

# 哺乳類におけるフェロモンと鋤鼻器官

阿部 峻之, 東原 和成

東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻分子認識化学分野

## はじめに

フェロモンという言葉は、「フェロモン香水」というように、一般的には「魅力的な異性のおい」という限定された意味で使われることが多い。しかしながら学術的にフェロモンは、性のみならず、広範な個体の情報を運ぶ物質を意味する。本稿では哺乳類のフェロモン受容器として知られる鋤鼻器官に注目し、フェロモンの分子実態や受容機構、フェロモンを用いた同種間のコミュニケーションについて、最近の知見を中心に概説する。

## 哺乳類におけるフェロモン

### 1. 言葉の定義について

フェロモンという言葉提起した Karlson と Luscher によれば、その定義は「ある動物個体が体の外に発し、同種の他個体に受容され、特定の反応を引き起こす物質」であるとされる [1]。例えばカイコガの性フェロモンであるボンピコールは、メスの個体から発せられ、受容したオスの誘引行動を励起する。

フェロモンを受容した昆虫は直ちに特定の行動を示す。しかし哺乳類の行動は昆虫より複雑に制御されており、フェロモンを受容することが直ちに特定の行動に結びつかない場合がある。さらに近年単離された哺乳類のフェロモン候補物質は、行動変化や生理変化を励起すること以外に、種や系統の情報を担っていることが示唆されている [2] [3]。そのため、とくに哺乳類においてフェロモンという言葉は、「性、社会的地位や系統など個体の情報を担い、同種個体間でやりとりされる物質」として、Karlson らの定義よりも広義に使用されている [4]。

本質的なことは、フェロモンは一般的な「におい」とは区別される情報物質で、同種個体間で授受されており、

動物の生存や生殖に重要な役割を果たしているということである。

### 2. 哺乳類のフェロモン効果

それでは、具体的に哺乳類のフェロモンはどのように働いているのか。ヒトを含む多くの哺乳類で、フェロモンの影響と考えられる現象が観察されている。ヒトでは集団生活をする女性の性周期が揃う、寮効果という現象が知られている [5]。また、ヤギやヒツジなどの季節繁殖型の動物では、非発情期にある雌の群れに雄を放つと、雌の発情が励起され、排卵が起こる雄効果が知られている [6]。

ヒトや家畜以外では、実験動物であるマウスでのフェロモン効果について知見が多い。例えば、マウス雄のフェロモンによって集団飼育している雌が発情を誘発される Whitten 効果や、交尾相手以外の雄のフェロモンにさらされることによって妊娠阻害が起こる Bruce 効果がある [7] [8]。

これらフェロモン効果が、単一の物質のみで引き起こされることが示された例は少ない。例えば後述する MHC ペプチドは、それだけでは活性をもたない交尾相手のオスの尿に混ぜることで Bruce 効果を引き起こす [9]。哺乳類のフェロモン効果は、複数の情報分子の刺激によってもたらされると考えられる。

### 3. 多様なフェロモン受容システム

哺乳類のモデル動物であるマウスにおいて、フェロモンは化学受容を担う嗅覚系によって受容されると考えられる。マウスの嗅覚系は、主嗅覚系と鋤鼻系という2つのシステムに大別される。主嗅覚系は専ら一般的なにおい物質を受容する器官であると考えられてきたが、近年主嗅覚系で作用するフェロモンが存在することが明らかになりつつある。例えば嗅上皮で受容されるフェロモン物質として、雌マウスの雄に対する誘引行動を引き起こす、雄マウスの尿から単離された (methylthio) methanethiol (MTMT) という物質が提起されている [10]。さらに嗅上皮には嗅覚受容体 (OR) を発現する神経細胞のほかに、TAAR, GC-D, TRPM5などの膜受容体を

連絡先：阿部峻之, 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻分子認識化学分野  
〒277-8562 千葉県柏市柏の葉5-1-5 新領域生命棟201号  
TEL : 0471-36-3627  
FAX : 0471-36-3626  
E-mail : 76502@ib.k.u-tokyo.ac.jp

発現する神経細胞が存在することが明らかになり、フェロモン受容に関わっている可能性が示唆されている [11].

