

AMCoR

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

薬学研究の進歩: 研究成果報告集 (2002.02) 18号:37~44.

哺乳動物のフェロモン受容機構

柏柳 誠

哺乳動物のフェロモン受容機構

柏 柳 誠

北海道大学大学院薬学研究科

Mechanism of Pheromonal Reception in Mammal

Makoto KASHIWAYANAGI

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,

Sapporo 060-0812, Japan

Pheromonal signals provide specific information concerning the identity, gender, endocrine, and social status of different members of the population in a variety of mammals. Pheromones have been found in saliva, skin gland secretions, and urine. Stimulation with urine samples excreted from the male Wistar rat, the female Wistar rat, and the male Donryu rat induced the accumulation of inositol-1, 4, 5-trisphosphate (IP_3) in the membrane preparation of the vomeronasal sensory epithelium of the female Wistar rat, while stimulation with the three urine samples did not change cAMP levels. Increases of impulse frequency of vomeronasal neurons in response to urinary pheromones were blocked by an IP_3 -channel inhibitor or phospholipase C inhibitors. These results suggest that pheromonal substances elicit an excitatory response mediated via IP_3 in rat vomeronasal neurons. Laminar distribution of pheromone-receptive neurons was confirmed by the on-cell patch clamp method in slices of sensory epithelium. The vomeronasal neurons which responded to the male Wistar urine were localized in the apical position of the epithelium where one type of the GTP-binding protein ($Gi2\alpha$) is selectively expressed. The neurons in the basal position of the epithelium, expressing $Go\alpha$, responded to the urine from other animals. Thus, sensory neurons responsive to different urinary pheromones are localized in a segregated layer in the rat vomeronasal sensory epithelium.

嗅いでいるとは意識しないうちに体内の内分泌系が変化している匂いとして、フェロモンが存在する。最近、ヒトを含む哺乳動物のフェロモンが脚光を浴びている。¹⁾ 本報告では、フェロモンについての一般的な知見と我々が明らかにした哺乳動物のフェロモンの受容・識別機構についての最新の研究成果を述べる。

1. ヒトにおけるフェロモンの作用

フェロモンが引き起こす生理作用は、ヒトでも見い出されている。例えば、共同生活をしている女性同士の月経周期は、だんだん同期してくる。²⁾ この現象が寄宿舎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、寄宿舎効果と名付けられた。最近、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の腋下に存在することが明らかになった。³⁾ これらのフェロモンが、月経周期の同期を引き起こすと考えられている。また、ヒトの細胞表面にはヒト白血球クラスI抗原が存在していて、自己と非自己を区

別するのに使われている。女性は、自分と異なるヒト白血球クラス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。⁴⁾ 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。さらに、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。⁵⁾ ヒトでは、後に述べるような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。

2. フェロモンの受容器：鋤鼻器

ヒトと一部のサルを除いて、フェロモンは生殖をスムーズに遂行するため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生理を維持することに貢献している。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、1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。そこで、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。この際、フェロモンとして働く物質は(Z)-7-dodecen-1-yl acetateであることが同定された。⁶⁾ 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知られていた。

フェロモンは、爬虫類、両生類およびほとんどの哺乳類で鋤鼻器と呼ばれる器官で受容される。Fig.1で示すように、鋤鼻器は鼻腔内には存在するが、匂いを受容する嗅上皮とは独立している。形態的にも、嗅細胞は嗅繊毛を有するが鋤鼻器感覚細胞は微絨毛を有しているというようにやや異なっている。一方、鋤鼻器は魚類には見られない。魚類の嗅上皮には、主にアミノ酸を受容する繊毛をもつ感覚細胞とフェロモンを受容すると考えられている微絨毛を有する感覚細胞が混在している。このようなことから、一般的な化学物質(匂い物質)を受容する嗅覚器とフェロモンを特異的に受容する鋤鼻器は、魚類から両生類に進化するときに独立したものと思われる。同じ嗅覚系に存在する細胞のために、嗅細胞と鋤鼻器感覚細胞には共通する性質を有している。また、先に述べたように、フェロモンがヒトに生理作用をおよぼすこと

