

多様な
切り口で

匂い

とフェロモン

に迫

遺伝子の研究からわかったアフリカゾウの傑出した嗅覚

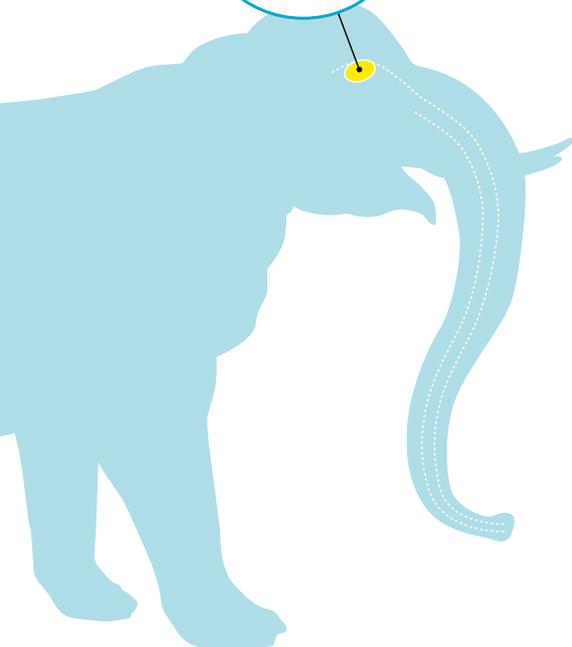
ゾウの嗅覚が非常に優れていることが、遺伝子バイオインフォマティクス解析グループの新村芳人グループリーダーらの研究で明らかになった。新村さんのグループは、アフリカゾウを始めとする13種の哺乳類の「匂い受容体」遺伝子を調べることで、嗅覚の進化に迫ろうとしている。

嗅覚で多くの情報を得ているゾウ

嗅覚は、匂い物質が鼻腔内の「匂い受容体」に結合することで引き起こされる。匂い受容体は鼻腔の天井、脳のすぐ下の嗅上皮にある(図1)。この構造は、人間を始め哺乳類全般に共通している。

図1

ゾウの
匂い受容体の
位置
(嗅上皮という)



この受容体の遺伝子は、哺乳類のゲノム(全遺伝子情報)に多数存在するが、種によって数が大きく異なる。これは生息環境の匂いに対し、種ごとにさまざまな対応をしていることを表している。

新村さんのグループが、13種の哺乳類の匂い受容体の遺伝子を解析したところ、全部で1万個以上が見つかり、アフリカゾウで特に多いことがわかった(図2)。機能している匂い受容体遺伝子は、数にして1,948個。嗅覚が優れているといわれるイヌでも811個とゾウの半分以下、人間に至っては396個と、ゾウの約5分の1しかない。

匂い受容体と、それが認識する匂い物質との関係は複雑で、1種類の匂い物質が複数の受容体に受容され、1種類の受容体が複数の匂い物質を受容する。そのため、遺伝子の種類よりも、嗅ぎ分けられる匂いの種類の方が格段に多い。アフリ

カゾウは嗅覚によって、私たちよりはるかに多くの情報を得ていることが想像される。

「アフリカゾウは、ヤリで狩りをする風習のあるマサイ族と、農耕民族で危害を加えないカンバ族とを嗅ぎ分けることが知られています」と新村さんは言う。嗅覚の鋭さは、匂い受容体や嗅神経細胞の数などにもよるが、膨大な匂いを嗅ぎ分けられるという点で、アフリカゾウは突出した存在なのだ。

匂い受容体遺伝子が示す進化の過程

さまざまな生物の遺伝子のゲノムを比較することで、進化をこれまでと違う方法で調べることができる。元来新村さんは、ゲノム解析による生物進化の研究者。アフリカゾウの匂い受容体遺伝子の研究も、実はこのゲノム解析の副産物である。

恐竜全盛時代、哺乳類の祖先は小さなネズミのような姿で、ほぼ嗅覚に頼って生きていた。やがて樹上生活に適応した霊長類が出現する。霊長類は立体視や3色型色覚などの視覚を発達させたが、逆に嗅覚は衰えた。図2を見てもわかるとおり、マーモセットから人間の遺伝子数は総じて少ない。

