

2006年10月21日

独立行政法人 理化学研究所

国立大学法人 岩手大学

## ネコの尿臭の原因となる化合物を生産するメカニズムを解明

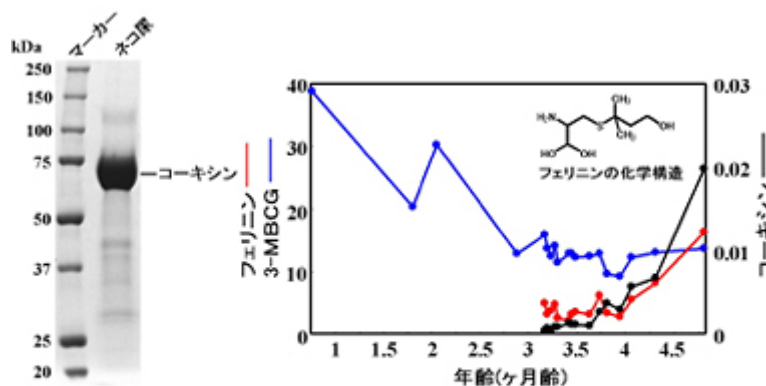
### - タンパク質「コーキシシ」が臭いのもと「フェリニン」の生産を酵素として制御 -

においては動物の様々な生命現象に関わっています。たとえば、動物が食物を探すとき、仲間や敵を識別するときの重要な指標となっており、繁殖能力や生殖行動を制御する機能も持っています。動物の生存に必要な嗅覚コミュニケーションの分子メカニズムを明らかにすることは、今後の生命科学の重要な課題の一つです。

理研フロンティア研究システムスフィンゴ脂質発現制御研究チームと岩手大学農学部との共同研究グループは、ネコの尿中に大量に存在している「コーキシシ」というタンパク質が、ネコ特有な尿臭の生産メカニズムに重要な役割を果たしていることを解明しました。臭いのもととなっているアミノ酸の一種「フェリニン」を生産するときに、このコーキシシが酵素として触媒していたのです。

他のほ乳類とは違い、健康なネコの尿の中には生理的に大量のタンパク質が含まれているという珍しい現象に着目した研究グループが、2003年にネコの尿中から発見した新規タンパク質が「コーキシシ」で、その構造と「好奇心」という言葉から由来して名付けられました。

少子化・核家族化が進みストレスの多い現代社会でペットに安らぎを求める人が多くなり、ネコの飼育頭数は年々増加しています。しかしネコ独特の強い尿臭は、ペットとして共に生活する上で大きな障害になっています。この研究成果により、飼い主や近隣の人を悩ませているネコの尿臭問題を解決する糸口が見つかったと期待できます。



(図) ネコの尿に含まれるタンパク質の成分 (左) とネコの尿中のコーキシシ、フェリニン、その前駆体 3-MBCG 含有量の経時的変化 (右)

2006年10月21日  
独立行政法人 理化学研究所  
国立大学法人 岩手大学

## ネコの尿臭の原因となる化合物を生産するメカニズムを解明

- タンパク質「コーキシン」が臭いのもと「フェリニン」の生産を酵素として制御 -

### ◇ポイント◇

- ・ネコの尿中に「コーキシン」というタンパク質が大量に存在
- ・ネコ特有の臭いのもとになるアミノ酸の一種「フェリニン」の生産をコーキシンが触媒
- ・現在社会的に問題になっているペット臭の解消法の開発に期待

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）と国立大学法人岩手大学（平山健一学長）は共同で、ネコの尿中に大量に存在している「コーキシン<sup>\*1</sup>」というタンパク質が、ネコ特有な尿臭の生産メカニズムに重要な役割を果たしていることを解明しました。これは理研フロンティア研究システム（玉尾皓平システム長）生体超分子システム研究グループの鈴木明身グループディレクター、宮崎雅雄基礎科学特別研究員と岩手大学農学部平秀晴教授、山下哲郎助教授のグループによる研究成果です。

従来、哺乳動物の尿に大量のタンパク質が排泄されること（タンパク尿）は、腎臓の異常を示す兆候として考えられています。しかし健康なネコの尿の中には生理的に大量のタンパク質が含まれているという珍しい現象があります。研究グループはこの現象に着目し、その原因を調べる研究を行ってきました。その結果、ネコの腎臓で合成され尿中に大量に放出される「コーキシン」と名づけられたタンパク質が、ネコの尿の中に種特異的に存在するイオウを含むアミノ酸の一種である「フェリニン」という化合物が作られるときに、触媒として作用する酵素であることを機能解析によって解明しました。「フェリニン」は、ネコの尿に独特の臭いの原因になる物質で、ネコのなわばりを示す臭い物質や、異性を引き付けるフェロモン<sup>\*2</sup>の前駆体にもなっていると考えられています。

