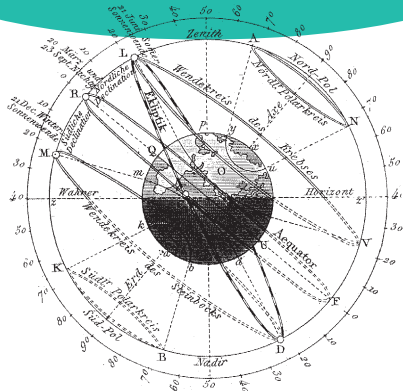
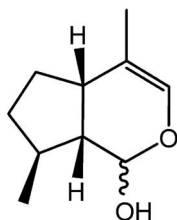


## 【解説】



# ネコがマタタビに反応する生物学的意義の解明 マタタビへの顔の擦り付けは蚊への化学防除を可能にする

上野山怜子\*<sup>1</sup>, 西川俊夫\*<sup>2</sup>, 宮崎雅雄\*<sup>1</sup>



キーワード：ネコ，マタタビ，イリドイド，嗅覚，忌避

蚊は、人類の大敵である。蚊に吸血されると、かゆみが生じるだけでなく、生命を脅かすさまざまな伝染病、たとえば熱帯地域では、マラリアなどに感染する恐れもある。そこで人類は古くから植物からの抽出物を使って蚊を化学防御してきた。このような生存戦略をとった動物は、人類だけではない。たとえばオマキザルやハナジロハナグマなどの動物は柑橘類の果実の皮を身体に擦り付け、その忌避効果を利用していることが知られている<sup>(1)</sup>。つまりヒト以外の動物も進化の

過程で病原体を媒介する蚊から身を守る化学防御術を身に付けてきたようである。本稿では、ネコでよく知られたマタタビ反応も実は蚊の攻撃から身を守る重要な行動であるという予想外の知見が得られたので<sup>(2)</sup>、この発見に至った経緯を紹介する。

## ネコのマタタビ反応とイリドイド化合物について

ネコがマタタビやキャットニップなどの植物を大好物とすることは世界中で知られている。ネコにマタタビやキャットニップを与えると、舐める、噛む、顔を擦り付ける、そして地面にごろごろ転がる、といった特徴的な一連の反応が観察できる(図1)。日本ではこのネコのマタタビ反応は古くから知られていたようで、300年以上前の農業指南書「菜譜」に「またたび、猫このんで食す」と記されている。また江戸時代に月岡芳年が描いた浮世絵「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いる。ネコのキャットニップに対する反応も250年前にイギリスの植物学者により報告されている。これらの植物からネコに特異な反応を引き起こす活性物質を探索する試みは、国内外で1950年代から60年代にかけて盛んに行われていた。

The Biological Significance of the Silver Vine Response in the Domestic Cat: Face and Head Rubbing against Silver Vine Allows Cats to Gain Chemical Defense against Mosquitoes  
Reiko UENOYAMA, Toshio NISHIKAWA, Masao MIYAZAKI.  
\*<sup>1</sup>岩手大学総合科学研究科, \*<sup>2</sup>名古屋大学大学院生命農学研究科

## ◇◇◇ コラム ◇◇◇

「猫にまたたび」ということわざがあるように、マタタビといえばネコの大好物というイメージが強いですが、マタタビは私たち日本人にとって身近な薬草の一つでもあります。マタタビは、日本や中国の山の林縁に自生している植物で、夏には一部の緑葉が白くなるので、遠くから見てもよく目立ちます。「またたび」という和名の由来は諸説ありますが、その昔弘法大師が旅に疲れて休んでいたところ、マタタビを食べたら元気が出て「また旅」に出ることができたことに由来するという逸話があります。また、古来日本にはマタタビの実を焼酎に漬けてマタタビ酒としてたしなむ文化もありますが、マタタビを防虫に活用するような例はこれまで知られておりません。

ネコがマタタビのにおいを嗅いだときの、酔ったように体をくねらせ、まるで地面で踊っているような行動を見て、なんだか滑稽だと感じていた読者も多いのではないのでしょうか。しかし私達の研究によって、ネコがマタタビに顔や体をこすりつけることで、天然の防虫剤ネペタラクトールを身にまとい、蚊除けが可能になることを発見しました。一見意味もないように思えるネコのマタタビ反応も、先祖代々本能行動として受け継がれてきたのには、それなりの重

