Fifty years of pheromones

フェロモン発見から50年

Nature Vol. 457(262-263)/15 January 2009

ガ、ゾウ、魚類では強力な化学シグナルが同定されている。しかし、一般向けの書物の記述とは裏腹に、人間のにおいとらえる競争の決着はまだついていない。フェロモンの歴史を Tristram D. Wyatt が紹介する。

今から50年前の1月、Peter Karlson と Martin Lüscher が、同種の生物個体間のコミュニケーションに利用される物質を「フェロモン」とよぶことを提唱した¹。それ以来、フェロモンは動物界のあちこちで見ついている。ロブスターが求愛するときにも、アブラムシが外敵を警戒するときにも、子ウサギが乳を飲むときにも、シロアリが塚を築くときにも、アリが行列を作るときにも、フェロモンがメッセージを伝えていることが明らかになった。フェロモンは、藻類や酵母、絨毛虫、細菌にも利用されている。

この新語は、差し迫った必要を満たすことができた。Karlson はその少し前に、こうした特徴をもつ物質について同僚の Adolf Butenandt と議論していた。Butenandt は当時、カイコガ (*Bombyx mori*) の性フェロモン「ボンピコール」を化学物質として初めて同定し、論文を発表しようとしていたのだ。フェロモンに関する Butenandt の論文は、因果関係を実証するための Koch (コッホ) の条件 (単離、同定、合成、生物学的検定による活性の確認) を満たしていた²。こうして、動物間で作用する化学シグナルが存在しており、それを同定できることを実証した Butenandt の研究は、現在のフェロモン研究の先駆けとなったのである。同時に、専門家以外の人々がヒトのフェロモンについてあれこれ推測するようになり、その傾向は今なお続いている。

化学物質によるコミュニケーションと

いう概念は、1959年に初めて芽生えたものではない。古代ギリシャ人は、発情中の雌犬の分泌物が雄犬を引き寄せることを知っていた。Charles Butler は、1609年の著書『女王の国』の中で、ミツバチに刺されたら「その一刺しが放つ毒の悪臭を嗅いだほかのハチが、雨あられのように集まってくる」と警告している。Charles Darwin (ダーウィン) は、1871年の著書『人類の起源と性選択』の中で化学シグナルを視覚シグナルや聴覚シグナルと同じく性選択の結果であるとし、交尾をする雄のワニ、アヒル、ヤギ、ゾウについて、においの最も強烈な個体が多くの子孫を残すと記している。同じく1870年代の Jean-Henri Fabre (ファールブル) は、雄のヤママユガが、細目金網の中に入れられて外からは見えない雌には群がるのに、透明なガラス容器に入れられた雌のことは気にもとめないことを記している。間違いなく、雌のにおいが雄を引きつけていたのだ。

1932年には、生理学者 Albrecht Bethe が、各種の化学的相互作用 (動物間のコミュニケーションや、食物のにおいによる動物の誘引なども含む) を広くカバーする「エクトホルモン」という用語を提唱していた。けれども Karlson と Lüscher が求めていたのは、より狭い範囲のコミュニケーション (同種個体間のみ) を対象とする、より広い範囲の化学物質 (定義上、ホルモンが内分泌腺に由来する物質に限られていたのとは対照的に、

さまざまな器官に由来する物質) を表す用語であった。ギリシャ語の *pherein* (移動) と *hormōn* (興奮) をもとにした新しい用語は、すぐに「エクトホルモン」に取って代わった。「フェロモン」は言葉の響きがよいうえ、「ホルモン」に似ていることから、その作用の違いだけでなく類似性 (ホルモンのように特異的で、ごく微量で活性を示すこと) も自然に推測されるからである。Karlson と Lüscher は、フェロモンを「ある個体が体外に分泌し、同種の別の個体に受容される物質であり、特定の行動や発生プロセスのような特異的な反応を引き起こすもの」と定義した。この新しい用語と定義はしっかりと定着した。