本研究は、尿中タンパク質が、ほ乳動物の種特有な臭い物質の生産に関わっているということを知り、これを解き明かした世界で初めての報告となり、においを介した動物の嗅覚コミュニケーションの分子メカニズムを解明するための新たな知見が得られました。このため、コーキシンの合成を抑制させることや、コーキシンの生理活性の阻害剤を開発することにより、飼い主や近隣の人を悩ませているネコの尿臭問題を解決できると期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Chemistry & Biology*』（10月号）に掲載されるに先立ち、オンライン版に掲載されます。

### 1. 背景

腎臓は、血液をろ過することにより、生命活動によって生じた老廃物を尿中に排出させるという非常に重要な生理機能を担っています。通常、血液中のタンパク質

は、老廃物とともにいったんは腎臓でろ過されますが、ふたたび腎臓内に吸収されて再利用されるため、健康な動物の尿にはほとんど排泄されません。このため尿に大量のタンパク質が排泄されること（タンパク尿）は腎臓の異常を示す兆候であるということが一般常識となっています。しかし、ネコはこの事例にあてはまらず、腎臓の機能が正常でも尿に大量のタンパク質を排泄するユニークな生理現象を持っています。

研究グループは、このネコに特有な生理的タンパク尿の原因とこの生物学的な意義を解明する目的で研究を行い、ネコの尿に分子量が約7万の新規タンパク質が大量に存在していることを2003年に発見しました（図1）。このタンパク質は、「カルボキシルエステラーゼ」という酵素に類似した構造を有しており、「コーキシン」と命名しました。コーキシンは、腎臓の尿細管<sup>\*3</sup>という組織の細胞で合成され尿に分泌されるということが明らかになりました。

一般に生体内で不要になったり、古くなったりしたタンパク質は、そのまま体外に排泄されるのではなく、細胞の中でタンパク質の構成単位であるアミノ酸まで分解され、新たなタンパク質を合成するための材料として生体内で再利用されています。こうした常識を覆すコーキシンは、腎臓の尿細管の細胞で作られた後、直ちに尿の中に分泌されていることから、尿中でなんらかの生理機能を果たしていることが考えられました。

## 2. 研究手法と研究成果

研究グループは、このコーキシンの機能を調べる際に「フェリニン」という化合物（図2）に着目しました。フェリニンは約50年前に発見されたアミノ酸の一種で、ネコやその近縁のネコ科動物の尿にだけ特異的に存在し、他の動物の尿では見出されていません。コーキシンもフェリニンもネコの尿だけに種特異的に存在するという共通点に着目し、両者の関連性について解析を行いました。

すでに、フェリニンの前駆体である3-メチルブタノールグルタチオン（3-MBG）は、グルタチオン<sup>\*4</sup>がコレステロール合成経路の中間産物であるイソペンテニルピロリン酸を抱合して生産できることが報告されていました。しかし3-MBGからフェリニンが生じるための分解経路は明らかになっていませんでした。そこで、フェリニンの前駆体物質である3-MBGとその分解物の3-メチルブタノールシステイングリシン（3-MBCG）を調製し、ネコの尿から単離精製したコーキシンをこれらの化合物と混合しコーキシンの酵素活性を調べました。その結果、コーキシンは3-MBCGのペプチド結合を分解し、フェリニンを作り出すことが明らかになりました（図2）。

性成熟しているネコの尿に存在するコーキシンとフェリニンの量を解析した結果、それぞれの排泄量は性差に依存して相関しており、未去勢のオスネコで著しく高く、去勢したオスネコやメスネコで低いことが明らかになりました（図3A）。次に、生後約5ヶ月間、仔ネコの尿の中に排泄されるコーキシンおよびフェリニンと3-MBCGの量が成長に伴ってどのように変化していくか解析しました。すると、(1)コーキシンが尿に検出されない生後3ヶ月未満のネコの尿には、フェリニンの前駆体である3-MBCGが存在するにもかかわらずフェリニンが認められない、(2)生後3ヶ月後以降のネコの尿にはコーキシンとフェリニンがほぼ同時期に尿の中に現れ、