一方で、鋤鼻系の受容器である鋤鼻器官は、古くからフェロモン受容器であると考えられてきた。鋤鼻器官を刺激するフェロモン物質の分子実態や、その受容機構、さらに脳においてどのような回路で情報が処理され、行動や内分泌を制御するかが明らかになりつつある。以下、マウスの鋤鼻器官に注目して、鋤鼻系を介したフェロモン受容機構について現在の知見を紹介する。

## 鋤鼻器官と鋤鼻神経系

### 1. 鋤鼻器官の構造

鋤鼻器官は鼻腔前方の下部に存在する円筒形の組織で、左右対称に2つ配置される。鋤鼻器官の中心を通る内腔は前方が鼻腔に通じており、鋤鼻神経と外側を通る血管が内腔を挟むような構造を成す (図)。鼻腔に入ってきたフェロモンは血管のポンプ作用によって鋤鼻に能動的に取り込まれると考えられる。

鋤鼻器官は口蓋からアプローチすることにより、外科的に除去することができる。鋤鼻器官除去マウスは、雄では雌を呼ぶ超音波発声やマウントなどの性行動、他の雄に対する攻撃行動が著しく減弱し、雌では仔をもつ母親の攻撃行動やオスの性行動に対する受け入れ行動が著しく減弱することが示されている [12] [13].

### 2. シグナル伝達

鋤鼻器官に取り込まれたフェロモン物質は、神経上皮に発現する2タイプ (V1r, V2r) のGタンパク質共役型受容体によって受容される (図)。V1rタイプの受容体はGiタンパク質と共役して、神経上皮の内腔側の細胞に発現している。V2rタイプの受容体はGoタンパク質と共役して、基底層側の細胞に発現している。V1r-Giを発現する内腔側の神経細胞とV2r-Goを発現する基底層側の神経細胞は排他的な2層を形成している (Gi層, Go層)。どちらの細胞内でも、鋤鼻受容体がリガンドを受容すると、PLC経路を介してTRPC2チャンネルが活性化して、電気信号へと変換されると考えられている [14]。鋤鼻器官のシグナル伝達に必須と考えられているTRPC2のノックアウト (KO) マウスが作製されている。雄のKOマウスでは、雄雌どちらに対しても性行動を仕掛けるという異常が観察され [15] [16], 雌のKOマウスでは性行動が雄化するという異常が観察されている [17].

鋤鼻器官の外科的な除去や、鋤鼻器官の機能に関わる

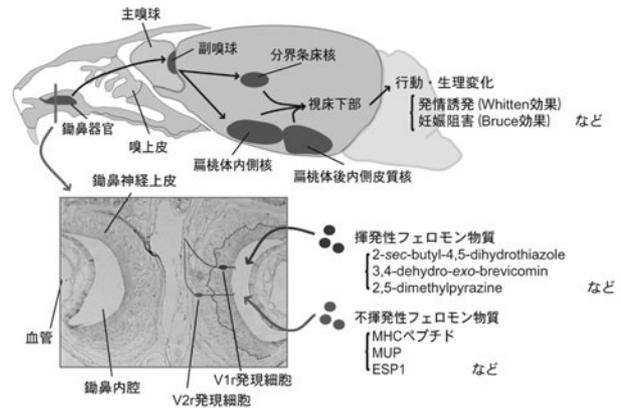


図 鋤鼻器官と鋤鼻神経系

分子の欠損が、性行動や攻撃行動などの社会行動の異常に結びついている。このことは、鋤鼻系を介したフェロモンの受容が動物の行動や生理に深い影響を与えていることを示す根拠の1つとなっている。

### 3. 脳神経回路

もう1つの根拠として、鋤鼻系の脳神経回路が挙げられる。鋤鼻器官の神経細胞は副嗅球と呼ばれる脳の一次中枢へと軸索を投射している (図)。鋤鼻系の二次神経細胞である僧帽・房飾細胞は末梢神経からのシグナルを、さらに高次脳構造へと伝える。僧帽・房飾細胞の投射先は、扁桃体内側核や扁桃体後内側皮質核、分界条床核であることがわかっている。これら辺縁系に属する領域は、情動や性行動と深く関わっており、この領域の神経細胞はさらに視床下部の視索前野や腹内側核へと投射している [18]. 特に視床下部視索前野にはGnRH (LHRH) ニューロンが存在しており、鋤鼻系を介したフェロモンシグナルが視床下部一下垂体-性腺軸 (HPG axis) を制御していると考えられる。ちなみに近年、主嗅覚系の三次神経からもGnRHニューロンへの投射があることが判明し、主嗅覚系を介したフェロモンの受容も性ホルモンの制御に影響することが示唆されている [19] [20].