多彩なフェロモン

Karlson と Lüscher はすばらしい洞察力をもっていた。彼らは、陸上の哺乳類や昆虫のほかに、魚類や甲殻類を含むさまざまな動物がフェロモンを利用している可能性を指摘した。また、ほとんどのフェロモンは嗅覚や味覚などの通常の感覚を介して作用するが、なかには口から摂取されて脳などの器官に直接作用するものもあるだろうと予言した。実際、シロアリの塚作りに影響を及ぼすフェロモンは、口移しでコロニー中に伝えられる。

Karlson と Lüscher の予想はことごとく裏づけられたが、1959年以降にフェロモンとして同定された分子の多様性には、彼らも目を丸くしたかもしれない。フェロモン分子は、低分子のギ酸からポリペプチ

ドまで多岐にわたっている。現在では、ほとんどのガの性フェロモンを含め、多くのフェロモンが単一の化合物ではなく、複数の分子が正確な比率で種特異的に組み合わせられたものであることがわかっている。

フェロモンの普遍性と多様性は、自然選択によって説明することができる。例えば、魚の性フェロモンの進化は、産卵間近の雌から漏れ出た性ホルモンを雄が感知したことから始まった可能性がある。おそらく、最初に雌のもとに駆けつけられたのは、最も敏感な雄であっただろう。世代を重ねるなかで、シグナルの受け手は感度の高いものが、シグナルの送り手は産生量の多いものが選択されていったと考えられる。

ある生物種の化学シグナルを、ほかの種が利用することもある。例えば、一部のランは、雌のハチのフェロモンを模した物質の混合物を産生することで、花粉を媒介する動物を誘引する。この模倣は極めて精巧で、騙された雄は花に向かって射精するほどである。

Karlson は、生物学にまったく新しい研究分野を誕生させるきっかけもつくれた。彼は、親交のあった若き生物学者 Dietrich Schneider に依頼して、Butenandt がカイコガから抽出した物質の活性を電気生理学的に測定する方法を開発してもらったのだ。このとき Schneider が考案したのが、今なお利用されている触角電図である。これは、ガの両方の触角の先端に電線を挿入し、さまざまな抽出物を提示したときの電気シグナルを測定する装置である。後年、ガとそのフェロモンは神経生物学の重要なモデル系となり、単一の触角感覚細胞の活性が記録されるようになった。

フェロモン研究は、常に順風満帆であるわけではない。フェロモンの概念は、哺乳類のフェロモンをめぐる論争という重大な局面を迎えた。研究者たちは、フェロモンをまとった尾を振り回して自分の優位を主張するワオキツネザルの群れどうし

の「におい合戦」のように、この論戦に熱中した。

発端は、1970 年代に哺乳類の研究者たちが、哺乳類の化学シグナルに「フェロモン」という用語を当てるべきではないと主張したことだった。彼らの主張の根拠となったのは、哺乳類の利他行動や配偶者選択に関して身内と他者の区別利用されているにおいが、複雑で個体差に富んでいるという事実であった。こうした個体ごとのにおいには免疫系と関係するものもあり、その認識には学習が必要であることから、Karlson と Lüscher の定義には当てはまらないように思われたのである。一部の研究者は、ヒトをはじめとする複雑な哺乳類が、においに対する本能的な反応などといった単純なものによって行動を変えることがあるという前提からして疑っていた。

専門家の間の議論はまだ続いている。筆者は、こうした多様なにおいはフェロモ

ンではなく、「特徴的なにおい (signature odour)」とよぶ方が適切であると考えている (哺乳類のほかに、アリやハチなどの社会性昆虫も複雑で多様なにおいを利用している。これらのにおいはコロニー認識に利用されており、その認識には学習が必要である)。なお、フェロモンの標準的な定義にぴったり合う種特異的な低分子は、哺乳類でも同定されている。なかでも印象的なのは、雌のアジアゾウの性フェロモンが「酢酸 (Z)-7-ドデセン-1-イル」という低分子であったという 1996 年の発見である。この物質は、雌のガの性フェロモンの 1 成分として約 140 種ものガで同定されたものと同じであった。「特徴的なにおい」とフェロモンは、組み合わせることもできる。ゾウやマウスなど一部の哺乳類は、多様性に富む尿中タンパク質 (または、それ以外のリポカリン) の溝に低分子のフェロモンを差し込んで提示している。こうすることで、一般