ここで、新村さんからおもしろい話を聞いた。「イルカのゲノムには、匂い受容体の遺伝子がほとんど見当たりません」。哺乳類の祖先が陸上生活で獲得した揮発性の匂い物質を認識する能力を、イルカは水中に戻ったことによって失ってしまったのだ。



新村 芳人
グループリーダー



東京大学の東原和成教授が研究総括を務めるERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクトのテーマは「匂いとフェロモン」。このプロジェクトでは、総合的かつ精力的に化学感覚シグナルの解明に向けた研究を進めている。ユニークな2つの成果にスポットを当てながら、東原プロジェクトの狙いを紹介したい。

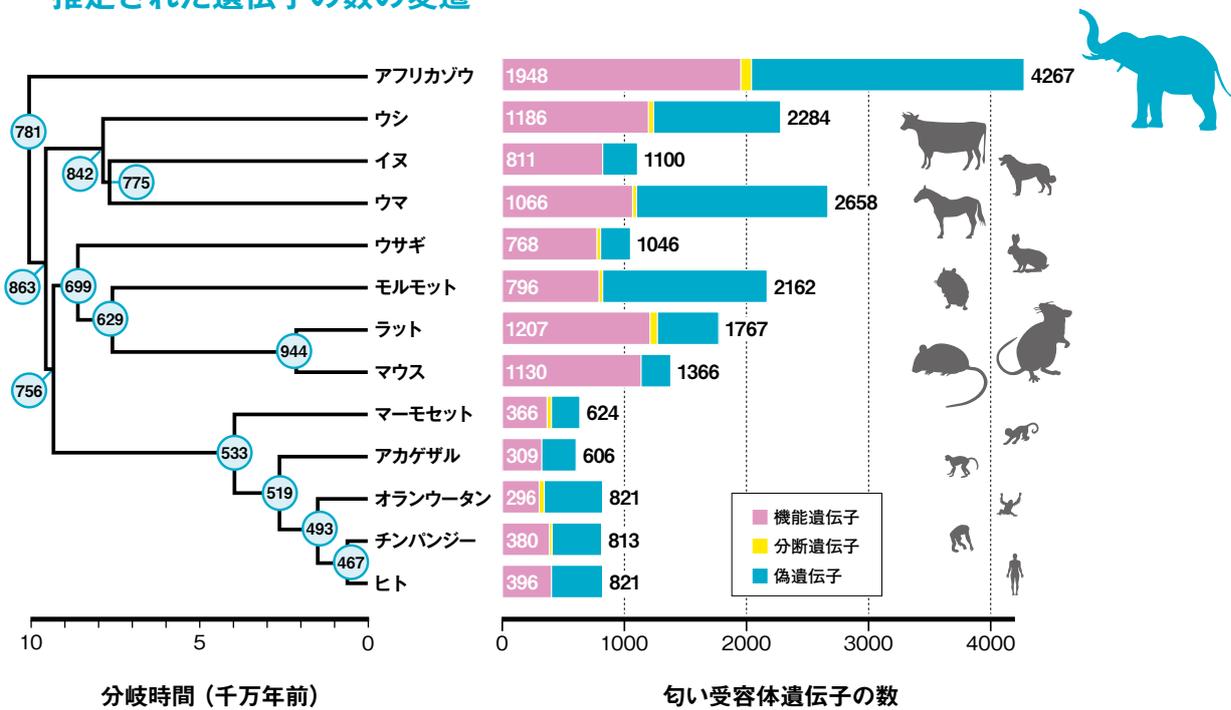
東原 和成

とうはら・かずしげ

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 教授

1989年、東京大学農学部農芸化学科卒業。93年、ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校化学科博士課程修了 (Ph.D)。99年、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助教授。2009年より現職。12年より、ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト研究総括。

