “Helios is a key transcriptional regulator of outer hair cell maturation”, *Nature* 563 (2018) : 696-700. doi : 10.1038/s41586-018-0728-4
- 2) T. Wiwatpanit et al., “Trans-differentiation of outer hair cells into inner hair cells in the absence of INSM1”, *Nature* 563 (2018) : 691-695. doi : 10.1038/s41586-018-0570-8
- 3) K. R. Koehler et al., “Generation of inner ear organoids containing functional hair cells from human pluripotent stem cells”, *Nat. Biotechnol.* 35 (2017) : 583-589. doi : 10.1038/nbt.3840
- 4) P. C. Tang et al., “Defective Tmprss3-Associated Hair Cell Degeneration in Inner Ear Organoids”, *Stem Cell Reports* 13, no. 1 (2019) : 147-162. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.05.014
- 5) M. Roccio et al., “Molecular characterization and prospective isolation of human fetal cochlear hair cell progenitors”, *Nat. Commun.* 9 (2018) : 4027. doi : 10.1038/s41467-018-06334-7
- 6) A. Dieter et al., “Near physiological spectral selectivity of cochlear optogenetics”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 1962. doi : 10.1038/s41467-019-09980-7
- 7) S. Ceballo et al., “Targeted Cortical Manipulation of Auditory Perception”, *Neuron* 104, no. 6 (2019) : 1168-1179. doi : 10.1016/j.neuron.2019.09.043
- 8) G. I. Tasaka et al., “The Temporal Association Cortex Plays a Key Role in Auditory-Driven Maternal Plasticity”, *Neuron* 107, no. 3 (2020) : 566-579. doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.004
- 9) L. Buck and R. Axel, “A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition”, *Cell* 65, no. 1 (1991) : 175-187. doi : 10.1016/0092-8674 (91) 90418-x
- 10) J. M. Pinto et al., “Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults”, *PLoS One* 9 (2014) : e107541. doi : 10.1371/journal.pone.0107541
- 11) D. P. Devanand et al., “Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer’s disease at follow-up”, *Am. J. Psychiatry* 157 (2000) : 1399-1405. doi : 10.1176/appi.ajp.157.9.1399
- 12) D. A. Yarmolinsky et al., “Common sense about taste : from mammals to insects”, *Cell* 139, no. 2 (2009) : 234-244. doi : 10.1016/j.cell.2009.10.001
- 13) Y. -H. Tu et al., “An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels”, *Science* 359, no. 6379 (2018) : 1047-1050. doi : 10.1126/science.aao3264
- 14) J. Zhang et al., “Sour Sensing from the Tongue to the Brain”, *Cell* 179, no. 2 (2019) : 392-402. doi : 10.1016/j.cell.2019.08.031
- 15) Z. Ma et al., “CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes”, *Neuron* 98, no. 3 (2018) : 547-561.e10. doi : 10.1016/j.neuron.2018.03.043
- 16) K. Nomura et al., “All-Electrical Ca²⁺-Independent Signal Transduction Mediates Attractive Sodium Taste in Taste Buds”, *Neuron* 106, no. 5 (2020) : 816-829. doi : 10.1016/j.neuron.2020.03.006

- 17) N. Shigemura and Y. Ninomiya, “Recent Advances in Molecular Mechanisms of Taste Signaling and Modifying”, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 323 (2016) : 71-106. doi : 10.1016/bs.ircmb.2015.12.004
- 18) H. -E. Tan et al., “The gut-brain axis mediates sugar preference”, *Nature* 580, no. 7804 (2020) : 511-516. doi : 10.1038/s41586-020-2199-7
- 19) J. C. Michel et al., “A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat”, *Nature* 398 (1999) : 436-441. doi : 10.1038/18906
- 20) S. Maksimovic et al., “Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors”, *Nature* 509 (2014) : 617-621. doi : 10.1038/nature13250
