

マウスにおける性特異的ペプチド性フェロモンの 鋤鼻神経系での受容メカニズムの解明

Molecular mechanisms for recognition and signal
transduction of sex-specific peptides in the mouse
vomeronasal organ

東原和成 (Kazushige Touhara)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授



研究の概要

本研究では、オスマウスの涙に分泌されてメス鋤鼻器官を刺激する ESP1 ペプチドの機能および作用機構を解明することを目的としています。ESP1 を認識する受容体を同定し、その受容体からの情報が、脳神経系のどこに入力されるかの解析をおこないます。そして、ESP1 が引き起こす行動解析をおこない、フェロモン機能を明らかにします。ESP1 は、世界で初めて、鋤鼻神経系を *in vivo* で刺激する因子として私たち日本人の手によって見つけられたものです。嗅覚のフェロモン分野において、世界をリードする学術研究です。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：機能生物化学

キーワード：マウス、フェロモン、鋤鼻器官、受容体、ペプチド

1. 研究開始当初の背景

多くの生物は、交尾して子孫を残すために、揮発性のフェロモン物質を使って同種の異性を正確に識別します。最近私たちは、マウスにおいて、揮発性のフェロモンだけでなく、空間を飛ばない不揮発性のペプチド (ESP1 と命名) が、異性間のコミュニケーションに使われている可能性を見いだしました。興味深いことに、そのペプチド ESP1 は、涙腺から外部にでて、個体同士の直接接触などによって、他個体のマウスの鼻腔前方にある鋤鼻器官というところで感知されます。鋤鼻器官はマウスでフェロモン行動に深く関わる組織であることがわかっているため、ESP1 の情報は、鋤鼻神経系の特定の受容体を介して脳に伝達され、異性や個体の信号 (フェロモン) として処理されると予想されます。

2. 研究の目的

本研究では、オスのマウスが涙に分泌する ESP1 の、メスに対するフェロモン機能とその作用機構を解明することを目

的としています。具体的には、ESP1 のフェロモン効果を明らかにします。ESP1 を感知する受容体を見つけ、受容体によって認識された信号がどのような神経回路で脳に伝わりフェロモン効果が引き起こされるのかを解明します。

3. 研究の方法

ESP1 を認識する鋤鼻受容体は、免疫組織化学二重染色法によって同定します。トランスジェニックマウスを作製し、カルシウムイメージング法で受容体機能を解析します。受容体を発現する神経に赤色蛍光タンパク質を発現させて神経回路を可視化します。免疫組織化学染色法によって高次脳領域への ESP1 の情報入力部位を同定します。行動実験により ESP1 のフェロモン作用を解析し、受容体のノックアウトマウスを作製してその行動が消失することを示します。以上、神経科学、細胞生理学、分子生物学、動物行動学の手法を駆使します。

4. これまでの成果

オスの涙に分泌されるペプチド ESP1 が、

メスの性行動を誘導するフェロモンであることを明らかにしました。哺乳類における初めてのペプチド性の性フェロモンであり、揮発性のフェロモンだけでなく、不揮発性のフェロモンで直接接触による個体間コミュニケーションが存在することが明らかになりました。

ESP1 を認識する受容体の同定およびその受容体を発現している神経が脳のどこに投射しているかという神経回路の可視化に成功しました。また、ESP1 受容体ノックアウトマウスを用いて、「ESP1-鋤鼻受容体-神経回路-行動」の一連のシグナル経路の直接的証拠を得ました。すなわち、ESP1 の引き起こすフェロモン行動が、ひとつの受容体によって制御されていることを明らかにしました。

哺乳類で「フェロモン分子」から「行動」までの経路を明らかにした初めての研究であり、行動を司る脳神経関連研究領域に大きな波及効果があります。本研究成果は、学術的意義が極めて高く、現在、Nature 誌に in press の状況になっています。

ESP1 はマウスにとって交尾のために重要なフェロモンですが、研究用マウスは小さなケージで何代も継代された結果、その必要性が低下し発現量が落ちていることが判明しました。一方で、ほとんどの野生由来のオスマウスの涙には大量の ESP1 が分泌されていることが明らかになりました。非常に早い遺伝進化が示唆されるだけでなく、ESP1 はマウスの繁殖行動の制御に使える可能性があるので特許出願をおこないました。社会的にも意義のある研究です。

5. 今後の計画

ESP1 受容体の機能解析を更に進めるために、ヘテロなアッセイ系における受容体の発現系の検討と、ESP1 応答の再構成を試みます。ESP1 刺激により活性化されるメスマウス脳神経回路の解析を進めます。様々な脳領域において、ESP1 刺激によって活性化される神経細胞の分子的特性を明らかにします。メスマウス脳において ESP1 刺激により放出調節される神経伝達物質や神経ペプチドの同定します。メス特異的ペプチド性因子とそれを認識する鋤鼻受容体の同定を行います。また、ESP ファミリーの機能解析を行います。以上の研究から、フェロモン分子から行動までの一連の流れのさらなる理解が進むと期待されます。

6. これまでの発表論文等

発表論文：

1. Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., Yoshihara, Y., Kikusui, T., and

Touhara, K. A male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behavior via a select vomeronasal receptor. Nature in press, 2010

2. Touhara, K. and Vosshall, L.B. Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors, Annu. Rev. Physiol. 71, 307-332, 2009
3. 吉永壮佐、はが紗智子、東原和成、寺沢宏明、げっ歯類ペプチド性フェロモンESPと鋤鼻受容体V2Rの構造と相互作用、蛋白質・核酸・酵素（増刊号）、54, 1708-1713, 2009
4. Touhara, K., Sexual communication via peptide and protein pheromones, Current Opinion in Pharmacology, 8, 759-764, 2008
5. 東原和成, 嗅覚研究と応用生命科学, 日本味と匂学会誌, 15, 29-36, 2008
6. 阿部峻之、東原和成, 哺乳類におけるフェロモンと鋤鼻器官, 日本生殖内分泌学会雑誌, 13, 5-8, 2008
7. Kimoto, H., Sato, K., Nodari, F., Haga, S., Holy, T.E., and Touhara, K., Sex- and strain-specific expression and vomeronasal activity of mouse ESP family peptides, Current Biology, 17, 1879-1884, 2007
8. Touhara, K., Molecular Biology of Peptide Pheromone Production and Reception in Mice, Advances in Genetics, 59, 141-171, 2007
9. はが紗智子、東原和成, 哺乳類の行動：内分泌を制御する嗅覚センサー, 細胞工学, 26, 885-889, 2007

受賞：

平成 20 年読売新聞社東京テクノフォーラム 21 ゴールドメダル受賞、平成 21 年塚原仲晃記念賞、平成 21 年日本学術振興会賞および日本学士院学術奨励賞

研究室ホームページ：

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biological-chemistry/>