図2 13種の哺乳類の匂い受容体遺伝子の数と推定された遺伝子の数の変遷



棒グラフは匂い受容体遺伝子の数 (黒数字が総数)。ピンクの部分は機能している匂い受容体遺伝子 (白抜き数字はその数)、黄色の部分は現時点で機能の有無が判別できない遺伝子 (分断遺伝子)、青い部分は今では機能を失ってしまった遺伝子の残骸 (偽遺伝子)。動物のシルエットは機能している遺伝子の数に応じて大きさを変えている。左図の系統樹の数字は祖先が持っていた匂い受容体遺伝子の数。

「その代わりに聴覚が高度に発達して、水中に存在する物体の形や位置、動きを、音で認識できるようになったのです」。

今回解析された13種の哺乳類の計約1万個の匂い受容体遺伝子は、その配列からいくつかのグループに分けられる。このグループを比較することで、進化の過程での遺伝子の数の変遷をたどることができる。それが図2の左部分で、分岐点にある数値が、哺乳類の祖先が持っていた匂い受容体の遺伝子の数に当たる。この系統樹

の形は、他の多くの遺伝子情報を使ったゲノム解析で得られたものだ。

匂い受容体遺伝子が担う重要な生理機能

今回調べた13種の哺乳類に共通して保存された遺伝子のグループはわずか3つだったが、このグループの遺伝子は進化の過程で重複や欠失がまったく見られなかった。そのため、この3グループは哺乳類に共通する主要な役割を担っていると考えられる。

しかも驚いたことに、このグループに含まれる人間の匂い受容体は、嗅上皮以外の組織でも働いているらしい。例えば前立腺でも、この受容体はさかんに合成されているのだ。

採餌、生殖、危険察知など、嗅覚は動物の本能的行動に関わる場面で働く重要な感覚である。そんな嗅覚が、人間の情動や行動にどのように作用するかを探るのが、次に紹介する白須未香グループリーダーが中心となって行っている研究だ。

魅惑の香料“ムスク”の認識メカニズムの解明

ムスク系香料は、古来魅惑的な香りとして、化粧品などに多く使われてきた。この香りの主成分である「ムスコン」を認識する匂い受容体が生化学代謝物質グループの白須未香グループリーダーらの研究で明らかになった。ムスコンの受容体発見で新たな香料開発の道が開かれた。



白須 未香
グループリーダー

ジャコウジカから採れる「ムスコン」

ムスクとは、オスのジャコウジカの下腹部にある臭腺を切除して乾燥させたもの。野性味ある官能的な香りとして、古来珍重されてきた。臭腺とは「香囊(こうのう)」とも呼ばれ、発情期になったオスのジャコウジカが、この香りでメスを引きつける。現在ジャコウジカは、ワシントン条約で取引が禁じられ、天然のムスクは希少である。

1926年、ムスクの香りの正体が、炭素と水素から成る環状炭化水素にケトン基が結合した「ムスコン」という化合物であることがわかった。ムスクの香りを白須さんは「分子量の大きい物質なので、後からじわっと感じる、持続性の高い香りです。動物的、肉感的と表現され、墨汁にも含まれる匂いです」と説明する。トイレタリー製品や香水などに混ぜると、香り全体に深みが加わる。しかしムスコンの合成は難しいため、似た香り成分で代用されてきた。

その後の研究で、ムスコンは女性ホルモンの分泌を促すという報告がなされた。まるでフェロモン(有機化合物の一種で、同種の動物の個体間に特有の行動や生理的な反応を引き起こす)のようだが、人間には

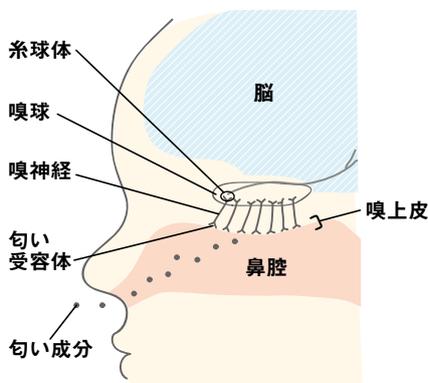
フェロモンを認識する器官は見つかっていない。しかもジャコウジカと人間という種を越えて作用することから、その匂いの認識メカニズムに興味を持たれていた。

