

総 説

「におい」の生物学

村 本 和 世

I. はじめに

「においがわからなくても困ることはない」。日常生活が直ちに破綻するような嗅覚系の病は知られていないし、異常があっても日常生活で不便を感じる 경우가少ないため、ほとんどの方は嗅覚のことを五感のうちで重要性の低い感覚と考えているであろう。特にヒトを含めた霊長類は、外界からの情報取得の多くを視覚に依存している。そのため、感覚機能の研究は視覚が常に中心であり、嗅覚研究に携わる研究者数は、以前は非常に少なかった。それが、2004年に Axel と Buck が『匂いの受容体遺伝子の発見と嗅覚の分子メカニズムの解明』によりノーベル医学生理学賞を受賞したことで注目されるようになった。嗅覚系のユニークな特徴や情報処理機構が次第に明らかになり、その生物学的な面白さが認識されるようになってきたのである。嗅覚は原生動物のレベルで既に萌芽がみられ、最も原始的な感覚であると考えられる¹⁾。そして多くの動物種にとって嗅覚は外界を探る重要な手段である。例えば、哺乳動物は本来夜行性であり、夜間の行動では視覚はほとんど頼りにならない。そこでは食べ物を探索し、外敵を察知して逃れるなど空間の認知の多くをにおいによって達成している。さらに、においによって他個体の識別情報を取得し、繁殖パートナーとの絆形成、子どもを認識することでの母性（父性）行動の誘発、群れの中での序列の認識や秩序の形成など社会行動を営む礎ともなっている。すなわ

ち、においは動物が環境を認識して生存していくために重要な感覚なのである。われわれの社会生活においてもにおいが無意識的に重要な役割を演じていることがわかってきている。またヒトでは食事の際のにおいは特に重要である。咀嚼された食塊から口腔中に揮発するにおい分子が、後鼻腔から嗅上皮に達し、この情報が脳内で味覚や触覚情報と統合されて食べ物の「風味 flavor」となる²⁾。口中の食物の識別は、風味によって行われており、においなしでは味がわからず食における『生活の質 (Quality of life)』を維持できなくなる。実は味覚障害で診療に訪れる患者の相当数は嗅覚に問題を持っているという場合が多い³⁾。本稿では、このようなにおいに関わる興味深い不思議について紹介したいと思うが、まずは基本となるにおい（嗅覚）を感じる仕組みや特徴（特殊性）について概説する。次いでわれわれの嗅覚がどのように働いているかについて、ヒトの特徴である社会性、特に社会的な絆の形成に果たすにおいの役割という観点から、母子関係を例に解説したい。

II. におい物質

嗅覚は味覚とともに化学感覚に分類され、われわれの身の回りにある揮発性化学物質を検出する。自然界で“におい”として感じられる化学物質（におい分子）は約40万種類に達し、ヒトが識別できるにおいはそのうちの1~2万種類と見積もられている⁴⁾。この数は他の動物種の多くに比べれば少ないが、それでも嗅覚の

Biology of the Olfaction

Kazuyo MURAMOTO

明海大学歯学部形態機能成育学講座生理学分野

別刷請求先：村本和世 明海大学歯学部形態機能成育学講座生理学分野 〒350-0283 埼玉県坂戸市けやき台1-1

Tel : 049-285-5511 Fax : 049-279-2770

識別能力の高さがわかる。味覚で感じる味物質（水溶性化学物質）は、甘味、塩味、酸味、苦味、旨味の5種類の基本味に分類される。なおについても同じように「基本臭」を分類しようという試みがある。例えば、アムーアは分子の大きさや構造を基準にして、エーテル臭、樟脳臭、ジャコウ臭、花香、ハッカ臭、刺激臭、腐敗臭の7種類のにおいを“原臭”としている⁵⁾。アムーアは、においの発生を「鍵と鍵穴」の関係に擬えて、におい分子の立体構造が嗅細胞の持つ相補的な構造の受容部位に結合することで物質特有なにおいが生じると考えた。しかし、化学構造と感覚としてのにおいの関係は単純ではない。多くは構造が異なれば違うにおいとなるが、鏡像関係にある光学異性体で感じるにおいが異なったり、同じ物質でも濃度によってにおいが変わる場合もある。よく知られる例に「スカトール」がある。スカトールは強い糞臭を放つ悪臭物質だが、低濃度ではジャスミン香など花の香気成分となり、多くの香水でベースノートとして利用されている。このような例が嗅覚には無数にあるのだ。視覚が電磁波の波長という連続的な物理的性質（光）で刺激と感覚の関係を説明できるのに対し、化学感覚ではそのような説明が困難である。嗅覚は分子構造によってにおいが決まるというような単純な機構ではない。

