

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻
平成 29 年度博士課程進学
氏名 大木 望
指導教員 東原 和成

論文題目

月経周期のフェーズに伴う腋臭の官能特性と構成成分の変化に関する解析

【序論】

動物の生殖行動において、体臭は重要な情報伝達手段である。霊長類でも、匂いを介したコミュニケーションの存在が複数の種で観察されている。例えば、メスのコモンマーモセットの排卵期における尿や性器周囲の匂いがオスの性的興奮を高める作用を示した報告がある。近年、ヒトにおいても、体臭が性行動や配偶者選択に影響する可能性が示唆されている。特に、男性が排卵日に近い女性の腋臭に対して魅力を感じる事が複数報告されている。また、排卵期の腋臭を嗅いだ男性は、唾液中テストステロン値が上昇することも示されている。しかし、前述したような心理・生理的效果を持つ腋臭成分は同定されておらず、とりわけ、月経周期の時期（フェーズ）に伴う腋臭の詳細な官能特性や構成成分の変化について明らかになっていない。

また、腋臭には、耳垢の表現型を決定する ABCC11 (ATP-binding cassette protein C11) 遺伝子の関与が知られている。ABCC11 は汗腺の一種であるアポクリン腺で発現する膜輸送体タンパク質で、その遺伝子には一塩基多型 (538 G> A) が存在し、GG、GA 型の場合、湿型耳垢になる。一方、AA 型の場合は乾型耳垢になり、GG、GA 型に比べ、腋臭症に関連する腋臭成分の分泌量が低いことが知られている。しかし、この遺伝子多型が月経周期内の腋臭の匂い特性に与える影響は明らかになっていない。

そこで、本研究では、腋臭のサンプル提供者の遺伝子型にも注目し、ヒトの嗅覚による腋臭の官能特性の評価と、機器分析による腋臭成分の解析の、二方向からのアプローチで月経周期内における腋臭の変化を詳細に調べた。

【結果】

1. 月経周期内の時期における腋臭捕集

本研究では、月経周期を構成する月経期、卵胞期、排卵期、黄体期の 4 つの時期を正確に推定するために、腋臭提供者に月経状況の聴取を行い、さらに、尿中の黄体形成ホルモン (LH) 値を検知する排卵検査と、基礎体温計測の 2 つの客観的な指標を導入した。排卵検査の結果と基礎体温をもとに、月経期 (生理期間中)、卵胞期 (月経最終日

翌日から排卵検査の陽性反応まで)、排卵期(排卵検査の陽性反応が出て二日以内)、黄体期(排卵検査の陽性反応の消失から月経開始前日まで)を推定し、各時期において腋臭捕集を行った。女性腋臭提供者は延べ 56 名(年齢(歳): 23.7 ± 3.6 、月経周期の平均日数(日): 29.9 ± 4.4 、平均 \pm SD)である。なお唾液を採取できた腋臭提供者の ABCC11 遺伝型を調べたところ、15 名が GA 型で、35 名は AA 型であった。

腋臭捕集は室温と湿度を常時管理した部屋の中で行い、洗浄した腋に滅菌ガーゼを 4 時間固定し、匂いを吸着させたガーゼサンプルを官能評価または成分分析に使用した。また、匂い捕集を行うための捕集剤であるポリジメチルシロキサン(PDMS) membrane を腋に 2 時間固定し、成分分析に使用した。

2. 月経周期内の腋臭の官能評価

従来の月経周期の腋臭研究は、腋臭の快不快度、親しみやすさといった、匂いによって想起される心理状態を測る情感評価が多い。本研究では、そうした情感に関する評価項目に加え、腋の匂いに関する官能特性を網羅的に調べることにした。そこで初めに、適切な評価語の選定が重要であると考え、定量的記述分析法(Quantitative Descriptive Analysis)を参考に、腋臭に関連する表現用語の抽出を行った。最初に 15 名の評価者が腋臭サンプルを嗅ぎ、感じられる匂いの特徴を全て記述する「言葉だし」を行った。これにより得られた 103 語について、官能評価と分析化学分野に携わる 5 名の評価者が話し合いと試し評価を繰り返し、腋の匂いを過不足なく表現できると判断した言葉を 17 語選出した。選出された表現用語を一部改変し、計 20 語の表現用語を以降の官能評価の評価項目として用いた。

