

天敵の匂いを忌避する行動は先天的に決められていることを証明

小早川高・小早川令子

哺乳類が匂いを嗅いだときの反応は、これまで後天的に決められるものと考えられてきた。ところが、東京大学大学院の小早川高特任助教と科学技術振興機構さきがけの小早川令子研究員らのグループは、マウスが天敵や食物の腐敗臭を忌避する行動は先天的なものであることを明らかにした。この成果は *Nature* 2007年11月22号で発表された¹。小早川高・令子夫妻に研究の経緯や意義、将来の展望について聞いた。

天敵の匂いを怖がらないマウスが誕生

Nature Digest — マウスが天敵であるネコと向かい合っても逃げない写真には、驚かされます。なぜこのような状態が可能になったのか、実験を始めた経緯から教えてください。

小早川高 — 匂いは鼻腔の奥の嗅上皮にある嗅細胞^{*1}で感知されます。匂いの情報は電気信号となって嗅細胞の軸索を通じて脳の一部である嗅球の糸球構造に伝わり、その後、大脳の嗅皮質に届けられます。嗅上皮には大きく分けて嗅球の背側に情報を伝える背側ゾーンと嗅球の腹側に伝える腹側ゾーンがありますが、このマウスは背側ゾーンの嗅細胞を取り除いたものです（図1）。

もともと嗅上皮のゾーンの役割の違いを知りたいと遺伝子を調べていたのですが、ゾーンごとに多くの遺伝子発現の違いがあることがわかりました²。そうすると、1つの遺伝子を機能阻害するノックアウトマウスのような手法では解析できず、ゾーンごと働かなくさせたいと考えました。ただ、嗅細胞がある嗅上皮は複雑な形で、外科的に取り除くのはむずかしいため、特定のゾーンに存在する嗅細胞のみにジフテリア毒素が作り出され、破壊されるようにした遺伝子操作マウスを作りました。この遺伝子操作マウスでは約1000種類ある

嗅細胞のうち、背側のゾーンの約400種類の嗅細胞を取り除いています。

小早川令子 — 嗅上皮のゾーンは見た目には境界線があるわけではありませんし、大きな機能的な意味はない、神経回路を伸ばしていくときにゴチャゴチャにならないようにグループを作っているのだらうというような認識が長い間、主流でした。ただ、遺伝子を調べるとあるゾーンにしかないというような特異的な遺伝子が数多く見つかり、私たちはあえてゾーンごとに働きが違うのではないかと考えたのです。

ND — 嗅上皮の背側ゾーンを壊すと何が起こったのですか？

小早川高 — この遺伝子操作マウスでは、嗅球の背側が働かなくなっていました。脳は可塑的で、ある部位が損傷されると、ほかの部位が機能を補うことがよくありますが、嗅球では腹側が背側の働きをカバーすることはありませんでした。また、嗅細胞からの信号が入らないため、背側の嗅球では腹側と違って糸球構造が形成されませんでした。この結果から、脳にはカバーしてはいけない、あるいはしないほうが良い部位やその理由があるかもしれないと考えています。

この遺伝子操作マウスは、野生型マウスと異なり、天敵の匂いや食物の腐敗臭に対して忌避行動を取りません。匂いを

東京大学大学院 小早川高



図1 嗅上皮の背側ゾーンを除去した遺伝子操作マウスとネコ
嗅上皮の背側ゾーンを除去した遺伝子操作マウスはネコの匂いを嗅ぐことができるが、忌避行動を取らない。この遺伝子操作マウスは、小早川特任助教らが発見した嗅上皮の背側ゾーンに特異的な遺伝子 O-MACS が発現したときに、ジフテリア毒素が活性化し、嗅上皮の背側ゾーンを破壊するようにしてある。それによって嗅球の背側の領域も空き地になる。

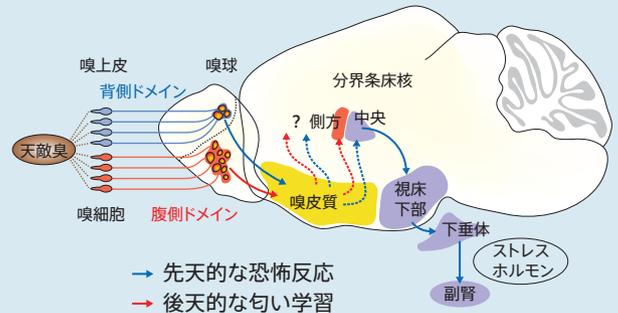


図2 天敵の匂いに対する忌避行動を起こす脳の神経回路モデル
マウスが天敵の匂いを嗅いだとき、感知した嗅細胞からの信号は、背側（青）と腹側（赤）から、嗅球の背側と腹側それぞれの糸球構造を活性化させる。背側からの信号は境界条床核の中央領域を活性化し、視床下部からの指令でストレスホルモン（副腎皮質刺激ホルモンなど）を分泌させ、恐怖の反応や忌避行動を起こさせる一方、腹側からの信号は匂いの学習などの別の反応を担うと考えられる。



小早川 高 (こばやかわ・こう)
 東京大学大学院理学系研究科特任助教。理学博士。
 1973年生まれ。1996年、東京大学理学部生物
 化学科卒業。2002年、東京大学大学院理学系研
 究科生物化学専攻博士課程修了。CREST 研究員
 を経て2007年より現職。専門は脳科学。現在
 は匂いの研究を通して、脳や心が動く原理を解明
 していくことを目標にしている。

