

# ネコのマタタビ反応の謎を解明

～マタタビ反応はネコが蚊を忌避するための行動だった～

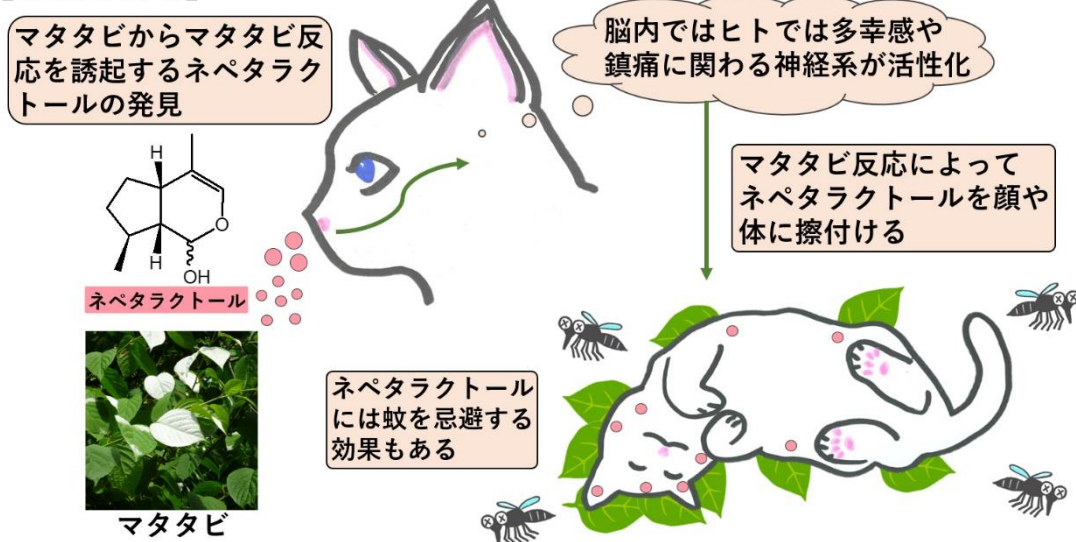
国立大学法人岩手大学は、国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学、英国リバプール大学、国立大学法人京都大学との共同研究で、ネコのマタタビ反応が蚊の忌避活性を有する成分ネペタラクトールを体に擦りつけるための行動であることを解明しました。これは岩手大学農学部宮崎雅雄教授、同大総合科学研究科上野山怜子大学院生、名古屋大学大学院生命農学研究科西川俊夫教授、京都大学金子周司教授らのグループによる研究成果です。

ネコがマタタビを嗅ぐと葉に体を擦り付けごろごろ転がる反応「マタタビ反応」は、マタタビ踊りとも言われ江戸時代から知られているとても有名な生物現象の一つです。しかしなぜネコがマタタビに特異な反応を示すのか、その生物学的な意義については全く分かっていませんでした。本研究では、まずマタタビの抽出物からネコにマタタビ反応を誘起する強力な活性物質「ネペタラクトール」を発見しました。次にこの物質を使ってネコの反応を詳細に解析して、マタタビ反応は、ネコがマタタビのにおいを体に擦りつけるための行動であることを明らかにしました。マタタビに含まれるネペタラクトールは、蚊の忌避効果があることも突き止め、ネコはマタタビ反応でネペタラクトールを体に付着させ蚊を忌避していることを立証しました。以上の研究成果は、なぜネコがマタタビに反応するのかという長年の謎の一つの重要な解答を与えるものです。またネペタラクトールは、人類にとっての天敵である寄生虫や伝染病を媒介する蚊の忌避剤として活用できる可能性を秘めていると考えます。本研究は、アメリカ科学振興協会が出版する科学雑誌 *Science Advances* に令和3年1月21日午前4時(日本時間)に電子版で公開されました。

## 本研究成果のポイント

- ◆ マタタビからネコにマタタビ反応を誘起する強力な活性物質として「ネペタラクトール」を初めて同定しました。
- ◆ マタタビ反応とは、マタタビのにおいを顔や頭、体を擦りつけるための行動であり、これによってネペタラクトールがネコの被毛に付着することが明らかになりました。
- ◆ ネペタラクトールは蚊を忌避する活性を示し、マタタビ反応は寄生虫や伝染病を媒介する蚊から身を守るために重要な行動であることが明らかになりました。