官能評価では、腋臭を吸着したガーゼサンプル計 84 個(腋臭提供者 21 名 \times 4 つの時期サンプル)を評価者計 47 名(男性 26 名、 23.4 ± 2.8 歳、女性 21 名、 24.6 ± 5.7 歳)に呈示した。そして、評価者に、サンプルの匂い強度、快不快度、頻度(サンプルの匂いをどれくらいの頻度で嗅いだことがあるか)、親しみやすさの段階評価と 20 語の表現用語からなる多肢選択形式による匂いの質の評価を行ってもらった。

これらの回答について、サンプル間の匂い特性の全体像を把握するために主成分分析を行ったところ、腋臭提供者の個人差が結果に強く影響していることが明らかになった。そのため、腋臭提供者の個人差を考慮した検定手法を用いて、腋臭の匂い特性に対する月経周期の時期および遺伝型との関連性を調べた。まず、サンプルの匂い強度、快不快度、臭気頻度、親しみやすさに対する、月経周期の時期、腋臭提供者の ABCC11 遺伝子型、月経周期と遺伝子型の交互作用といった複数の要因の影響度を調べるために、変量効果に腋臭提供者と腋臭評価者の個人差を組み込んだ混合効果モデルを使って解析した。その結果、匂い強度の評点結果に関して、GA 型の腋臭は AA 型の腋臭よりも総じて強く感じられ、GA 型においては黄体期が他の時期の腋臭に比べて匂い強度が高いことがわかった。また、快不快度の評点結果に関して、GA 型は AA 型よりも不快度が

高い一方で、どちらの遺伝型も、排卵期の腋臭は不快度が最も低くなる傾向にあり、特に月経期に比べて有意に不快度が低いことがわかった。匂いの頻度は、GA 型の腋臭が AA 型に比べ高かった。親しみやすさに関しては、周期と遺伝型の影響は見られなかった。なお、これらの評価傾向は評価者の男女ともに共通していた。

次に、月経周期の時期と匂いに関する 20 語の表現用語の評価に関連性があるか調べるために、時期間における表現用語の選択回数の差を検定したところ、有意な差はなかった。しかし、20 語中 4 語の表現用語（甘い匂い、汗臭い、皮脂の匂い、酸っぱい匂い）の選択回数が快不快度と有意に相関していたことがわかった（相関係数 $|R| > 0.5$ ）。つまり、一部の表現用語は快不快度と相関関係にあるが、時期による快不快度の差に影響しているわけではない可能性が考えられた。

以上より、腋臭には個人差や遺伝型が大きく影響している一方で、腋臭の官能特性のうち、匂い強度と快不快度が月経周期と関係していたことがわかった。特に、排卵期の腋臭は月経期よりも不快度が低く、その差は AA 型に比べ GA 型で大きかった。

3. 月経周期内の腋臭の成分分析

従来の腋臭分析の報告では、月経周期内で変動する腋臭成分の種類や量について知見がない。そこで、本研究では条件検討を重ね、腋臭の構成成分を包括的に解析できる二つの異なる捕集・分析手法を用いて、腋臭成分の定性・定量分析を行った。一つ目は、腋臭を吸着した PDMS membrane を、加熱脱着装置付きガスクロマトグラフィー質量分析計（GCMS）を用いて分析する手法で、高揮発性から低揮発性までの幅広い化合物の分析に適している。二つ目は、腋臭を吸着した滅菌ガーゼのヘッドスペース中の揮発性化合物を濃縮後、匂い嗅ぎ GCMS（GCMS/O）に導入し分析する手法で、高揮発性成分の分析に適している。

