

# AMCoR

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

Aroma Research (2006.05) 7巻2号:184~191.

嗅細胞と鋤鼻細胞における匂いとフェロモンの受容機構

柏柳 誠

# 嗅細胞と鋤鼻細胞における匂いと フェロモンの受容機構

6th Aroma Science Forum  
2005

柏 柳 誠

旭川医科大学生理学講座神経機能分野

## Abstract

Many terrestrial vertebrates have two olfactory systems. Odorants and pheromones are received by the main olfactory organ and accessory olfactory (vomeronasal) organ, respectively. Binding of chemical stimuli to olfactory G-protein-coupled receptors (GPCRs) has generally been considered to lead to the accumulation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in olfactory neurons and to the activation of cAMP-gated channels, causing cell depolarization and olfactory nerve responses. This scheme is, however, not fully consistent with experimental data from various olfactory sensory neurons. We discuss here various pathways in olfactory transduction. In contrast, the mechanism of discrimination and transduction in pheromone reception is simple. Pheromones affect gonadal functions and sexual behaviors. Pheromonal reception is mediated via the phosphatidylinositol pathway. The mechanisms of pheromonal reception in vomeronasal sensory neurons are also described.

**Key words** : odor response, transduction pathway, cAMP, IP<sub>3</sub>, DA

## 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鋤鼻系（副嗅覚系）から構成されている。嗅細胞の形態的な特徴は、匂い分子を受容する部位は、嗅繊毛と呼ばれている繊毛に存在している。一方、鋤鼻細胞は、フェロモン受容分子が微繊毛に存在している。ただし、例外も存在するので、全てが簡潔にこのように分類されるわけではない。鋤鼻細胞と嗅細胞が果たす生理的な意義は、フェロモン分子や匂い分子が有する化学的な情報を脳で処理することが可能な電気的な情報に変換することにある。匂い分子やフェロモン分子は、嗅細胞や鋤鼻細胞に存在する受容体に結合して、感覚細胞の細胞電位を変化させる。細胞の電位変化はインパルス信号に変換され、神経軸索を介して脳に送られる。本小論では、嗅細胞における

匂い受容機構と鋤鼻細胞におけるフェロモン受容機構について解説する。

## 1. 嗅細胞における匂い受容

2004年にBuck博士とAxel博士は、ノーベル賞の医学生理学を受賞した。彼らの嗅覚受容体の発見に連なる匂いの受容に関する研究は、匂い情報の電気的な情報への変換機構を明らかにすることから進展した。嗅覚受容体の発見に結びつく最初の生化学的な発見は、1972年に栗原と小山がウシ嗅上皮に様々な細胞でセカンドメッセンジャーとして機能する環状アデノシンモノリン酸（cAMP）を合成する酵素（アデニル酸シクラーゼ）の強い活性が見られたことであった<sup>1)</sup>。しかしながら、当時は受容体がアデニル酸シクラーゼを活性化するためにはGTP結合蛋白質を介することが

Odor and pheromonal reception in olfactory neurons and vomeronasal sensory neurons.

KASHIWAYANAGI Makoto

Department of Sensory Physiology, Asahikawa Medical College

Accepted Dec. 14 2005

明らかにされていなかった。このために、匂い物質で刺激してもcAMPの産生を認めることはなかった。1985年に、PaceらはGTPが存在すると匂い物質がカエル嗅上皮でcAMPの産生を引き起こすことを示した。1986年には、鈴木がカエル嗅細胞にcAMPを細胞内投与すると興奮性の電気応答（内向き電流応答）が生ずることを示した。1987年には、NakamuraとGoldが嗅繊毛にcAMPで開口するイオンチャネル（cAMP作動性チャネル）が存在することを示した<sup>2)</sup>。

cAMP作動性チャネル、嗅細胞に特異的に存在するGTP結合蛋白質（Golf）および匂い応答の発現に特異的に寄与すると考えられているアデニル酸シクラーゼ（AC3）を欠損したマウスでは、後に述べるIP<sub>3</sub>増加型匂いを含む全ての匂いに対する電氣的応答（EOG）が抑制される<sup>3-5)</sup>。このような結果から、現在、一番広く受け入れられている匂いの受容機構は、cAMPをセカンドメッセンジャーとして介する経路である<sup>6)</sup>。すなわち、匂い物質が嗅覚受容体（嗅覚GPCR）に結合すると、GTP結合蛋白質を介して、アデノシン3リン酸（ATP）をcAMPに変換する酵素（アデニル酸シクラーゼ：AC3）を活性化し、嗅細胞内のcAMP濃度を増加させる。その結果、cAMPはcAMP作動性チャネルを開けることにより細胞が脱分極する（図1）。

ただし、全ての揮発性の匂い物質がcAMPを産生する性質を持っているわけではない。例えば、一番数多くの種類の匂い物質について調べられているウシガエルでは、40%近い匂い物質はcAMPを産生させない<sup>7)</sup>。また、cAMPを増加させないにもかかわらず匂い応答を引き起こす匂い物質の存在は、生化学的な実験が行われている限りでは揮発性の匂い物質を受容する動物の間では種間の違いを越えて成立する。たとえば、ウシガエルの嗅細胞でcAMP産生を引き起こさない匂い物質は、ラット<sup>8)</sup>、ヒツジ<sup>9)</sup> およびカメ<sup>10)</sup> などの嗅細胞でもcAMP産生を引き起こさない。

