

【基盤研究(S)】

大区分F



研究課題名 哺乳類におけるプライマーフェロモンの同定と 神経生理基盤の解明

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

とうはら かずしげ
東原 和成

研究課題番号：18H05267 研究者番号：00280925

キーワード：フェロモン、嗅覚、受容体、神経回路、生殖

【研究の背景・目的】

フェロモンは、行動を引き起こすリリーサーフェロモンと生理変化を引き起こすプライマーフェロモンに大別される。リリーサーフェロモンの研究は、昆虫やマウスにおいて、分子から受容体、神経回路レベルに至るまでかなり進んできているが、ヒトを含む哺乳類ではより重要と考えられているプライマーフェロモンに関しての知見はほとんどない。本研究では、マウス及びヒトにおいて、発情、性周期、妊娠など生殖機能へ影響するプライマーフェロモン群を同定し、それらの受容体、神経回路、内分泌変化機構を明らかにすることを目的とする。具体的には、マウスの生殖機能へ影響するプライマーフェロモン群の構造を決定する。それらの受容体を同定し、生理効果に至る神経回路・内分泌経路を明らかにする。ヒトのプライマーフェロモンを同定し、脳内の情報処理部位を明らかにする。分子、受容器、脳・生理の多階層のアプローチで、フェロモン分子から生殖機能へと至る分子神経メカニズムの全貌を明らかにする。

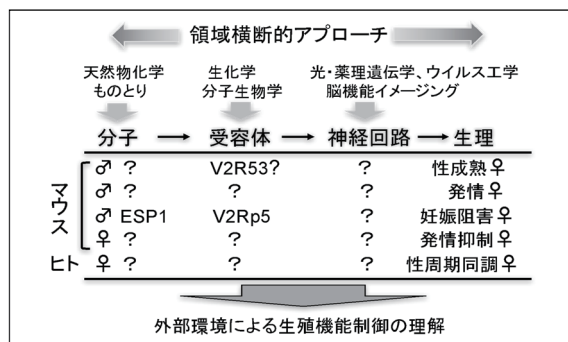


図 本研究の目的とアプローチ

【研究の方法】

マウスのプライマーフェロモンに関しては、光ファイバーを用いた生殖中枢 *in vivo* Ca^{2+} イメージング法を確立し、各種 HPLC カラムで尿中活性物質を分画・精製し、GC-MS, LC-MS 解析で構造を推測し、有機合成してフェロモン構造を決定する。受容体に関しては、double *in situ* hybridization 法を用いて、鋤鼻器官に発現する約 300 種類の鋤鼻受容体ファミリーの中から同定する。フェロモン効果に至る脳神経回路に関しては、ウイルス工学、光遺伝学、薬理遺伝学的手法を用いる。ヒトに関しては、脳機能イメージング法や自律神経・内分泌系などの非侵襲的な測定法で、体臭の中からフェロモン物質を探索する。

【期待される成果と意義】

1980年代に Novotony らが報告したマウスプライマーフェロモンは、2011年の Stowers グループの報告で否定され、現在までに真の実態は明らかになっていない。ヒトについても、1971年に McClintock が女性同士の性周期同調作用を発表したが、その原因フェロモン物質は発見されていない。哺乳類で唯一の報告は、2014年、村田らによるヤギのメスの発情を促すオスフェロモンの同定のみである。つまり、本研究で行う、プライマーフェロモン、受容体、神経回路の同定は、動物の行動や生殖活動を理解する上で貴重な情報となるだけでなく、ヒトでは初めての物質レベルのフェロモン研究となる。また、物質の構造決定から受容機構の解明、脳中枢作用の解析といった、天然物化学からシグナル伝達、そして脳科学まで、化学と生物の境界を超えた領域横断的な視点とアプローチをもって取り組む点において、学術的にも波及効果が大きい。応用的には、ヒトをはじめとする哺乳類の生殖制御・機能障害解決に向けて、有用な基礎的知見となることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hattori, T., Osakada, T., Masaoka, T., Oyama, R., Horio, N., Mogi, K., Nagasawa, M., Haga-Yamanaka, S., Touhara, K.* and Kikusui, T.* "Exocrine gland-secreting peptide 1 is a key chemosensory signal responsible for the Bruce effect in mice" *Current Biology* 27, 3197-3201 (2017)
- Ishii, K., Osakada, T., Mori, H., Miyasaka, N., Yoshihara, Y., Miyamichi, K.*, and Touhara, K.* "A Labeled-Line Neural Circuit for Pheromone-Mediated Sexual Behaviors in Mice" *Neuron* 95, 123-137 (2017)

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度 - 34 年度
147,600 千円

【ホームページ等】

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