

Recent Advances in Basic Research of Olfaction

Woo Yong Bae

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

후각의 최신 기초 연구 동향

배 우 용

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received March 16, 2015

Accepted May 20, 2015

Address for correspondence

Woo Yong Bae, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

College of Medicine,

Dong-A University,

26 Daesingongwon-ro, Seo-gu,

Busan 49201, Korea

Tel +82-51-240-5428

Fax +82-51-253-0712

E-mail doncamel@dau.ac.kr

Olfaction plays an important role to detect environmental risk, taste the food, and performs various additional roles crucial to the nutrition, mood and memory. But it has been overlooked compared with other sensory organs, such as vision or hearing function. Recently, a variety of studies associated with olfactory system are in progress from periphery to central area. This review shows the brief summary of the recent ongoing study on olfaction.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(10):663-6

Key Words Olfaction · Olfactory bulb · Olfactory cortex · Olfactory neuron · Sleep.

서 론

후각은 단순히 냄새를 맡는 일에서부터 미각과 함께 맛을 느끼는 중요한 감각으로 영양, 성생활, 감정과 관련된 역할을 수행하는 등 일상 생활을 영위하는 데 중요한 역할을 수행하고 있다.^{1,2)} 또한 삼차 신경과 함께 화재나 가스 누출 등 위험한 상황을 가장 먼저 감지하는 감시 시스템의 역할을 수행한다.

하지만 청각, 시각 등 다른 감각 기관에 비해 주목을 덜 받아왔고 그에 대한 연구가 미진하였다. 2004년 Buck과 Axel³⁾이 “odorant receptors and the organization of the olfactory system”의 발견에 대한 공로로 노벨 생의학상을 수상하였고, 그 이후 후각에 대한 관심들이 증가하면서 연구는 활기를 띠게 되었다.

후각에 대한 연구는 후각 자극을 인지하는 후각 수용 세포부터 후각 피질로 가는 통로인 후각 신경로, 중심 신경계인 대뇌 피질까지 각 부분에 대하여 다양하게 진행되고 있다.⁴⁾ 그러나 아직까지 국내에서는 후각에 대한 임상 연구나 기초 연구가 다른 연구에 비해 활발하지 못하다. 특히 이비인후과

에서 후각에 대한 기초 연구는 이제 시작 단계이고, 활발한 연구를 위한 노력들이 적극적으로 요구되는 상황이다.⁵⁻⁷⁾ 이에 저자는 최근에 연구되고 있는 후각 관련 기초 연구 중 일부를 간략히 소개하고자 한다.

본 론

후각 신경계의 말초는 비강 내의 비중격 상부, 중비갑개와 상비갑개의 내측면에 위치해 있으며, 약 600만 개의 후각 수용 세포(olfactory receptor cell)들로 구성되어 있다고 알려져 있다. 후각 수용 세포의 축삭(axon)은 사상판(cribriform plate)을 가로 질러 후구(olfactory bulb)의 사구체 안에서 직접 신경 접합(synapse)을 하게 된다.

1991년 Buck과 Axel³⁾이 후각 상피 세포에서만 표현되는 단백질을 암호화하는 유전자를 연구하여, 후각 수용체를 암호화하는 수백 개의 유전자를 발견한 이후 후각 수용체와 관련된 연구가 활발해졌다. 수용체와 관련된 유전자는 각 후각 수용 세포에서 하나의 후각 수용체를 발현하고, 각 수용체는

제한된 수의 후각 물질을 탐지하게 된다고 보고되었다. 또한 후각 수용체는 세포막을 7번 가로지르는 단백질 사슬로 구성되어, 후각 물질이 후각 수용체에 붙게 되면, 수용체 단백질의 모양이 변해 G protein의 활성화를 유도하고, 이때 후각 수용체 신경에서 전기 신호가 발생하여 신경 전달과정을 통해 뇌로 전달된다는 사실이 연구를 통해 밝혀졌다. 그 이후의 연구에서는 더 나아가 하나의 후각 물질이 여러 후각 수용체를 활성화시킬 수도 있고, 하나의 후각 수용체가 여러 후각 물질에 반응할 수 있는 combinatorial coding으로 후각 물질을 탐지하여 10000개 이상의 후각 물질을 구별할 수 있다고 하였다.^{8,9)}