- 21) S. -H. Woo et al., “Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction”, *Nature* 509 (2014) : 622-626. doi : 10.1038/nature13251
- 22) R. Ikeda et al., “Merkel Cells Transduce and Encode Tactile Stimuli to Drive A β -Afferent Impulses”, *Cell* 157, no. 3 (2014) : 664-675. doi : 10.1016/j.cell.2014.02.026
- 23) F. Moehring et al., “Uncovering the Cells and Circuits of Touch in Normal and Pathological Settings”, *Neuron* 100, no. 2 (2018) : 349-360. doi : 10.1016/j.neuron.2018.10.019
- 24) J. Zhao et al., “Irritant-evoked activation and calcium modulation of the TRPA1 receptor”, *Nature* 585 (2020) : 141-145. doi : 10.1038/s41586-020-2480-9
- 25) J. V. L. King et al., “A Cell-Penetrating Scorpion Toxin Enables Mode-Specific Modulation of TRPA1 Pain”, *Cell* 178, no. 6 (2019) : 1362-1374. doi : 10.1016/j.cell.2019.07.014
- 26) P. Baral, S Udit and I. M. Chiu, “Pain and immunity : implications for host defence”, *Nat. Rev. Immunology* 19 (2019) : 433-447. doi : 10.1038/s41577-019-0147-2
- 27) D. Selvaraj et al., “A Functional Role for VEGFR1 Expressed in Peripheral Sensory Neurons in Cancer Pain”, *Cancer Cell* 27, no. 6 (2015) : 780-796. doi : 10.1016/j.ccell.2015.04.017
- 28) G. Chen et al., “PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1”, *Nat Neurosci.* 20 (2017) : 917-926. doi : 10.1038/nn.4571
- 29) L. L. Orefice et al., “Peripheral Mechanosensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse models of ASDs”, *Cell* 166, no. 2 (2016) : 299-313. doi : 10.1016/j.cell.2016.05.033
- 30) L. L. Orefice et al., “Targeting Peripheral Somatosensory Neurons to Improve Tactile-Related Phenotypes in ASD Models”, *Cell* 178, no. 4 (2019) : 867-886. doi : 10.1016/j.cell.2019.07.024
- 31) K. Inoue and M. Tsuda, “Microglia in neuropathic pain : cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential”, *Nat Rev. Neurosci.* 19 (2018) : 138-152. doi : 10.1038/nrn.2018.2
- 32) T. Masuda et al., “Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution”, *Nature* 566 (2019) : 388-392. doi : 10.1038/s41586-019-0924-x
- 33) O. A. Bayraktar et al., “Astrocyte layers in the mammalian cerebral cortex revealed by a single-cell in situ transcriptomic map”, *Nat Neurosci.* 23 (2020) : 500-509. doi : 10.1038/s41593-020-0602-1
- 34) 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000211217.html> (2021年2月1日アクセス)

- 35) E. Ferda Percin et al., “Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10”, *Nat. Genet.* 25, no. 4 (2000) : 397-401. doi : 10.1038/78071
- 36) M. Joesch et al., “ON and OFF pathways in Drosophila motion vision”, *Nature* 468 (2010) : 300-304. doi : 10.1038/nature09545
- 37) Y. -R. Peng et al., “Molecular Classification and Comparative Taxonomics of Foveal and Peripheral Cells in Primate Retina”, *Cell* 176, no. 5 (2019) : 1222-1237. doi : 10.1016/j.cell.2019.01.004
- 38) B. S. Clark et al., “Single-Cell RNA-Seq Analysis of Retinal Development Identifies NFI Factors as Regulating Mitotic Exit and Late-Born Cell Specification”, *Neuron* 102, no. 6 (2019) : 1111-1126. doi : 10.1016/j.neuron.2019.04.010
- 39) N. M. Tran et al., “Single-Cell Profiles of Retinal Ganglion Cells Differing in Resilience to Injury Reveal Neuroprotective Genes”, *Neuron* 104, no. 6 (2019) : 1039-1055. doi : 10.1016/j.neuron.2019.11.006
- 40) Y. Lu et al., “Single-Cell Analysis of Human Retina Identifies Evolutionarily Conserved and Species-Specific Mechanisms Controlling Development”, *Dev. Cell* 53, no. 4 (2020) : 473-491. doi : 10.1016/j.devcel.2020.04.009
