

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本味と匂学会誌 (2003.12) 10巻3号:407～410.

性経験が引き起こすフェロモン感受性の増強とフェロモン活性の増加

柏柳 誠

性経験が引き起こすフェロモン感受性の増強とフェロモン活性の増加

柏柳 誠

(北海道大学・大学院薬学研究科)

はじめに

嗅覚系は、一般的な匂いを受容する主嗅覚系とフェロモンを受容する副嗅覚系（鋤鼻系）から構成されている。受容細胞の形態は、匂いを受容する嗅覚系は受容細胞が繊毛を有するがフェロモンを受容する鋤鼻感覚細胞は微絨毛を有する点が異なっている。嗅細胞では、揮発性の匂い物質を受容する際に、匂い情報を電気的な情報に変換するためにイノシトールトリスリン酸 (IP_3) は、cAMPと比べてセカンドメッセンジャーとしての貢献は低い。水溶性の匂い物質を受容する際には、cAMPはセカンドメッセンジャーとしての役割は認められず、 IP_3 が主に働いている可能性が示されている^{1,2)}。鋤鼻感覚細胞では、報告されている限りでは、カメ³⁾を除いて、水棲動物の嗅細胞と同様にcAMPはセカンドメッセンジャーとしての機能を持たず、 IP_3 が主なセカンドメッセンジャーとして機能することが示されている^{4,7)}。このような細胞内情報変換機構を考えると、嗅繊毛と微絨毛という形態的な差違はみられるが、水棲動物の嗅細胞と鋤鼻感覚細胞は類似した性質を持っているといえる。

また、嗅細胞の匂い選択性は低いために、一つの嗅細胞が様々な匂い物質に応答する。カエルやカメの嗅細胞では、cAMPを増加させる匂い物質とcAMPは全く増加させない匂い物質の両方に応答することや^{8,9)}、一つの嗅細胞を用いた交差順応実験から一つの嗅細胞には少なくとも2つ以上の匂い受容体が存在する可能性が示されている^{8,9)}。一方、鋤鼻感覚細胞のフェロモン選択性は非常に高く、多くの細胞は一種類のフェロモンにのみ応答する性質を示す¹⁰⁾。これは、フェロモンが以下に述べるような生理作用を有するために、その情報が厳密に受容されることが必要とされるためと考えられる。

フェロモンは、ヒトでも生理作用を有することが示されている。たとえば、共同生活をしている女性同士の月経周期は、だんだんと同期してくる¹¹⁾。この現象が寄宿舎（ドミトリー）で共同生活している女子学生の間で初めて科学的に証明されたことから、ドミトリー効果と名付けられた。月経周期を延長するフェロモンと短縮するフェロモンがヒトに存在することが見いだされ、これらの2種類のフェロモンが月経周期の同期を引き起こすと考えられている¹²⁾。また、ヒトの細胞表面にはHLAクラスI抗原が存在していて、自己と非自己を識別するのに使われている。女性は、自分と異なるタイプのHLAクラスI抗原を有する男性の匂い（フェロモン？）を好む傾向が見られる。これは、自分の子供の遺伝子の多様性を増大させるためと解釈される。また、フェロモンを受容する可能性を有する遺伝子がヒトのジェノミックDNAから見つかっている¹³⁾。フェロモンを専門的

に受容する器官である鋤鼻器は、大人では特に退化している。今回見つかった受容体は、一般の匂いを受容している嗅上皮に存在することが示されている。魚類でも鋤鼻器は独立して存在せず、フェロモンを受容する細胞が嗅上皮に存在しているので、ヒトの嗅上皮にフェロモン受容細胞が存在して、フェロモンを受容する機能を有する可能性も十分に考えられる。

フェロモンは、生殖をスムーズに遂行するために必須とって良いほどに重要な役割を演じている。例えば、オスのフェロモンは、未成熟なメスの子宮重量の増加を促進し、初めての排卵日を早めるようにメスの性成熟を促進する。また、オスのフェロモンはメスの規則正しい排卵周期を維持する機能を有している。メスは、発情期に自分が子供を作ることが可能であることを知らせるフェロモンを放出する。たとえば、ゾウの排卵周期は3ヶ月以上と長いために、一年のうちで妊娠できる期間が限られている。その上、メスゾウは普段はオスと分かれて生活している。このような状況の中で確実に子孫を残すために、メスのゾウは妊娠可能になったことを尿の中に混ぜたフェロモンを介してオスに伝えている。メスゾウの発情を知らせるフェロモンが化学的に調べられたところ、(Z)-7-dodecen-1-yl acetate がフェロモンとして働くことがわかった¹⁴⁾。驚いたことにこの物質はキャベツ尺取虫、トマト尺取虫、カブラ蛾、ヨトウ虫やキクイ虫など126種類の虫でフェロモンとして使われていることが既に発見されていた。