## 【研究の概略】



マタタビ反応：ネペタラクトールを顔や体に擦りつけることで蚊を忌避するための行動

## 1. 背景

「ネコにマタタビ」ということわざ（注1）があるように、ネコがマタタビ（注2）を大好物とすることは日本人に広く知られています。ネコがマタタビを見つけると舐める・噛む・顔を擦り付ける・地面にごろごろ転がる、といった特徴的な「マタタビ反応」を示します。ネコのマタタビ反応は、300年以上前の書物（注3）に記されており、浮世絵「猫鼠合戦」にはマタタビでネコを酔わせ腰砕けにしているネズミの様子が描かれており、江戸時代には既に大衆文化に取り込まれていたようです。このネコの現象を引き起こすマタタビ活性物質は60年以上前、目武雄（さかんたけお）博士らの研究によって、「マタタビラクトン（注4）」と呼ばれる複数の化学成分であると報告されていました。この反応は、ネコに限らずヒョウ、ライオンなどのネコ科動物にも見られますが、なぜネコ科動物だけがこれらの化学物質を含む植物に特異な反応を示すのか、マタタビ反応の生物学的な意義については全く分かっていませんでした。

## 2. 研究手法と研究成果

過去に同定されたマタタビラクトン類のうち、どの物質が最も強力な活性を示すか明確でなかったため、研究グループは、まずネコにマタタビ反応を誘起する活性物質の再検証から研究をスタートさせました。マタタビ葉の抽出物を液体クロマトグラフ（注5）で分離し、ネコに嗅がせてマタタビ反応を誘起させる成分を探索する実験を行いました。その結果、過去の研究で見逃されていた「ネペタラクトール」という化学物質にマタタビ反応を誘起する強力な活性があることを発見しました。化学合成したネペタラクトールが染み込んだ濾紙をネコに提示すると、これに対してネコは顔や頭を擦り付け床をごろごろ転がる典型的なマタタビ反応を示しました（図1）。大阪の天王寺動物園と神戸市立王子動物園の協力のもと、ジャガー、アムールヒョウ、シベリアオオヤマネコなどの大型ネコ科動物もネペタラクトールを嗅いでマタタビ反応を起こすことが分かりました（図2）。以上の結果、本研究の一つ目の大きな成果として、ネコ科動物に作用してマタタビ反応を誘発する重要な活性物質は、ネペタラクトールであることを明らかにしました。

マタタビ反応でネコがごろごろ転がる様子は、マタタビ踊りとも言われ、ネコが陶醉して起こしている反応と考えられていました。しかしマタタビ反応中のネコの脳内状態を調べた研究はありませんでした。そこで次に研究グループはヒトで多幸感に関わる神経系の一種「 $\mu$  オピオイド系（注6）」がネコのマタタビ反応に関与しているか検証しました。まずネペタラクトールをネコに提示してマタタビ反応を誘起させ、その前後に採血して  $\mu$  オピオイド系を活性化させる脳内神経伝達物質「 $\beta$  エンドルフィン（注7）」の血中濃度の変動を調べました。その結果、マタタビ反応後に血中  $\beta$  エンドルフィン濃度が有意に上昇することが分かり、反応中のネコの脳内で  $\mu$  オピオイド系が機能していると考えられました。そこで  $\mu$  オピオイド系の阻害薬であるナロキソン（注8）をネコに注射してからネペタラクトールを提示したところ、ネコのマタタビ反応が抑制されると分かりました。以上の結果、本研究の二つ目の大きな成果として、マタタビ反応中のネコでは多幸感に関わる神経系である  $\mu$  オピオイド系が活性化していることを初めて明らかにしました。

ネコと大型ネコ科動物は、約1000万年前に生物種が分かれてそれぞれ独自に進化したことから、マタタビ反応は1000万年以上前のネコ科動物の祖先が既に獲得していたものであると推測されます。つまりマタタビ反応は、単にネコが陶醉して起こしているものではなく、何らかの重要な機能を持っていて、現在のネコ科動物に引き継がれてきたものであると考えられました。そこで研究グループは、ネペタラクトールを床以外の壁や天井などに提示してネコの反応を調べました。その結果、ネコは壁や天井に提示されたネペタラクトールに対して顔や頭を何度も擦り付けますが（図3）、床に提示した時に特徴的であったごろごろ転がる反応を示さないことが分かりました。またネペタラクトールによってマタ