(3)月齢とともに非常によく似たパターンで両者が徐々に増加していくことが明らかになりました (図 3B)。これらの実験結果により、コーキシンはフェリニンの前駆体である 3-MBCG を尿中で分解してフェリニンを生じさせる酵素として働くことが明らかとなりました。

さらに、ガスクロマトグラフ質量分析計<sup>\*5</sup>を使いネコの尿に含まれる揮発性の臭い成分の分析を行いました。分析ではネコの尿に約 100 種類もの揮発性物質が検出され、その中にフェリニンが分解されて生じる 3-メルカプト-3-メチル-1-ブタノールとその類似物質が含まれていることが明らかになりました (図 4)。この 3-メルカプト-3-メチル-1-ブタノールなどが、ネコの尿に特有の臭いを持っており、本研究により、フェリニンはネコに特有な尿臭の原因物質の素になることが明らかになりました。

### 3. 今後の期待

においては動物の様々な生命現象に関わっています。においては動物が食物を探すとき、仲間や敵を識別するとき重要な指標となっており、繁殖能力や生殖行動を制御する機能も持っています。動物の生存に必要な不可欠なおいを媒体とした嗅覚コミュニケーションの分子メカニズムを明らかにすることは、今後の生命科学の重要な課題の一つであると考えられています。本研究成果により、種特有な哺乳動物のにおい物質の生成に尿中タンパク質が関与しているという重要な知見がもたらされました。今後さらに研究を進めることにより、フェリニンやフェリニン分解物の生物活性やそれらの化学的な受容機構を明らかにできると期待されます。

少子化・核家族化が進みストレスの多い現代社会においてペットに安らぎを求める人が多くなり、ネコの飼育頭数は年々増加しています。しかしながらネコ独特の強い尿臭は、ペットとして共に生活する上で大きな障害になっています。本研究により、ネコの尿臭の原因となる化合物の生成機構にコーキシンが関与することが明らかになりました。腎臓においてコーキシンの合成を抑制することや、コーキシンの分子構造や反応機構の解析で得られた知見をもとにコーキシンの阻害剤を作ることができれば、ネコ尿臭の発生を防ぐような画期的な方法を開発することが可能になると考えられます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

フロンティア研究システム

生体超分子システム研究グループ

スフィンゴ脂質発現制御研究チーム

宮崎 雅雄

グループディレクター 鈴木 明身

Tel : 048-467-9619 / Fax : 048-467-9620

国立大学法人岩手大学農学部

農業生命科学科

教授 平 秀晴  
助教授 山下 哲郎

Tel : 019-621-6157 / Fax : 019-621-6157

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

国立大学法人岩手大学総務広報課

Tel : 019-621-6015 / Fax : 019-621-6014

## <補足説明>

### ※1 コーキシン(Cauxin)

2003年に研究グループがネコの尿中より発見した新規タンパク質 (*Biochemical Journal*, 370, 101-110, (2003))。 Carboxylesterase like urinary excreted protein の略語だが、日本語の「好奇心」という言葉に由来。

### ※2 フェロモン

動物や微生物が生産して体の外に分泌する化合物で、同じ種の中の他の個体の行動や生育に影響を与える生理活性物質の総称。フェロモンとして同定された物質のほとんどは揮発性で、極めて低い濃度で活性を示す場合が多い。

### ※3 尿細管

腎臓において、血液中の不要物が水分とともにろ過されて原尿という液体が生じる。原尿中の水分やブドウ糖、アミノ酸、塩分等を再吸収するための組織がチューブ状の構造をした尿細管である。原尿は尿細管を通った後、不要物が濃縮された状態となり尿として排泄される。

### ※4 グルタチオン

細胞内に高濃度で存在する抗酸化物質で、毒物や細胞で生じた有害物質と結合して無毒化し、細胞外に排出させる作用をもつ。

### ※5 ガスクロマトグラフ質量分析計

微量の揮発性の有機化合物を分離する装置であるガスクロマトグラフと、試料の質量を同定する質量分析計を直結させた装置で、多成分からなる微量試料から個々の分子の定量と定性を行うことができる。