要な意義があったという一つの重要な例と考えています。今回の私達の発見のように、人間は身近な動物から学べるのが実はまだあるのかもしれませんが。

ではなぜネコはあんなにもマタタビに夢中になるのでしょうか。1973年にはドイツの動物行動学者によって、動物園の大型ネコ科動物が、食べ物や異性との接触を捨て、マタタビを欲していたという観察が報告され<sup>(17)</sup>、中毒作用が心配されてきました。しかし、2012年にはマタタビに中毒性や依存性があるという科学的根拠は何もなく、ネコ科動物の生活環境を豊かにするために活用できる可能性があるとの報告がなされました<sup>(18)</sup>。私達は、ネペタラクトールを嗅いだネコでは、幸せホルモンとも呼ばれるβエンドルフィン<sup>(19)</sup>の放出が促進されていることを明らかにしました。このホルモンは、ヒトではバンジージャンプやランナーズハイの時に脳内で多量に放出され高揚感を与えることが知られています<sup>(19, 20)</sup>。また空腹が満たされたり性行動など、生命や種の存続に必要な不可欠な行動時にもβエンドルフィンが脳内に分泌されると言われています。マタタビ反応には寄生虫やウイルスをはじめさまざまな病原体を媒介する蚊の忌避という生存のためにとっても重要な機能があるため、“ハイ”な感情が伴って進化してきたのは不思議ではないのかもしれませんが。

日本では天然物化学の第一人者、目武雄（さかんたけお）博士らによってマタタビから、アクチニジンとイリドミルメシン、イソイリドミルメシン、ジヒドロネペタラクトン、イソジヒドロネペタラクトンなど「マタタビラクトン」と称された複数のイリドイド化合物（図2）

が同定された<sup>(3-5)</sup>。同時期に海外ではキャットニップからやはりイリドイド化合物の一つであるネペタラクトンが活性物質として同定された<sup>(6)</sup>。マタタビやキャットニップに対する特異な反応は、ヒョウやライオンなどネコ以外のネコ科動物にも見られる<sup>(7, 8)</sup>。一方、マタタビ

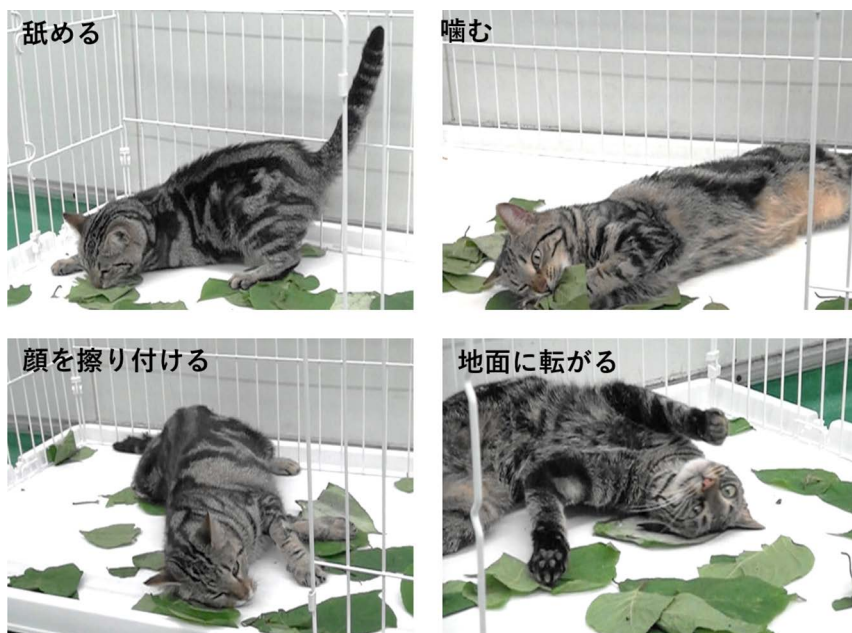


図1 ■ ネコのマタタビ反応の様子

ネコは、マタタビを見つけると、葉や枝を舐めたり、噛んだり、葉に顔を擦り付けたり、地面に転がったりする。同様の反応は、ヒョウやジャガーなどネコ科動物全般にみられる。私たちはネペタラクトールにより誘起されるマタタビ反応が、実は蚊の忌避活性も有するネペタラクトールを体に擦り付ける行動であったことを明らかにした。