タビ反応を示したネコは、顔や頭にネペタラクトールが付着していることも確認できました。これらによりマタタビ反応で一番重要な行動は、ネペタラクトールを顔や頭に擦り付ける行動であることが明らかになりました。さらに、ネペタラクトールが蚊を忌避・殺虫する活性を示すことも分かりました(図4 A)。実際、ネペタラクトールが頭に塗られたネコやマタタビの葉に擦り付けをしたネコは、蚊に刺されにくくなることを確認しました(図4 B、4 C)。以上の結果、本研究の三つ目の大きな成果として、ネコのマタタビ反応は、蚊の忌避活性を有する植物成分ネペタラクトールを体に擦り付けるために重要な行動であり、これによってフィラリア(注9)など寄生虫やウイルスなどを媒介する蚊から身を守っていることを明らかにしました。

### 3. 今後の期待

本研究により、300年以上も謎であったネコのマタタビ反応の生物学的な意義について解明することができました。今後は、なぜネコ科動物だけが、マタタビに反応する術を獲得して蚊から防御できるのか、マタタビ反応に必須な遺伝子を特定してネコ科動物がマタタビ反応を示すに至った進化過程を考察したいと考えます。本研究は、当初、「ネコがなぜマタタビに反応するのか?」、その素朴な疑問に魅せられた研究者が集まり純粋な基礎研究として開始されました。しかし、研究が進展するに従って、強力なマタタビ活性物質として同定したネペタラクトールに蚊を忌避効果があること、また嗅覚を介して多幸感や鎮痛を制御する $\mu$ オピオイド系が活性化できることなどが明らかになり、さまざまな応用展開の可能性が出てきました。特に、蚊は日本脳炎やジカ熱など様々な伝染病を媒介する人類の天敵ともいえるため、ネペタラクトールを活用した蚊の新たな忌避剤の開発を検討したいと考えます。

#### 【用語解説】

- 注1 ネコにマタタビ：ことわざ、非常に好きなものたえ。また、それを与えれば効果が著しいことたえ。
- 注2 マタタビ(学名：*Actinidia polygama*)：マタタビ科マタタビ属の落葉つる性植物。日本、中国、朝鮮などに分布している。6~7月ごろ、葉の表面が緑から白に変色する。欧米では、キャットニップ(学名：*Nepeta cataria*)というシソ科イヌハッカ属のハーブがマタタビ同様のネコへの作用を有することがよく知られている。ネコに対する活性物質はネペタラクトンである。
- 注3 300年以上前の書物：1704年に出版された貝原益軒の農業指南書、「菜譜」。
- 注4 マタタビラクトン：大阪市立大の目らがマタタビ反応を誘起する化学物質として命名、報告した複数の化学成分のことで、イリドミルメシン、ジヒドロネペタラクトン、アクチニジンなどを含む。本研究で発見したネペタラクトールはこれらの化学物質よりマタタビ活性が強い。
- 注5 液体クロマトグラフ：液体に溶けた複数の化学物質を成分ごとに分離する技術。液体を移動相としてカラムを通過させ、各成分をカラムへの親和性の違いにより分離する。
- 注6  $\mu$ オピオイド系：多幸感や鎮痛作用に関与する神経系。 $\mu$ オピオイド受容体に内因性脳内ホルモンである $\beta$ エンドルフィンや、ケシに含まれるモルヒネなどが受容されると脳内でドーパミンが放出され、多幸感や鎮痛効果が得られる。
- 注7  $\beta$ エンドルフィン：脳内で働く神経伝達物質の一種である。 $\mu$ オピオイド受容体を活性化して鎮痛効果や気分の高揚・幸福感などが得られるため、脳内麻薬とも呼ばれる。下垂体から血中にも分泌されるため、血中 $\beta$ エンドルフィンの上昇は、脳内の $\beta$ エンドルフィン上昇を反映している。
- 注8 ナロキソン： $\mu$ オピオイド受容体の阻害薬の一つである。モルヒネなど外因性のオピオイドの過剰摂取で呼吸困難が生じた場合に薬剤として静脈注射することで、オピオイドの作用と拮抗して呼吸を回復させることができる。

注9 フィラリア：フィラリア（糸状虫）と呼ばれる寄生虫が蚊を経由して、ネコの心臓や肺動脈に感染する病気。咳などの呼吸器症状が主であるが、症状が悪化すると死を招く病気である。