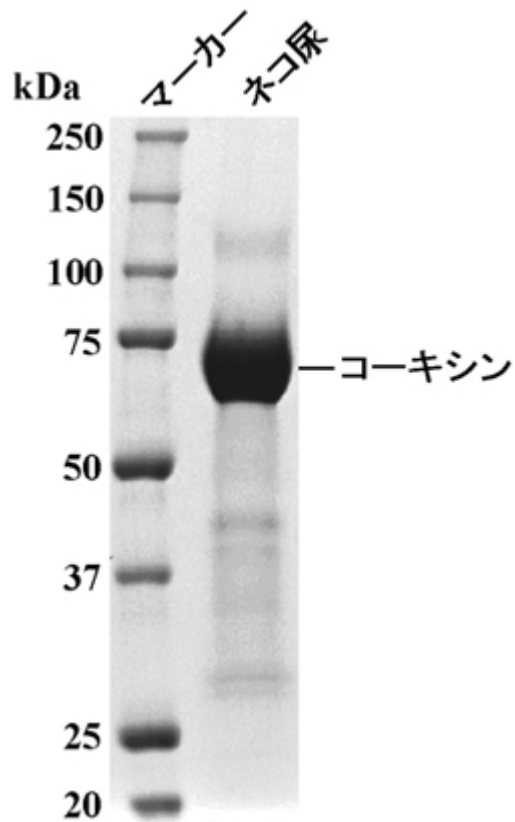


図1 ネコの尿に含まれるタンパク質の成分

ネコの尿をポリアクリルアミド電気泳動法で分析すると約70kDaの位置にコーキシシが主要成分として検出される。

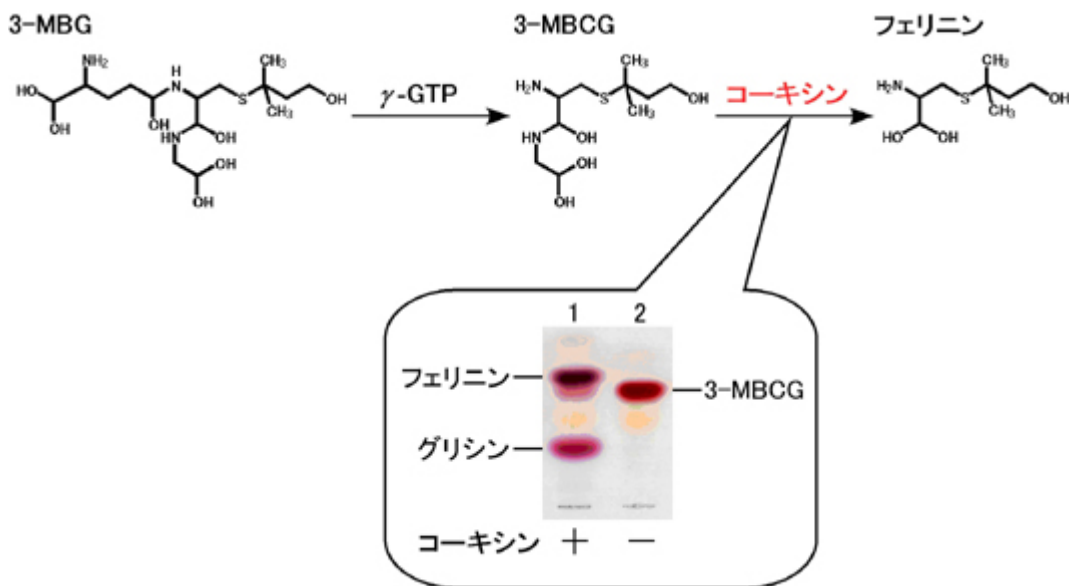


図2 解明されたフェリニン生産メカニズムとコーキシシの酵素活性

フェリニン前駆体の3-MBGは腎臓の尿細管で $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

( $\gamma$ -GTP) の作用により 3-MBCG に分解される。この化合物に腎臓の尿細管から放出されたコーキシンが作用すると尿中でフェリニンとグリシンが生産される。試験管内で 3-MBCG に尿から調整したコーキシンを添加すると 3-MBCG が分解されてフェリニンとグリシンが生産される(レーン 1)。コーキシンを添加しないと 3-MBCG は分解されずフェリニンは生産されない (レーン 2)。