反応は顕性遺伝して、約3割のネコはマタタビやキャットニップに反応しないことも知られている<sup>(8,9)</sup>。しかしなぜネコ科動物だけがイリドイド化合物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や発動の仕組みについては全くわかっていなかった。そこで筆者らは、ネコのマタタビ反応に関するこれらの謎を解明したいと考え以下の研究を行った。

## マタタビから新たな活性物質「ネベタラクトール」の発見

目博士らの報告には、複数のイリドイド化合物のうち、どの物質が最も強力な活性を示すか明確に記されていないため、私達は、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た。マタタビ葉からクロロホルムとメタノールを使って全脂質

を抽出し、それをまず順相系の液体クロマトグラフィーで分画して、各画分をネコに嗅がせてマタタビ反応を誘起させる成分を含む画分を探索した。その結果、2つの画分にマタタビ反応を誘起する活性を認めたが、興味深いことにマタタビラクトン類が含まれていた画分よりもそれらを含んでいない画分のほうが、マタタビ反応を誘起する時間が長いことがわかった。そこでこのマタタビラクトンを含まない画分には過去に報告のない強力な活性物質が含まれていると考え、逆相系のカラムを用いた液体クロマトグラフィーで未知のマタタビ活性物質の精製を進めた。その結果、最終的に過去の研究で報告のなかった「ネベタラクトール」というやはりイリドイド化合物が、マタタビラクトンを含まない活性画分に含まれていたことを見いだした。化学合成したネベタラクトールを染み込ませたろ紙をネコに提示すると、ネコはろ紙に対してしきりに顔や頭を擦り付け、床にごろごろ転が

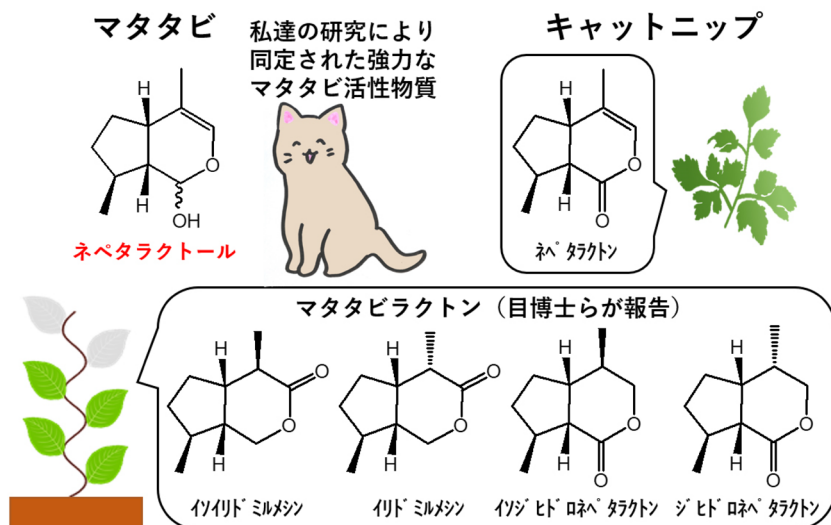
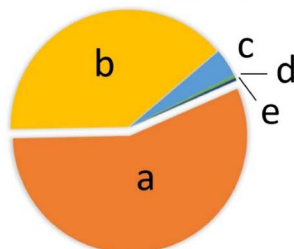


図2 ■ マタタビやキャットニップに含まれるネコに特異な反応を誘起する活性物質の化学構造

これらの化合物は、イリドイド化合物と呼ばれる。



マタタビ葉中含量比



- a. ネベタラクトール
- b. アクチニジン
- c. イリドミルメシン
- d. イリドミルメシン
- e. イリドミルメシン

図3 ■ ネベタラクトールに対するネコの反応と葉に含まれる含量

ネベタラクトールを染み込ませたろ紙(赤矢印)を床、壁、天井のどこに提示してもネコは、顔を擦り付ける。この行動により、ネコは蚊の忌避活性を有するネベタラクトールを被毛に付着させることができる。右の円グラフは、ネベタラクトールとアクチニジン、マタタビラクトンの葉に含まれる含有比を示している。葉1gに含まれるこれらの化合物の総量は、約37 $\mu$ gだった。なおネベタラクトールに反応した12匹のネコのうちアクチニジンに反応したものは1匹のみだった。

