

## [トピックス-1]

## 嗅覚・免疫・生き残り

堀田康雄

発情期の雄と雌が引き合うのは体の特定部分から分泌されるフェロモンのためだとされ、昆虫ではその存在が証明されているが、哺乳類での存在は議論の対象であった。最近その存在が確証され、フェロモンは臓器移植などにも関係がある組織適合性遺伝子、その遺伝子の産物が主なものである事が示されてきた。組織適合性はヒトの場合はHLA (Human Leucocyte Antigen)、マウスではMHC (Mouse Histo-Compatibility) と呼ばれる一連の遺伝子で決められている。HLA遺伝子(座)は多数あるが、主なものは6個で、総て6番染色体上にあつてお互いに近くに位置している。従つて、遺伝子組換えによつてHLAやMHC遺伝子の配列や遺伝子自体に変化が起こることは少ない。配列は、セントロメアからHLA-DP, HLA-DQ, HLA-Dr, HLA-B, HLA-C, HLA-Aの順で、-B, -C, -A, の作る蛋白質は類似性が高く、膜貫通型であり、クラスI蛋白質と呼ばれ、-DP, -DQ, -DRは膜貫通型で、クラスII蛋白質と呼ばれる、ハプロタイプの蛋白質である。

ヒト全体を見ると、夫々に数種から数十種のアリル(対立遺伝子)があるので、各種の組み合わせを考えるとゆうに数万種を越えるパターンの種類があり得て、ヒト一人一人を同定できそうである。好きな匂いとHLAの型を対比させると、女性はHLA型の異なる男性を好きになる(男性は匂いに鈍感なのか、女性ならどんな匂いでもいいと思うのか、深く知り合うまでデータが取れない)。更に、外界からの移入が少な

いフッテリット集団を対称とした解析でも、HLAハプロタイプに拘らず婚姻が行われた場合の予想より、はるかに多くの夫婦が異なるハプロタイプ間で成立していた(Ober, C. (1997) Ann. I. Human Genet. 61: 497-504)。更に、類似のHLAタイプ間の結婚を見ると娘は母親由来のHLA型と一致するHLAを持つ男性を避け、父親由来のものと同じHLAを持つ男性には好感を抱いた。結果は父親が持つ2セットHLAのうち、父親由来のセットを娘が持つと、それと類似のセットを持つ男性を好きになるが、母親由来のセットを持つ男性に惹かれる事は少ない。娘が父親に似た男を好きになる理由はHLAであり、子供の時から父親の匂いを学習して好きになるわけではない。

HLAが非常に似ているものと全く異なるものの二者択一では型の違ったものを好み、一部共通の場合は女性が父親のアリルを受け継いでいる場合に限り相手の男性が自分と共通のアリルを持っていても相手を好きになる。これは違った相手を選ぶ事で、新しい耐性を獲得し悪環境にも生存するために役に立っている。

体外胚移植の場合もHLA型の一致度が少ないほうが成功率が高い。一致度が多いほど流産し易いという。然し、その確率はHLAの種類を考えれば実際には問題にはならない。更に妊娠後期の自然流産でも一致度の高いほうが多いとされている。マウスでは違う系統のコンジェニックマウス(近交系マウスの間で一つ又は特定の遺伝

堀田康雄 新潟医療福祉大学 健康栄養学科

[連絡先] 〒950-3198 新潟市島見町1398番地  
TEL: 025-257-4423  
E-mail: hotta@nuhw.ac.jp

子だけが異なるもの)の間で、巣造り頻度＝妊娠の成功が高い。MHC(ヒトのHLAに当たる)は臓器移植の際に体内で自己と非自己を区別する物質として発見されたが、体外では個体間識別に使われている。ヒトではHLAの違いが体臭の違いとなるが、マウスでも同様である。山崎博士らはY字型迷路を用いて嗅覚テストを行った。Y時の下端に喉の渴いたマウスをおき、Y上部のどちらかに水をおき両端から空気を送り込むと、マウスは水の匂いを嗅ぎ分けて、常に水のあるほうに走る。次に、同系統と違った系統のマウスの匂いを区別できるように訓練する。最後にMHCの異なるコンジェニックマウスの匂いを嗅がせると、その匂いを識別する事が示された。例えばヒトのHLA-DRに相当するMHC-2K遺伝子に変異を持つマウスの匂いを他の系統から識別した。この変異はH-2K蛋白質のアミノ酸が3個違うだけである。又遺伝子操作でMHCの遺伝子2個を破壊した、ノックアウトマウスと野生型マウスの匂いを区別できる事が証明されている。ヒトでもHLAの小さな違いを認識して好き嫌いを感じる分ける事は可能であり、その匂いは汗・尿などの外分泌で表現されている。