Ⅲ. 嗅覚閾値と順応

においが異なっても、嗅覚を生じさせる閾値（大気中のにおい分子の濃度）は一般に極めて低く、計算上10個程度の分子が受容されればにおいを感じる物質もある。嗅覚とは非常に鋭敏な感覚なのである。その一方で、順応（慣れ）が速いことも経験上理解できるであろう。どれほど臭いと感じても、同じにおいを同じ強度で嗅いでいるとやがてはそのにおいを感じなくなる。室内でペットを飼育している知人宅を訪問してペット臭に困ったという経験はないであろうか。臭いとも言えず辛抱するしかないのだが、家主（飼育者）にとってはほとんど臭いと認識されず、不快感を感じていない。同じように、自分の体臭が気になるのなら、他人に嗅いでもらい評価してもらう必要がある。体臭や飼っているペットのにおいは、当人にはほとんど感じられないものなのだ。視覚や嗅覚のように、自分の身体から離れた場所から発せられる刺激情報を得る感覚を「遠隔感覚」という。遠隔感覚の本来の役割は、環境中から異物を見つけ出すというものである。

森の中に外敵がいたら、いち早く見つけ出して逃げなければならない。しかし、敵も環境中に一体化して潜んでいる。これを探るため感覚の感度を高めると同時に、常に状態が一定であるようなものは背景として無視し、背景と少しでも異なる情報を素速く見つけ出すことが生存上は重要となる。嗅覚の閾値が低い（感度が高い）こと、順応が速いことは、このような役割に適応するように生物進化の過程を経てきた結果なのかもしれない。

嗅覚閾値はヒトでは加齢や薬剤などの影響で上昇する⁶⁾。都市ガスの中にはガス漏れの際の警告臭として不快なにおいを発するメルカプタンが含まれているが、このにおいを不快と感じる割合が高齢者では極端に低下する。しかし、日常生活ではこれといった支障も少ないため、嗅覚機能の加齢変化は自覚されず周りからも気づかれない場合が多い。また、高齢者にみられる疾病でも嗅覚に影響するものがある。例えば、アルツハイマー型認知症あるいはパーキンソン病などの脳変性疾患の初期には嗅覚不全が現れやすいことが知られている⁷⁾。嗅覚不全は、認知症状よりも先行して現れる最初期の症状として注目されており、アルツハイマー病の初期診断に応用しようとの研究も行われている⁸⁾。他の例として糖尿病と嗅覚との関連も注目されている。糖尿病患者の約60%で嗅覚鈍麻が認められているとの報告がある⁹⁾。

嗅覚閾値は加齢や疾病だけでなく、ホルモンの影響も受ける。特に妊娠期には、嗅上皮に対する女性ホルモンの効果により、初期には嗅覚過敏が、後期には嗅覚鈍麻が現れやすい（すべての妊婦の方で現れる症状ではない）¹⁰⁾。悪阻が現れる頃、女性の嗅覚が極端に過敏になることは、ご本人あるいは身の回りで経験された方も多いと思う。