水中に生息している動物の嗅覚器は気体と接することはなく、水と常に接触している。このために、サカナなどの嗅覚器は、種々のアミノ酸や胆汁酸などの水溶性の物質を匂い物質として感じている。ただし、サカナの嗅細胞も神経細胞が匂い物質を受容するために分化した細胞であり、揮発性匂い物質を受容する嗅細胞と同様に嗅繊毛を有する特徴的な形態を有してい

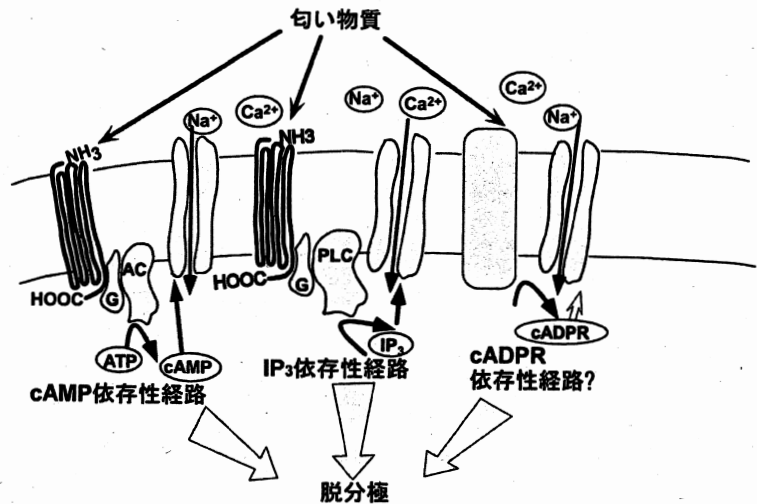


図1 匂い受容における細胞内情報変換経路

る。当初、水溶性の匂い物質はcAMPを産生させる効果を有する可能性が報告された。しかし、嗅繊毛を用いた精密な測定の結果、いずれのアミノ酸も匂い応答が十分に生ずる濃度でありながらcAMPの産生を促さなかった<sup>11)</sup>。以上のようにセカンドメッセンジャーの産生を測定する生化学的な研究は、cAMPだけが匂い応答の発現に寄与しているのではないことを示している。

この実験結果をcAMPだけがセカンドメッセンジャーと考える立場で説明しようとする、ゲラニオールなどのcAMPを産生させる匂い物質に反応する嗅細胞の数は非常に多いが、リアルールなどのAMPを産生させない匂い物質に対して反応する嗅細胞の数が圧倒的に少ないと考える必要がある。しかしながら、ウシガエルの個々の嗅細胞では、cAMPの増加を示すゲラニオールは60%の嗅細胞で反応が測定され、cAMPを産生させないライラールはそれよりも割合が高い75%の嗅細胞で反応が測定された<sup>12)</sup>。この結果は、ウシガエルの嗅細胞でライラールによるcAMPの産生が生化学的に得られなかったのは、ライラールに反応する細胞の数が少なかったためではないことを示している。

Breerのグループは、cAMPの産生を引き起こさない揮発性の匂い物質の中にはイノシトールトリスリン酸（IP<sub>3</sub>）を産生させる匂い物質が存在することを見出した<sup>8)</sup>。彼らが測定した匂い物質は、cAMPかIP<sub>3</sub>のいずれか一つのセカンドメッセンジャーしか増加させなかった。また、ヒツジの嗅細胞でも匂い物質がIP<sub>3</sub>の産生を促した<sup>9)</sup>。このように、揮発性匂い物質の中にはcAMP濃度を増加させるグループとIP<sub>3</sub>濃度を増

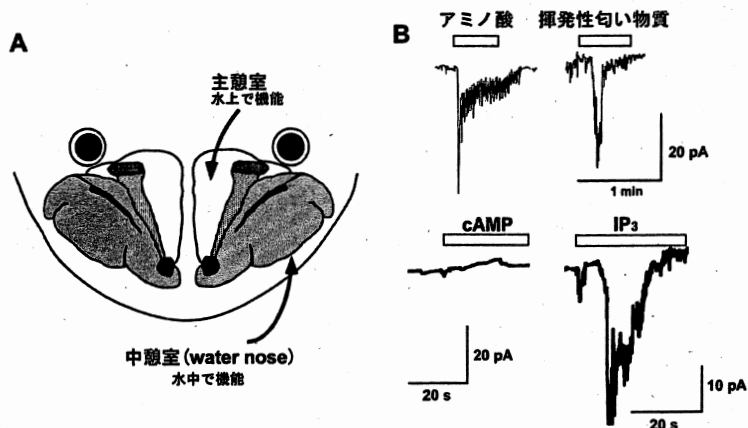


図2 アフリカツメガエル中憩室嗅細胞で見られるcAMPに依存しない匂い応答

加させるグループが存在する。また、サカナの嗅上皮にはIP<sub>3</sub>合成酵素が存在することが示されており、IP<sub>3</sub>がセカンドメッセンジャーとして匂い応答の発現に関係している可能性が考えられていた。Breerの研究グループは、種々のアミノ酸がナマズの嗅繊毛にIP<sub>3</sub>の産生を引き起こすことを示した<sup>11)</sup>。

