

# 酵母で匂いを見る

## 分子生命科学専攻 長田 俊哉 研究室

長田 俊哉 准教授 1960年東京都生まれ。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。2007年より、東京工業大学大学院生命理工学研究科分子生命科学専攻准教授。



長田研究室では酵母を使った匂い・フェロモンのセンサーを製作している。匂いといえばとても身近なものであり、フェロモンという言葉も聞いたことのある人は多いのではないだろうか。本稿では、そもそも匂い・フェロモンとは何であるかという基本的な知識から、長田研究室の研究や先生の理念までを紹介していく。

### 匂い・フェロモンとは

匂いとはすばらしいものだ。匂いは日々の生活に彩りを与えてくれる。街を歩いているときに感じた匂いに、特別な感情をふと抱くのは珍しいことではない。匂いによって食事がよりおいしく感じるのはいたって普通のことだ。このように、匂いは私たちの生活に密接に関わっているが、皆さんは匂いについて深く考えたことがあるだろうか。

匂いの正体は空気中を漂う揮発性の有機物質である。これが鼻の中の粘膜に溶け、センサーである匂い受容体に感知され、その情報が脳に送られ処理されることで匂いとして認識される。

この匂いの情報は複雑かつ繊細なものだ。匂い受容体が感知する物質（以下、匂い物質とする）は、ヒトの場合数十万種類に及び、その濃度や量によっても感じ方が変わる。また、事故などにより匂いの情報を伝える嗅神経を損傷すると、神経自体は再生する場合もあるがその配列が変わって

しまい、二度と匂いを同じように感じることはできなくなる。

匂いと似たものにフェロモンがある。フェロモンとは、生物が発する同種異個体の行動や生理現象にはたらきかける物質のことである。例えば、蟻が緻密な隊列を組むことができるのは、フェロモンが仲間の行動に作用しているからである。

一般に同種異個体の体から分泌されたフェロモンは、そのセンサーであるフェロモンの受容体に感知されることによりその効果を表し、ごく少量でも作用するのが特徴である。匂い物質にはフェロモンとして作用するものもあり、またフェロモンの受容のシステムも匂い物質の場合と似ている。そのため、匂いとフェロモンは厳密には分けられていない。

長田研究室では、匂いやフェロモンを感知するGPCRというタンパク質を酵母に発現させる研究を行なっている。ここからはその研究内容を研究のもととなる原理から見てみよう。

## GPCRのはたらき

まず、GPCRとは何か説明しよう。GPCRはGタンパク質共役型受容体（G Protein Coupled Receptor）の略称で、細胞膜を7回貫通する形をしており、細胞の内部でヘテロ三量体Gタンパク質（以下、Gタンパク質とする）と結合している。GPCRは外部にある特定の化学物質の存在を細胞内部に伝達するセンサーのはたらきをしており、このGPCRが感知する物質をリガンドという。例えば匂いを感知するGPCRにおいては、匂い物質がこのGPCRに対するリガンドとなる。GPCRがリガンドと作用するとGPCRの構造が変化し、細胞内にGタンパク質が放出される（図1）。

細胞内には、Gタンパク質と反応し細胞内の情報伝達物質を放出するタンパク質がある。この伝達物質を細胞内のさまざまなタンパク質が感知してはたらき始める。さらに、このタンパク質のはたらきにより別のタンパク質がはたらき始める。このタンパク質の相互作用の連続によって体内の多様な生理作用が生じるのである（図2）。

GPCRは動物のみならず、菌類や植物、細菌などさまざまな生物がもつものである。その種類はヒトだと約800種類存在するとされている。このうち約400種類は匂い物質をリガンドとするものである。哺乳類の匂い受容体はGPCRによるものなので、このGPCRの研究はヒトのみならず、哺乳類全体の研究において重要なものと言える。

しかし、ヒトが感知する匂い物質は数十万種類あるので、匂い物質をリガンドとするGPCRが400種類しかないのは少なすぎるのではないかと思っ

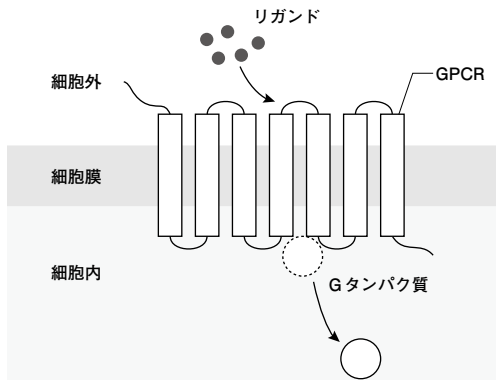


図1 GPCRの概略  
GPCRがリガンドと作用すると体内にGタンパク質が放出される。

た人もいるだろう。GPCRのなかには複数の物質をリガンドとしているものが多く、逆に一つの匂い物質を複数のGPCRが感知することもある。匂い物質を感知するGPCRの組み合わせはそれぞれ常に決まっている。この400種類のGPCRの感知の組み合わせにより、ヒトは数十万種類もの匂い物質を嗅ぎ分けることができるのだ。