1. 副嗅球における性経験の記憶形成

記憶に関する知見としては、海馬における長期増強が広く知られている。副嗅球でも、生殖に関する情報が記憶されることを示す実験結果が報告されている。たとえば、妊娠したメスに交尾相手のオスとは異なる系統のオスの尿中のフェロモンを提示すると流産する。この現象は、ブルース効果と呼ばれている。メスマウスは、交尾した際のオスの匂いを記憶しているために、異なる系統のオスを識別することができる。この記憶は、副嗅球に形成されることが示されている。

メスはオスに妊娠が可能であること（発情していること）を知らせるフェロモンを尿に混入し、交尾による妊娠を確実にものとしている。1972年 Lydell と Doty は、メスが発情していることを知らせるフェロモンが含まれている発情期の尿とそのフェロモンを含まない非発情期の尿をオスラットに提示した¹⁵⁾。すると、性経験を有するオスラットは発情期の尿に興味を示して長い間嗅ぐ行動を示した。一方、性経験を持たないラットはこのような嗜好性を示さなかった。我々は、このような発現にフェロモン情報を処理する鋤鼻系が関与する可能性を考えた。そこで、発情期と非発情期のメスラットから尿を採取し、性経験を有するオスラットと未経験のオスラットにそれぞれ提示した。鋤鼻感覚細胞で受容されたフェロモン情報は副嗅球に投射している。そこで、オスラットのフェロモンに対する応答は、副嗅球における神経細胞の活動を Fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的に解析することにより評価した。その結果、性経験を有するオスラットでは、副嗅球内の傍糸球体細胞層の吻側部の神経細胞が発情期の尿フェロモンに対して活発に興奮することを見出した¹⁶⁾。一方、非発情期のオスラットでは、そのような傾向は見られなかった。さらに、性経験を持たないオスラットにそれぞれの尿フェロモンを提示し

たところ、発情期のフェロモンがその領域に強い興奮を引き起こす結果は得られなかった。この結果は、性的な経験という情報が、副嗅球の傍糸球体細胞層の特定の領域に記憶される可能性を示した。このように、副嗅球はフェロモン情報のリアルタイムの情報処理を行うだけでなく、生殖に関連した情報を記憶する部位としても機能している。

2. フェロモンの活性増加に反映される性経験の記憶

性経験は、副嗅球の特定の領域に発情フェロモンに対する応答性の亢進を引き起こすような大きな変化を脳内に引き起こした。我々は、このような変化がフェロモンを介する他のケミカルコミュニケーション経路に反映されることを予想した。そこで、オスから放出され、メスに性的な変化を引き起こすフェロモン活性に変化が生ずるかを、次に検討した。まず、10週齢の性経験をしていないオスラットから尿を採取した。さらに、11週齢でメスラットと同じケージに入れて性経験をさせた。もう一群のラットは、オスだけで飼育した。さらに、12週齢で、それぞれのラットから採尿した。そして、これらの尿サンプルをメスラットに提示して、フェロモン活性を評価するために、副嗅球に発現する Fos 陽性細胞密度を測定した。

12週齢の性経験をしていないオス由来の尿サンプルは、10週齢サンプルと比べて、やや、Fos 陽性細胞の密度が増加している傾向が見られたが、それほど顕著ではなかった。一方、同じ12週齢でも性経験をしたラットからのサンプルは、10週齢のサンプルを提示したときと比べ、倍以上の Fos 陽性細胞の発現を引き起こした。この結果は、オスが性経験すると、そのオスから尿中に放出されるフェロモン活性が増加することを示した¹⁷⁾。

ラットのフェロモン活性を副嗅球における Fos 陽性細胞の発現密度で評価すると、分子量500以下の低分子フェロモンと500以上の高分子フェロモンの共存が必要である¹⁸⁾。そこで、性経験をしていないラットと性経験をしたラットの尿をそれぞれ透析して、分子量500以上と500以下の画分に分離し、性経験によりどの成分のフェロモン活性が増加したかを検討した。まず、性経験を有するラットの分子量500以上と500以下の画分をそれぞれ単独でメスラットに提示したところ、顕著な Fos 陽性細胞の発現を認めなかったことから、交尾を経験しても単独で副嗅球に Fos 陽性細胞の発現を引き起こすようなフェロモンの質的あるいは量的な変化を引き起こすことはないことが示唆された。