후각 물질을 인지하는 과정에 대한 연구에서 단일 물질에 대한 반응과 혼합 물질에 대한 반응은 다른 형태로 나타나게 된다고 보고되었다. 단일 물질에 대한 반응 과정을 살펴보면 반응 강도는 물질의 농도와 관계 있고, 반응의 질은 화학 구조와 쾌적도(pleasantness)는 물질의 질과 인지 기능과 관련이 있으나,¹⁰⁻¹²⁾ 혼합물에 대한 반응은 복잡한 coding과 후각 시스템 내 처리 과정에 의해 반응 과정이 더 복잡하다는 것이다. 예를 들면 두 물질이 혼합되어 있는 경우 완전히 새로운 물질 즉, 완전히 혼합된 물질로 인지되거나, 하나의 물질로 인지되기도 하고 부분적으로 혼합되거나, 두 개의 물질로 인지될 수도 있다.^{13,14)} 또한 혼합물의 쾌적도는 각 물질의 쾌적도와 관계 있는 것으로 생각되었으나, 최근 각 물질의 강도와 관련 있다고 보고된 연구도 있다.^{15,16)} 즉 혼합물 속 각각의 물질의 농도에 따라 혼합물에 대한 반응이 다르게 나타날 수 있다는 것이다. 혼합물을 이용한 후각 자극 실험에서 실제 혼합 물질로 자극하는 것이 혼합물에 들어 있는 각각의 물질로 자극하는 것보다 후각 수용 세포의 반응이 덜하거나 또는 각각의 물질의 합보다 초과되는 현상이 종종 발생하게 된다. 그러한 기전 중의 하나가 각각의 후각 물질이 후각 신경을 흥분시킬 수도 있고 억제시킬 수도 있다는 것이다. 이러한 방식의 중요성은 후각 인지 과정에서 혼합물에 대한 말초 신경의 상호 작용이 중요한 과정임을 나타내며, 또한 후각 수용 세포가 뇌로 전달하는 신경을 통합하는 능력을 가지고 있다는 의미를 내포하고 있다.^{17,18)}

후각 점막에는 후각 수용세포 외에 버팀 세포(sustentacular cell), 기저 세포(basal cell), 미세융모 세포(microvillar cell) 등이 있으며, 후각과 관련하여 이 세포들에 대한 연구도 진행되어 오고 있다. 그 중 기저 세포는 구상 기저 세포(globose basal cell)와 수평 기저 세포(horizontal basal cell)로 구성되어 있으며, 후각 세포의 재생에 중요한 역할을 한다. 그 중 구상 기저 세포는 정상 후각 세포에서 지속되는 신경 형성과 관여하며, 수평 기저 세포는 여분의 줄기 세포로 후각 세포의 손상

후에 활성화된다. 최근 연구에서 이러한 과정에서 transcription factor p63이 줄기 세포 재생과 분화에 중요한 조절 인자로 관여하는 것으로 보고되었다.¹⁹⁾ 따라서 후각 세포의 재생에 있어 p63이 후각 세포의 재생에 치료 타겟으로 충분한 연구 가치가 있을 것으로 보인다. 또 다른 연구에서는 구상 기저 세포에 주로 존재하며 수평 기저 세포의 하향 흐름에 작용하는 C-kit, receptor tyrosine kinase marking stem cell 표현 전구 세포가 성인 후각 신경 재생에 관여할 것으로 보고하였다.²⁰⁾