る典型的なマタタビ反応を示した(図3)。そこで次にネペタラクトールのネコに対する反応を誘起する時間をほかのイリドイド化合物と比較してみた。その結果、ネペタラクトールとキャットニップに含まれるネペタラクトンは、ほかのイリドイド化合物よりも長く顔の擦り付けや地面に転がる反応を引き起こすことが明らかになった。さらにマタタビ葉に含まれるネペタラクトールの含量(20.7 $\mu\text{g/g}$ 湿重量)は、ほかのイリドイド化合物の含量の10倍以上であることもわかった。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ネコ科動物にもネペタラクトールを提示してみたところ、これらのネコ科動物もネペタラクトールを嗅いだ後に顔を擦り付け地面に転がるマタタビ反応を示した。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、ネペタラクトールという過去の研究で報告のなかったイリドイド化合物であることが明らかになった。

#### μオピオイド系の活性化によるマタタビ反応の発動

ネコのマタタビ反応は、ごろごろ転がるその様子からネコが陶酔して起こしている反応であると考えられていた<sup>(10, 11)</sup>。そこで私たちは、化学合成したネペタラクトールを使ってマタタビ反応中のネコの脳内状態を調べた。具体的には、ヒトで多幸感にかかわることが知られている神経系の一つであるμオピオイド系<sup>(12)</sup>がネコのマタタビ反応に関与しているか検証した。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、ELISAでμオピオイド系を活性化させる脳内神経伝達物質「βエンドルフィン」の血中濃度の変動を調べた。その結果、マタタビ反応後に血中βエンドルフィン濃度が有意に上昇することがわかり、反応中のネコの脳内でμオピオイド系が機能している可能性が強く示唆された。そこで次にμオピオイド受容体の拮抗薬であるナロキソンを筋肉注射した後にネペタラクトールを提示して、マタタビ反応の有無を調べた。その結果、ナロキソンを投与されたネコは、ネペタラクトールのおいを嗅いだり舐めたりはしたが、マタタビ反応で典型的な擦り付けや転がる反応が抑制されることがわかった。以上の結果、本研究の2つ目の大きな成果として、マタタビ反応するネコはヒトでは多幸感や鎮痛にかかわる神経系であるμオピオイド系が活性化されており、この活性化がマタタビ反応の発動に重要であることを初めて明らかにできた(図4)。

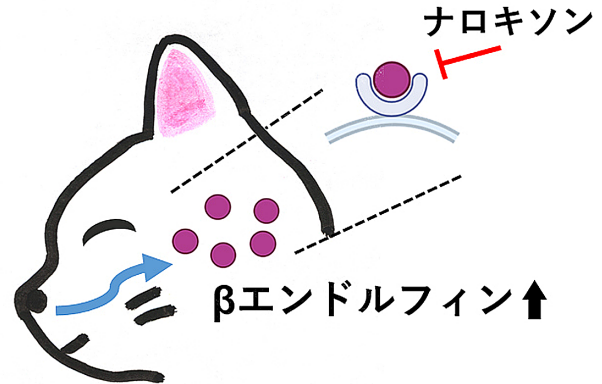
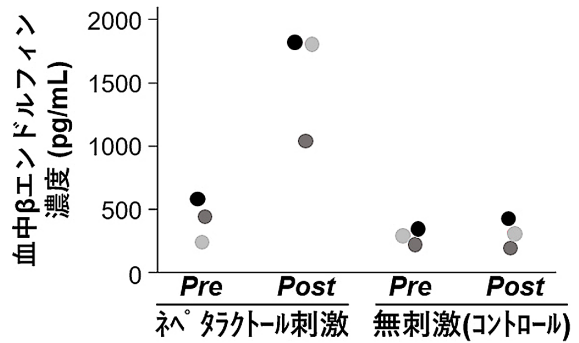


図4 ■ マタタビ反応の誘起にμオピオイド系が機能する

ネペタラクトールに反応5分後(Post)のネコの血中βエンドルフィン濃度は、ネペタラクトール提示5分前(Pre)に比べて著しく上昇した。一方、ネペタラクトールを嗅がせていないネコを同じタイミングで採血して血中βエンドルフィン濃度を調べると、同様の変動は認められなかった。点の色が同じものは、同じ個体を意味する。またマタタビ反応は、μオピオイド受容体の拮抗薬であるナロキソン投与で抑制されることもわかった。