Ⅳ. 嗅覚の受容器（嗅上皮）と感覚細胞（嗅細胞）

嗅覚系の働きについて理解するために、簡単ににおいを受容する機構について説明しておこう。嗅覚の感覚器官は「鼻」で、一对の鼻孔から内部に鼻腔が続いている。においを受容する嗅上皮（嗅粘膜）は、ちょうど鼻腔の天井部分に位置している（図1A）。嗅上皮は淡黄褐色を呈し表面は粘液に覆われ、鼻腔内の白く見える呼吸上皮と容易に区別できる。嗅上皮ににおいが達するルートには2通りのものがある。1つは外気に含まれるにおい分子が吸気時に鼻孔から入り嗅上皮

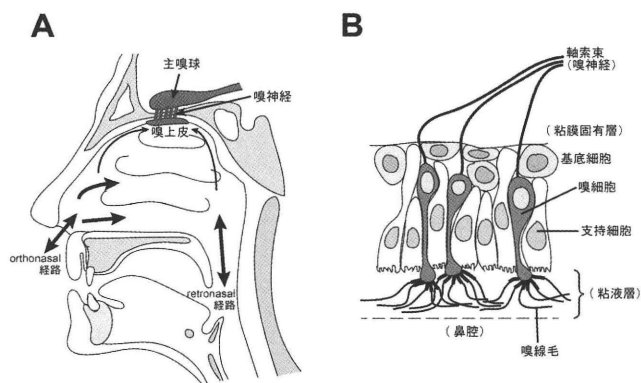


図1 におい受容器(嗅上皮)と感覚細胞(嗅細胞)
 A. 嗅上皮の位置と鼻腔内へのにおい分子の2つの流入経路。
 B. 嗅上皮の拡大図。嗅上皮は3種類の細胞で構成される。基底細胞は、細胞分裂をして嗅細胞を新生する。

に達して受容されるルートで、オルソネイザルなにおいという。もう1つは食事の際に感じるにおいのルートで、咀嚼時に口腔内で食物からにおい分子が揮発し、後鼻腔から呼気とともに鼻腔に入って嗅上皮に達するレトロネイザルなにおいである(図1A)。特に後者は食物の識別に関わるにおいとして、味覚や舌触り、温度などの情報と統合されて風味を形成する²⁾。

嗅上皮には感覚細胞である嗅細胞が並んでいる(図1B)。嗅細胞が視覚など他の感覚細胞と異なる特徴は、神経細胞(ニューロン)であるということだ(他の感覚細胞はほとんど上皮細胞由来)。しかも、嗅細胞は外環境に直接曝されるという人体で唯一の非常に特殊な神経細胞である。さらに、神経細胞は一度分化すると細胞分裂せず再生されないというのが一般的な性質であるが、嗅細胞は約1か月の寿命で新生され(図1B)、動物個体の生涯にわたって変性と再生を繰り返すという非常に稀な特徴を示す。嗅細胞は、嗅上皮表面の粘液層内に多数の線毛を伸ばしている。線毛部にはにおい受容体や刺激情報を電気信号に変換する分子装置が発現し、においを受容する場となっている。一方で、情報を脳に伝える軸索が束となって嗅神経を構成し、嗅覚系の一次中枢である嗅球に伸びている(図1)。

V. におい受容体

さて、このような非常にユニークな嗅細胞が発現し、におい分子を受容する分子装置となっているのが“におい受容体タンパク質(odorant receptor: 以下、OR)”である。ORをコードする遺伝子は1991年にBuckとAxelにより単離された¹¹⁾。感覚として嗅

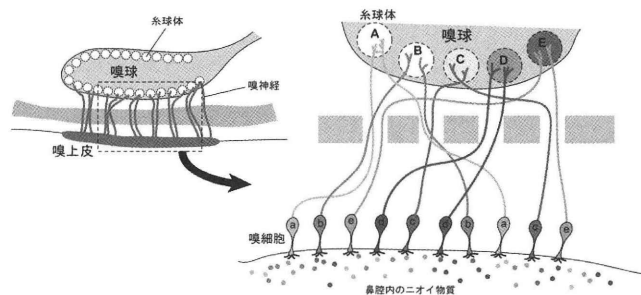


図2 嗅上皮から嗅球への投射

嗅細胞からの軸索は、嗅神経となって嗅球に投射している(左図)。嗅細胞は多種類のORの中から1種類のみを発現し(1細胞-1受容体則:右図a~e:発現する受容体を示す)、同じ受容体を発現する嗅細胞軸索は嗅球の同じ糸球体に収束している(1受容体-1糸球体則:右図A~E)。