カエル<sup>13)</sup>、カメ<sup>14)</sup>、ラット、ヒト、ナマズやロブスターなどの嗅細胞にIP<sub>3</sub>を注入すると、興奮性の応答が発現することが報告された。これらの結果は、匂い物質により嗅細胞内のIP<sub>3</sub>濃度が増加すると嗅細胞が興奮することを示唆した。一般的にはIP<sub>3</sub>で開くチャネル(IP<sub>3</sub>作動性チャネル)は、Ca<sup>2+</sup>を貯蔵している細胞内小胞に存在している。しかしながら、Restrepoのグループは、この細胞内小胞が含まれていない嗅繊毛膜標品からIP<sub>3</sub>で活性化するコンダクタンスの上昇を記録した<sup>15)</sup>。また、膜電位固定下でCa<sup>2+</sup>感受性の蛍光色素fura2を負荷し、IP<sub>3</sub>が引き起こす応答について解析した結果から、IP<sub>3</sub>は細胞膜に存在するIP<sub>3</sub>作動性チャネルに直接作用することにより応答を発現させることを示唆された<sup>13)</sup>。

アフリカツメガエルは生活のほとんどを水中で送っているが、時々水面に顔を出して空気を鼻から吸い込んで呼吸している。このために、アフリカツメガエルの嗅覚器は、水上に顔を出したときに空気が入り込む主憩室と水中で水が流れ込む中憩室とに弁により分割されている(図2)。このような構造的な特徴から、アフリカツメガエルは揮発性の匂い物質を受容するために主憩室を用い、水溶性の匂い物質を受容するために中憩室を用いると考えられてきた。実際、アミノ酸は中憩室の嗅細胞に匂い応答を引き起こした<sup>16)</sup>。また、中憩室嗅細胞には揮発性匂い物質に対する受容体が見

つかっていない<sup>17)</sup> ために、水溶性匂い物質にのみ応答すると推測されていた。予想外であったが揮発性の匂い物質も同様の応答を引き起こした。一方、高濃度のcAMPをパッチピペットから中憩室嗅細胞の細胞内に投与しても応答は見られなかったが、IP<sub>3</sub>を投与した場合は興奮性の応答が見られた<sup>18)</sup>。この結果は、アフリカツメガエル中憩室の嗅細胞では、水溶性の匂い物質に対する応答の発現にcAMPが寄与していないこととともに揮発性の匂い物質に対する応答にもcAMPが関与していないことを明らかにした。このような結果から、アミノ酸の受容の際にはIP<sub>3</sub>がセカンドメッセンジャーとして働いている可能性を示唆している。

## 2. 鋤鼻細胞の電気的性質

フェロモンは、爬虫類、両生類およびほとんどの哺乳類で主として鋤鼻器と呼ばれる器官で受容される。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。鋤鼻細胞は、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。このため、鋤鼻細胞におけるフェロモン受容機構を解明するためには、鋤鼻細胞における電気的な測定が不可欠である。しかしながら、鋤鼻細胞の大きさが小さかったために研究は進んでいなかった。筆者らは鋤鼻感覚上皮のスライスを作成し、スライス断面からパッチ電極をアプローチする方法を適用することにより、フェロモンに対する電気的な応答を測定できる系を確立した。

## 3. フェロモン応答に関与するカンドメッセンジャー

### 3-1. 爬虫類におけるcAMPとIP<sub>3</sub>の関与

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、一匹のメスに群がり生殖を行う。脊椎動物におけるフェロモン受容のしくみは、まず、爬虫類で解明された。Halpernのグループは、餌から分泌されるガーターヘビの誘引物質を単離・精製し、その物質が糖蛋白質であることを明らかにしてES20と命名した。ES20は、同種の個体間の化学的なコミュニケーションを司るのではないために正式にはフェロモンと呼べないが、鋤鼻器を介して受容される。ES20は、ヘビ鋤鼻器上皮膜標品のIP<sub>3</sub>濃度を増加させ、

cAMP濃度を減少させた<sup>19)</sup>。cAMPは、嗅細胞と同様の濃度依存性を有する興奮性の応答をカメの鋤鼻細胞に引き起こした<sup>10)</sup>が、ガーターヘビの鋤鼻細胞では興奮性の応答は見られなかった。一方、IP<sub>3</sub>はカメやガーターヘビの鋤鼻細胞に興奮性の応答を引き起こした<sup>20)</sup>。この結果から、全ての爬虫類のフェロモン受容にcAMPが必ずしも必要ではないことが示唆された。