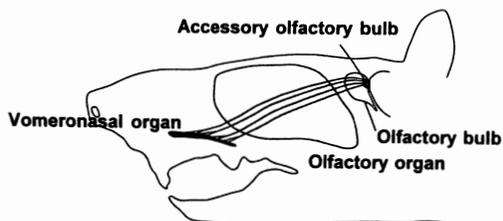


Fig.1. Vomeronasal Organ and Accessory Olfactory Bulb(AOB) in the Rat

を示唆する実験結果が報告されているが、ヒトの場合には鋤鼻器を介してフェロモンが受容されているかどうかについては現在のところ評価が分かっている。^{7,8)} 熟練した耳鼻科医が注意深く探すとほとんどのヒトに鋤鼻器が認められるという報告⁹⁾がある一方、半数以下のヒトにしか鋤鼻器が見つからなかったという報告もなされている。¹⁰⁾ また、成人では、鋤鼻器から中枢への神経の投射が解剖学的に認められないことも、ヒトの鋤鼻器の生理的な役割について懐疑的な見方がなされるゆえんである。⁹⁾

ラットなどの哺乳動物では、多くのフェロモンが嗅覚器ではなく鋤鼻器で受容されることは、鋤鼻器を除去するとフェロモンの作用が消失するという実験で示されている。¹¹⁾ 例えば、終日光を照射している条件でメスラットを飼育すると、排卵周期が停止する。また、エストラジオールを投与しても、排卵周期が消失する。排卵周期が停止したラットにフェロモンを含むオスの尿を呈示すると、排卵が誘発される。¹²⁾ この際に、フェロモンを受容している鋤鼻器を閉じたり除去すると、尿を呈示しても排卵周期は戻らない。

3. 鋤鼻器感覚細胞の電気的性質

鋤鼻器感覚細胞は、フェロモンが持つ化学的な情報を脳における情報処理が可能となる電気的な情報に変換する役割を担っている。鋤鼻器感覚細胞は、嗅細胞と同様に神経細胞がフェロモンを受容できるように特殊化した細胞である。このため、一般の神経細胞と同様に、電気的な刺激で開くNaチャンネル(電位依存性Naチャンネル)、Caチャンネル(電位依存性Caチャンネル)やKチャンネル(電位依存性Kチャンネル)を有している。¹³⁻¹⁵⁾ カエル、カメやラットの鋤鼻器感覚細胞に電流を通电して脱分極させると、1pA程度の微弱な電流を注入することにより神経インパルスが発生する。¹³⁻¹⁵⁾ この結果は、フェロモンが鋤鼻器感覚細胞をほんのわずかに興奮させることにより、その情報は神経インパルスに変換されて脳にフェロモン情報が伝えられることを示唆している。実際、ラットの鋤鼻器感覚細胞にフェロモン作用を有する尿標品を与えると、わずかな脱分極により神経インパルスが発生する。

4. フェロモン応答に関与するセカンドメッセンジャー

爬虫類でも、フェロモンが重要な働きをしている。ガーターヘビのオスは、メスから分泌される誘因物質を鋤鼻器で感知して、1匹のメスに群がり生殖を行う。筆者らは、カメの鋤鼻器感覚上皮から調製した膜標品には、嗅上皮と同程度のホルスコリン (cAMP 合成酵素の活性化剤) 感受性あるいはGTP感受性を有するアデニル酸シクラーゼ活性が存在するを見出した。¹⁶⁾ また、カメの鋤鼻器感覚細胞にcAMPあるいはイノシトールトリスリン酸 (IP₃) を投与したところ、興奮性の電流応答が生じた。^{14,17)} これらの結果から、爬虫類ではフェロモンに対する応答は、cAMPやIP₃を介して発現している可能性が考えられる。

哺乳動物の鋤鼻器感覚細胞の情報変換機構は、嗅細胞やカメの鋤鼻器感覚細胞のそれとはやや異なっている。ラット¹⁸⁾の鋤鼻器感覚細胞に1mMと高濃度のcAMPを注入したところ、応答はみられなかった。ちなみに、1mM cAMPを嗅細胞に投与すると最大強度の応答が生ずる。嗅細胞には、cAMP作動性チャンネルのタイプIサブユニットとタイプIIサブユニットが存在している。この2つのサブユニットが組み合わせられることにより、cAMPがチャンネルを開口させることができる。しかしながら、マウスの鋤鼻器感覚細胞には、タイプIIサブユニットしか存在しないために、機能的なチャンネルが構成されないと考えられる。¹⁹⁾

