

[最近のトピックス] 生理学関連

新たに見いだされたマウス誘引フェロモンに関する知見

長田 和実

北海道医療大学歯学部口腔生物学講座生理学分野

Kazumi OSADA

Department of Oral Biology, Division of Physiology, Health Sciences University of Hokkaido

マウスなどの齧歯類は嗅覚が発達しており、視覚情報に頼りがちな人間たちとは違って個体の識別や生殖行動は嗅覚に依るところが大きい。フェロモンの研究も古くから盛んで、(1), (2), (3) など複数のフェロモンの存在が以前より知られている (Novotny, *Biochem Soc Trans* 31: 117-122, 2003)。このうち、(1) は焼き肉とわさびを混ぜたような、(2) は雑巾を絞った様なおいであり、いずれも強烈なおいである。面白いことにこれらのフェロモンはどちらか一つでは効果がない。両方そろると雌に対する誘引性に加え、思春期早発や性周期の同調など内分泌機能にも強く影響する。思春期以降の健全な雄マウスは程度の差こそあれ、これらのフェロモンを必ず発している。一方(3) は包皮線という分泌腺で作られるセスキテルペンで、柑橘系の香りがする。こちらも雌に対する誘引性が確認されており、喧嘩が強い雄は大量の(3)を分泌していることより、雄の社会的優位性を示すフェロモンであると言われている。

これらの誘引フェロモンは、いずれも20年以上前にガスクロマトグラフィー (GC) による化学分析と動物のビヘイビア解析により見いだされてきたものであり、マウスのフェロモン研究は終結したかのように思われていた時期もあった。しかし近年、全く新しいマウスの誘引フェロモンがユニークな解析方法により見いだされてきた。Linら (Lin et al., *Nature* 434: 470-477, 2005) はマウスの尿中のフェロモンが、主嗅球でいかに認識されるかについて検討するために、マウス尿の揮発性物質に対する個々の僧帽細胞 (においを受容・伝達する神経細胞、嗅球にある) の電気的応答を分析した。尿の揮発性物質群は主嗅球の腹側部でよく反応する事が知られているので、その部位を重点的に検索したところ、マウスが尿のにおいを嗅ぐことで一部の僧帽細胞は強力な応答

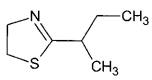
を引き起こすことが雌雄共に見出された。そこで、これらの細胞がどのような化学物質に反応しているのかを明らかにするために、Linらは、GC→僧帽細胞の電気生理的測定→質量分析というユニークな実験手法の組み合わせで、新たなフェロモンを発見した (参考図)。すなわち、HS-SPME法 (サンプルより揮発性の化合物だけを選択的に抽出する方法) を用いて尿中揮発性物質を抽出し、GC-Olfactometry (GCで分離した揮発性物質のにおいを直接かけるシステム) を用いて分離された化学物質をマウスに嗅がせ、僧帽細胞の応答を測定したところ、雄の尿だけに反応する僧帽細胞は(4)という単一の化合物のみに反応することがわかった。(4)は今までに知られていない雄だけに含まれる信号化学物質で、新たに見出された主嗅覚器系で認識されるフェロモンの一種と思われる。ちなみにこのフェロモンはニンニクを炒めたような香ばしいおいであるという。

フェロモンの中にはタンパク質などの不揮発性のものもある。Kimotoら (Kimoto et al., *Nature* 437: 898-901, 2005) はマウスの行動をつぶさに観察し、雌が初めて出会う雄のにおいを嗅ぐときは、雄の顔に鼻を近づけることに気がついた。また雄マウスの接触したおがくずのにおいに雌は興味を持ち、そのにおいを嗅いだ雌の鋤鼻器官 (不揮発性のフェロモンの受容器官でヒトでも存在するらしいが、成人ではその生理的意義が疑わしい) にはc-fosの発現が見られる事をみいだした。そこで、雄マウスの顔面付近の分泌腺のホモジネートを雌に接触させると、外涙腺と顎下腺にc-fosを発現させる作用があることがわかった。これらのうち、雄のおがくずと外涙腺ホモジネートはともにV2Rpというレセプターを特異的に刺激することがわかり、どうやら雌が雄を認識する化学物質は雄の涙の中にあり、それがおがくずにも附着したものと仮定された。そこで外涙腺の抽出物を

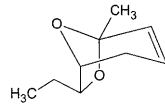
HPLCで分離精製したところ、フェロモンの正体はESP 1というタンパク質であることが明らかになった。

このように新たな発想と解析法により新たなマウスのフェロモンが見いだされてきたわけであるが、どのようなコンテキストで用いられ、いずれのフェロモンがより支配的なのかは不明であり、今後の研究を待たねばならない。さらに未知の化学物質の存在についても気になるところである。たとえばKimotoらの報告にある顎下腺におけるc-fos発現に参与している化学物質の正体は不明であり、今後の研究のさらなる発展が期待される。

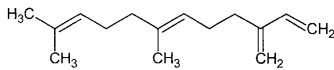
(1) 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole



(2) 3,4-dehydro-*exo*-brevicomine



(3) β -farnesene



(4) (methylthio)methanethiol