的なフェロモンシグナルに個体の「特徴的なにおい」を重ねると同時に、タンパク質から低分子を徐々に放出することにより、その作用を長時間持続させることが可能になる。

ヒトフェロモン

一部の研究者（主として分子生物学者）は、哺乳類にフェロモンがあることを認める一方で、フェロモンを感知するのは鼻にある主要な嗅上皮ではなく「鋤鼻器官」という特殊な感覚系であると主張している。このような考え方は、一般的なモデル生物であるマウスのフェロモンの一部が鋤鼻器官を介して作用しているという知見から出てきたのだろう。ヒトには鋤鼻器官がないため、この理論では、ヒトはフェロモンシグナルを感知することができず、したがって応答もしないことになる。

行動研究および神経生物学研究からは、齧歯類の脳では鋤鼻器官からの情報と主

要な嗅覚系からの情報が統合されていることや、一部の哺乳類フェロモン（ウサギの乳フェロモンなど）が鼻を介して作用していることもわかってきた。それにもかかわらず、この議論は長く続き、2005 年になってようやく終結した。遺伝子マーカーとノックアウトを併用した分子レベルのマウス研究により、フェロモンが双方の系を刺激し、それが脳内で統合されていることが確かめられたのである。だとすると、ヒトは鋤鼻器官がなくてもフェロモンシグナルを受け取ることができるはずだ。

フェロモンの同定と合成は有効に利用され、綿花畑のガから北米五大湖のヤツメウナギまで、さまざまな有害生物を駆除するための最も環境にやさしい手段となった。フェロモンは、有害生物を引き寄せ捕獲したり、雄を幻惑して雌との出会いを阻止したりするのに利用されているが、フェロモンの高い特異性と低い毒性のおかげで生態系は破壊を免れている。

分析技術の発達は進歩を可能にする。最初にフェロモンを同定した Butenandt らは、12 ミリグラムの材料を調製するのに 50 万匹の雌のカイコガを必要とした。今日なら、ガは 1 匹ですむだろう。新しいツールは新しい発見をもたらす。今日では、闘うスズメバチが発する化学シグナルをリアルタイムで追跡することができる。また、マイクロアレイゲノミクスは、フェロモンに応答するミツバチの脳内における遺伝子のオン・オフの切り替えを可視化することを可能にした。しかし、すべての問題が解決されたわけではない。フェロモン分子を正確に合成するのは、同定することほど容易ではない。また、動物の鳴き声はビデオや MP3 を使って簡単に記録・再生することができるが、化学シグナルを再生するための装置はない。

ヒトについてはどうだろう？ ヒトは哺乳類だから、フェロモンを利用していると考えられる。第二次性徴の出現とともに脇の下からにおいが出るようになることから、脇の下はフェロモンの発生源の第一候補となっている。しかし、ヒトの行動もヒトが放出する物質も極めて複雑であり、その研究は容易ではない。一般向けの書物にはいろいろと書かれているものの、今のところ完全に同定されたヒトフェロモンは存在しない。第一号のヒトフェロモンとなる可能性が高いのは、女性の脇の下から採取された物質であり、ルームメイトの女性どうしの月経周期を同期させている可能性がある。この物質は経鼻避妊薬の開発につながる可能性があるため、その同定は強く待ち望まれている。惚れ薬は存在しないかもしれないが、ヒトフェロモンが世間をあっといわせる日が来るのは確実だろう。

Tristram D. Wyatt は、英国オックスフォード大学動物学科に所属。著書に『Pheromones and Animal Behaviour』がある。

1. Karlson, P. & Lüscher, M. *Nature* **183**, 55–56 (1959).
2. Butenandt, A., Beckmann, R., Stamm, D. & Hecker, E. Z. *Naturforsch.* **B14**, 283–284 (1959).