掲載誌：Science Advances（日本時間 2021 年 1 月 21 日付け）

論文名：The characteristic response of domestic cats to plant iridoids allows them to gain chemical defense against mosquitoes

著者：Reiko Uenoyama, Tamako Miyazaki, Jane L. Hurst, Robert J. Beynon, Masaatsu Adachi, Takano Murooka, Ibuki Onoda, Yu Miyazawa, Rieko Katayama, Tetsuro Yamashita, Shuji Kaneko, Toshio Nishikawa, and Masao Miyazaki

DOI 番号：10.1126/sciadv.abd9135

### 【共同研究グループ】

岩手大学：宮崎雅雄（農学部応用生物化学科 教授）、上野山怜子（総合科学研究科農学専攻 大学院生）、宮崎珠子（農学部 日本学術振興会特別研究員 RPD）、室岡孝信（農学研究科 大学院生：研究当時）、片山理恵子（農学部 研究員：研究当時）、山下哲郎（農学部応用生物化学科 教授）

名古屋大学：西川俊夫（大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 教授）、安立昌篤（大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 講師：研究当時）、小野田伊吹（大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 大学院生）、宮澤悠（大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 大学院生：研究当時）

リバプール大学（イギリス）：Jane L. Hurst（リバプール大学 感染症・獣医・生態学研究所 教授）、Robert J. Beynon（リバプール大学 システム分子統合生物学研究所 教授）

京都大学：金子周司（大学院薬学研究科生体機能解析学分野 教授）

本研究は、以下の研究事業の成果の一部として得られました。2017～2021 年度文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究、計画研究『化学コミュニケーションのフロンティア（領域代表者・掛谷秀昭）』の公募研究『ネコのマタタビ反応で機能する嗅覚受容体と多幸福感に関わる神経回路の同定（研究代表者・宮崎雅雄）』

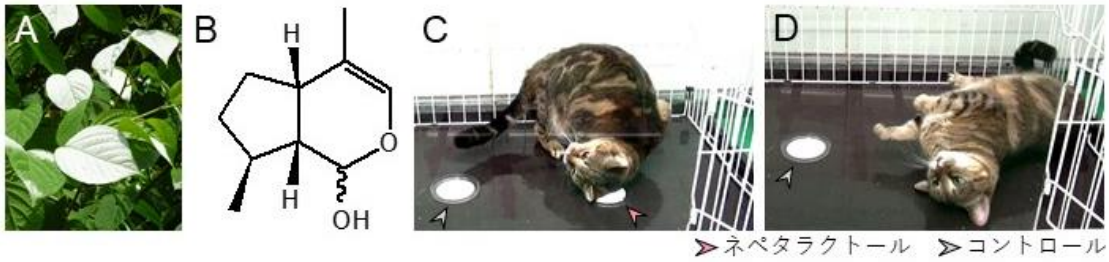


図1. ネペタラクトールの化学構造とネコに対する活性 A. マタタビ。初夏に一部の葉が白く変色するのが特徴。B. ネペタラクトールの化学構造。C. マタタビ反応の一種でネペタラクトールの濾紙に顔をすり付けている行動。D. マタタビ反応の一種で床にごろごろ転がる反応。

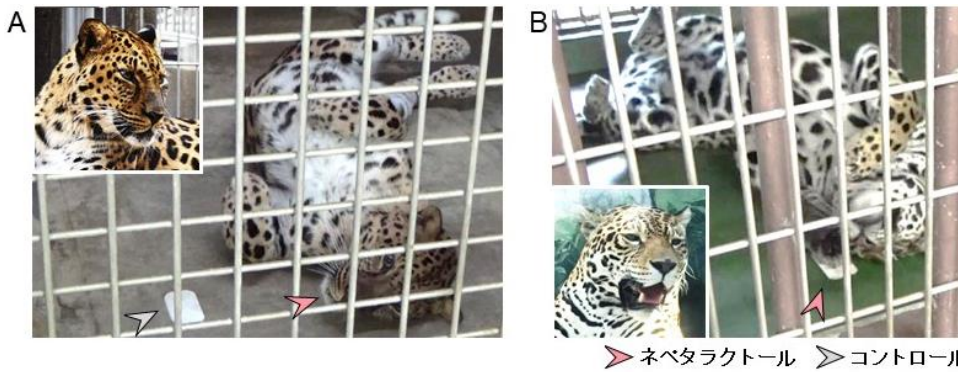


図2. 大型ネコ科動物のネペタラクトールに対するマタタビ反応 神戸市立王子動物園のアムールヒョウ (A: アニュイ、雄、11歳) と天王寺動物園のジャガー (B: ルース、雌、11歳) は、ネコと同じようにネペタラクトールの濾紙に対してごろごろ転がるマタタビ反応を示しました。