小早川 令子 (こばやかわ・れいこ)
 科学技術振興機構さきがけ研究員。理学博士。
 1972年生まれ。1995年、東京大学工学部化学
 生命工学科卒業。2000年、東京大学大学院理
 学系研究科生物化学専攻博士課程修了。日本学
 術振興会特別研究員 (PD)、COE 研究員を経て
 2007年より現職。専門は脳科学。遺伝子操作で
 神経回路を人工的にデザインする方法を使って、
 哺乳類の脳が情動や行動を引き起こす原理を研究
 している。

嗅がせた後に痛みを与えて後天的に学習させると忌避行動を取れるため、匂いを嗅ぐことはできるのですが、初めて嗅いだ嫌な匂いを避けるという行動ができないのです。

例えば、ヒトでは食べ物の好き嫌いは個体差が大きく、納豆やブルーチーズのように発酵臭や腐敗臭があるものも好きな人と嫌いな人がいます。そのため、食べ物の腐敗臭を避けるのは後天的に決まる反応だと考えられてきました。ところが、マウスでは生命に関わる天敵の匂いや食物の腐敗臭を避ける行動は先天的に決められており、後天的に匂いのみを学習しても忌避行動には結びつかなかったのです。おそらく匂いによる行動は先天的に決められたものと後天的に決められるものがあり、生命の安全にかかわる行動は先天的にプログラミングされているということでしょう。また、1つの匂いは先天的な部分と後天的な部分の両方を活性化させると推測できます。

匂いの好き嫌いを調べる方法を開発

ND — 研究を進めるうえで苦労されたのはどんなところですか。

小早川高 — 匂いは動物の強い行動や情動を引き起こすことが知られていますが、例えば食べ物の腐敗臭、刺激臭、天敵の匂いからどのようなメカニズムで逃げるのかはわかっていませんでした。嗅細胞の嗅覚受容体による匂いの区別、匂いの神経回路の作られ方などに関する研究は進む一方で、匂いが行動に結びつく経路は解明されておらず、また、マウスの好きな匂いと嫌いな匂いを区別する方法もありませんでした。

私たちの研究では、まずマウスの匂いの好き嫌いを調べる方法を考えました。フィルター紙に酸やアルデヒド、ケトンといった刺激臭のある化学物質やキツネのような天敵の匂い、好んで食べるピーナツバターなどを染み込ませ、マウスが水の匂いを嗅ぐ4秒をコントロールとして、それぞれの匂いを嗅ぐ時間を調べて比較しました。その結果、遺伝子操作マウスは嫌いなはずの匂いも長く嗅ぐことがわかりました。多くの匂いに関して簡単に再現性のある実験を組み立てるのはむずかかったのですが、やってみるときれいな結果が出ました。

また、遺伝子操作マウスが嫌いな匂いをまったく嗅げなくなっているとしたら、忌避行動を取れないのは当然ですので、ほんとうに嗅げているのかも確かめる必要がありました。そこで、嫌いな匂いを嗅がせた後に痛みを与えて学習させる方法を思いつき、嫌な匂いを嗅ぐことができることも確認しました。さらに、恐怖を感じているかどうかは、ストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモンの分泌量で確かめました。野生

型マウスは天敵の匂いを嗅ぐとすくんでしまい、副腎皮質刺激ホルモンが出ているのですが、遺伝子操作マウスは天敵の匂いを避けないだけでなく、副腎皮質刺激ホルモンが分泌されません。

こうして解剖学的、生理学的、行動学的と3つの側面から遺伝子操作マウスを調べることになり、それぞれの結果から、遺伝子操作マウスは匂いを嗅げるにもかかわらず、恐怖を感じないため、忌避行動を取らないことが推測できたのです。

小早川令子 — 実験を進める途中で、強い酸で刺激臭が強いプロピオン酸のプールをマウスのケージに置いてみました。野生型マウスはプールに近づきませんでしたが、遺伝子操作マウスは刺激臭を嗅げるにもかかわらず、いつもの水が入っているプールと同じように酸のプールの中に入り続け、1時間くらいで皮膚がただれて死んでしまいました。死ぬほどの危険に近づき、逃げないという行動に驚かされましたね。

嗅覚や行動を調べる、脳研究の効果的な方法になる可能性が高い

ND — 今後、この研究をどのように展開される予定ですか。

小早川高 — 今、マウスが好きな匂いの信号が脳のどのような神経回路を経て伝わり、どのような行動に結びつくのかを研究していて、ここ1~2年で結果が出ると思います。もう1つ、今回の研究では、嗅覚を道しるべに脳でどのように恐怖を感じるのかを調べる手がかりを得たと考えています。私たちの研究方法が嗅覚や脳を調べる1つのスタンダードになるのではと期待しています。

小早川令子 — この研究から、忌避行動に関する嗅細胞は鼻腔から最も近い位置にあることがわかりました。生命の危険に関わる状況に遭遇したとき、すぐに逃げられるようにできているわけで、いわば、脳へすぐに情報を伝えるホットラインです。生命のすごさを感じますね。この嗅細胞が恐怖の最初の入り口になっているので、神経回路をたどっていけば、恐怖の感じ方を調べることができると推測しています。

ND — ありがとうございます。 ■

聞き手は小島あゆみ (サイエンスライター)。

*1 嗅細胞

嗅細胞は神経細胞で、細胞体に樹状突起と軸索がついている。嗅細胞の嗅覚受容体はマウスでは1000種類ほどあり、それぞれ1種類の匂いに対応している。そして、1つの嗅細胞には1つの嗅覚受容体があり、同じ種類の数万個の嗅細胞は嗅球で同じ糸球構造に入るようになっている。

1. Kobayakawa K., Kobayakawa R. et al. *Nature* **450**, 503–508 (2007)
2. Oka, Y. et al. *Eur. J. Biochem.* **270**, 1995–2004 (2003).