覚が複雑となる要因として、におい分子を受け取るORの種類が多いことも挙げられる。遺伝子発見当初、ORの数は実験動物であるマウス・ラットで約1,000種類と見積もられ¹¹⁾、その後のマウス・ラットの全ゲノム配列決定でほぼ正しいことがわかった¹²⁾。この数は動物のゲノム中の全遺伝子の4~5%をも占める。ヒトでは347種類のOR遺伝子の存在が示唆され¹³⁾、ヒトゲノム・データベースの検索で339種類のOR遺伝子が同定されている¹⁴⁾。ヒトの全遺伝子数は約2万数千とされているので、視覚優位なヒトでさえも遺伝子の2%弱をにおい受容に使っていることになる。

受容体遺伝子の発現には、「個々の嗅細胞は約1,000種類のOR遺伝子のうち1種類だけしか発現していない」という特徴がある(1細胞-1受容体則:図2)¹⁵⁾。ヒトの嗅細胞の数は嗅上皮あたり約数千万個と見積もられるので、同じ受容体を発現している嗅細胞は十万個程度存在していることになる。もう1つの特徴は、同じOR遺伝子を発現している嗅細胞に由来する神経軸索(嗅神経)が一次中枢である主嗅球で同一の糸球体(主嗅球の神経細胞が嗅神経からの情報を受け取る部位)に選択的に収束して投射しているというものである(1受容体-1糸球体則:図2)¹⁶⁾。同一の受容体を発現する嗅細胞から入力を受ける糸球体は両側の嗅球に数個ずつあり、におい情報は約15,000の嗅細胞からの入力为数個の糸球体に収束するという様式で脳に入力する。

さらに、ORは直接においとは関係ないような部位でも発現している。興味深い例として、精巣で発現しているOR遺伝子がある¹⁷⁾。精子が遊走する際、卵子から放出される化学物質の濃度勾配を辿って泳ぐが、

この化学走性に精子の発現する OR が関与している¹⁷⁾。その他多くの器官でも OR 遺伝子の発現が確認され、OR にはおの受容だけではなく広く一般に化学物質の情報の受容に関与していると考えられる。

VI. におい受容の様式

それでは、OR はどのような様式でにおい分子を認識するのだろうか。一般に受容体はある決まった構造を持つ化学物質だけを特異的に結合させ、細胞内で化学反応を誘起させる。しかし、OR のにおい分子に対する選択性はルーズであり、幅広くさまざまな物質に反応することが明らかになった^{18,19)}。ある特定の OR はいくつものにおい分子によって活性化され、それらの化学構造は一見するところでは類似していない場合もある。反対に 1 種類のにおい分子により数種類の OR が活性化される。すなわち、OR とにおい分子の関係は 1 対 1 ではなく、多数対多数の関係になっている (図 3)。この説明として、OR はにおい分子の構造全体を認識するのではなく、分子構造の特徴的な一部分だけを認識するからであると考えられている (図 3)。さらに、同じにおい分子に反応する複数の OR 間でも、それぞれで反応する感度 (閾値) が異なっ