そこで白須さんは、ムスクを認識する匂い受容体を同定し、脳神経系におけるムスクの認識機構を明らかにしようとしたのだ。

ムスコンの受容体が判明

匂い受容体が受け取った匂いのシグナルは、嗅神経を通して「嗅球」へ送られ、その後、脳へと伝達される。嗅球には、情報を伝達する「糸球体」が分布していて、これが各受容体に対応している(図3)。

図3

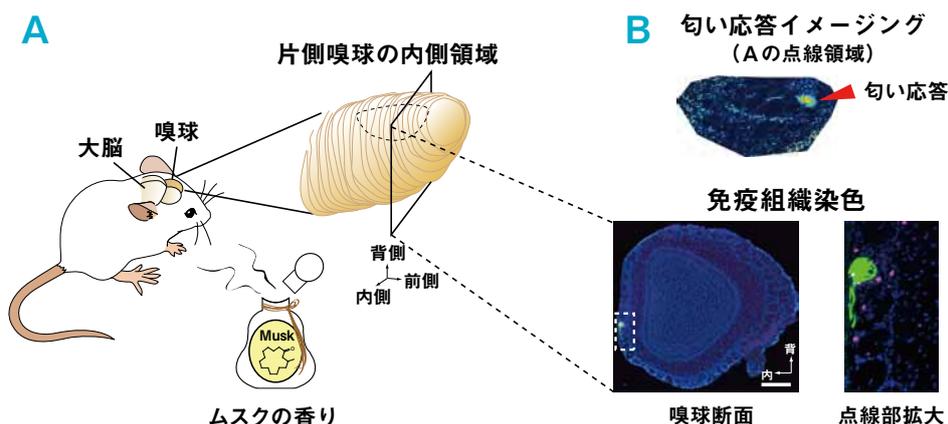


白須さんは、マウスを使って嗅球上にあるどの糸球体がムスコンに反応するかを調べ、内側前部のごく限られた糸球体だけがムスコンに反応することを突き止めた(図4)。さらに、この部分を削除したマウスがムスコンに反応しないことも確認され、ムスコンの匂い信号がわずかに数個の匂い受容体を介して脳に伝達されていることが明らかになった。

次にムスコンに反応した糸球体に情報を伝える神経細胞に発現する匂い受容体を調べることで(図4B)、「MOR215-1」という受容体を見つけたのである。この受容体に良く似た人間の匂い受容体(OR5AN1)も、ムスコンに反応することがわかった。

通常1種類の匂い受容体が平均20種類ほどの匂い物質を認識するが、MOR215-1はほぼムスコンにだけ反応する。このことは、ムスコンと似た香りを有する香料の探索には都合が良い。つまり、手元にある、もしくは新たに開発したさまざまな匂いレパートリーの中から、MOR215-1を活性化する物質が見つければ、その匂いがムスコンと似た香気を持っている可能性が高いからだ。この受容体の匂い応答特性を活用したスクリーニング技術も確立したということで、ムスク系香料の新規開発にもつながると期待されている。

図4 ムスクの香り、マウスの嗅球のどこが反応するかを探る



ムスコンの匂い情報が入力された糸球体(緑色)の周囲で、神経が活動したことを示すマーカーたんぱく質(ピンク色)が発現している。



匂いの教育で「子どもの発育」や、「ストレス解消」に役立てたい

東原プロジェクトでは、匂いや味などの「化学感覚シグナル」が人間に及ぼす影響やプロセスを解明することで、社会生活を豊かにする情報の提供を目指している。

「QOL」を高め、 幸福感を得るために

嗅覚は匂い物質が引き起こす化学感覚の1つだ。プロジェクトでは、同じ化学感覚である味覚やフェロモンについても研究している。

多くの動物にとって、嗅覚は食べ物を見つけ、異性と出会い、危険を避けるための感覚である。しかし人間は、生きるための情報のほとんどを、視覚と聴覚から得ている。「現代の私たちにとって、嗅覚は生存競争のための感覚というよりもむしろ、QOL (quality of life、生活の質) を高めるためのものといっていいいでしょう」と東原さんは強調する。おいしい食事を味わったり、心安らぐ香りを満喫するために嗅覚があるといったところだろうか。