次に、性経験を有するオスラットと性経験を持たないオスラットの尿の分子量500以上および500以下の画分を組み合わせ、どの成分が性経験によるフェロモン活性の増加を引き起こしたかを検討した。性経験を有するラットの分子量500以下と性経験を持たないラットの分子量500以上の画分を同時に提示しても、顕著な Fos 陽性細胞の発現を認めなかった。一方、交尾を経験したラットの分子量500以上と性経験を持たないラット分子量500以下の画分を同時に提示すると、顕著な Fos 陽性細胞の発現を認めた。これらの結果は、性経験をすることにより、分子量500以上のフェロモンの活性が昂進したことが示された。

まとめ

フェロモン情報は、生殖を円滑に行うために重要である。フェロモンに対する感受性は、交尾により大きく昂進することを我々は見いだした。さらに、脳内に生じた変化は、その個体から放出されるフェロモン活性の増加も伴うことを示した。

文 献

- 1) Iida A and Kashiwayanagi M: Responses of *Xenopus laevis* water nose to water-soluble and volatile odorants. *J. Gen. Physiol.* 114, 85-92 (1999)
- 2) Iida A and Kashiwayanagi M: Responses to putative second messengers and odorants in water nose olfactory neurons of *Xenopus laevis*. *Chem. Senses* 25, 55-59 (2000)
- 3) M. Taniguchi, M. Kashiwayanagi, and K. Kurihara. Intracellular dialysis of cyclic nucleotides induces inward currents in turtle vomeronasal receptor neurons. *J. Neurosci.* 16, 1239-1246 (1996)
- 4) Inamura K, Kashiwayanagi M and Kurihara K: Blockage of urinary responses by inhibitors for IP₃-mediated pathway in rat vomeronasal sensory neurons. *Neurosci. Lett.* 233, 129-132 (1997)
- 5) Inamura K, Kashiwayanagi M and Kurihara K: Inositol-1,4,5-trisphosphate induces responses in receptor neurons in rat vomeronasal sensory slices. *Chem. Senses* 22, 93-103 (1997)
- 6) Sasaki K, Okamoto K, Inamura K, Tokumitsu Y and Kashiwayanagi M: Inositol-1,4,5-trisphosphate accumulation induced by urine in rat vomeronasal epithelium. *Brain Res.* 823, 161-168 (1999)
- 7) Inamura K and Kashiwayanagi M: Inward current responses to urinary substances in rat vomeronasal sensory neurons. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3529-3536 (2000)
- 8) Kashiwayanagi M, Shimano K and Kurihara K: Existence of multiple receptors in single neurons: Responses of single bullfrog olfactory neurons to many cAMP-dependent and independent odorants. *Brain Res.* 738, 222-228 (1996)
- 9) Kashiwayanagi M and Kurihara K: Odor discrimination in single turtle olfactory receptor neuron. *Neurosci. Lett.* 170, 233-236 (1994)
- 10) Inamura K, Matsumoto Y, Kashiwayanagi M and Kurihara K: Laminar distribution of pheromone-receptive neurons in rat vomeronasal epithelium. *J. Physiol.* 517, 731-739 (1999)
- 11) McClintock MK: Menstrual synchrony and suppression. *Nature* 229, 244-245 (1971)
- 12) Stern K and McClintock MK: Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 392, 177-179 (1998)
- 13) Rodriguez I, Greer CA, Mok MY and Mombaerts P: A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nature Genet.* 26, 18-19 (2000)
- 15) Lydell K and Doty RL: Male rat odor preferences for female urine as a function of sexual experience, urine age, and urine source. *Horm. Behav.* 3, 205-212 (1972)
- 16) 坂本晴美, 稲村耕平, 柏柳誠, 栗原堅三: 性経験を有するオスラットに見られるメスラット発情期尿に対する領域特異的なFos陽性細胞の発現. 味と匂学会誌 6, 399-403 (1999)
- 17) 富岡麻由美, 吉田知弘, 稲村耕平, 柏柳誠: 性経験に伴うラットオス由来のフェロモン活性の増加. 味と匂学会誌 9, 711-714 (2002)
- 18) Yamaguchi T, Inamura K and Kashiwayanagi M: Increases in Fos-immunoreactivity after exposure to a combination of two male urinary components in the accessory olfactory bulb of the female rat. *Brain Res.* 876, 211-214 (2000)