- 41) N. L. Jorstad et al., “Stimulation of functional neuronal regeneration from Muller glia in adult mice”, *Nature* 548, no. 7665 (2017) : 103-107. doi : 10.1038/nature23283
- 42) K. Yao et al., “Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas”, *Nature* 560, no. 7719 (2018) : 484-488. doi : 10.1038/s41586-018-0425-3
- 43) H. Zhou et al., “Glia-to-Neuron Conversion by CRISPR-CasRx Alleviates Symptoms of Neurological Disease in Mice”, *Cell* 181, no. 3 (2020) : 590-603. doi : 10.1016/j.cell.2020.03.024
- 44) B. Mahato et al., “Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision”, *Nature* 581, no. 7806 (2020) : 83-88. doi : 10.1038/s41586-020-2201-4
- 45) J. Juttner et al., “Targeting neuronal and glial cell types with synthetic promoter AAVs in mice, non-human primates and humans”, *Nat. Neurosci.* 22, no. 8 (2019) : 1345-1356. doi : 10.1038/s41593-019-0431-2
- 46) L. Gu et al., “A biomimetic eye with a hemispherical perovskite nanowire array retina”, *Nature* 581, no. 7808 (2020) : 278-282. doi : 10.1038/s41586-020-2285-x
- 47) D. Nelidova et al., “Restoring light sensitivity using tunable near-infrared sensors”, *Science* 368, no. 6495 (2020) : 1108-1113. doi : 10.1126/science.aaz5887
- 48) B. Pan et al., “TMC1 Forms the Pore of Mechanosensory Transduction Channels in Vertebrate Inner Ear Hair Cells”, *Neuron* 99, no. 4 (2018) : 736-753. doi : 10.1016/j.neuron.2018.07.033
- 49) Y. Jia et al., “TMC1 and TMC2 Proteins Are Pore-Forming Subunits of Mechanosensitive Ion Channels”, *Neuron* 105, no. 2 (2020) : 310-321. doi : 10.1016/j.neuron.2019.10.017
- 50) K. Isgrig et al., “AAV2.7m8 is a powerful viral vector for inner ear gene therapy”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 427. doi : 10.1038/s41467-018-08243-1

- 51) C. A. Nist-Lund et al., “Improved TMC1 gene therapy restores hearing and balance in mice with genetic inner ear disorders”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 236. doi : 10.1038/s41467-018-08264-w
- 52) O. Akil et al., “Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, no. 10 (2019) : 4496-4501. doi : 10.1073/pnas.1817537116
- 53) X. Gao et al., “Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents”, *Nature* 553 (2018) : 217-221. doi : 10.1038/nature25164
- 54) A. Martorell et al., “Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer’s-Associated Pathology and Improves Cognition”, *Cell* 177, no. 2 (2019) : 256-271. doi : 10.1016/j.cell.2019.02.014
- 55) M. Rafiee et al., “Daily listening to Mozart reduces seizures in individuals with epilepsy : A randomized control study”, *Epilepsia Open* 5, no. 2 (2020) : 285-294. doi : 10.1002/epi4.12400
- 56) W. J. McLean et al., “Clonal Expansion of Lgr5-Positive Cells from Mammalian Cochlea and High-Purity Generation of Sensory Hair Cells”, *Cell Rep.* 18, no. 8 (2017) : 1917-1929. doi : 10.1016/j.celrep.2017.01.066
- 57) D. R. Lenz et al., “Applications of Lgr5-Positive Cochlear Progenitors (LCPs) to the Study of Hair Cell Differentiation”, *Front. Cell Dev. Biol.* 7 (2019) : 14. doi : 10.3389/fcell.2019.00014
- 58) R. C. Rabin, “Lost Sense of Smell May Be Peculiar Clue to Coronavirus Infection”, *New York Times*, Mar 23, 2020, Section A, Page 4 of the New York edition with the headline, <https://www.nytimes.com/2020/03/22/health/coronavirus-symptoms-smell-taste.html>.