先に述べたように、尿中にはさまざまな作用を有するフェロモンが含まれている。しかしながら、尿をメスラット鋤鼻器感覚上皮の膜標品に与えても、cAMPの産生はみられなかった。¹⁸⁾ また、マウスでは、揮発性の2種類のフェロモン (デヒドロプレビコミン、プテルジヒドロチアゾール) は、むしろcAMP濃度を減少させることが報告されている。²⁰⁾

鋤鼻器で受容されたフェロモン情報は、鋤鼻神経を介して副嗅球に伝えられる。一般に、神経細胞に興奮性の活動が生ずると、Fos蛋白質が産生される。マウスの副嗅球でFos蛋白質の発現の変化を調べると、これらの揮発性の2種類のフェロモンを与えてもFosのmRNAの発現量が変わらなかったことから、中枢に興奮性の情報が十分

伝えられないことが示された。²¹⁾ これらの結果は、cAMPカスケードに関連した分子が哺乳動物の鋤鼻器感覚細胞にも存在しているが、フェロモン受容における主要な情報伝達経路には寄与しないことを示唆している。このように、嗅細胞と鋤鼻器感覚細胞はともに外界の化学物質を受容する機能を有している神経細胞であるが、ほとんどの動物の鋤鼻器感覚細胞はcAMPをセカンドメッセンジャーとして用いないという点で嗅細胞と大きく異なっている。

哺乳動物の場合、フェロモンの受容にIP₃がセカンドメッセンジャーとして働いている可能性が高い。同じ種類の動物で用いられているフェロモンは、1種類ではない。たとえば、尿の中にもさまざまなフェロモンが含まれている。オスラットの尿の中には、排卵周期の復活を引き起こすフェロモンが存在する。また、メスラットを高密度で飼育すると、発情が停止してしまうが、これはメスラット尿中には発情を停止させるフェロモンが存在しているためである。²²⁾ 筆者らは、このような現象の発現にIP₃が関与しているかどうかを調べた。¹⁸⁾ ウィスター系オスラットの尿をウィスター系メスラット鋤鼻器感覚上皮の膜標品に与えると、濃度依存的なIP₃の産生が見られる (Fig. 2 a)。ウィスター系メスラットの尿およびドナリュー系オスラットの尿も、IP₃の産生を引き起こした。ハムスターでは腔分泌液から精製されたフェロモン (アホロディシン)²³⁾ が、ブタでは精液中のフェロモン²⁴⁾ が、鋤鼻器感覚上皮の膜標品のIP₃産生を促進させることが報告されている。

一般に、IP₃はGTP結合蛋白質のGq、GiあるいはGoを介してホスホリパーゼC (PLC; IP₃合成酵素) が活性化されることにより合成される。後に詳しく述べるように、齧歯類やオポッサムの鋤鼻器感覚上皮には、GiかGoを特異的に有している感覚細胞が層状に分布している。²⁵⁾ 百日咳毒素 (PTX) はGiもしくはGoをADPリボシル化することにより、これらのGTP結合蛋白質を介した細胞内情報伝達を阻害する性質を有している。鋤鼻器感覚上皮をあらかじめPTXで処理しておく、尿を与えたときに生ずるIP₃の産生が抑制された (Fig. 2 b)。¹⁸⁾ この結果は、フェロモンによるIP₃の産生がGiあるいはGoを介して行われ