ところで、細胞の研究では一般にヒトなどの動物細胞、もしくは大腸菌などの核をもたない原始的な単細胞生物を用いることが多い。動物細胞を用いれば複雑なタンパク質を合成できるが、培養や増殖に非常に多くの費用や工程、時間がかかる。一方で大腸菌は培養に都合が良い。しかしながら、大腸菌は原始的な生物なのでタンパク質の合成の仕組みが単純であり、哺乳類のもつ複雑なタンパク質を合成できないことがある。

そこで長田研究室では、培養が簡単であり、ある程度複雑なタンパク質を合成できる酵母を培養

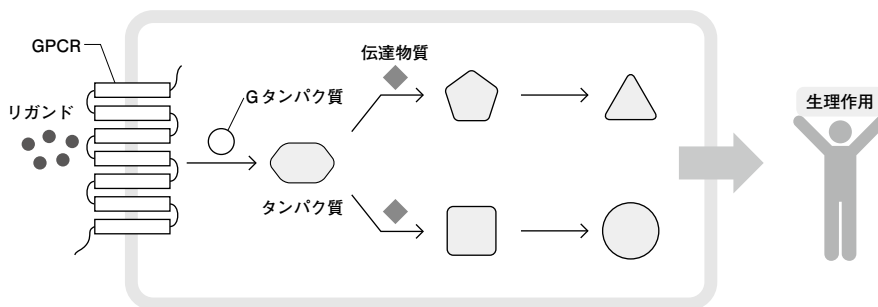


図2 GPCRから生理作用までの伝達経路  
GPCRがリガンドを感知すると細胞内の伝達経路を経て、生理作用の形で反映される。

し、遺伝子操作を行なっている。酵母とはカビなどと同じく菌類の一種であり、単細胞生物である。パンや酒の発酵に関わる重要な生物なので、耳にしたことのある人も多いだろう。

それでは長田研究室が、匂いやフェロモンを感知するGPCRを酵母に発現させてどのような研究を行なっているのか、またその研究は世の中のどのような場面で実用化が期待されているのかを紹介していこう。

### 光る酵母の研究と実用化

酵母上のGPCRがリガンドを感知したかどうかや、どの程度感知しているかを簡単に知ることはできない。そこで、長田研究室ではGPCRの作用の可視化を試みた。

長田研究室では酵母自体のGPCRから始まる伝達経路の途中に、本来酵母にはないGFP (Green Fluorescent Protein: 緑色蛍光タンパク質) を生成させるタンパク質を埋め込む方法を取った。リガンドが酵母上のGPCRと作用すると、Gタンパク質が放出される。その後伝達経路を経て、GFPを生成するタンパク質に信号が届き、GFPが生成されることで発光が起こるのである(図3)。このようにして、GPCRのはたらきを可視化することができる。長田研究室では、酵母が異性の個体に放出する生殖に関するフェロモンを、酵母が本来も

つGPCRが感知したときにGFPが発光することを確認した。ちなみにGFPは下村脩氏が2008年にノーベル賞を受賞した際の研究テーマとした物質として有名だ。

加えて長田研究室では、哺乳類のGPCRを酵母に埋め込み、リガンドを感知したときにGFPを発光させるということにも取り組んでいる。例えば、匂い物質やフェロモンを感知する哺乳類のGPCRに関する遺伝子を、遺伝子操作で酵母に埋め込む。こうすることにより、酵母が哺乳類のGPCRを生成できるようになる。この過程がGPCRの発現である。結果的に、哺乳類と同様に匂いやフェロモンを感知する酵母ができあがるのだ。

しかし菌類に属する酵母の場合、哺乳類のGPCRを埋め込むだけではGタンパク質の構造が異なるため、GPCRがリガンドを感知しても酵母自体の伝達経路は機能せず発光しない。このため、伝達経路の一部を哺乳類のGPCRが放出するGタンパク質が作用するように置き換える必要があり、これが研究課題となっている。

また、正常に発光するかということだけではなく、発光までに要する時間を短くすることも求められる。現在、GFPが明瞭に発光するまで、約6時間かかる。例えばこれを後述する匂いセンサーとして使う場合、6時間のあいだに匂い物質の濃度や成分が時々刻々と変化してしまうため、正確な測定を行うことができない。一方で、明瞭な発