### 3-2. 哺乳動物のフェロモン受容で重要なホスファチジルイノシトール系

嗅細胞には、cAMP作動性チャネルのタイプ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。このため、嗅細胞にcAMPを投与すると興奮性の応答が生ずる。しかしながら、マウスの鋤鼻細胞には、タイプIIサブユニットしか存在しない<sup>21)</sup>。このため、ラット<sup>22)</sup>やマウス<sup>21)</sup>の鋤鼻細胞に高濃度のcAMPを注入しても応答はみられない。

また、生化学的な実験からもcAMPの関与は否定的な結果しか得られていない。同じ種類の動物で用いられているフェロモンは、一種類ではない。たとえば、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。このように尿中には、さまざまな作用を有するフェロモンが含まれているので、フェロモンの作用を調べる際によく用いられている。後に述べるように電気生理学的な測定ではウイスター系オス、ウイスター系メスおよびドンリュウ系オスラット由来の尿はウイスター系メスラットの鋤鼻細胞に興奮性の応答を引き起こす。しかしながら、ウイスター系メスラットの鋤鼻感覚上皮の膜標品にこれらの尿フェロモンで刺激しても、cAMPの産生はみられない<sup>22)</sup>。この結果は、尿に含まれるフェロモンでしか調べられていないが、ラットにおいてはcAMPはセカンドメッセンジャーとしてフェロモン受容に関与していないことを強く示唆する。

また、マウスでは、揮発性のフェロモンとして同定されているデヒドロプレビコミンとブチルジヒドロチアゾールは、鋤鼻感覚上皮表面のcAMP濃度を減少させることが報告されている<sup>23)</sup>。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蛋白質をコードするmRNAの発現の変化を調べると、こ

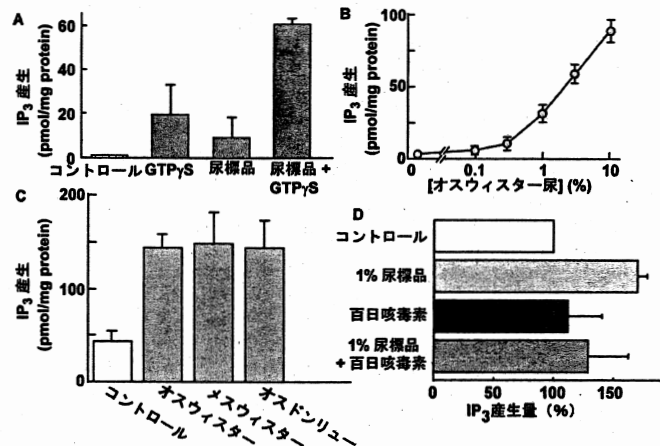


図3 ラット鋤鼻器におけるフェロモンによるIP<sub>3</sub>産生

これらの揮発性の2種類のフェロモンを与えてもmRNAの発現量が変化しなかった<sup>24)</sup>。これは、cAMP濃度が揮発性フェロモンにより減少したとしても、鋤鼻細胞は興奮することがなく、その情報はフェロモン受容の一次中枢を興奮させることがないことを示している。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。嗅細胞と鋤鼻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揮発性の匂い物質を受容する嗅細胞とは大きく異なっている。

外界からの刺激により受容体が活性化され、GTP結合蛋白質のGqあるいはGi/Goが活性化されるとホスホリパーゼCが活性化され、ホスファチジルイノシトール二リン酸がIP<sub>3</sub>とジアシルグリセロール(DAG)に分解される。哺乳動物の場合は、このホスファチジルイノシトール系をもちいてフェロモン情報を電気的な情報へ変換している。筆者らは、様々なフェロモンが受容される際にホスファチジルイノシトール系が関与しているかどうかを調べた<sup>22)</sup>。ウイスター系オスラットの尿をウイ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IP<sub>3</sub>の産生が見られた(図3)。ウイスター系メスラットの尿およびドンリュウ系オスラットの尿も、IP<sub>3</sub>の産生を引き起こした。このような結果は、様々なフェロモンがラットの鋤鼻細胞でホスファチジルイノシトール系を活性化することを示している。また、ハムスターでは膺分泌液から精製されたフェロモン(アホロディシン)<sup>25)</sup>が、ブタでは精液中のフェロモン<sup>26)</sup>が、鋤鼻器感覚上皮