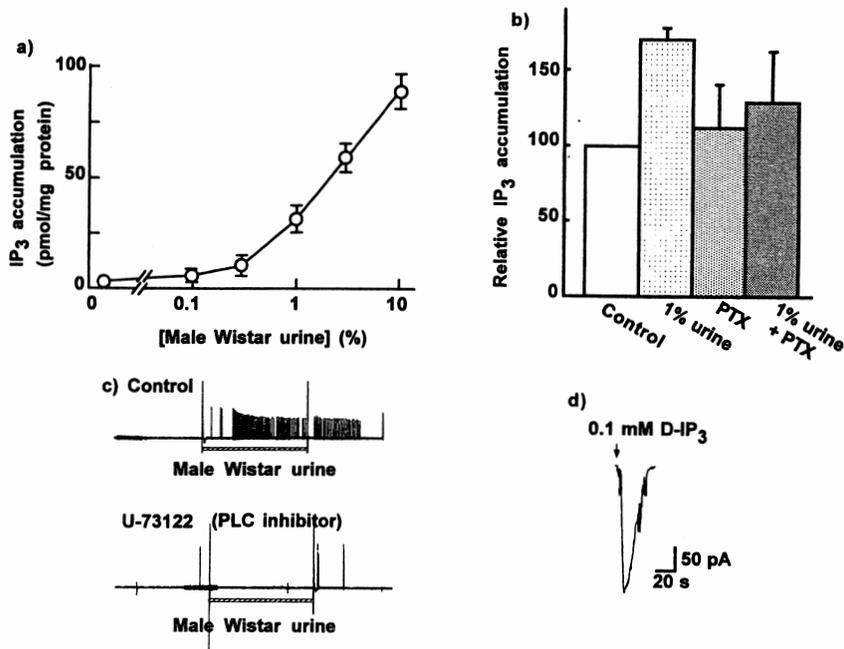


Fig. 2. Accumulation of IP₃ Induced by Application of Male Wistar Urine in a Dose-Dependent Manner (a), Inhibition of IP₃ Accumulation by PTX (b), Inhibition of an Increase in Impulse Frequency in Response to Male Wistar Urine by U-73122 (c), and Inward Current Induced by Dialysis of IP₃ from the Patch Pipette (d)

ることを示唆した。尿フェロモンを鋤鼻器感覚細胞に与えると、鋤鼻神経にインパルスが発生する。PLCの阻害剤であるU 73122とネオマイシンは、ともに尿フェロモンが引き起こす神経インパルスの発生を阻害した (Fig. 2 c).²⁶⁾ また、ラット¹⁵⁾ やハムスター²⁷⁾ の鋤鼻器感覚細胞にIP₃を注入すると、興奮性の電気的な応答が発生した (Fig. 2 d)。IP₃は、膜コンダクタンスの増加を引き起こしたために、IP₃が直接あるいは間接的に細胞膜に存在するイオンチャネルを開口させることが示唆された。IP₃が引き起こした内向き電流の逆転電位は、0 mV付近であった。¹⁵⁾ 静止膜電位付近で、膜電位固定下で尿を与えると内向き電流が生じた。²⁸⁾ 保持電位を正方向に変化させると、尿により引き起こされる内向き電流応答の強度は減少し、0 mVよりも正の保持電位では、尿の投与により外向き電流が生じた。この結果は、尿により生ずる応答の際に開口するイオンチャネルとIP₃を投与したときに開口するイオンチャネルが同じものである可能性を示唆した。また、IP₃に由来する電流応答は、ルテニウムレッドを投与すると阻害された。同様に、尿中フェロモンが引き起こ

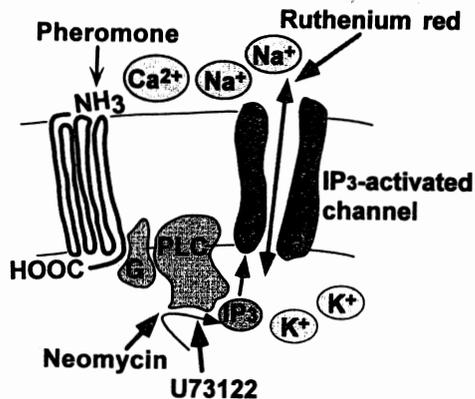


Fig. 3. Transduction Pathway Mediated via IP₃

した応答は、ルテニウムレッドにより抑制された。²⁶⁾ これらの結果は、哺乳動物においては、フェロモンがGiまたはGoを介してIP₃の産生を引き起こし、IP₃作動性チャネルを開口させることにより脱分極を生じさせることを示唆する (Fig. 3)。

5. フェロモンの識別機構

我々は、メスラットの個々の鋤鼻器感覚細胞のフェロモン選択性を調べた。同系統のオスとメス

のウイスター系ラットの尿, 他系統のドンリユー系ラットおよびスプラーガードウレイ (SD) 系ラットのオスの尿, さらに, マウスとハムスターの尿を与えて, 鋤鼻器感覚細胞の応答を測定した.²⁹⁾ Fig.4 に示すように, ほとんどの細胞は, 1種類の尿にのみ応答した. この結果は, ラットの尿の中には, 系統や雌雄の情報を伝えるフェロモンが含まれていることを示している. さらに, 感覚細胞のレベルで系統や雌雄の情報を認識していることが示唆された. すなわち, 系統や雌雄の情報を伝えるフェロモンに対応する受容体がそれぞれ異なる感覚細胞に発現していることが考えられる. 本来フェロモンとして作用しないはずのマウスとハムスターの尿を厳密に識別することの生理的な意義については現在のところ不明である. フェロモンの場合には, 受け取った情報が妊娠の中止³⁰⁾ などの重篤な変化を引き起こすために, その情報は厳密に識別されることが必要である. このような理由から, 鋤鼻器感覚細胞の選択性が非常に高いことは理解しやすい.