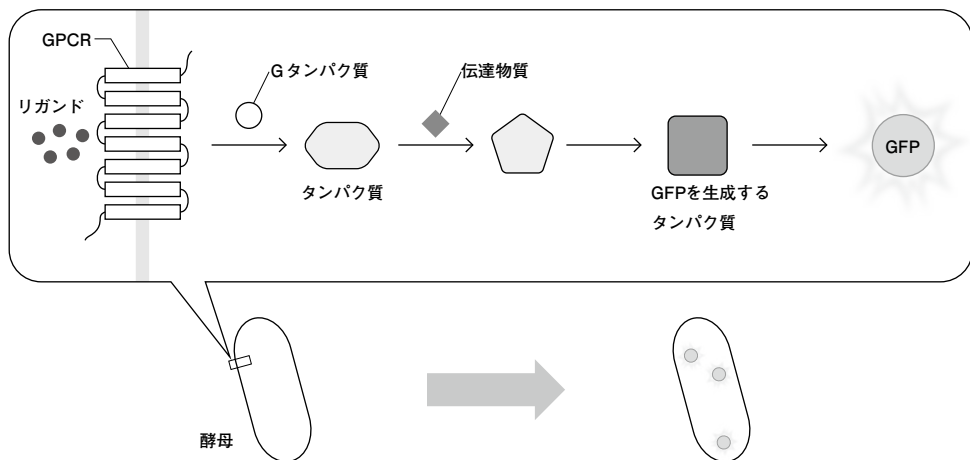


図3 GFP発光の仕組み

GPCRがリガンドを感知するとGFPが生成され、酵母が発光する。

光に必要な時間の理論値は2時間であると言われている。理論的には約2時間しか要さないのだが、実際には前述した伝達経路の通過時やGFP自体の発光に時間がかかってしまうのである。

匂い物質の受容から発光までにかかる時間を短くするために、伝達経路中のGFPを生成するタンパク質を入れる位置を変える、あるいはGFPだけでなく、ほかの発光タンパク質についても検討するなど、先生はさまざまな方法を試している。

長田研究室では、哺乳類のGPCRを埋め込んだ酵母を、社会で実用化することを目的とした研究がなされている。実用化するにあたってさまざまな分野への応用が考えられるが、その中でも特に期待されているものとして匂いセンサーがある。酵母に匂い物質をリガンドとするGPCRを埋め込み、そのはたらきをGFPで可視化する。すると、その酵母は匂い物質を感知して発光する匂いセンサーとなる。

匂いセンサーは機械式のものですがすでに実用化されている。しかし、今までのセンサーは特定の匂い物質の濃度を測定しているにすぎない。前述したように、ヒトの匂いの感じ方は数十万種類の匂い物質によるものだ。このことを踏まえると、従来の匂いセンサーはヒトの嗅覚を再現しているものとは言えず、ヒトの感じ方に即していないということが言えるだろう。

一方で酵母の匂いセンサーの場合、ヒトと同じ感じ方を再現できるように、ヒトと同じ匂い物質を感知するGPCRを発現させた酵母を使う。酵母単体には1種類のGPCRしか発現させていないため、せいぜい数種類の匂い物質しか感知できない。しかし、匂い物質に関する400種類のGPCRをそれぞれ別の酵母に発現させれば、ヒトの嗅覚を再現できるのだ。あとはそれぞれのGPCRについてそのリガンドを調べれば、センサーとして実用化することができる。

このセンサーにより、ヒトが匂いを感じるときに、どの匂い物質がどのGPCRの組み合わせに作用し、どのGPCRの組み合わせによりどのような匂いとして認識されるかといった関係を客観的に理論化した数値データが取れる。そのデータの利用法として、以下のようなものが挙げられる。

バラの香りがする香水を調合したい場合、現在は調合する人がバラの香りに近いと思う香りを主観的な感性で調合している。ここで、どの匂い物質がどのGPCRの組み合わせに作用し、どのGPCRの組み合わせが作用したらバラの匂いと感ずるかといった客観的なデータがあれば、欲しい匂いを理論的に効率よく調合できる。

また、医療分野でも応用が利く。病気の中には体から独特の匂いが発せられるものがある。例えば早期のがんの場合、ヒトの鼻には嗅ぎ分けられない独特な匂いが患者から発せられている。この匂いを嗅ぎ分け、がん患者を早期発見することができる、がん探知犬という犬がいる。がん探知犬を用いた匂いによる検査は簡便なものである。ところが、がん患者の匂いを嗅ぎ分けられる素質をもった犬は少なく訓練も難しいため、がん探知犬を普及させるには大きなハードルがある。

そこで、がん特有の匂いをリガンドとするGPCRを用いたセンサーを製作し、酵母でがん探知犬の嗅覚を再現する。すると、がん探知犬の嗅覚の機構を利用した検査が酵母でもできるようになる。また、酵母はがん探知犬と違い量産しやすく、その場所を選ばないため、普及も見込めるのである。