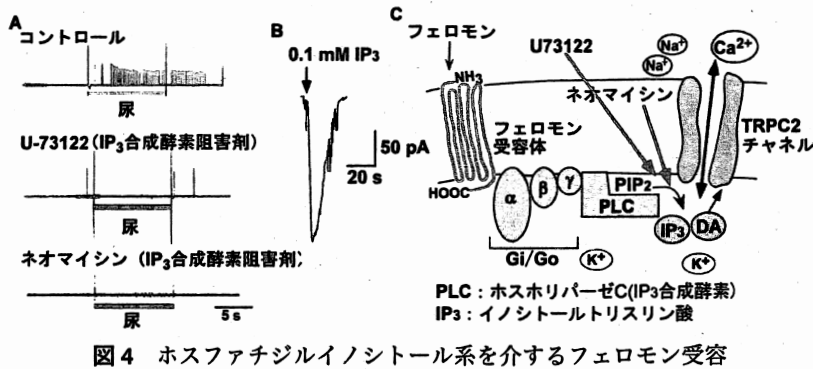


図4 ホスファチジルイノシトール系を介するフェロモン受容

の膜標品のIP<sub>3</sub>産生を促進させることが報告されている。(注: 生化学的な実験が行われた当初, フェロモン応答発現には, cAMPあるいはIP<sub>3</sub>がセカンドメッセンジャーとして関与することが予想されていた。このため, 生化学的な測定は, 全てのグループは両者に注目して行われていた。ただし, ホスファチジルイノシトールがホスホリパーゼCにより分解されるとIP<sub>3</sub>とともにDAGも同時に産生される。このため, IP<sub>3</sub>の産生を測定することは間接的にDAGの産生を観察していることになる。)

先に述べたように, IP<sub>3</sub>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 (IP<sub>3</sub>合成酵素)が活性化されることにより合成される。齧歯類や有袋類では, 鋤鼻細胞でGiを発現している細胞が感覚細胞体層の上部に, Goを発現している細胞が感覚細胞体層の下部に存在している<sup>27,28</sup>)。このようなGTP結合蛋白質の鋤鼻感覚上皮における局在は, フェロモン受容に関係している可能性が予想された。ラット鋤鼻器感覚上皮をあらかじめ百日咳毒素 (PTX) で処理してGiおよびGoをADPリボシル化してこれらのGTP結合蛋白質が機能できない状態にすると, 完全にはなかったが尿フェロモンによるIP<sub>3</sub>の産生が抑制された (図3)<sup>22</sup>)。この結果は, フェロモンによるIP<sub>3</sub>およびDAGの産生がGiあるいはGoを介して行われることを示唆した。

尿フェロモンを鋤鼻細胞に与えると, 鋤鼻神経にインパルスが発生する。ホスホリパーゼCの阻害剤であるU73122やネオマイシンは, 尿フェロモンが引き起こす神経インパルスの発生をラットラット鋤鼻細胞で阻害した (図4)<sup>29</sup>)。また, ネオマイシンはホスファチジルイノシトールに結合することによりU73122とは異なる機構でIP<sub>3</sub>およびDAGの産生を阻害する。ラット鋤鼻細胞を尿フェロモンで刺激する際, ネオマイシンを共存させるとフェロモン応答の発生が抑制さ

れた。マウス鋤鼻細胞でも尿フェロモンにより引き起こされる内向き電流応答もU73122で抑制された<sup>30</sup>)。以上の結果は, フェロモンが鋤鼻細胞のホスファチジルイノシトール系を活性化することによりDAGもしくは, IP<sub>3</sub>の産生を引き起こすことが鋤鼻細胞におけるフェロモン情報のシグナル伝達に欠かせないことを示している。

最近, TRPチャンネルが様々な感覚系で注目されている。ショウジョウバエの視覚異常ミュータントで初めて見つかったTRPチャンネルは, 哺乳動物にも存在することがわかり, 現在では30を超えるファミリーを形成していることが示されている<sup>31</sup>)。TRPチャンネルは感覚系で機能することを示すデータが次々と示されている。鋤鼻細胞では, TRPC2が存在することが報告された<sup>30</sup>)。TRPC2は, DAGで開口するためにフェロモン受容の際に受容器電位の発生に関与する可能性が考えられた<sup>32</sup>)。TRPC2チャンネルを欠損したオスマウスでは, 自分のテリトリーに進入してきた他のオスマウスを攻撃して追い払う行動が見られなくなることや, オスに対してもメスに対して示すような性行動を示すことから, オスとメスの識別が不能になることが示されている<sup>33</sup>)。TRPC2が開口した際の逆転電位は, 0 mV付近であり, これは我々が尿フェロモン応答で得た結果を一致した<sup>34</sup>)。また, TRPC2チャンネルをノックアウトしたマウスを尿フェロモンで刺激して, フェロモン応答を鋤鼻感覚上皮に接触させた電極で電気的な変化を調べると, マウスでフェロモンとして機能する2-heptanolおよび尿フェロモンに対する応答が低濃度で刺激したときには見られなくなり, 高濃度で刺激したときには半分から1/3の強度に減弱した<sup>33</sup>)。

ラット<sup>35</sup>) やハムスターの鋤鼻細胞にIP<sub>3</sub>を注入すると, 興奮性の電気的な応答が生ずる (図4)。この応答の電気的な性質は, フェロモン応答の電気的な性質とよく類似していた<sup>34</sup>)。カエル鋤鼻細胞を光照射によりIP<sub>3</sub>を放出する薬物で刺激すると活動電位が生ずる<sup>36</sup>)。また, IP<sub>3</sub>に由来する電流応答を阻害するルテニウムレッドを投与すると, 尿中フェロモンを与えたときに生じた神経インパルスの増加が抑制された<sup>29</sup>)。これらの結果から, 哺乳動物においては, フェロモンがGiまたはGoを介してIP<sub>3</sub>の産生を引き起こし, IP<sub>3</sub>作動性チャンネルを開口させる経路も鋤鼻細胞を脱分極さ