先に述べたように, フェロモンにより IP_3 が産生されるためには, G_i や G_o などの GTP 結合タンパク質を介することが必要となる. Halpern のグループは, ラットやマウスなどの鋤鼻器感覚上

皮内での GTP 結合蛋白質の分布を解析した. その結果, 感覚上皮内の感覚細胞が存在する層の上部では G_i を有する細胞が存在し, 下部では G_o を有する細胞が存在していた (Fig.5).²⁵⁾

Dulac と Axel は, ラットの鋤鼻器から鋤鼻器に特異的に発現している GTP 結合蛋白質共役型受容体(鋤鼻器 GPCR-S)をクローニングした.³¹⁾ この受容体ファミリーは, 100 個近い遺伝子から構成されていると考えられている. また, 1 から 4% の確率で発現していることから, 1つの感覚細胞には 1種類の鋤鼻器 GPCR-S が発現していると推定されている. ただし, G_i を発現している感覚細胞に広く分布している鋤鼻器 GPCR も見つかっており, 2種類の受容体が1つの細胞に発現している可能性も示されている.³²⁾ *In situ* hybridization 法による解析から, 鋤鼻器 GPCR-S は G_i を発現している細胞が局在している感覚上皮の上部の感覚細胞に発現していることが示された.

また, マウスやラットの鋤鼻器から, 通常の GPCR よりも細胞外に露出している N-端側の構造が長い受容体ファミリーがクローニングされた(鋤鼻器 GPCR-L).³³⁻³⁵⁾ このタイプの受容体は, G_o を発現している細胞が存在している感覚上皮の下部に存在する細胞に局在していた.

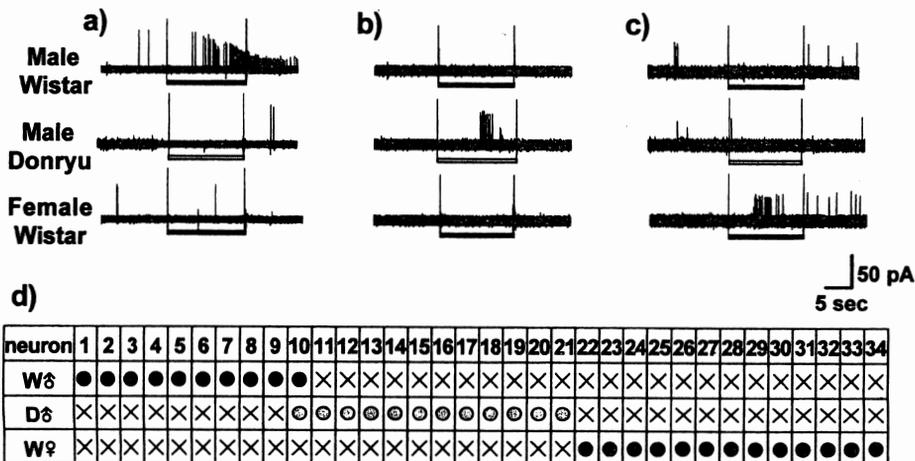


Fig. 4. Responses of 3 Typical Neurons (a, b, c) to Control Solution and the Urine Preparations from Male Wistar, Male Donryu, and Female Wistar Rats (d)

Urine were applied in order of male Wistar, male Donryu and female Wistar urine. Bars at the bottom of the traces indicate periods of stimulation. Electrical noise shown in the traces was caused by electrical actuated valves at the "on" and "off" time of stimulation. The response profiles of 34 single vomeronasal neurons of female Wistar rats to various urine. Circles indicate that urine induced an increase in impulse frequency. "×" indicates no increase in impulse frequency on application of urine. "W" and "D" indicate Wistar and Donryu, respectively.

