行動神経生物学

甘く危険な、人間の香り

The treacherous scent of a human

WALTER S. LEAL 2010年3月4日号 Vol. 464 (37-38)

蚊は匂い物質受容体により、人間を見つけて血を吸い、 結果的にマラリアの媒介に加担している。 こうした受容体と結合する匂い物質が発見されれば、 蚊に刺されにくくする方法が見つかるかもしれない。

ハマダラカ(Anopheles 属)は、マラリア媒介蚊として知られる。雌の蚊は、産卵に必要な栄養を得るため人間の血を吸うが、このとき汚れた注射針のような口器を介して、知らないうちにマラリア原虫が移送される。世界人口の半数の生命を脅かすマラリアは、毎年、全世界で、米国の人口を上回る感染者を出している。ことにアフリカ大陸サハラ以南の主要マラリア媒介蚊、ガンビエハマダラカAnopheles gambiae は、毎年100万人の命を奪っている」。

マラリア媒介蚊がどのようにして獲 物を見つけ出しているのかは明らかに なっていないが、人間が発する匂い物 質がカギを握っていることは知られて いる。例えば、マラリア患者の匂いは、 雌の蚊にとってとても魅力的なのだ²。 そのため、マラリア媒介蚊が匂い物質を 感知する仕組みを明らかにすることは、 嗅覚を利用して蚊を防除する方法の開 発や、蚊に刺される回数を減らすこと につながり、極めて重要である。この たび Carlson らが Nature 2010 年 3 月 4日号に、マラリア媒介蚊の嗅覚につい て重要な研究成果を発表した3。彼らは、 A. gambiae がもつ匂い物質受容体 (OR) のうち、人間の発する誘因物質の感知に 関与しているものを含む50種類のOR の機能を解析することにより、マラリ ア感染に使われている可能性があるも のを見つけ出した。

これまでの研究により、マラリア媒介 蚊のゲノム配列 4 が明らかにされ、OR と考えられるものが79種類発見されて いる5。研究チームは、ショウジョウバ エ (Drosophila melanogaster) を「試験 管」として、これらの OR 候補ひとつひ とつの機能を解析した。これは容易な作 業ではなかった。具体的には、内在性の OR を欠損している遺伝子組み換えショ ウジョウバエ 6 という「empty neuron」 系に、OR 候補の遺伝子 72 種類を 1 種 類ずつこつこつと組み込んだ(図1)。 この系では、匂い物質の検出に必要な生 化学システムは正常である。実験の結果、 50 種類について in vivo 機能が確認でき た。次に、これらの OR を発現させた組 み換えショウジョウバエ群を用いて、蚊 の誘因物質と思われるものを含め、110 種類の匂い物質に対して試験を行い、そ れぞれの OR の特徴を調べた。

今回の実験では、ハエの遺伝子組み換え宿主で蚊のORの機能を解析しており、多少の限界はあったっ。しかし、ハエも蚊も共に、「匂い物質結合タンパク質」という類似担体タンパク質をもっており8、組み換えショウジョウバエ3は、蚊のORにとってまさにうってつけの代理宿主だった。それどころか、私の研究室で双方を比較すると、組み換えショウジョウバエのempty neuron 系は、マラリア媒介蚊の触角にある本来の感知器を上回る感度をもっていた。

今回得られた結果³ は、A. gambiae が、 特定の物質に特化した OR と幅広い物質 に非特異的に反応する OR を併用して包 いの小分子を感知し、ある程度自分を取 り巻く世界をとらえていることを示唆し ている。また研究チームは、マラリア媒 介蚊の OR の中には、ガ⁹や西洋ミツバ チ¹⁰のフェロモン受容体ほど特異的で はないが、人間が発する物質を感じ取る ために適応した OR があることを発見し た。例えば、AgOR2は、インドール(人 間の汗の主成分) によって強く活性化さ れるが、フェノールや 2- メチルフェノー ル、ベンズアルデヒドなど、ほかの一部 の芳香族 (ベンゼン環をもつ) 化合物に も弱く反応する。

これに対して、AgOR10は、インドール、フェノール、メチルフェノール、そしてそれ以外の芳香族化合物にほぼ同程度に反応することがわかった³。この中には、別種の蚊の雌に産卵を促す 3-メチルインドールという物質も含まれている¹¹。こうした幅広い匂い感知の特徴は、複合的な嗅覚シグナルを処理するために受容体が進化したことを示唆している。マラリア媒介蚊の OR の中に、ディートなどの虫除け剤によって活性化されるものがあるかどうかを調べることは、今後、興味深い研究領域になるだろう。