후각 물질이 비강을 통해 후각 수용체 세포에 인지된 이후 활성화된 전기 신호가 후구까지 가는 과정 및 뇌의 후각 피질까지의 전달에 대해서도 여러 연구를 통해 증명되었다. 후각 수용 세포가 활성화되어 전기 신호가 발생하면, 이러한 신호는 후구 내의 사구체(glomeruli)로 전달된다. 후각 수용 세포는 비강 내에 무작위로 분포되어 있지만 같은 형태의 후각 수용 세포는 후구 내에서 같은 사구체에 수렴하게 된다. 후구 내로 전달된 전기 신호는 승모 세포(mitral cell)를 자극해 뇌의 후각 피질로 전달된다. 이러한 사구체는 여섯 개의 동심층(concentric layer)으로 구성되며, 그 중 사구체층(glomerular layer)에서 일차 신경 접합이 이루어지게 된다는 사실이 연구를 통해 보고되었다. 또한 거기에 관여하는 2가지 주요한 신경이 승모 세포(mitral cell)와 소방 세포(tufted cell)이며, 그 외 3가지 내인 신경인 외사구체 세포(periglomerular cell), 과립 세포(granule cell), 단축삭 세포(short axon cell)가 후각 수용 신경과 복잡하게 접합되어 후각 피질의 전기 신호 전달에 관여하게 된다고 알려졌다.²¹⁾ 이처럼 사구체에서 일차 접합을 한 신경들은 외측 후각로(lateral olfactory tract)를 따라 일차 후각 피질(primary olfactory cortex)과 이차 후각 피질에 이르게 되는데, 이러한 단계를 통해 후각 물질에 대한 선호도, 관련된 감정이나 기억 등의 과정을 거친다고 밝혀졌다.²²⁾

후각 시스템은 매우 가소성이 있는 구조로, 다양한 경험에 의해 변화 발전하는 것으로 알려져 있다. 이러한 변화는 고위 중추에 보전되는 것이 아니라 코에서부터 뇌까지 후각 신경 전달 과정상의 변화로 인해 형성되게 된다. 예를 들면 마우스 실험에서 임박한 발충격을 암시하는 특정 냄새를 배운 후 후각 자극 시 후각 수용 세포에서 유발되는 출력량이 배우기 전보다 증가됨을 보고하였다.²³⁾ 이러한 결과는 후각 경험이나 연상 훈련이 후각 수용 세포의 유전자 발현이나 생존 등을 변화시킬 수 있다는 것이다. 후각 시스템 중 후구의 가소성에 대해 Jones 등²⁴⁾은 후각 훈련을 통해 후구의 경우 사구체 크기의 변화나 방사구체 신경 수의 변화 등이 오게 되며 이러한 결과가 훈련에 의해 촉진되는 후각 민감도 및 구별 능력

과 연관되며, 후구의 변화에서 이차 전달 신경인 승모 세포나 소방세포가 후각 경험에 민감해짐을 보였다. 또 다른 연구에서는 후구내 주요 신경들뿐 아니라 과립 세포와 같은 억제 개재 뉴런도 생존과 생리적인 부분에서 후각 경험이나 교육에 의한 변화를 겪게 된다고 보고하였다.^{25,26)} 이러한 경험들은 후구뿐 아니라 전방 이상 피질(anterior pyriform cortex)과 같은 일차 후각 피질에도 변화를 주게 된다고 보고하였다.²⁷⁾ 이 외에도 후구와 후각 피질 사이, 주요 후각 구조물과 해마(hippocampus)나 안와 전두 피질(orbito-frontal cortex)과 같은 고위 피질 영역과의 기능적인 연결 또한 매우 경험 의존적임을 보고하였다.²⁸⁻³⁰⁾

최근 뇌의 가소성이 수면과 연관이 있다는 가정하에 후각의 가소성과 관련하여 수면과의 연관성에 대한 연구도 시행되어 왔다. Narikiyo 등³¹⁾은 이상 피질은 냄새 본질의 표현을 구성하는 광범위한 지역 연상 네트워크를 가진 원시피질 지역으로 서파 수면 동안 냄새 자극에 대해 반응이 저하되면 해마 형체 안에서 관찰되는 것과 유사한 예파 활성화를 보이며, 이로 인해 이상 피질과 다른 피질이나 변연계와의 기능적 연결성이 깨어 있을 때보다 촉진된다고 하였으며, 냄새 기억의 강도와 정확도는 수면과 관련이 있다고 보고하고 있다. 또한 McGaugh³²⁾는 시냅스 가소성과 기억의 필수적인 역할에 대해서도 강조하였고, Spiegelhalter 등³³⁾은 알츠하이머병이나 정신 분열병, 우울증 등의 광범위한 질환들과 종종 동반되는 수면 장애와 이 질환들에서 나타나는 후각 장애와의 관련성을 제시하기도 하였다.