## 鋤鼻器官で受容されるフェロモン候補分子

### 1. 揮発性物質

いかなるフェロモン分子が鋤鼻器官で受容されているのか。フェロモン効果を示すことが示されている揮発性のフェロモン分子が、鋤鼻器官で電気的応答を引き起こし、単一細胞レベルでV1rタイプの鋤鼻受容体を発現する内腔側の神経細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させることが示されている。例えば雄の尿に含まれ、雄の攻撃行動や

雌の性成熟を促進する2-*sec*-butyl-4,5-dihydrothiazole や, 3,4-dehydro-*exo*-brevicomine は $10^{-10}$ M という低い濃度で鋤鼻器官において電気応答を引き起こす。また、雌の尿に含まれ、性成熟の遅延を引き起こす2,5-dimethylpyrazine も $10^{-8}$ M で電気応答を引き起こす [21]。これらの揮発性の物質は“におう”物質であり主嗅覚系でも感知される。そのため、尿に含まれる揮発性物質によるフェロモン効果が、鋤鼻系を介しているのか主嗅覚系を介しているのかは明確ではない。

## 2. 不揮発性物質

鋤鼻器官は不揮発性のフェロモン物質も受容する。MHC ペプチドは鋤鼻神経細胞の電気応答を引き起こし、それ自体では着床阻害活性を持たない交尾相手のオスの尿に混ぜることで、交尾後雌マウスの着床阻害を起こすことがわかっている [9]。MHC ペプチドは嗅上皮でも電気応答を引き起こすが [22]、Bruce 効果は副嗅球における記憶形成によって制御されることがわかっており [23]、MHC ペプチドによる着床阻害は鋤鼻系を介した効果だと考えられる。

また雄の尿に多く含まれるタンパク質である MUP も、単離した鋤鼻神経細胞での  $Ca^{2+}$  濃度上昇を引き起こし、雄同士の攻撃行動を誘起することが明らかになっている [24]。

## 3. ESP1, ESP ファミリー

以上に例示した物質は、生体から単離した鋤鼻神経で電気応答や細胞内  $Ca^{2+}$  の濃度上昇を引き起こすかを解析して、鋤鼻器官で受容される物質であるかどうかを評価している。

では、実際に行動している生理条件下でマウスはどのようなフェロモン物質を鋤鼻器官で受容しているのだろうか。近年われわれは鋤鼻器官における *c-Fos* タンパク質の発現を指標にして、約7kDa のペプチドである ESP1 (Exocrine gland-secreting peptide 1) を単離同定した [25]。ESP1 は眼窩外涙腺に発現して、ペプチドとして涙に分泌される。その発現は雄特異的であるため、鋤鼻器官で受容される雄の情報をもつフェロモン物質であることが考えられる。また、ESP1 をコードする遺伝子は巨大な遺伝子群 (ESP ファミリー) の1つであることがゲノム情報から明らかになった [25]。ESP ファミリーはマウスの系統によりその発現パターンが異なり、さらに遺伝子配列に多型をもつことがわかっているため、系統や個体の情報をもつフェロモン物質とも考えられる [3]。

## フェロモンを利用したコミュニケーション

### 1. 自然条件下でのフェロモンコミュニケーション

自然条件下のマウスは、以上に挙げた物質をどのように利用して他個体とコミュニケーションをとっているのか。実際には鋤鼻器官で受容される揮発性、不揮発性のフェロモンのほかに、嗅上皮で受容されるフェロモンやにおい物質が環境に存在している。これらの物質のなかで、ESP1 など不揮発性のフェロモン物質は揮発性の物質とは違い、直接の接触によって初めて取り込まれる。例えば雌マウスが MTMT など雄の誘引フェロモンによって雄個体に近づき、その後直接顔同士をくっつけて、ESP ペプチドなど個体の情報をもつ不揮発性のフェロモン物質を授受するということが、実際には起こっていると考えられる。自然条件下では、フェロモンやその他のにおい物質が総合的に作用し、個体の情報がやり取りされていると考えられる。

### 2. ヒトのフェロモンと鋤鼻器官

フェロモンに関する研究はマウスを含むげっ歯類で盛んだが、ヒトのフェロモンに関する研究も行われている。ヒトのフェロモン候補物質として、ステロイドホルモン誘導体の物質であるアンドロスタジエノンが提起されている。アンドロスタジエノンは、脳の新皮質だけでなく、扁桃体や視床下部を活性化することが示唆されている [26]。さらに、アンドロスタジエノンを嗅ぐことによって女性の副腎皮質ホルモンの血中濃度が変化するという報告がある [27]。アンドロスタジエノンの受容体は嗅覚受容体の中から見つかった [28]。ヒトの脳には副嗅球の構造は認められず、フェロモンは主嗅覚系を介して受容されていると考えられている。一方で、ヒトの鼻腔内には鋤鼻器官が存在しており、フェロモン物質に電気的な応答を示すという報告もある [29]。さらにげっ歯類鋤鼻受容体ホモログの V1RL1 がヒトに存在し、嗅上皮上で機能していることが示唆されている [30]。ヒトの鋤鼻系の存在については議論が残るが、ヒトも他の動物と同じように、フェロモンの影響下にあると考えられる。