- 59) J. Stone, “There’s An Unexpected Loss Of Smell And Taste In Coronavirus Patients”, *Forbes*, Mar 20, 2020, EDT, <https://www.forbes.com/sites/judystone/2020/03/20/theres-an-unexpected-loss-of-smell-and-taste-in-coronavirus-patients/>.
- 60) N. Shigemura et al., “Expression of Renin-Angiotensin System Components in the Taste Organ of Mice”, *Nutrients* 11, no. 9 (2019) : 2251. doi : 10.3390/nu11092251
- 61) Z. Wang et al., “SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium”, *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 3, no. 4 (2020) : 749-758. doi : 10.1021/acspsci.0c00062
- 62) H. Lee et al., “Rewiring the taste system”, *Nature* 548, no. 7667 (2017) : 330-333. doi : 10.1038/nature23299
- 63) L. Bai et al., “Genetic Identification of Vagal Sensory Neurons That Control Feeding”, *Cell* 179, no. 5 (2019) : 1129-1143.e23. doi : 10.1016/j.cell.2019.10.031
- 64) Y. Wang et al., “Single-cell transcriptome analysis reveals differential nutrient absorption functions in human intestine”, *J. Exp. Med.* 217, no. 2 (2020) : e20191130. doi : 10.1084/jem.20191130
- 65) N. L. Neubarth et al., “Meissner corpuscles and their spatially intermingled afferents underlie gentle touch perception”, *Science* 368, no. 6497 (2020) : eab2751. doi : 10.1126/

science.abb2751

- 66) L. Beaulieu-Laroche et al., “TACAN Is an Ion Channel Involved in Sensing Mechanical Pain”, *Cell* 180, no. 5 (2020) : 956-967.e17. doi : 10.1016/j.cell.2020.01.033
- 67) H. Abdo et al., “Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation”, *Science* 365, no. 6454 (2019) : 695-699. doi : 10.1126/science.aax6452
- 68) C. R. Ruhl et al., “Mycobacterium tuberculosis Sulfolipid-1 Activates Nociceptive Neurons and Induces Cough”, *Cell* 181, no. 2 (2020) : 203-305.e11. doi : 10.1016/j.cell.2020.02.026
- 69) P. Baral, S. Udit and I. M. Chiu, “Pain and immunity : implications for host defence”, *Nature Rev. Immunology* 19 (2019) : 433-447. doi : 10.1038/s41577-019-0147-2
- 70) J. A. Cohen et al., “Cutaneous TRPV1+ Neurons Trigger Protective Innate Type 17 Anticipatory Immunity”, *Cell* 178, no. 4 (2019) : 919-932.e14. doi : 10.1016/j.cell.2019.06.022
- 71) G. Chen et al., “PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1”, *Nat Neurosci.* 20 (2017) : 917-926. doi : 10.1038/nn.4571
- 72) K. Inoue and M. Tsuda, “Microglia in neuropathic pain : cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential”, *Nat Rev. Neuros.* 19 (2018) : 138-152. doi : 10.1038/nrn.2018.2
- 73) T. Masuda et al., “Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution”, *Nature* 566 (2019) : 388-392. doi : 10.1038/s41586-019-0924-x
- 74) O. A. Bayraktar et al., “Astrocyte layers in the mammalian cerebral cortex revealed by a single-cell in situ transcriptomic map”, *Nat Neurosci.* 23 (2020) : 500-509. doi : 10.1038/s41593-020-0602-1
- 75) L. L. Orefice et al., “Peripheral Mecanohsensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse Models of ASDs”, *Cell* 166, no. 2 (2016) : 299-313. doi : 10.1016/j.cell.2016.05.033
- 76) L. L. Orefice et al., “Targeting Peripheral Somatosensory Neurons to Improve Tactile-Related Phenotypes in ASD Models”, *Cell* 178, no. 4 (2019) : 867-886.e24. doi : 10.1016/j.cell.2019.07.024