#### 蚊の化学防御に重要なネコのマタタビ反応

ネコと大型ネコ科動物は、約1,000万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<sup>(13)</sup>、マタタビ反応は1,000万年以上前のネコ科動物の祖先がすでに獲得していたものであると推測した。つまりマタタビ反応は、単にネコが陶酔して起こしている反応ではなく、彼らの生存にかかわる何らかの重要な機能をもっていたため、1,000万年以上もの間、さまざまなネコ科動物で代々引き継がれてきた本能行動であると考えた。そこで私たちは、ネコのマタタビ反応の舐める、噛む、頬や頭を擦り付ける、地面にごろごろ転がる反応の中でどの行動が一番重要であるか明らかにするために、ネペタラクトールを染み込ませたろ紙を床以外の壁や天井などに提示してネコの反応を調べた。この実験により、もしネコが床に貼られたネペタラクトールのろ紙を嗅いで多幸を得た結果、地面にごろごろ転がるのなら、壁や天井に貼られたネペタラクトールのろ紙を嗅いだ後も同様に地面に転がる反

## マタタビ反応したネコが蚊を忌避できるか 実証実験

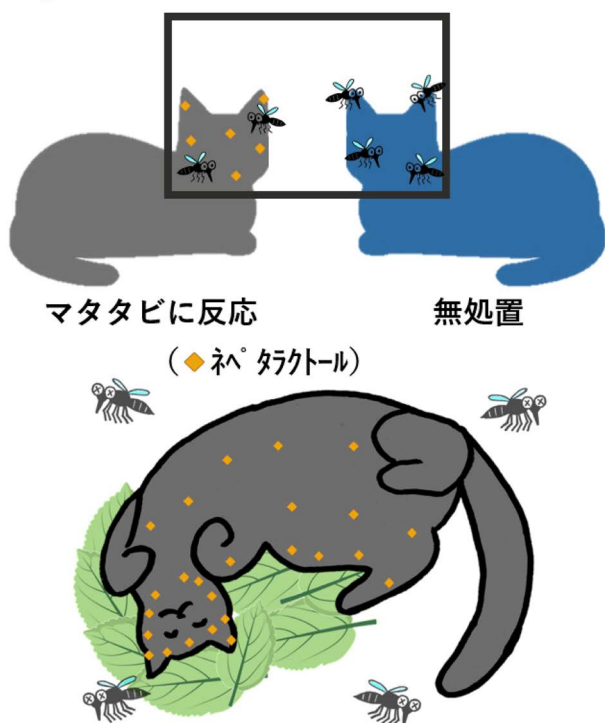


図5 ■ マタタビ反応は蚊の化学防御に重要である

マタタビの葉に反応したネコと無処置のネコに麻酔をかけて蚊の入ったケージに入れると、頭にとまる蚊の数は、マタタビ反応で半減し、この結果より、ネコはマタタビ反応で蚊から身を守れることがわかった。

応が見られると考えられる。一方、擦り付け反応が重要であるのなら壁や天井に貼られたネペタラクトールのろ紙を嗅いだ後に地面を転がる反応は消失するだろうと予想された。実験の結果、ネコは壁や天井に提示されたネペタラクトールを含んだろ紙に対しても顔や頭を何度も擦り付けたが、床に提示したとき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わかった(図5)。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の顔や頭の被毛には、ネペタラクトールが付着していることもネコによる行動試験で確認できた。これらの結果より、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った。そこでネペタラクトールに何か別の生物活性があるのではないかと考え、イリドイド化合物に関するさまざまな文献を検索した。その過程で、キャットニップから放出されるネペタラクトンに蚊の忌避活性があるという報告を見つけることができた<sup>(14, 15)</sup>。そこで日本で代表的な蚊の一種ヒトスジシマカを使いネペタラクトールやマタタビに対する活性を調べてみると、ネペタラクトールやマタタビの葉にも蚊を忌避する強力な活性が認められた。

さらにマタタビ反応したネコが本当に蚊に刺されにくくなるか実証実験を行った。まずネコに麻酔をかけ、顔や頭にネペタラクトールのエタノール溶液を、対照のネコにはエタノールのみを塗布した。風乾後、ネコ2匹の頭部を蚊が入ったケージに入れ、10分間に頭にとまる蚊の数を数えた。その結果、ネペタラクトールを塗布したネコにとまる蚊の数はエタノールを塗布したネコにとまった蚊の数に比べ半減することがわかった。これをうけ、より自然の条件に近いマタタビ葉に反応したネコで同様の試験を行ってみた。マタタビの葉に擦り付け反応を行ったネコと何も処置しなかったネコを麻酔した後、蚊の入ったケージに入れたところ、マタタビ反応したネコにとまった蚊の数は、無処置のネコに比べて半減する結果が得られた。以上の結果、本研究の3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、これによりフィラリアなど寄生虫やウイルスなどを媒介する蚊から身を守れることが明らかになった。