## おわりに

鋤鼻器官で受容されるフェロモン物質がわかってきたことから、そのシグナルがどのような神経回路で処理されフェロモン効果に結びつか、という鋤鼻系でのフェ

ロモン受容の総合的な知見が明らかになりつつある。今後は、これらのフェロモン物質やフェロモンを介したコミュニケーションが実際の生態のなかで具体的にどのような役割を果たしているのか、分子レベルの研究に加えて、生態学や進化学といった巨視的な観点から明らかにすることが課題になると考えられる。

## 文 献

- Karlson P, Luscher M (1959) 'Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183, 55-56.
- Hurst JL, Payne CE, Nevison CM, Marie AD, Humphries RE, Robertson DH, Cavaggioni A, Beynon RJ (2001) Individual recognition in mice mediated by major urinary proteins. *Nature* 414, 631-634.
- Kimoto H, Sato K, Nodari F, Haga S, Holy TE, Touhara K (2007) Sex- and strain-specific expression and vomeronasal activity of mouse ESP family peptides. *Curr Biol* 17, 1879-1884.
- Brennan PA, Zufall F (2006) Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444, 308-315.
- McClintock MK (1971) Menstrual synchrony and suppression. *Nature* 229, 244-245.
- Gelez H, Fabre-Nys C (2004) The "male effect" in sheep and goats: a review of the respective roles of the two olfactory systems. *Horm Behav* 46, 257-271.
- Whitten WK (1956) Modification of the oestrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male. *J Endocrinol* 13, 399-404.
- Bruce HM (1959) An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. *Nature* 184, 105.
- Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P, S PC, Maul-Pavicic A, Jäger M, Li XH, Breer H, Zufall F, Boehm T (2004) MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306, 1033-1037.
- Lin DY, Zhang SZ, Block E, Katz LC (2005) Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb. *Nature* 434, 470-477.
- Ma M (2008) Encoding olfactory signals via multiple chemosensory systems. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 42, 463-480.
- Wysocki CJ, Lepri JJ (1991) Consequences of removing the vomeronasal organ. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39, 661-669.
- Keller M, Pierman S, Douhard Q, Baum MJ, Bakker J (2006) The vomeronasal organ is required for the expression of lordosis behaviour, but not sex discrimination in female mice. *Eur J Neurosci* 23, 521-530.
- Dulac C, Torello AT (2003) Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 4, 551-562.
- Stowers L, Holy TE, Meister M, Dulac C, Koentges G (2002) Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science* 295, 1493-500.
- Leypold BG, Yu CR, Leinders-Zufall T, Kim MM, Zufall F, Axel R (2002) Altered sexual and social behaviors in *trp2* mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 6376-6381.
- Kimchi T, Xu J, Dulac C (2007) A functional circuit underlying male sexual behaviour in the female mouse brain. *Nature* 448, 1009-1014.
- Meredith M. (1998) Vomeronasal, olfactory, hormonal convergence in the brain. Cooperation or coincidence? *Ann N Y Acad Sci* 855, 349-361.
- Yoon H, Enquist LW, Dulac C (2005) Olfactory inputs to hypothalamic neurons controlling reproduction and fertility. *Cell* 123, 669-682.
- Boehm U, Zou Z, Buck LB (2005) Feedback loops link odor and pheromone signaling with reproduction. *Cell* 123, 683-695.
- Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny MV, Shipley MT, Zufall F (2000) Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature* 405, 792-796.
- Spehr M, Kelliher KR, Li XH, Boehm T, Leinders-Zufall T, Zufall F (2006) Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. *J Neurosci* 26, 1961-1970.
- Kaba H, Rosser A, Keverne B (1989) Neural basis of olfactory memory in the context of pregnancy block. *Neuroscience* 32, 657-662.
- Chamero P, Marton TF, Logan DW, Flanagan K, Cruz JR, Saghatelyan A, Cravatt BF, Stowers L (2007) Identification of protein pheromones that promote aggressive behaviour. *Nature* 450, 899-902.
- Kimoto H, Haga S, Sato K, Touhara K (2005) Sex-specific peptides from exocrine glands stimulate mouse vomeronasal sensory neurons. *Nature* 437, 898-901.
- Jacob S, Kinnunen LH, Metz J, Cooper M, McClintock MK (2001) Sustained human chemosignal unconsciously alters brain function. *Neuroreport* 2001 12, 2391-2394.
- Wyart C, Webster WW, Chen JH, Wilson SR, McClary A, Khan RM, Sobel N (2007) Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *J Neurosci* 27, 1261-1265.
- Keller A, Zhuang H, Chi Q, Vosshall LB, Matsunami H (2007) Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature* 449, 468-472.
- Monti-Bloch L, Jennings-White C, Berliner DL (1998) The human vomeronasal system. A review. *Ann N Y Acad Sci* 855, 373-389.
- Rodriguez I, Greer CA, Mok MY, Mombaerts P (2000) A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nat Genet* 26, 18-19.