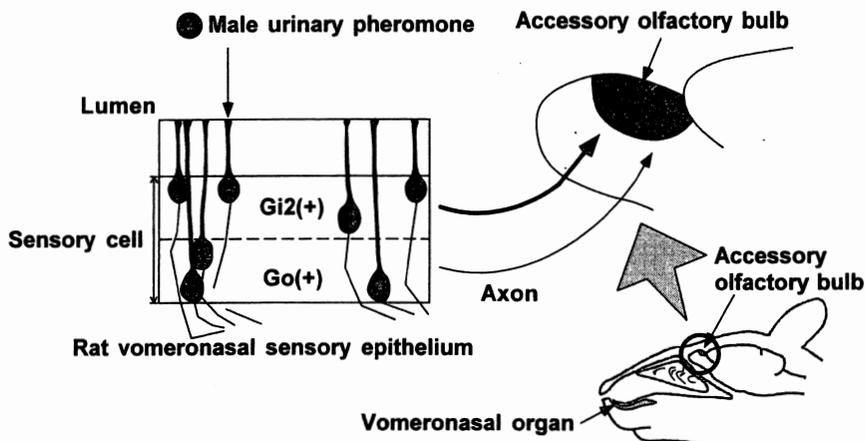


Fig.5. Zonal Organization of the Vomeronasal System

Vomeronasal sensory neurons in the apical ($Gi2\alpha$ -positive) and basal ($Go\alpha$ -positive) layer of the vomeronasal epithelium (VNE) project their axons to the rostral ($Gi2\alpha$ -positive) and caudal ($Go\alpha$ -positive) portions of the AOB, respectively.

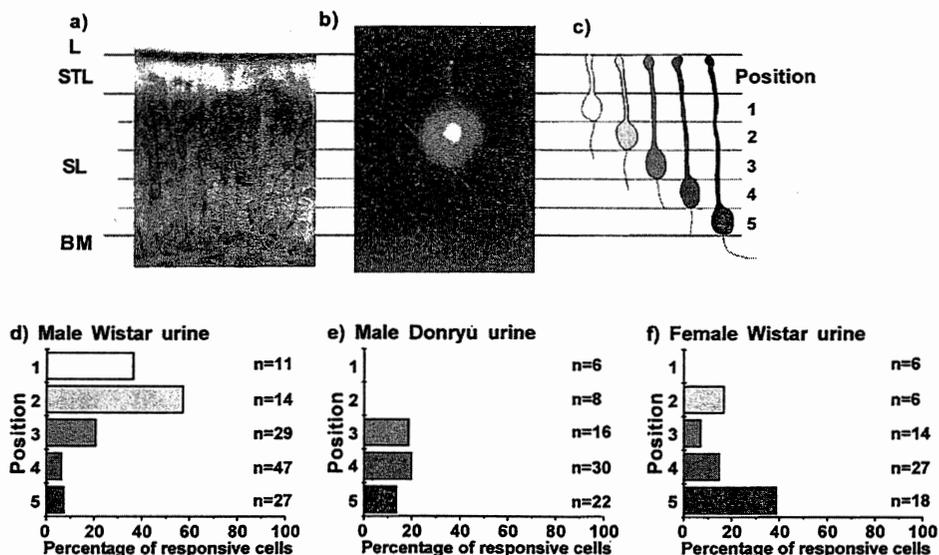


Fig.6. Sensory Neurons Immunoreactive to Anti- $Gi2\alpha$ in the Rat Vomeronasal Sensory Epithelium (a), Vomeronasal Sensory Neuron Dialyzed with 1% Lucifer Yellow (b), Schematic Representation of the Vomeronasal Sensory Epithelium Demonstrating the Relative Vertical Position of Sensory Neurons (c), Graphical Representation of the Lamina Distribution of Neurons Responding to Male Wistar Urine (d), Male Donryu Urine (e) and Female Wistar Urine (f) within the Receptor Cell Layer of the Female Wistar Rat VNE

Abscissa indicates percentage of neurons responding to each type of urine. L: lumen of the vomeronasal organ; STL: layer of supporting cells; SL: layer of receptor neurons; BM: basal membrane; n: number neurons stimulated by urine.