### おわりに

私たちの研究で、これまでネコが単にマタタビに陶醉して地面に転がり回ると考えられていたマタタビ反応に、蚊を忌避する重要な機能が隠されていたことが明らかになった。マタタビ反応は、ネコが学習して獲得する行動ではなく、ネコに生得的に備わった本能行動の一つである。よって、ネコは蚊の忌避効果を期待してマタタビ葉に体を擦り付けているのではなく、ネペタラクトールを嗅ぐとネコの意味とは関係なく葉に体を擦り付ける反応が発動し、その結果被毛にネペタラクトールが付着することでネペタラクトールのおいを嫌う蚊がネコに寄り付かなくなると考えている。

しかしここで、なぜネコ科動物だけがイリドイド化合物を放出する植物を使って蚊を化学防御する術を獲得したか、という新たな謎が生じた。なぜなら蚊による伝染病などの感染被害は、ネコ科動物だけではなく、私たちヒトやイヌも同じだからである。私たちは、完全肉食動物である多くのネコ科動物に特徴的な狩りの形態が、マタタビ反応の種特異性の原因に関係しているかもしれないと考えている。ネコ科動物は狩りの間、蚊をはじめさまざまな昆虫が生息している茂みにじっと潜んで獲物を捕る機会を狙う。このような狩りの間、偶然蚊の忌避活性を有する植物に体を擦りつけたネコ科動物が、蚊に刺されにくくなるという利益を得たことがきっかけだったかもしれない。蚊はさまざまな伝染病を媒介する危険な

昆虫であるため、蚊の化学防御の利益は、ネコ科動物の生存に大きく影響したかもしれない。そして、進化の過程で蚊の忌避活性を有するマタタビやキャットニップを見つけ出す特異な嗅覚受容体やイリドイド化合物の嗅覚受容を介した $\mu$ オピオイド系の活性化機構など、一連の仕組みが遺伝子の中に取り込まれたのかもしれない。

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た。たいへん興味深いことに、私たちの論文発表から約1カ月後には、蚊のネペタラクトンに対する受容体が、温度感受性Transient Receptor Potential (TRP) チャンネルA1であり、TRPA1の遺伝子欠損ショウジョウバエは、ネペタラクトンに対して忌避反応を示さなくなることが報告された<sup>(16)</sup>。ヒトのような哺乳動物のTRPA1はネペタラクトンに応答しないことも報告されており、ネコのTRPA1はマタタビ活性物質の標的分子ではなさそうである。私たちは、引き続きなぜネコ科動物だけが、マタタビやキャットニップに反応する術を獲得して蚊から化学防御できるようになったのか、マタタビやキャットニップに対する特異な反応を可能にする遺伝子を特定し、ネコ科動物がマタタビ・キャットニップ反応を示すに至った進化過程を考察したいと考えている。また将来的にネペタラクトールを活用した蚊の新たな忌避剤の開発も行い、人類の大敵である蚊の化学防御に新たな手法を提案したいと考えている。

