嗅覚系におけるCO₂センシングの分子機構 CO₂センシング

嗅覚系の研究は、1991年にLinda BuckとRichard Axelが匂いのセンサーである嗅覚受容体ファミリーを発見したことを端緒に⁽¹⁾、ここ20年間で急速な進展を遂げた。近年、マウス・線虫・ショウジョウバエなどの複数のモデル生物を用いた嗅覚研究が進むにつれて、ヒトでは匂いとして感じるができないCO₂が、これらの生物では重要な匂い分子として働くことが明らかにされてきた。地球の大気には、現在約0.04%のCO₂が含まれているが、上記の生物は嗅覚を用いてCO₂濃度の微妙な変化を感知し、誘引や忌避などの行動を示す。嗅覚によるCO₂センシングに関する研究は、「生物が外界の環境をいかに感知し、それに応じた行動を示すのか？」という脳の情報処理機構を知るうえで、極めて重要である。また最近、筆者らはマウスの嗅覚系において、既知のCO₂センサー細胞以外に、複数種類の新規のCO₂センサー細胞が存在することを見いだしており（未発表データ）、嗅覚には多様なCO₂の感知システムが存在することがわかってきた。そこで本稿では、嗅覚を用いたCO₂センシングに関して最新の知見を紹介する。

昆虫におけるCO₂センシング 多くの昆虫はCO₂濃度の微妙な変化を感知することが知られている。ミツバチは、巣の中のCO₂濃度が高くなると羽を震わせて外気を送り込み、CO₂濃度を一定に保つと考えられている。ショウジョウバエは、ストレスを受けるとCO₂などの匂い分子を放出し、それらの匂いに対して周囲のハエは強い忌避反応を示すが、とりわけCO₂に対する忌避行動はわずか0.1%という低濃度で生じる。一方、マラリアを媒介する蚊は、宿主の呼気に含まれる高いCO₂濃度を目印の一つとして、宿主の位置を特定し、誘引される。

昆虫が嗅覚によりCO₂を識別するメカニズムに関しては、ショウジョウバエの嗅覚器の一つである触角（antenna）において、味覚受容体（gustatory receptor; Gr）に属する*Gr21a*, *Gr63a*遺伝子が同定されている⁽²⁾。これら2つの遺伝子は、同じニューロンで特異的に発現し、協調的にCO₂センサーとして機能して、忌避行動を惹起すると考えられている。興味深いことに、マラリア媒介蚊では、*Gr21a*, *Gr63a*のホモログである

GPRGR22, *GPRGR24*が、もう一つの嗅覚器である小顎鬚（maxillary palp）において同じニューロンで特異的に発現し、協調的にCO₂センサーとして機能して、誘引行動を惹起すると考えられている。このように、2種類の味覚受容体のホモログが、種によって異なる嗅覚器でそれぞれ発現し、忌避と誘引という正反対の行動を制御している点は極めて興味深い（図1A）。

以上のように昆虫がCO₂を感じるメカニズムの解明は、昆虫の行動を制御する薬剤の開発につながるのみならず、効果的な虫除け剤などへの応用も想定され、社会的なニーズも大きい。マラリア、デング熱、ウエストナイル熱などの恐ろしい伝染病は、媒介蚊がヒトを吸血することで感染する。たとえば、マラリアは世界中で年間2億人以上の患者がおり、アフリカの幼児を中心に多くの死亡者を出している。現在、多くの虫除け剤に使用されている化学物質であるDEET（*N,N*-diethyl-meta-toluamide）は、昆虫の嗅覚受容体に作用することにより、忌避効果を発揮する⁽³⁾。また、蚊のCO₂センサーの働きを阻害する物質も報告されており⁽⁴⁾、CO₂センサーの動作機構を応用することにより、昆虫が媒介する感染症を未然に防ぐ、強力な虫除け剤の開発が期待される。