せる応答に寄与していることが示唆された(図4)。このような結果は、ホスファチジルイノシトール系が活性化された際に産生されるDAGがTRPC2チャネルを開口させることにより、第一次的な応答が生じ、さらに強い刺激でIP<sub>3</sub>が十分量産生するとTRPC2以外の陽イオンチャネルが開口してフェロモン応答の増強に寄与することを示唆している。

#### 4. フェロモン情報の選択的受容

フェロモンは、受け取った情報が妊娠の中止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。このために、鋤鼻細胞の選択性が非常に高いことが予想される。そこで、筆者らは、同系統のオスとメスのウイスター系ラットの尿、他系統のドンリュウ系ラットおよびSD系ラットのオスの尿で、ウイスター系メスラットの鋤鼻感覚上皮の急性スライス標本を刺激し、個々の鋤鼻細胞のフェロモン選択性を調べた(図5)<sup>37)</sup>。その結果、調べた62個の細胞の中で5個の細胞をのぞいて、いずれか一種類のみの尿フェロモンに反応した。この結果は、雌雄を厳密に識別するような鋤鼻細胞が非常に高いフェロモン選択性を有することを示している。また、マウスの個々の鋤鼻細胞でも既に同定された各種フェロモンに対して選択的に反応することが確認されている<sup>38)</sup>。現在のところどのような行動に反映されるかは不明だが、ラットがウイスター系、ドンリュウ系およびSD系などの系統を識別していることも明らかになった。また、マウス、ハムスターおよびヒトの尿で刺激したところ、ラット鋤鼻細胞で反応が測定された。これらの反応は非特異的なものではなく、個々の鋤鼻細胞がいずれかの尿にしか反応を示さなかった。ゾウの尿からフレーメンと呼ばれる行動を引き起こすフェロモンは、ガヤシャクトリ虫でもフェロモンとして作用することが報告されている<sup>39)</sup>。このようなことから、ラット、マウス、ハムスターおよびヒトが、共通した物質をフェロモンとして用いている可能性も考えられる。このようなフェロモンのラット、マウス、ハムスターおよびヒトにおける生理的な意義については不明である。

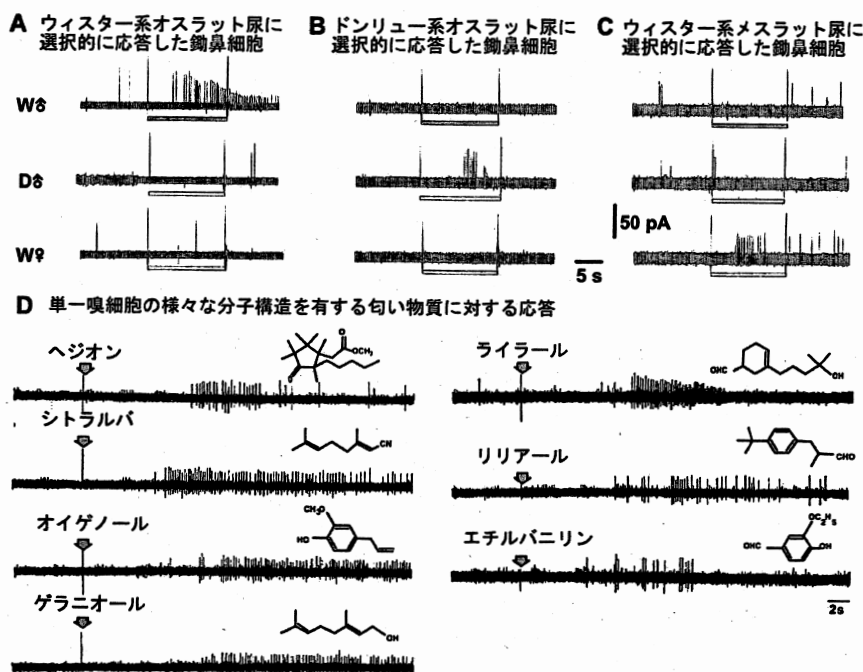


図5 ラット鋤鼻細胞の各種フェロモンに対する選択的応答と嗅細胞でみられる緩やかな匂い選択性

嗅細胞の匂い選択性は、鋤鼻細胞と大きく異なっているウシガエルに種々の匂い物質を与えると、ほとんどの細胞がcAMPを選択的に増加させる匂い物質と増加させない匂い物質の両者に反応する<sup>12)</sup>。すなわち、一つの嗅細胞は非常に幅広い反応選択性を有している(図5)。

先に述べたように、ラットやマウスなどの感覚上皮内の感覚細胞が存在する層の上部ではGiを有する細胞が存在し、下部ではGoを有する細胞が存在している<sup>27,28)</sup>。DulacとAxelは、ラットの鋤鼻器のGiが存在している細胞に特異的に発現している受容体(VR1)をクローニングした<sup>40)</sup>。また通常の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(VR2)は、Go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る<sup>41)</sup>。