我々は、感覚上皮内のどの位置にある細胞が各種尿フェロモンに対して電気的な応答を示すかを調べた。²⁹⁾ この結果、Fig.6に示すように、各尿フェロモンに反応する感覚細胞は、鋤鼻器 GPCR や GTP 結合蛋白質に対応するように層状に存在していた。すなわち、オスのウィスター系ラットの尿は、メスの感覚上皮の上部に存在している Gi

を発現している感覚細胞に反応を引き起こした。また、ドンリュー系オスラットおよびウィスター系メスラットの尿は、感覚上皮の下部に存在する Go を発現している感覚細胞に反応を引き起こした。GTP 結合蛋白質がリガンドと結合した受容体と共役していると、GTP 結合蛋白質は PTX により ADP リボシル化されない。ウィスター系の

オスの尿が存在すると、鋤鼻器感覚上皮に存在する Go は尿が存在しないときと同じようにリボシル化されるが、Gi のリボシル化は有意に抑制された。¹⁸⁾ これらの結果は、ウイスター系オスラットの尿中フェロモン情報は、Gi を介することを示唆する。

Fig. 5 に示したように、抗 Gi 抗体を用いた副嗅球の免疫染色法を用いた実験から、抗 Gi 抗体陽性の鋤鼻神経終末が副嗅球の吻側部に局在することが示されている。^{25, 36)} 先に述べたように、神経細胞が活動すると、Fos と呼ばれる蛋白質が産生されることが知られている。Fos 蛋白質の生理的な作用は明らかにされていないが、抗体を用いて Fos 蛋白質の発現を解析することにより、脳内のどの部位に存在する神経細胞が活動したかを知ることができる。副嗅球における Fos 蛋白質の発現を免疫染色法により調べると、ウイスター系オスラットの尿を提示した後に副嗅球の吻側部に抗 Fos 抗体陽性細胞を数多く認めた。³⁷⁾ これらの結果は、抗 Gi 抗体陽性の鋤鼻器感覚細胞において Gi を介して神経インパルスに変換されたフェロモン情報が、副嗅球の吻側部に伝えられることを示唆している。

6. 副嗅球における記憶

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。例えば、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。副嗅球には、鋤鼻器感覚細胞からフェロモン情報を受け取り上位中枢の扁桃体内側核に情報を送る僧帽細胞、介在神経である顆粒細胞と傍系球体細胞が存在する。この記憶は、僧帽細胞と顆粒細胞との間のシナプス伝達に変化するためであることが示されている。³⁸⁾ また、メスが発情していることを知らせるフェロモンが入っ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提示すると、性経験を有するオスラットは発情期の尿を嗜好する性質を示

す。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い。筆者らは、性経験を有するオスラットの副嗅球内の傍系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。³⁹⁾ それに対し、性経験を持たないラットではこのような興奮は見られなかった。この結果は、性的な経験という情報が、副嗅球の傍系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。

7. ラットのフェロモン

マウスやハムスターなどでは低分子や蛋白性のフェロモンが単離同定されているが、ラットのフェロモンは不明である。我々は、ラットのフェロモンの性質を調べた。まず、パパインで処理した尿をラットに与えたところ、副嗅球の後半部での神経細胞の興奮が見られなかった。⁴⁰⁾ さらに、プロナーゼで処理した尿を与えたところ、副嗅球の全体での神経細胞の興奮が見られなくなった。これらの結果は、最低、2種類のプロテアーゼ感受性の異なる蛋白性のフェロモンが尿中に存在していることを示唆した。また、尿を透析膜で分子量 500 以上と 500 以下に分離すると両者の画分でフェロモン活性が消失した。⁴¹⁾ 一方、両者を混合するとフェロモン活性が見られた。この結果は、分子量 500 以下の低分子と蛋白性のフェロモンが共存するとフェロモン活性が見られることを示唆した。

8. おわりに

鼻腔には、匂いを受容する 2 種類の感覚器（嗅覚器、鋤鼻器）が存在する。フェロモンを受容する鋤鼻感覚細胞は、高い特異性を有する。ラットの場合、1 個の鋤鼻器感覚細胞は、特定の尿フェロモンにしか応答しない。哺乳動物の鋤鼻器感覚細胞では、IP₃ がセカンドメッセンジャーとして働いている。