腋臭を吸着した PDMS membrane 計 84 個（腋臭提供者 21 名×4 つの時期サンプル/名）を GCMS 分析し、得られた総計 182 種の化合物のピーク面積値を主成分分析した。その結果、腋臭の成分組成には個人差の影響が大きいことがわかった。そこで、各腋臭提供者の化合物ごとにピーク面積値を正規化した値を算出し、それらの値を用いて時期間における各化合物の存在量の違いを詳細に調べた。その結果、27 種の化合物において、月経周期内の時期間で存在量の差がみられた。27 種の化合物の時期間の変動傾向を、クラスター分析を用いて調べたところ、多数の化合物が月経期に減少し排卵期以降に増加する傾向があった。27 種のうち 7 種は、GA 型と AA 型に共通した時期間の増減傾向を示していた。例えば、排卵期に比べて月経期に少なかった化合物が 3 種存在し、このうち 2 種は長鎖脂肪酸や不飽和脂肪酸といった比較的低揮発性の化合物であった。その他 20 種の化合物は、GA 型で時期間の変動が見られた。

月経期と排卵期の腋臭を吸着したガーゼサンプル 40 個（腋臭提供者 20 名×月経期と排卵期のサンプル）のヘッドスペースを GCMS/O 分析し、得られた総計 67 種の化

化合物について、月経期と排卵期の存在量の違いを調べた。その結果、二つの時期間でピーク面積値の違いが見られた成分はなかった。次に、匂い嗅ぎ分析で感じられた 25 か所の匂いの強度について、月経期と排卵期の違いを調べた。その結果、RT 20.7 分にピークは検出できないものの、青臭いアルデヒド様の匂いを呈する化合物の存在が示唆され、またその時間における匂い強度は GA 型、AA 型ともに月経期に高い傾向にあった。

以上の結果より、月経周期内で増減する化合物の存在が初めて示された。時期間で変動する化合物の存在量は月経期とそれ以外の時期で異なることがわかった。特に、官能評価の結果から不快度に差があった月経期と排卵期間においては、長鎖脂肪酸といった低揮発性の化合物の存在量が異なることがわかった。また、匂い嗅ぎ分析で月経期と排卵期間で匂い強度が異なる匂いが存在し、ピークとして検知されない違いも検出できた。

【まとめと展望】

本研究は、体臭に関連する ABCC11 遺伝子を考慮した上で、月経周期内における腋臭の官能特性と腋臭成分を調べた初めての研究である。官能評価および成分分析の結果から、月経周期の時期間で匂い強度、不快度が異なることと、一部の腋臭成分に存在量の増減が見られることを明らかにした。特に、遺伝子型の違いによらず、排卵期は月経期に比べ不快度が低く、長鎖脂肪酸や不飽和脂肪酸などが多かったことは興味深い。また、GA 型において、時期間の不快度の差が AA 型よりも大きかったことや、時期間で存在量に違いがあった腋臭成分が多く見出された。不飽和脂肪酸等の脂肪酸の多くは皮脂腺の分泌物由来であることが知られている。そのため、これらの腋臭の周期内変動には、ABCC11 遺伝子型が影響するアポクリン腺分泌の影響と別に（または協働する）、皮脂腺等の他の汗腺による分泌様式の関与が示唆された。

今後、時期間で変動する腋臭成分と匂いの快不快度などの心理的効果の関連性について調べることで、排卵期の腋臭成分が異性に対して排卵の合図を示す匂いシグナルとして働く可能性を検証する。本研究を通して、月経周期に伴う腋臭の変化をヒトの嗅覚で感じる官能特性から物質レベルまで解明したことは、女性腋臭の生物学的意義の解明において重要な基盤となる。