筆者らは、GiおよびGoを発現している感覚細胞が層状に存在することのフェロモン受容における生理的な意義を解明するために、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<sup>37)</sup>。すると、図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。図6Bはウイスター系オスラット由来の尿フェロモンに反応した鋤鼻細胞に蛍光色素を注入してその細胞体が感覚細胞体層のどの程度の深さに存在している

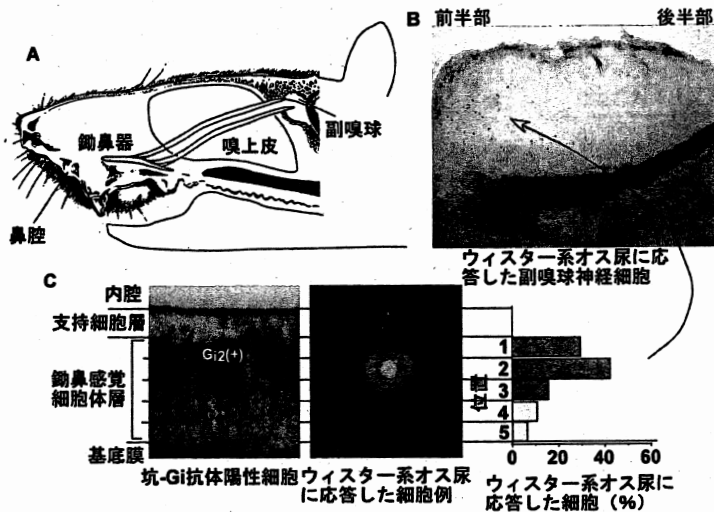


図6 ラット鋤鼻感覚上皮におけるフェロモンの選択的受容と一次中枢への投射

かを示している。この細胞は、Gi陽性細胞が存在する層に存在していた。このような結果が定量的に見られるかを感覚細胞が存在する層を便宜的に5つに分け、それぞれの層に存在する細胞がどのようなフェロモンに反応するかを解析した。その結果、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の多くは、オスのウイスター系ラットの尿フェロモンに反応した。また、ドンリュウ系オスラットおよびウイ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。尿フェロモンは、先に述べたようにGiもしくはGoを介してホスファチジルイノシトール系が活性化される。百日咳毒素の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結合蛋白質は百日咳毒素によりADPリボシル化されない。ウイスター系のオスの尿が存在すると、ウイスター系メスラットの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<sup>22)</sup>。生化学的に得られた結果と電気生理学的に得られた結果は、ウイスター系オスラットの尿中フェロモンは、Giと共役する受容体で受容されることを示唆する。

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<sup>21)</sup>。神経活動の指標となるFos蛋白質の副嗅球における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<sup>42)</sup>。これらの結果は、抗Gi抗体陽性の鋤鼻細胞において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。

## 5. 嗅覚器と鋤鼻器の受容機構からの比較<sup>43)</sup>

嗅覚器と鋤鼻器は、外界の化学物質を受容するという共通した性質を有する。一方、嗅覚器は匂い物質を受容し、鋤鼻器はフェロモンを受容するという異なる機能を有している。ただし、

嗅覚器も大きく2種類に分かれる。揮発性の匂い物質を受容する嗅覚は、匂いの種類も40万種類にもおよぶ多様な匂いを受容するために、多様な受容サイトが存在し、電気的情報変換機構も複数存在する。一方、水溶性の匂い物質に対する受容体の種類は、揮発性を受容する嗅細胞と比べて少ない。また、細胞内情報伝達経路もホスファチジルイノシトール系を介する経路が主として働いている。このような観点からみると、水溶性の匂い物質を受容する嗅覚器は、鋤鼻器に近い。すなわち、鋤鼻器に存在する受容体の種類もフェロモンが無数に存在するわけではないので限られている。また、細胞内情報伝達経路もホスファチジルイノシトール系が主要な役割を演じている。解剖学的見地からも、嗅覚器と鋤鼻器の関係は複雑である。魚類では嗅覚器と鋤鼻器が解剖学的に分かれて存在しているわけではないが、フェロモンを生殖に利用している。両生類以上になると、解剖学的に嗅覚器と鋤鼻器が分離するが、高級なサルやヒトでは鋤鼻器が退化している。ヒトの場合では、魚類と同様に嗅覚器にフェロモン受容体(フェロモン受容細胞)が存在する可能性が示されている。このように、鋤鼻器と嗅覚器は、類似している点と相違している点が動物の種類により複雑に絡み合っている。