これらの結果を見ると、両親から違ったHLAを受けた子供は異物を認識する力が強いであろう。異物には多様なものがあるので少しでも多く異物に対するHLA蛋白質を持っているほうが得である。母子関係はHLAの似たもの間で強い相互関係を持ち、複数の子供のうちMHCの同じ子供を優先し、子供も親のMHC型を認識しているという。これは、自分と同じMHC型母子が暮らしていた敷き藁とMHCが異なるコンジェニックマウスの敷き藁を子ネズミに選ばせると、同じ型の母子が暮らしていた敷き藁を好む。一方、MHC型の異なるメスに里子に出された子は、産みの親の

MHC型よりも、育ての親のMHC/匂いを好む様になる。学習によって好みは変化しうる。遺伝的つながりと環境による変化を示す例である。

交尾や生殖に関するMHCの作用も重要である。

ブルース効果：交尾後24時間以内に交尾相手でないオスの匂い又はその尿の匂いを嗅がせると、メスの妊娠が妨げられる現象である(Dr. Hilda Bruce)。本来なら受精後6日までに胚の着床が起こるはずであるが、この場合のメスは7日目に発情が起きた。第1オスと第2オスのMHC型が同じであると、第2オスによる妊娠阻止効果は弱い。MHC型が違っていると阻止効果は非常に強い。MHCの型の差は匂いの差となり、メスはこれを認識する。妊娠成立のためには第1オスが6時間以上メスと一緒にいるか、その匂いを嗅ぎ続けるか、第2オスが現れない事が必要である。

胚が着床するためには黄体からプロゲステロンが分泌されていなければならない。この分泌は脳下垂体前葉から出るホルモン・プロラクチンに依存する。メスの脳からのホルモン分泌が悪ければ着床は起きない。ブルース効果は脳の働きで制御されている。オスの匂いはメスの鋤鼻器の感覚細胞でキャッチされ、刺激は視床下部に行く。情報はドーパミン合成神経を通して脳の正中隆起に達し、ドーパミン合成神経細胞から出たドーパミンは血中に入る。ドーパミンは妊娠個体に作用してプロラクチンの分泌を抑制し、プロゲステロンを抑制する。MHCの型が同じもの同志ではこの効果が弱く異なるものでは強く出る。交尾が第1オスとだけの場合は、MHCの型に依らずに妊娠が成功するのは、交尾の刺激が同時に働くために、拒否反応がすくないと考えられる。

尿に出る匂いの源は、MHCから来ると

すると、MHCは免疫に関係する分子なので、当然血液中にも存在するはずであると考え、MHCの増減に反応して増減する物質の探索がなされた。その結果MHC蛋白質に結合する物質は揮発性カルボン酸類（例えば、フェニル酢酸）であることが判明した。MHCにいろいろなカルボン酸が結合しているが、結合がはずれて遊離して、汗・尿としての匂いを作る。他の可能性もあるが、現在は多種多様のカルボン酸が混在して個別的な匂いを造っているらしい。

最近MHCの嗅ぎ分けは通常の匂いの嗅ぎ分けと異なることが示された(Drs. Cathrine Dula and P. Monbates)。クラスII MHC蛋白質は免疫系抗原提示細胞にしかないが、クラスIの蛋白質は殆んど総ての細胞に存在し、鋤鼻器の基底部に多く存在する。しかもその細胞で遺伝子の発現がある。その近くにはフェロモン受容体があり、嗅覚と関係のあることが示唆された。例えば、MHC1b蛋白質はフェロモン受容体V2Rと鋤鼻器の感覚細胞内に共存している。におい物質が来るとMHC-Mが反応して自己と非自己を確認したり、学習・経験から好ましいものや不快なものを感じると、活動電位や遺伝子発現の差が起き、脳の一連の調節機構を働かせる。MHCクラス1の蛋白質がフェロモンのように働く可能性もあり、これらが神経刺激の発生源となり得る。

嗅覚から来る好みは免疫増強に結びつき、そのために適切な配偶者を選び、適切でない場合は、その子孫が産まれないようにする分子機構の存在が明らかとなってきた。これが生物進化の一理由となっている事が容易に想像できる。