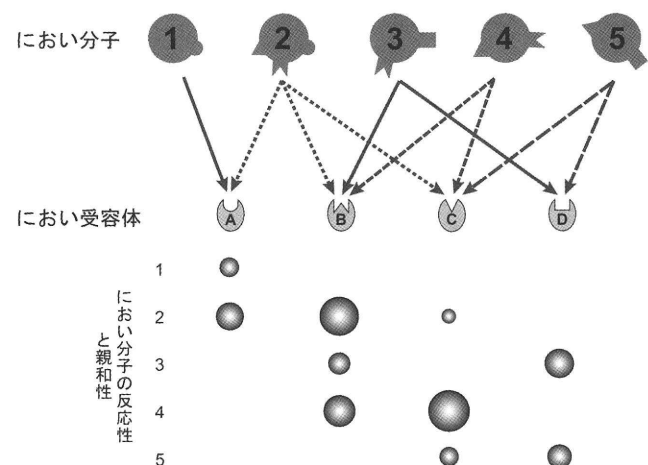


図 3 受容体とにおい分子の関係

受容体はにおい分子の構造の一部を認識しており、複数のにおい分子を受容する (例えば、受容体 A はにおい分子 1 と 2 に反応する)。反対に、例えばにおい分子 2 が受容体 A, B, C の 3 種類に結合するように、特定のにおい分子は複数の受容体と結合する。ヒトではこのようなにおい受容体が 400 種類弱存在している。下に示した丸印は、番号のにおいが反応する受容体パターンを示している。また、丸の大きさはにおい分子の受容体に対する結合のしやすさ (親和性) を示し、丸が大きいほど低濃度で反応する (反応しやすい)。におい分子 2 であれば、低濃度の時には受容体 B とまず反応し、濃度が高くなるに従い順に受容体 A, 次いで C と反応するようになる。

ている (図 3)。あるにおい分子が提示されると、低濃度で反応する OR や高濃度にならないと反応しない OR など、OR 毎に反応性に差が生じるのである。OR 毎に閾値が異なることは、前述のスカトールのように濃度が異なると全く別のにおいとなる現象の説明となる。

においが異なったり、同じにおい分子でも濃度が異なったりすると、異なる複数種の OR の組み合わせとして活性化することになる。すなわち、受容器レベルでのにおい受容は異なる OR 活性化の組み合わせ (パターン) で表現されている (組み合わせ符号)¹⁸⁾。1 細胞 - 1 受容体則および 1 受容体 - 1 糸球体則により、特定のにおい受容は糸球体の活性化パターンに反映され、異なるにおい受容は嗅球で活性化される糸球体パターンが異なることで表現されることになる¹⁹⁾。

VII. 母と子のにおいによる絆

においの特徴や受容機構について述べてきたが、受容されたにおいが行動にどのように影響するのかについて最後に触れておきたい。初めに述べたように、においはヒトの社会生活に無意識のうちに影響を及ぼしていることが指摘されている。一例として、母と子の絆の形成ににおいが関係していることを紹介しよう。ヒトの新生児はかなり未成熟な状態で出生し、感覚機能も視覚などはまだ発達途上で調節機能などが十分ではない。嗅覚機能はどうかというと、発生学的に嗅覚は胎児期から既に機能しており²⁰⁾、新生児はにおいを頼りに母親の乳首を探し当て吸乳することがネズミやウサギで確認されている²¹⁾。ヒト新生児でも母親の胸部のにおいを他の女性の胸のにおいと識別して、母親のにおいのする方向に好んで顔を向けるという研究があり²²⁾、生後間もない頃にはにおいを情報源として母親を識別していることが示唆されている。母親の胸のにおいは羊水とよく似ており、新生児はそのにおいに嗜好性を示すらしい²¹⁾。お母さんのお腹 (子宮) の中のにおいに既に影響を受けているのである。そして、母乳を飲むことで母親のにおいがさらにしっかりと記憶され、以後 (においの源としての) 母親への嗜好性がより高まるとされている。

一方、母親もにおいによって自分の子どもを容易に識別できる。特に、出産後新生児を 30~40 分程度胸に抱いて吸乳の刺激を受けた母親は、そうでない母親よりもにおいだけで自分の子どもを正確に識別で

きる²³⁾。この母親の持つ識別能力は、父親や祖父母などに比べて非常に高い。父親に同じ記憶（識別能力）を成立させようとすると優に3時間弱は新生児のにおいを嗅ぎ続ける必要がある²⁴⁾。このことは出産と授乳という母と子の間に交わされる特別な状況下でのスキンシップがお互いのにおいの学習を促進し、ヒトの絆として初めに形成される「母と子の絆」に重要であることを示唆している。