결 론

이처럼 후각을 인지하고 구별하는 능력에 대한 신비를 풀기 위해 다양한 기초연구가 진행되어 왔으며, 후각 장애와 관련된 임상적 연구와의 접목도 이루어지고 있다. 현재까지 연구에서 알려진 것처럼 후각 기관은 가소성 있는 시스템으로 다양한 경험과 배움에 의해 계속적으로 변화와 발전을 하게 된다. 이러한 시스템이 노화나 병적인 변화가 발생할 경우, 후각 자체뿐만 아니라 후각 인지 및 구별과 관련된 일상 생활에 상당한 불편을 겪게 된다. 따라서 앞으로도 후각과 관련된 기초 연구를 바탕으로 후각의 인지와 구별에 대한 기전을 명확히 할 필요가 있고, 후각 질환과 연관된 임상 연구의 적용이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Croy I, Bojanowski V, Hummel T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security - a reanalysis of previously

- published data. *Biol Psychol* 2013;92(2):292-4.
- 2) Croy I, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, et al. Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord* 2014;160:80-6.
- 3) Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65(1):175-87.
- 4) Ache BW. Odorant-specific modes of signaling in mammalian olfaction. *Chem Senses* 2010;35(7):533-9.
- 5) Park HJ, Kim DY, Bae JH, Lee SS. The effect of stellate ganglion block on the treatment of sensorineural olfactory disorder following upper respiratory tract infection. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(2):84-9.
- 6) Kim BG, Park CS, Kim SW, Kim SW, Kang JM, Ko CY, et al. The Correlation between Butanol Threshold Test (BTT) and Cross Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) according to causes of olfactory disorders. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2012;55(10):637-41.
- 7) Kim HJ, Park HJ, Park JY, Park HE, Lee SS, Bae JH. The possibility of morning sickness from olfactory hypersensitivity during pregnancy. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54(7):473-6.
- 8) Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999;96(5):713-23.
- 9) Kajiya K, Inaki K, Tanaka M, Haga T, Kataoka H, Touhara K. Molecular bases of odor discrimination: Reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants. *J Neurosci* 2001;21(16):6018-25.
- 10) Kaeppler K, Mueller F. Odor classification: a review of factors influencing perception-based odor arrangements. *Chem Senses* 2013;38(3):189-209.
- 11) Snitz K, Yablonka A, Weiss T, Frumin I, Khan RM, Sobel N. Predicting odor perceptual similarity from odor structure. *PLoS Comput Biol* 2013;9(9):e1003184.
- 12) Kermen F, Chakirian A, Sezille C, Jousain P, Le Goff G, Ziesel A, et al. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Sci Rep* 2011;1:206.
- 13) Le Berre E, Thomas-Danguin T, Beno N, Coureaud G, Etiévant P, Prescott J. Perceptual processing strategy and exposure influence the perception of odor mixtures. *Chem Senses* 2008;33(2):193-9.
- 14) Kay LM, Crk T, Thorngate J. A redefinition of odor mixture quality. *Behav Neurosci* 2005;119(3):726-33.
- 15) Moskowitz HR, Barbe CD. Profiling of odor components and their mixtures. *Sens Processes* 1977;1(3):212-26.
- 16) Lapid H, Harel D, Sobel N. Prediction models for the pleasantness of binary mixtures in olfaction. *Chem Senses* 2008;33(7):599-609.
- 17) Ache BW, Young JM. Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron* 2005;48(3):417-30.
- 18) Duchamp-Viret P, Duchamp A, Chaput MA. Single olfactory sensory neurons simultaneously integrate the components of an odour mixture. *Eur J Neurosci* 2003;18(10):2690-6.
- 19) Fletcher RB, Prasol MS, Estrada J, Baudhuin A, Vranizan K, Choi YG, et al. p63 regulates olfactory stem cell self-renewal and differentiation. *Neuron* 2011;72(5):748-59.
- 20) Goldstein BJ, Goss GM, Hatzistergos KE, Rangel EB, Seidler B, Saur D, et al. Adult c-Kit(+) progenitor cells are necessary for maintenance and regeneration of olfactory neurons. *J Comp Neurol* 2015;523(1):15-31.
- 21) Migliore M, Hines ML, McTavish TS, Shepherd GM. Functional roles of distributed synaptic clusters in the mitral-granule cell network of the olfactory bulb. *Front Integr Neurosci* 2010;4:122.
- 22) Katata K, Sakai N, Doi K, Kawamitsu H, Fujii M, Sugimura K, et al. Functional MRI of regional brain responses to 'pleasant' and 'unpleasant' odors. *Acta Otolaryngol Suppl* 2009;(562):85-90.
- 23) Kass MD, Rosenthal MC, Pottackal J, McGann JP. Fear learning