異分野の研究グループで連携

プロジェクトは8つのグループで構成され、それぞれが独立・融合して、研究している。

「匂いやフェロモン成分と、それらを受容する仕組みはどんなものか、神経から脳への回路はどうなっているのか、嗅覚刺激が情動や行動としてどうアウトプットされるのかを他の生物と比較・関連させながら研究しています」と東原さん。さらに分析力には定評のあるメーカー長谷川香料(東京都)の

社員が共同研究員として参加している。

東原さんは、単なる共同研究では成果が出にくいと言う。「分野も技術もさまざまな研究者たちが同じ場所に集い、お互いを理解することで、それまで考えつかなかったアイデアが生まれます」。ERATOだからこそできる緻密な連携である。「さまざまな生物種を扱う点でも、グループごとの異なる考え方やアプローチに、お互いが触発され、新しい発想が生まれています」。

香りの教育

匂いの研究を通して、香りの教育の大切さを実感したと東原さんは強調する。小さい頃から「この花の香り、いいね」と香りを意識し、香りを言葉で表現することは、嗅覚を確かなものとし、心身の発達のために重要なのだ。

白須さんは、アーティストの井上尚子さんと共に、実際に香りのイベントを行っている。例えば図書館の本の匂いを嗅ぐワークショップ。紙の質、読み込まれた度合いによって、本の匂いは異なる。古い本は甘い香りがする。気に入った匂いを見つけて、その匂いを言葉で表現する。場合によってはその匂い成分を調べる、というものだ。

東原さんは言う。「匂いの研究が、特に暮らしを便利にするわけではありません。しかし匂いについて知ること、私たちはより良く生きる方法を考えることができます」。

プロジェクトでは、赤ちゃんの体臭などをともに、ひとに安心感をもたらす匂いやフェロモンの研究も行っている。現代社会でもはや避けられないストレスの軽減に役立つことも期待されている。



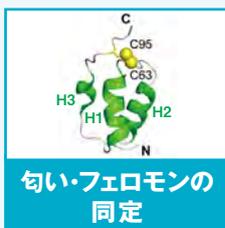
マウスの脳細胞を見る高次脳神経回路解析グループの宮道グループリーダー。緑色蛍光たんぱく質を発現するウイルス変異体を、目印をつけたい細胞に感染させることで、脳内地図を作成している。



匂いを嗅いだ時の脳神経活動を検出する。匂いだけ、あるいは味を想像するだけで対応する脳領域が活性化することがわかっているが、その情報が脳内でどのように処理されているかにはまだ謎が多い。

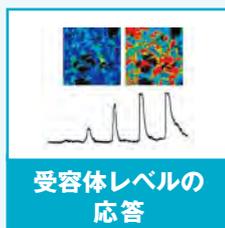
ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト

分子から脳神経を経て行動まで



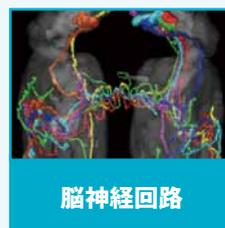
匂い・フェロモンの
同定

- 生化学代謝物質解析グループ
GL 白須未香特任助教
- 昆虫・植物化学感覚解析グループ
GL 江島亜樹特任講師



受容体レベルの
応答

- 遺伝子バイオインフォマティクス解析グループ
GL 新村芳人特任准教授
- 受容シグナル情報伝達解析グループ
GL 伊原さよ子助教



脳神経回路

- 高次脳神経回路解析グループ
GL 宮道和成特任准教授
- 化学感覚統合分析グループ
GL 吉原良浩シニアチームリーダー
(理化学研究所シナプス分子機構研究チーム)



情動、行動

- 脳イメージンググループ
GL 岡本雅子特任准教授
- 動物行動解析グループ
GL 東原和成教授 (兼務)

※GL=グループリーダー