においは多くの哺乳類において母親が子どもを養育する母性行動の発現にも重要である²⁵⁻²⁷⁾。実験動物であるラットは、出産経験のない雌（未経産ラット）にとって新生仔のにおいは嫌悪刺激となり、仔に対して回避行動あるいは攻撃行動を示す。ところが、実験操作により嗅覚系の機能を遮断すると未経産ラットでも母性行動を示すようになる²⁶⁾。ラットではにおいが母性行動の発現に抑制的に働いており、出産を経験すると嗅覚遮断は影響がないので、出産により仔のにおいは嫌悪刺激ではなくなるのがわかる。同じような嗅覚遮断実験をマウスで行うと、出産経験のあるマウスで巣作りや母性行動の障害がみられ²⁶⁾、未経産マウスではさらに仔殺し行動にまで発展してしまう²⁷⁾。マウスでは仔のにおいの意味がラットと異なり、においは母性行動の発現に重要であることが示唆される。このようににおいが母性行動に及ぼす影響は動物種によって異なるが、いずれも仔のにおいは母性行動の発現に重要なのである。子どもは初めににおいで母親を学習し、そのにおい（と源である母親）に愛着を持つ。一方、母親の子どもに対する愛情（母性行動）も子どものにおいによって育まれているのである。

VIII. おわりに

本稿では母と子の絆についてのみ述べたが、においは他の対人関係（絆）の形成にも大きく影響している。例えば、父と子の関係^{28,29)}もそうであるし、配偶者選択にもにおいが影響を及ぼしている^{30,31)}。日本人は体臭が弱いと言われるが、警察犬やマウスがにおいによって個人を識別できることからわかるように³²⁾、われわれは一人一人異なるにおいの個性を持っている。その個性を無意識のうちに識別し対人関係に影響するらしい。何となく虫が好かないという感情はもしかしたらにおいが合わないのかもしれない。あるいは、恋人や配偶者はにおいという赤い糸で結ばれたのかもしれない。このような話題についても興味深い研究が多

く行われている。しかし、絆形成でのにおいの影響は多くは無意識下のものであり、われわれはあまりにおいの重要さに気付いていない。また、ヒトでは他の感覚の影響や社会や文化の影響も大きく、動物のように単純ににおいだけで行動に結びつくことは少ないであろう。近年はまた、極力においを避ける無臭化が顕著になっている。古来体臭は個性であったが、中世ヨーロッパで悪臭が伝染病の原因だと誤って考えられるようになった頃からわれわれは徐々ににおいを遠ざけるようになってしまった。しかし、本稿で述べたように動物の多くはにおいによって個体間の絆が形成され、種の発展に重要な子育て行動などが制御されている。特にラットの妊娠・出産はヒトとも共通点が多いことから、においはヒトにおいても母と子の絆形成に何らかの役割を演じている可能性は大きい。そうであれば、近年われわれの社会が抱えている諸問題、少子化、幼児虐待、ネグレクトなどにもにおいによる絆の形成が関係している可能性は否定できない。繁殖経験により哺乳動物の脳は雄雌共に可塑的に変化し行動も大きく変化するが、特に雌・女性ではその変化が著しい。この大きく変化する時期に適切な刺激（におい）を受容することで母親の脳には容易に絆の記憶が刻み込まれるのである。そのためには何よりも母親と子どものスキンシップが重要であろう。

文 献

- 1) 大瀧丈二. 嗅覚系の分子神経生物学. 東京: フレグランスジャーナル, 2005.
- 2) Shepherd GM. Neurogastronomy — How the Brain Creates Flavor and Why It Matters. New York: Columbia Univ Press, 2012.
- 3) Spielman AI. Chemosensory function and dysfunction. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 267-291.
- 4) 東原和成. 第1章 おいとは何か? 東原和成, 佐々木加津子, 伏木 亨, 他. おいと味わいの不思議. 東京: 虹有社, 2013: 17-84.
- 5) Amoore JE, Steinle S. A graphic history of specific anosmia. Wysocki CJ, Kare MR. Chemical Senses: Volume3— Genetics of Perception and Communication. New York: Marcel-Dekker, 1991: 331-351.
- 6) Doty RL. Influence of age and age-related diseases on olfactory function. Ann NY Acad Sci 1989; 561: 76-86.