## 参考文献

- 1) Kurihara K. and Koyama N. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 48, 30-34 (1972)
- 2) Nakamura T. and Gold G. H. : Nature 325, 442-444 (1987)
- 3) Brunet L. J., Gold G. H., and Ngai J. : Neuron 17, 681-693 (1996)
- 4) Belluscio L., Gold G. H., Nemes A. and Axel R. : Neuron 20, 69-81 (1998)
- 5) Wong S. T. et al. : Neuron 27, 487-497 (2000)
- 6) Kashiwayanagi M. : Hormones, Brain and Behavior 1-16. Academic Press, San Diego (2002)
- 7) Sklar P. B., Anholt R. R. H. and Snyder S. H. : J. Biol. Chem. 261, 15538-15543 (1986)
- 8) Breer H. and Boekhoff I. : Chem. Senses 16, 19-29 (1991)
- 9) Fabbri E. et al. : Neurochem. Res. 20, 719-725 (1995)
- 10) Okamoto K., Tokumitsu Y. and Kashiwayanagi M. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 220, 98-101 (1996)
- 11) Restrepo D., Boekhoff I. and Breer H. : Am. J. Physiol. 264, C906-C911 (1993)
- 12) Kashiwayanagi M., Shimano K. and Kurihara K. : Brain Res. 738, 222-228 (1996)
- 13) Kashiwayanagi M. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 225, 666-671 (1996)
- 14) Kashiwayanagi M., Tatani K., Shuto S. and Matsuda A. : Eur. J. Neurosci. 12, 606-612 (2000)
- 15) Restrepo D. et al. : Am. J. Physiol. 263, C667-C673 (1992)
- 16) Iida A. and Kashiwayanagi M. : J. Gen. Physiol. 114, 85-92 (1999)
- 17) Freitag J., Krieger J., Strotmann J. and Breer H. : Neuron 15, 1383-1392 (1995)
- 18) Iida A. and Kashiwayanagi M. : Chem. Senses 25, 55-59 (2000)
- 19) Luo Y., Lu S., Chen P., Wang D. and Halpern M. : J. Biol. Chem. 269, 16867-16877 (1994)
- 20) Taniguchi M., Wang D. and Halpern M. : Chem. Senses 25, 67-76 (2000)
- 21) Berghard A., Buck L. B. and Liman E. R. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 2365-2369 (1996)
- 22) Sasaki K., Okamoto K., Inamura K. et al. : Brain Res. 823, 161-168 (1999)
- 23) Zhou A. W. and Moss R. L. : Neuroreport 8, 2173-2177 (1997)
- 24) Guo J., Zhou A. and Moss R. L. : Neuroreport 8, 1679-1683 (1997)
- 25) Kroner C., Breer H., Singer A. G. and O'Connell R. J. : Neuroreport 7, 2989-2992 (1996)
- 26) Wekesa K. S. and Anholt R. R. H. : Endocrinology 138, 3497-3504 (1997)
- 27) Halpern M., Shapiro L. S. and Jia C. : Brain Res. 677, 157-161 (1995)
- 28) Jia C. P. and Halpern M. : Brain Res. 719, 117-128 (1996)
- 29) Inamura K., Kashiwayanagi M. and Kurihara K. : Neurosci. Lett. 233, 129-132 (1997)
- 30) Lucas P., Ukhanov K., Leinders-Zufall T. and Zufall F. : Neuron 40, 551-561 (2003)
- 31) Inoue R. : Curr. Pharm. Des 11, 1899-1914 (2005)
- 32) Liman E. R., Corey D. P. and Dulac C. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 96, 5791-5796 (1999)
- 33) Kelliher K. R., Ziesmann J., Munger S. D. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 100, 4299-4304 (2003)
- 34) Inamura K. and Kashiwayanagi M. : Eur. J. Neurosci. 12, 3529-3536 (2000)
- 35) Inamura K., Kashiwayanagi M. and Kurihara K. : Chem. Senses 22, 93-103 (1997)
- 36) Gjerstad J., Valen E. C., Trotier D. and Doving K. : Neuroscience 119, 193-200 (2003)
- 37) Inamura K., Matsumoto Y., Kashiwayanagi M. and Kurihara K. : J. Physiol. (Lond.) 517, 731-739 (1999)
- 38) Leinders-Zufall T. et al. : Nature 405, 792-796 (2000)
- 39) Rasmussen L. E., Lee T. D., Roelofs W. L. et al. : Nature 379, 684 (1996)
- 40) Dulac C. and Axel R. : Cell 83, 195-206 (1995)
- 41) Matsunami H. and Buck L. B. : Cell 90, 775-784 (1997)
- 42) Inamura K., Kashiwayanagi M. and Kurihara K. : Eur. J. Neurosci. 11, 2254-2260 (1999)
- 43) Kashiwayanagi M. : Hormones, Brain and Behavior 1-16. Academic Press, San Diego (2002)

## 略歴

柏柳 誠 (かしわやなぎ まこと)

1984年3月 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了 (薬学博士)

1984年4月 日本学術振興会奨励研究員

1984年6月 北海道大学薬学部教務職員

1991年7月 北海道大学薬学部助手

(1990年12月～1992年1月および1994年

5月～6月 ドイツ国ザールランド大学医学部第一生理学教室客員研究員)

1998年4月 北海道大学大学院薬学研究科助教授

2003年12月 旭川医科大学生理学第二講座 教授

受賞:

1986年2月 第2回井上研究奨励賞 (井上科学振興財団)

1987年11月 第3回中西奨励賞受賞 (日本味と匂学会)

1997年9月 秋山財団賞 (秋山記念生命科学振興財団, 共同研究者)



連絡先: 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目

旭川医科大学生理学講座神経機能分野

e-mail: yanagi@asahikawa-med.ac.jp