

平成22年 4月 16日現在

研究種目：若手研究（S）

研究期間：2007～2011

課題番号：19677002

研究課題名（和文） 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

研究課題名（英文） Molecular mechanisms for recognition and signal transduction of sex-specific peptides in the mouse vomeronasal organ

研究代表者

東原 和成（TOUHARA KAZUSHIGE）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：00280925

研究代表者の専門分野：生物化学

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. 研究計画の概要

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する。以前、我々は、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た。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る。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る。

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する。具体的には、ESP1 のフェロモン効果を明らかにする。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する。

2. 研究の進捗状況

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った。

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る。本研究成果は、学術的意義が極めて高く、現在、Nature 誌に in press の状況である。

ESP1 はマウスにとって交尾のために重要なフェロモンだが、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った。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ため特許出願をおこなった。社会的にも意義のある研究である。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

（理由：）現在までに、受容体の同定および脳内情報入力部位の同定に成功し、さらに ESP1 は、メスに対して性行動を増長させる

フェロモンであることを明らかにした。学術的インパクトとして、本研究成果は、現在、Nature 誌に in press の状況になっているのに加え、社会的意義として、ESP1 はマウスの繁殖行動の制御に使えるので特許出願をするなど、順調に研究は進捗している。当初の目標の8割方をすでに達成しており、残り2年でほぼ予定通りの成果が見込まれる。

4. 今後の研究の推進方策

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る。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る。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する。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を同定する。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う。また、ESP ファミリーの機能解析を行う。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る。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文](計9件)

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 査読有
2. Touhara, K. and Vosshall, L.B. Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors Annu. Rev. Physiol. 71, 307-332, 2009 査読有
3. Touhara, K., Sexual communication via peptide and protein pheromones Current Opinion in Pharmacology, 8, 759-764, 2008 査読有
4. 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 査読有

[学会発表](計17件)

1. Touhara, K., Chemosensory receptor and behavior Keystone Symposium on Chemical

Senses, 2009.3.18, Tahoe City, CA, U.S.A.

[産業財産権]
出願状況(計1件)

名称: マウスフェロモン
発明者: 東原和成、菊水健史、寺沢宏明
権利者: 東京大学、麻布獣医学園、熊本大学
種類: 特願
番号: 2009-211748
出願年月日: 2009年9月14日
国内外の別: 国内

[その他]
研究室ホームページ:
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biological-chemistry/>