- 7) Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, et al. Olfactory threshold are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990 ; 11 : 465-469.
- 8) Marine N, Boriana A. Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2014 ; 45 : 262-270.
- 9) Le Floch JP, Le Lièvre G, Labroue M, et al. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 934-937.
- 10) Ochsenein-Kölbl N, von Mering R, Zimmermann R, et al. Changes in olfactory function in pregnancy and postpartum. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 ; 97 : 10-14.
- 11) Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors : A molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991 ; 65 : 175-187.
- 12) Godfrey PA, Malnic B, Buck LB. The mouse olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 2156-2161.
- 13) Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biol* 2001 ; 2 : 18.
- 14) Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 2584-2589.
- 15) Serizawa S, Miyamichi K, Sakano H. One neuron-one receptor rule in the mouse olfactory system. *Trends Genet* 2004 ; 20 : 648-653.
- 16) Mombaerts P. Axonal wiring in the mouse olfactory system. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006 ; 22 : 713-737.
- 17) Fukuda N, Yomogida K, Okabe M, et al. Functional characterization of a mouse testicular olfactory receptor and its role in chemosensing and in regulation of sperm motility. *J Cell Sci* 2004 ; 117 : 5835-5845.
- 18) Malnic B, Hirono J, Sato T, et al. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999 ; 96 : 713-723.
- 19) Takahashi YK, Kurosaki M, Hirono S, et al. Topographic representation of odorant molecular features in the rat olfactory bulb. *J Neurophysiol* 2004 ; 92 : 2413-2427.
- 20) Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Olfactory function in the human fetus : evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid. *Behav Neurosci* 1998 ; 112 : 1438-1449.
- 21) Porter RH, Winberg J. Unique salience of maternal breast odors for newborn infants. *Neurosci Biobehav Rev* 1999 ; 23 : 439-449.
- 22) Maurer D, Maurer C. 赤ちゃんには世界がどう見えるか. 吉田利子訳. 東京 : 草思社, 1992.
- 23) Schaal B, Porter RH. Advances in the study of behavior. Slater PJB, Rosenblatt JS, Beer C, Milinski M, eds. San Diego : Academic Press, Inc 1991 ; 20 : 135.
- 24) Wyatt TD. Pheromones and Animal Behaviour. Cambridge : Cambridge Univ Press, 2003.
- 25) Fleming A, Vaccarino F, Tambosso L, et al. Vomeronasal and olfactory system modulation of maternal behavior in the rat. *Science* 1979 ; 203 : 372-374.
- 26) Gandelman R, Zarrow MX, Denenberg VH, et al. Olfactory bulb removal eliminates maternal behavior in the mouse. *Science* 1971 ; 171 : 210-211.
- 27) Seegal RF, Denenberg VH. Maternal experience prevents pup-killing in mice induced by peripheral anosmia. *Physiol Behav* 1974 ; 13 : 339-341.
- 28) Hartung TG, Dewsbury DA. Paternal behavior in six species of muroid rodents. *Behav Neural Biol* 1979 ; 26 : 466-478.
- 29) Mayer AD, Freeman NC, Rosenblatt JS. Ontogeny of maternal behavior in the laboratory rat : factors underlying changes in responsiveness from 30 to 90 days. *Dev Psychobiol* 1979 ; 12 : 425-439.
- 30) Yamaguchi M, Yamazaki K, Beauchamp GK, et al. Distinctive urinary odors governed by the major histocompatibility locus of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 5817-5820.
- 31) Jacob S, McClintock MK, Zelano B, et al. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 175-179.
- 32) Carroll LS, Penn DJ, Potts WK. Discrimination of MHC-derived odors by untrained mice is consistent with divergence in peptide-binding region residues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 2187-2192.