脊椎動物におけるCO₂センシング 爬虫類や両生類も、嗅覚によりCO₂をセンシングすることが報告されている。ウシガエルやガーターヘビは、嗅覚でCO₂を感じると呼吸頻度が顕著に低下するが、そのメカニズムや生理的な意義は明らかにされていない⁽⁵⁾。また近年、マウス、モルモット、ウサギなどの哺乳類も、嗅覚にCO₂センサーをもつことが明らかにされている⁽⁵⁾。Min-min Luoのグループは、マウスが大気中のCO₂濃度（0.040%）をわずかに上回る0.066%以上のCO₂濃度を識別できることや、0.2%以上のCO₂濃度に対して忌避反応を示すことを報告した⁽⁶⁾。彼らによると、匂いを受容する嗅上皮には、通常の嗅細胞のみならず、それとは異なる固有のシステムをもつ嗅細胞が存在し、CO₂センサーとして働いている。CO₂センサー嗅細胞は嗅覚受容体をもたず、細胞質に存在する炭酸脱水酵素 carbonic anhydrase2（Car2）がCO₂センサーとして働く（図1B）。Car2は、 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ という化学

図1 ■ 嗅覚系におけるCO₂センサー
(A) ショウジョウバエの触覚では *Gr21a* と *Gr63a* が発現し、CO₂センサーとして働いて忌避行動を引き起こす。一方、蚊の小顎鬚ではこれらのホモログである *GPRGR22* と *GPRGR24* が発現し、CO₂センサーとして働いて誘引行動を惹起する。
(B) マウスの嗅上皮には、通常の嗅細胞とは異なるCO₂センサー嗅細胞が存在する。この嗅細胞は嗅覚受容体を発現せず、細胞質に存在する炭酸脱水酵素Car2をセンサーとする特有なシグナル経路により、CO₂に应答すると考えられている。GC-Dは guanylate cyclase-D、CNGチャネルは cyclic nucleotide-gated channel の略称である。

反応を触媒して、重炭酸イオン (HCO₃⁻) を産生する。重炭酸イオンはグアニル酸シクラーゼ guanylate cyclase-D (GC-D) を活性化して、cGMPが産生され、そのシグナルが脳に伝えられる。このGC-D遺伝子はサルの進化の過程で偽遺伝子となっており、ヒトでもその機能を欠損している。このことは、ヒトがCO₂を匂いとして感じるができない理由の一つであると推測される。しかしながら最近、Steve Mungerのグループは、Car2を発現するCO₂センサー嗅細胞が、尿に含まれる urinary peptideや呼気に含まれる二硫化炭素CS₂といった、仲間のマウスに由来する匂い分子に強く反応し、忌避行動というよりはむしろ誘引性の社会行動に関与していることを報告した⁽⁷⁾。

そこで筆者らは、「マウスの嗅覚系において、CO₂に対する忌避行動には、未知のCO₂センサー嗅細胞が関与しているのではないか?」と考え、その探索を行った。筆者らはこれまでに、マウスの嗅覚系には複数種類の新規のCO₂センサー嗅細胞が存在することを見だしている (未発表データ)。新規のCO₂センサー嗅細胞はCar2を発現しておらず、CO₂自身に应答する細胞と、CO₂に伴う酸性pHに应答する細胞の2つのタイプに大

別される。筆者らの知見から、マウスにおいては複数種類のCO₂センサー嗅細胞の組み合わせにより、CO₂が感知されていると考えられる。自然界にはさまざまなCO₂の発生源が存在しているので、マウスは異なる反応性をもつ複数のCO₂センサー嗅細胞を組み合わせることにより、周囲のCO₂濃度の変化を検出して、忌避や誘引などの行動を選択していると推測される。昆虫の場合と比較して、脊椎動物が嗅覚によりCO₂を感知する生理的な意義は、それに対する忌避反応⁽⁶⁾以外あまり知られていない。今後、新規のCO₂センサー嗅細胞におけるセンサーの実体を解明することにより、その意義や情報処理のメカニズムも明らかになると考えている。