- enhances neural responses to threat-predictive sensory stimuli. Science 2013;342(6164):1389-92.
- 24) Jones SV, Choi DC, Davis M, Ressler KJ. Learning-dependent structural plasticity in the adult olfactory pathway. J Neurosci 2008; 28(49):13106-11.
 - 25) Yokoyama TK, Mochimaru D, Murata K, Manabe H, Kobayakawa K, Kobayakawa R, et al. Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period. Neuron 2011;71(5):883-97.
 - 26) Lepousez G, Nissant A, Bryant AK, Gheusi G, Greer CA, Lledo PM. Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111(38):13984-9.
 - 27) Davison IG, Ehlers MD. Neural circuit mechanisms for pattern detection and feature combination in olfactory cortex. Neuron 2011; 70(1):82-94.
 - 28) Martin C, Gervais R, Messaoudi B, Ravel N. Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. Eur J Neurosci 2006;23(7):1801-10.
 - 29) Martin C, Beshel J, Kay LM. An olfacto-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning. J Neurophysiol 2007;98(4):2196-205.
 - 30) Cohen Y, Reuveni I, Barkai E, Maroun M. Olfactory learning-induced long-lasting enhancement of descending and ascending synaptic transmission to the piriform cortex. J Neurosci 2008;28(26):6664-9.
 - 31) Narikiyo K, Manabe H, Mori K. Sharp wave-associated synchronized inputs from the piriform cortex activate olfactory tubercle neurons during slow-wave sleep. J Neurophysiol 2014;111(1):72-81.
 - 32) McGaugh JL. Making lasting memories: remembering the significant. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110 Suppl 2:10402-7.
 - 33) Spiegelhalter K, Regen W, Nanovska S, Baglioni C, Riemann D. Comorbid sleep disorders in neuropsychiatric disorders across the life cycle. Curr Psychiatry Rep 2013;15(6):364.

정답 및 해설

답 1. 갑상선 유두암, T3N1bM0, Stage I

해설 갑상선 피막의 침범이 있으므로 T3, 양측경부전이가 있으므로 N1b, 하지만 45세 미만이고 M0이므로 Stage I

답 2. 갑상선 유두암의 미만성 경화성 변종(diffuse sclerosing variant)

해설 초음파와 조직검사 소견에서 보이는 양상은 갑상선 유두암 중에서 미만성 경화성 변종(diffuse sclerosing variant)의 전형적인 특징으로 전체 갑상선의 실질을 침범하는 경향이 있고, 비교적 젊은 여성에 호발하는 것으로 알려져 있다. 발견 초기에 림프절 전이가 발생하고 치료 후 재발과 원격 전이가 일반적인 유두암보다 많은 경향이 있으나 생존율의 차이는 명확하지 않은 것으로 보고되고 있다. 젊은 여성에서 초음파 소견이 갑상선염과 비슷하게 전체적으로 불분명한 경계를 가지고 있는 소견이 보인다면 이 아형을 의심해야 하고 림프절 전이 여부 등에 대한 관찰이 필요하다.