- 77) T. D. Wilson et al., “Dual and Opposing Functions of the Central Amygdala in the Modulation of Pain”, *Cell Rep* 29, no. 2 (2019) : 332-346.e5. doi : 10.1016/j.celrep.2019.09.011
- 78) L. U. Sneddon et al., “Defining and assessing animal pain”, *Animal Behav* 97 (2014) : 213-220. doi : 10.1016/j.anbehav.2014.09.007
- 79) N. Doreisek et al., “Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice”, *Science* 368, no. 6486 (2020) : 89-94. doi : 10.1126/science.aaz9468
- 80) T. Baden et al., “The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse”, *Nature* 529, no. 7586 (2016) : 345-350. doi : 10.1038/nature16468
- 81) B. A. Rheaume et al., “Author Correction : Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 3203. doi : 10.1038/s41467-018-05792-3
- 82) K. Shekhar et al., “Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell

- Transcriptomics”, *Cell* 166, no. 5 (2016) : 1308-1323. doi : 10.1016/j.cell.2016.07.054
- 83) T. Inaoka et al., “Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, no. 45 (2011) : 18390-18395. doi : 10.1073/pnas.11110036108
- 84) T. Tsuji et al., “Artificial Cochlear Sensory Epithelium with Functions of Outer Hair Cells Mimicked Using Feedback Electrical Stimuli”, *Micromachines* 9, no. 6 (2018) : 273. doi : 10.3390/mi9060273
- 85) H. Yamazaki, D. Yamanaka and S. Kawano, “A Preliminary Prototype High-Speed Feedback Control of an Artificial Cochlear Sensory Epithelium Mimicking Function of Outer Hair Cells”, *Micromachines* 11, no. 7 (2020) : 644. doi : 10.3390/mi11070644
- 86) Y. Niimura, A. Matsui and K. Touhara, “Extreme expansion of the olfactory receptor gene repertoire in African elephants and evolutionary dynamics of orthologous gene groups in 13 placental mammals”, *Genome Res.* 24 (2014) : 1485-1496. doi : 10.1101/gr.169532.113
- 87) A. L. Nuttall et al., “A mechano-electrical mechanism for detection of sound envelopes in the hearing organ”, *Nat. Commun.* 9 (2018) : 4175. doi : 10.1038/s41467-018-06725-w
- 88) L. E. Boero et al., “Preventing presbycusis in mice with enhanced medial olivocochlear feedback”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117, no. 21 (2020) : 11811-11819. doi : 10.1073/pnas.2000760117
- 89) Y. Yang et al., “Selective synaptic remodeling of amygdalocortical connections associated with fear memory”, *Nat. Neurosci.* 19 (2016) : 1348-1355. doi : 10.1038/nn.4370
- 90) H. Atilgan et al., “Integration of Visual Information in Auditory Cortex Promotes Auditory Scene Analysis through Multisensory Binding”, *Neuron* 97, no. 3 (2018) : 640-655. doi : 10.1016/j.neuron.2017.12.034
- 91) G. Zhou et al., “Human olfactory-auditory integration requires phase synchrony between sensory cortices”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 1168. doi : 10.1038/s41467-019-09091-3
- 92) H. Tsukano et al., “Reciprocal connectivity between secondary auditory cortical field and amygdala in mice”, *Sci. Rep.* 9 (2019) : 19610. doi : 10.1038/s41598-019-56092-9
- 93) 愛場庸雅『味覚障害の疫学・味覚障害診療の手引き』池田稔 編 (東京; 金原出版, 2006) : 11-12, <https://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307370820>.
- 94) J. S. Kim et al., “All-Printed Electronic Skin Based on Deformable and Ionic Mechanotransducer Array”, *Macromolecular Bioscience* 20, no. 11 (2020) : e2000147. doi : 10.1002/mabi.202000147