以上のように、複数のモデル生物の嗅覚においてCO₂センサーの実体が明らかにされている。これらの研究成果は、虫除け剤、小動物に対する忌避剤、CO₂センサーの動作機構を利用したバイオセンサー開発などへの応用が期待される。また、嗅覚のCO₂センサーに関する研究は、環境問題の側面からも極めて重要な意味をもつ。人間の社会活動に伴う化石燃料の消費や、森林破壊などにより、現在の大気中のCO₂濃度は産業革命以前の平均的な値と比べて40%も増加しており、その増加は現

在も続いている。今後も大気中のCO₂濃度が上昇し続けると、魚の嗅覚や中枢神経系に影響が生じることが報告されている⁽⁸⁾。陸生生物に関しても、大気中のCO₂濃度の上昇で、鋭敏なCO₂センサーの機能が攪乱されるなどの生態系に及ぼす影響も懸念されている。今後、大気中のCO₂濃度上昇と生態系への影響を注意深く監視していく必要があり、複数のモデル生物におけるCO₂センサーに関して、多角的かつよりいっそうの研究の進展が求められている。

- 1) L. Buck & R. Axel: *Cell*, **65**, 175 (1991).
- 2) W. D. Jones, P. Cayirlioglu, I. G. Kadow & L. B. Vosshall: *Nature*, **445**, 86 (2007).
- 3) M. Pellegrino, N. Steinbach, M. C. Stensmyr, B. S. Hansson & L. B. Vosshall: *Nature*, **478**, 511 (2011).
- 4) S. L. Turner & A. J. Ray: *Nature*, **461**, 277 (2009).
- 5) E. L. Coates: *Respir. Physiol.*, **129**, 219 (2001).
- 6) J. Hu, C. Zhong, C. Ding, Q. Chi, A. Walz, P. Mombaerts, H. Matsunami & M. Luo: *Science*, **317**, 953 (2007).
- 7) S. D. Munger, T. Leinders-Zufall, L. M. McDougall, R. E. Cockerham, A. Schmid, P. Wandernoth, G. Wennemuth, M. Biel, F. Zufall & K. R. Kelliher: *Curr. Biol.*, **20**, 1438 (2010).
- 8) G. E. Nilsson, D. L. Dixon, P. Domenici, M. I. McCormick, C. Sørensen, S. A. Watson & P. L. Munday: *Nature Climate Change*, **2**, 201 (2012).

(高橋弘雄, 坪井昭夫, 奈良県立医科大学脳神経システム医科学)

プロフィール

高橋 弘雄 (Hiroo TAKAHASHI)

＜略歴＞1998年東京工業大学生命理工学部生体機構学科卒業／2000年同大学大学院生命理工学研究科バイオサイエンス専攻修士課程修了／2003年総合研究大学院大学生命科学研究科基礎生物学専攻博士課程修了(理学)／同年岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所統合神経生物学研究部門研究員／2006年奈良県立医科大学脳神経システム医科学助教, 現在に至る＜研究テーマと抱負＞マウスの嗅覚が多様なCO₂センサーをもつ意義を明らかにしたいと考えている＜趣味＞映画, スキー

坪井 昭夫 (Akio TSUBOI)

＜略歴＞1980年名古屋大学農学部食品工業化学科卒業／1982年同大学大学院農学研究科食品工業化学科専攻修士課程修了／同年同大学農学部食品工業化学科助手／1989年米国DNAX分子細胞生物学研究所分子生物学部門博士研究員／1993年岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所細胞融合部門助手／1996年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻助手／2000年科学技術振興機構さきがけ(PRESTO)研究員兼任／2006年奈良県立医科大学脳神経システム医科学教授, 現在に至る＜研究テーマと抱負＞「快・不快の意思決定の神経機構」を分子レベルで明らかにしたいと考えている＜趣味＞音楽・映画鑑賞, 旅行