先生の研究は匂いだけでなく、フェロモンの方面でも期待される。動物のフェロモンをリガンドとするGPCRを酵母に組み込めば、どのフェロモンをどのGPCRが感知するかわかる。すると、そのGPCRに対するリガンドを調べることでフェロモンの構造がわかり、フェロモンの人工合成への道が開けるのだ。

フェロモンの人工合成は人間がフェロモンを利用する上で不可欠だ。冒頭で述べたように、フェロモンは微量でも十分な効果がある。しかし微量で済むため、裏を返せば生物一個体の体内からはわずかな量しか採取することができない。そのため生物から使用や分析などに十分な量のフェロモンを集めようとすると、相当数の個体が必要になる。例えば、蛾の場合では数十万匹を犠牲にしなければならない。これは手間や費用がかかり、非効率であることに加え、倫理面の問題も考慮に入れる必要がある。したがって、研究や実用には、フェロモンの構造を明らかにし、人工合成する必

要があるのだ。また、得られるフェロモンが微量であるため本来のフェロモンの構造がわからなくても、受容体に同じように作用するほかの化合物を見つけることで代用可能となる。

多種多様なフェロモンを人工合成できれば、フェロモンを用いることで動物の特定の行動が触発しやすくなり、動物の生態研究に大いに貢献することができる。また、動物を鎮静化する安寧ホルモンと呼ばれるフェロモンを人工合成できれば、家畜のストレスを軽減して生産物の品質を向上させることや、動物病院で動物を落ち着かせることにも繋がる。

このように、長田研究室の匂い・フェロモンセンサーの製作とフェロモンの人工合成の研究は、人間社会と自然環境の多様な場面で大きな可能性を秘めている。

## 自由な研究、わかりやすい研究

先生はなぜ匂いやフェロモンというものに目を付けたのだろうか。生物一頭体について見た場合、生態というマクロな視点からアミノ酸や糖というミクロな視点まで、さまざまなスケールでのアプローチがある。先生によれば、匂いやフェロモンの研究は、こうしたミクロな視点とマクロな視点の両方を合わせもっているという。GPCRなど、細胞内にある一つのタンパク質を見ることはミクロな視点であり、動物の知覚とそれに基づく行動の考察はマクロな視点であるのだ。匂いやフェロモンを研究しているのは、こういった視点のスケールの多様さに興味をもったからだと言っている。

先生は研究テーマについて、わかりやすい研究テーマを掲げることを大事にしている。わかりやすい研究テーマとは、その分野の研究に詳しくない人が聞いてもすぐにピンとくるテーマのことだ。さらに先生は、研究は楽しくあるべきと考えている。人に研究をわかってもらえるということはそれだけで嬉しいものである。それならばわかりやすく楽しく、そして社会の役に立てば最高なことであるのではないかというのが先生の研究に対する姿勢だ。

先生の研究姿勢は学生の指導方針にも表れてい

る。先生は学生に対し、その自主性を大事にしている。学生は研究において研究目標をそれぞれもっている。研究室によるが、この研究目標や手段は研究室の責任者である先生によって決められることも多い。しかし、長田研究室では目標や手段は基本的に学生本人が決めることができる。

さらに先生は論文の書き方など、研究者として基本的な部分は積極的に指導している。またゼミで学生に自身の研究の進捗をプレゼンさせ、さらに議論させることで、専門分野の能力だけでなくわかりやすく伝えるための表現力も育てている。

先生がこのような方針を取っているのは先生の学生時代の経験によるものだという。先生は学生時代において、自身の研究のためにいろいろな大学や研究所で実験したり、小笠原諸島の父島にウミガメの血液や卵を採取しに行ったり、野生のワニの調査のためにフィリピンのジャングルで数週間滞在したりするなど、自由な研究姿勢を許されていた。それでもレポートの書き方などの、最低限必要なことは教わったという。この経験が現在の研究室で行われている自由で楽しい研究姿勢のあり方となったのだと言っている。

酵母は、もはやパンや酒を発酵させるだけの存在ではなくなりつつある。人間社会にある匂いを分別し、光で示す。それにより病気の診断への応用ができる上、新たな発見をもたらすことができるようになる。先生の研究で匂いは鼻で感じるだけのものではなくなる。酵母の力を使えば、匂いを鼻で嗅ぐだけでなく、目で見える日も来るかもしれない。

---

## 執筆者より

GPCRや酵母について、大変興味深い話をわかりやすくお話しいただきました。生命科学を専攻したいと思っている自分にとってとても勉強になりました。本稿の読者が生命科学について少しでも興味をもていただければ幸いです。末筆になりますが、大変忙しい中快く取材を引き受けて下さった長田先生をはじめとする研究室の方々に深く御礼申し上げます。

(田牧 輝久)