さらに研究チームは、ある種の匂い物質が、一部の受容体を活性化させる一方で、ほかの受容体を抑制することも発見

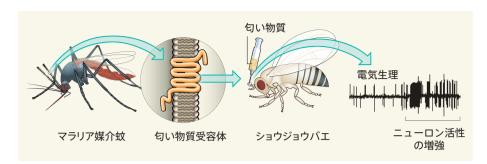


図 1. あれは何の匂いだ? マラリア媒介蚊(Anopheles gambiae)の触角にある匂い物質受 容体 (OR) は、人間が発する匂い物質を感知する。この昆虫のゲノムからは、OR をコード すると考えられる遺伝子が発見されている⁴。Carlsonらは、ショウジョウバエ(Drosophila melanogaster) の empty neuron 系に、そうした遺伝子 72 個をひとつひとつ発現させた 3。 作製された組み換えショウジョウバエの体内では、組み込まれた OR 候補のうち、50 種類が機 能していた。研究チームは、そのハエを 110 種類の匂い物質にさらし、OR をもつニューロン の電気活性を測定した。匂い物質が結合して OR が活性化すると、ニューロンの電気活性のスパ イク数が増加する。こうして研究チームは、どの匂い物質がどの OR を刺激(場合によっては抑制) するのかを明らかにした。

した。例えば、ウシが産生する天然の 防ハエ剤 6- メチル -5- ヘプテン -2- オン (MHO) 12 は、AgOR21 を活性化する 一方で AgOR1 を抑制することを明らか にしている³。まとめると、こうした結 果は、匂い物質シグナルへの反応が触角 のレベルで調節されていることを示唆し ており、蚊除け剤の有力な新標的への道 が開かれると考えられる。

この研究には、マラリア媒介蚊の嗅 覚をショウジョウバエと比較できるよう になったという、別の興味深い側面もあ る³。Carlson らは、これまで、ショウ

ジョウバエについて詳細な研究を行って きた。そして今回、マラリア媒介蚊には、 人間が発するシグナルを伝える芳香族化 合物を感知する受容体が多いことを発見 した。対照的に、ショウジョウバエの受 容体は、主にエステルを感知することも わかった。エステルは、腐敗の進んだ果 物が発する分子シグナルだ。この結果は、 マラリア媒介蚊とショウジョウバエでは、 それぞれの必要に応じ、進化によって嗅 覚が最適化されたことを示している。

効果的なマラリア防除法の開発には、 マラリア発生国の社会基盤、予防接種プ ログラム、媒介するハマダラカの管理の 改善を含め、多角的な取り組みが必要だ ろう。蚊が獲物を見つけるのに使う OR の発見は、マラリア防除の万能薬ではな いが、こうした昆虫の嗅覚を理解するの に重要な突破口となる。今回研究チーム により特徴が同定された OR は³、さら に別の発現系でも検証されており¹³、試 験物質と嗅覚タンパク質との結合能力に 基づいて誘因物質や忌避物質を開発する 「逆化学生態学」の標的分子として14、 まもなく利用されるようになるかもしれ ない。これは、知らず知らずのうちに世 界で最も繁殖力の強い殺し屋の共犯者に なっている昆虫に対する、新しい防除法 となるだろう。

(翻訳:小林盛方)

Walter S. Leal、カリフォルニア大学デービス校 昆虫学科(米国)。

- 1. www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html
- 2. Lacroix, R., Mukabana, W. R., Gouagna, L. C. & Koella, J. C. PLoS Biol. 3, e298 (2005).
- Carey, A. F., Wang, G., Su, C.-Y., Zwiebel, L. J. & Carlson, J. R. Nature **464**, 66-71 (2010).
- Holt, R. A. et al. Science 298, 129-149 (2002).
 Hill, C. A. et al. Science 298, 176-178 (2002).
- 6. Dobritsa, A. A., van der Goes van Naters, W., Warr, C. G., Steinbrecht, R. A. & Carlson, J. R. *Neuron* **37**, 827–841 (2003). Syed, Z., Ishida, Y., Taylor, K., Kimbrell, D. A. & Leal, W. S. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 16538–16543 (2006).
- Pelletier, J. & Leal, W. S. PLoS ONE 4, e6237 (2009).
- Nakagawa, T., Sakurai, T., Nishioka, T. & Touhara, K. Science **307**, 1638–1642 (2005).
- 10. Wanner, K. W. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 104, 14383-14388 (2007).
- 11. Mordue, A. J., Blackwell, A., Hansson, B. S., Wadhams, L. J. & Pickett, J. A. Experientia 48, 1109-1111 (1992)
- 12. Birkett, M. A. et al. Med. Vet. Entomol. 18, 313-322 (2004).
- 13. Wang, G., Carey, A. F., Carlson, J. R. & Zwiebel, L. *J. Proc.* Natl Acad. Sci. USA doi:10.1073/pnas.0913392107 (2010).
- 14. Leal, W. S. Top. Curr. Chem. 240, 1-36 (2005).