## 文献

- 1) P. J. Weldon, J. F. Carroll, M. Kramer, R. H. Bedoukian, R. E. Coleman & U. R. Bernier: *J. Chem. Ecol.*, **37**, 348 (2011).
- 2) R. Uenoyama, T. Miyazaki, J. L. Hurst, R. J. Beynon, M. Adachi, T. Murooka, I. Onoda, Y. Miyazawa, R. Katayama, T. Yamashita *et al.*: *Sci. Adv.*, **7**, eabd9135 (2021).
- 3) 村井不二男: 日本化学雑誌, **81**, 1324 (1960).
- 4) 目 武雄: 化学教育, 24 (1964).
- 5) 目 武雄, 藤野 明, 村井不二男, 鈴井明男, 仏願保男: 天然有機化合物討論会講演要旨集, **3**, 219 (1959).
- 6) J. Meinwald: *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4571 (1954).
- 7) J. O. Hill, E. J. Pavlik, G. L. Smith III, G. M. Burghardt & P. B. Coulson: *J. Chem. Ecol.*, **2**, 239 (1976).
- 8) S. Bol, J. Caspers, L. Buckingham, G. D. Anderson-Shelton, C. Ridgway, C. A. Buffington, S. Schulz & E. M. Bunnik: *BMC Vet. Res.*, **13**, 70 (2017).
- 9) N. B. Todd: *J. Hered.*, **53**, 54 (1962).
- 10) R. C. Hatch: *Am. J. Vet. Res.*, **33**, 143 (1972).
- 11) L. T. Espin-Iturbe, B. A. Lopez Yanez, A. Carrasco Garcia, R. Canseco-Sedano, M. Vazquez-Hernandez & G. A. Coria-Avila: *Behav. Processes*, **142**, 110 (2017).
- 12) I. Roth-Deri, T. Green-Sadan & G. Yadid: *Prog. Neurobiol.*, **86**, 1 (2008).
- 13) W. E. Johnson, E. Eizirik, J. Pecon-Slattey, W. J. Murphy, A. Antunes, E. Teeling & S. J. O'Brien: *Science*, **311**, 73 (2006).
- 14) J. Zhu, D. R. Berkebile, C. Dunlap, A. Zhang, D. Boxler,

K. Tangtrakulwanich, R. Behle, F. Baxendale & G. Brewer: *Med. Vet. Entomol.*, **26**, 131 (2012).

- 15) W. Reichert, J. Ejercito, T. Guda, X. Dong, Q. Wu, A. Ray & J. E. Simon: *Sci. Rep.*, **9**, 1524 (2019).
- 16) N. Melo, M. Capek, O. M. Arenas, A. Affy, A. Yilmaz, C. J. Potter, P. J. Laminette, A. Para, M. Gallio & M. C. Stensmyr: *Curr. Biol.*, **31**, 1988 (2021).
- 17) P. Leyhausen: "Psychic Dependence," Springer, 1973, p. 58.
- 18) C. I. Abramson, A. Lay, T. J. Bowser & C. A. Varnon: *Am. J. Anim. Vet. Sci.*, **7**, 21 (2012).
- 19) H. Boecker, T. Sprenger, M. E. Spilker, G. Henriksen, M. Koppenhoefer, K. J. Wagner, M. Valet, A. Berthele & T. R. Tolle: *Cereb. Cortex*, **18**, 2523 (2008).
- 20) J. Hennig, U. Laschewski & C. Opper: *Neuropsychobiology*, **29**, 28 (1994).

## プロフィール



上野山 怜子 (Reiko UENOYAMA)

<略歴>2020年岩手大学農学部応用生物化学科卒業/同年同大学総合科学研究科農学専攻修士課程入学, 現在に至る<研究テーマと抱負>なぜネコ科動物だけがマタタビに反応するのか遺伝子レベルで明らかにすること<趣味>猫と遊ぶこと



西川 俊夫 (Toshio NISHIKAWA)

<略歴>1985年静岡大学理学部化学科卒業/1987年名古屋大学農学部食品工業化学科博士課程(前期課程)修了/1987年サッポロビール株式会社入社/1988年名古屋大学農学部助手, 1995年名古屋大学より博士(農学)取得/2004年同助教/2008年同教授, 現在に至る<研究テーマと抱負>研究テーマは天然物合成。有機合成による二次代謝産物(天然物)の謎解きを目指したい<趣味>古城, 古墳, 遺跡巡り, 末長く付き合える研究テーマを探すこと<所属研究室ホームページ><https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~organic/>



宮崎 雅雄 (Masao MIYAZAKI)

<略歴>2000年岩手大学農学部獣医学科卒/2003年理化学研究所ジュニアリサーチアソシエイト/2004年岩手大学大学院連合農学研究科修了, 博士(農学)取得/2004年理化学研究所基礎科学特別研究員/2007年東海大学糖鎖工学研究施設特定研究員/2008年日本学術振興会特別研究員(PD)/2008年ルイジアナ州立大学客員研究員/2011年岩手大学農学部特任准教授/2012年同准教授, 2020年同教授, 現在に至る<研究テーマと抱負>伴侶動物の行動を制御する化学コミュニケーションの仕組みを理解する研究を通じて動物が何を考えているか連想したい。香気成分の分析技術を向上させる<趣味>温泉めぐり, 飼い犬5匹の散歩。