最後に、本研究の遂行を援助していただきました薬学研究奨励財団に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 柏柳 誠, 味と匂学会誌, **6**, 61—67 (1999).
- 2) McClintock M. K., *Nature* (London), **229**, 244—245 (1971).
- 3) Stern K., McClintock M. K., *Nature* (London), **392**, 177—179 (1998).
- 4) Pause B. M., Krauel K., Sojka B., Ferstl R., *Genetica*, **104**, 285—294 (1998).
- 5) Rodriguez I., Greer C. A., Mok M. Y., Mombaerts P., *Nature Genet.*, **26**, 18—1 (2000).
- 6) Rasmussen L. E., Schimidt M. J., Groves D., Daves Jr G. D., *Science*, **217**, 159—162 (1982).
- 7) 高見 茂, 味と匂学会誌, **6**, 73—75 (1999).
- 8) 三輪高喜, 味と匂学会誌, **6**, 69—71 (1999).
- 9) Moran D. T., Jafek B. W., Rowley J. C., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **39**, 45—552 (1991).
- 10) Eloit C., Wassef M., Ferrand J., Talmain G., Bensimon J. L., Doving K. B., Ferrand J., *Chem. Senses*, **24**, 64 (1999).
- 11) Johns M. A., Feder H. H., Komisaruk B. R., Mayer A. D., *Nature* (London), **272**, 446—448 (1978).
- 12) Mora O. A., Cabera M. M., *Life Sci.*, **60**, 493—498 (1997).
- 13) Trotier D., Døving K. B., Rosin J. F., *Eur. J. Neurosci.*, **5**, 995—1002 (1993).
- 14) Taniguchi M., Kashiwayanagi M., Kurihara K., *J. Neurosci.*, **16**, 1239—1246 (1996).
- 15) Inamura K., Kashiwayanagi M., Kurihara K., *Chem. Senses*, **22**, 93—104 (1997).
- 16) Okamoto K., Tokumitsu Y., Kashiwayanagi M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **220**, 98—101 (1996).
- 17) Taniguchi M., Kashiwayanagi M., Kurihara K., *Neurosci. Lett.*, **188**, 5—8 (1995).
- 18) Sasaki K., Okamoto K., Inamura K., Tokumitsu Y., Kashiwayanagi M., *Brain Res.*, **823**, 161—168 (1999).
- 19) Berghard A., Buck L. B., Liman E. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**, 2365—2369 (1996).
- 20) Zhou A. W., Moss R. L., *Neuroreport*, **8**, 2173—2177 (1997).
- 21) Guo J., Zhou A., Moss R. L., *Neuroreport*, **8**, 1679—1683 (1997).
- 22) McClintock M. K., *Horm. Behav.*, **10**, 264—276 (1978).
- 23) Kroner C., Breer H., Singer A.G., O'Connell R. J., *Neuroreport*, **7**, 2989—2992 (1996).
- 24) Wekesa K. S., Anholt R. R. H., *Endocrinol.*, **138**, 3497—3504 (1997).
- 25) Jia C. P., Halpern M., *Brain Res.*, **719**, 117—128 (1996).
- 26) Inamura K., Kashiwayanagi M., Kurihara K., *Neurosci. Lett.*, **233**, 129—132 (1997).
- 27) Trotier D., Døving K. B., *Chem. Senses*, **24**, 120 (1999).
- 28) Inamura K., Kashiwayanagi M., Kurihara K., *Eur. J. Neurosci.*, **12**, 3529—3536 (2000).
- 29) Inamura K., Kashiwayanagi M., Kurihara K., *J. Physiol.*, **513**, 731—739 (1999).
- 30) Bruce H. M., *Nature* (London), **184**, 105 (1959).
- 31) Dulac C., Axel R., *Cell*, **83**, 195—206 (1995).
- 32) Martini S., Silvotti L., Shirazi A., Ryba N. J., Tirindelli R., *J. Neurosci.*, **21**, 843—848 (2001).
- 33) Matsunami H., Buck L. B., *Cell*, **90**, 775—784 (1997).
- 34) Ryba N. J. P., Tirindelli R., *Neuron*, **19**, 371—379 (1997).
- 35) Herrada G., Dulac C., *Cell*, **90**, 763—773 (1997).
- 36) Halpern M., Shapiro L. S., Jia C., *Brain Res.*, **677**, 157—161 (1995).
- 37) Inamura K., Kashiwayanagi M., K., *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 2254—2260 (1999).
- 38) Kaba H., Hayashi Y., Higuchi T., Nakanishi S., *Science*, **265**, 262—264 (1994).
- 39) 坂本晴美, 稲村耕平, 柏柳 誠, 栗原堅三, 味と匂学会誌, **6**, 399—403 (1999).
- 40) Tsujikawa K., Kashiwayanagi M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **260**, 222—224 (1999).
- 41) Yamaguchi T., Inamura K., Kashiwayanagi M., *Brain Res.*, **876**, 211—214 (2000).

(2001. 9. 14 受理)