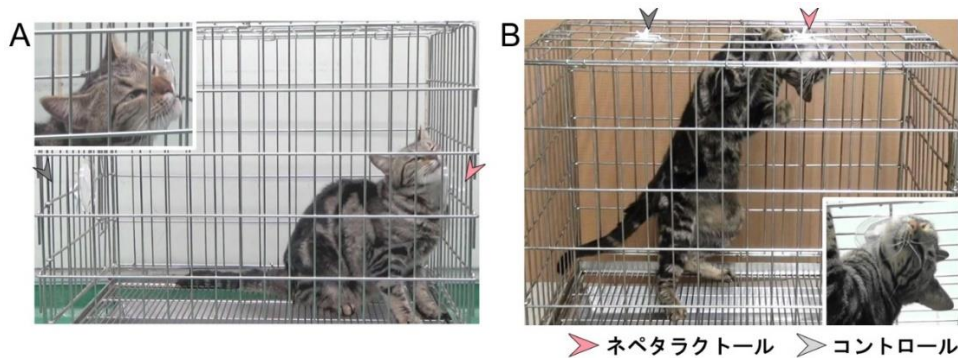
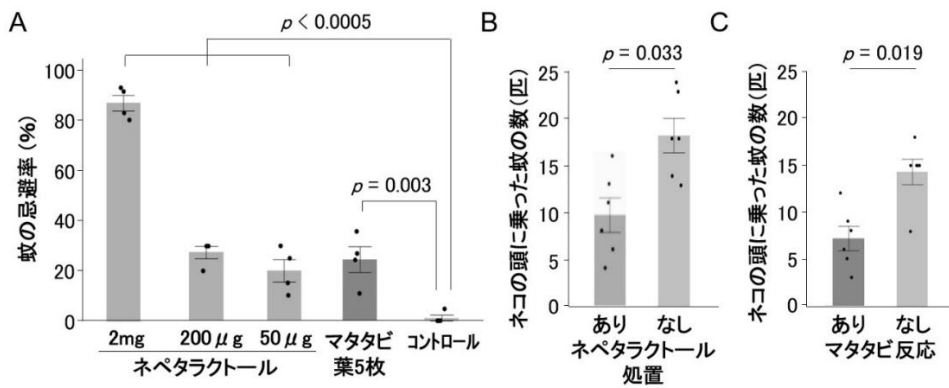


図3. 壁や天井にネペタラクトールを提示した時のネコのマタタビ反応 ケージの壁 (A) と天井 (B) にネペタラクトールが染み込んだ濾紙と対照の濾紙を2枚提示してネコの反応を観察しました。ネコはネペタラクトールの濾紙に対して何度も頬や頭をすり付けました。この結果より、マタタビ反応で一番重要なのは、ネペタラクトールをネコの顔や体に付着させることだと分かりました。



**図4. ネペタラクトールとマタタビの蚊に対する忌避活性** A. 約 20 匹の蚊（雌のヒトスジシマカ）が入ったアクリルケージにネペタラクトールを塗った皿、マタタビ葉を乗せた皿、又はただの皿を置き、10 分後に蚊の忌避率（ケージに繋いだ袋へ逃げ込んだ蚊数の割合）を調べました。その結果ネペタラクトールやマタタビ葉に蚊の忌避活性があることが明らかになりました。B. ネペタラクトール 500μg を塗ったネコと何も塗っていないネコに同時に 30 匹の蚊（雌のヒトスジシマカ）の入ったケージへ 10 分間入ってもらったところ、ネペタラクトールを塗布したネコに止まった蚊の数は非塗布ネコと比べて半減しました。C. マタタビ葉 50 g に約 10 分間マタタビ反応したネコも同様に蚊の入ったケージに入ってもらいました。マタタビ反応したネコに止まった蚊の数もマタタビ反応しなかったネコに比べて半減する結果が得られました。