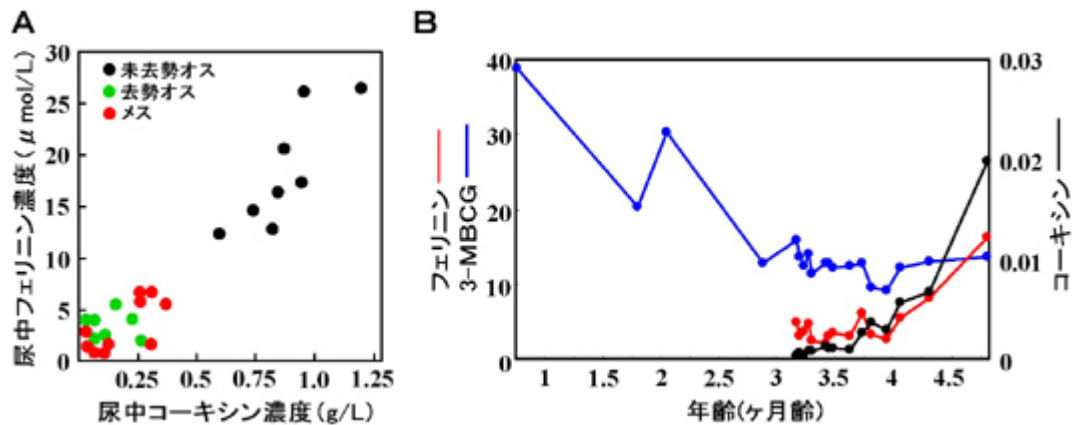


図 3 ネコの尿中のコーキシン、フェリニン、3-MBCG 含有量

- A. 性成熟した未去勢のオスネコ、去勢したオスネコ、メスネコの尿の中に含まれるコーキシンとフェリニンの濃度には相関が認められ、未去勢のオスネコは去勢したオスネコやメスネコに比べ大量のコーキシンとフェリニンを尿に排泄していた。
- B. 仔ネコの尿の中に含まれるコーキシン、フェリニン、3-MBCG の量が成長に伴ってどのように変化していくか生後 5 ヶ月間解析した。3 ヶ月未満のネコの尿にはコーキシンが尿に検出されず 3-MBCG が存在するにも関わらずフェリニンが検出されなかった。生後 3 ヶ月以降の尿にはコーキシンとフェリニンがほぼ同時期に尿の中に現れ、月齢とともに非常によく似たパターンで増加していくことが明らかになった。(フェリニンと 3-MBCG の値はそれぞれの濃度(vmol/L)を尿中クレアチニン濃度( $\mu$ mol/L)で補正している。コーキシンの値は濃度(g/L)を尿中クレアチニン濃度(g/L)で補正している。)

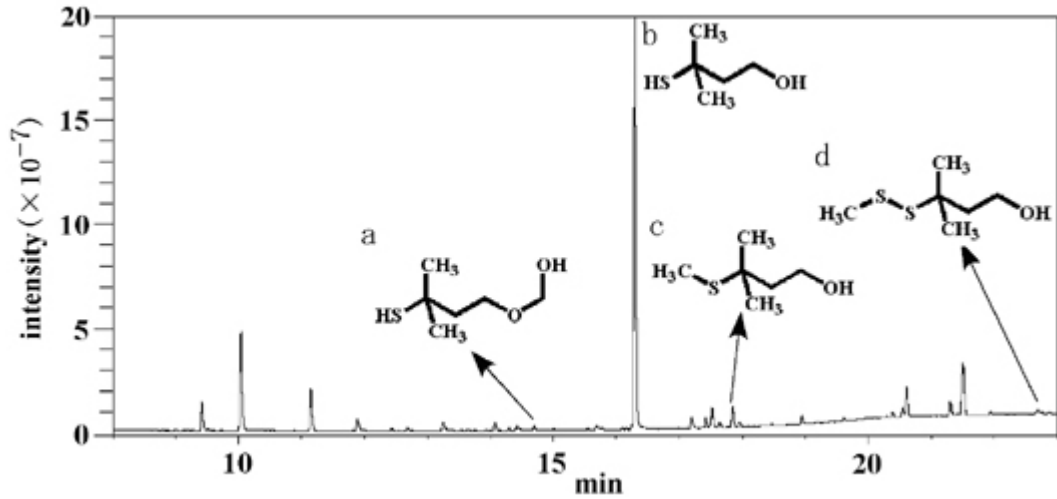


図4 ネコの尿に含まれる揮発性の臭い物質

ネコの尿を密閉した試験管にいれ、そのガス成分をガスクロマトグラフ質量分析計で分析した。フェリニン分解物でネコ特有なイオウ含有揮発性化合物である 3-メルカプト-3-メチル-1-ブタノール (b) とその類似化合物 (a, c, d) が検出された。これらの化合物はネコ特有な尿臭に似た臭気を有していた。