

# 論文審査の結果の要旨

氏名 奥 山 輝 大

多くの動物において、メスは適応度を上げるため、より良い特定の形質をもつオスを選択する。これは配偶者選択行動とよばれ、形態進化の強い駆動力となる。しかしながら、その神経基盤はほとんど不明であった。論文提出者は本研究で、遺伝学的解析が可能なモデル生物であり、性周期が 2 日と短いメダカを用いてメスの、配偶相手(オス)の好みを検定する新規な行動アッセイ系を構築し、当該行動に必要な遺伝子と神経回路を初めて同定した。

本論文は 4 章立てで構成されている。第一章ではメダカのメスの好みを検定する新規行動アッセイ系を構築している。メダカの配偶行動では、オスがメスに「求愛円舞」を踊り、メスが求愛を受入れると放卵・放精に至るが、メスが拒絶すると求愛円舞が繰り返される。論文提出者は修士課程において、当専攻動物発生学研究室で行われていたメダカの配偶方法にヒントを得て、メダカのオスを、予めメスに見せておくことで、メスの、求愛円舞を受入れるまでの時間が短くなる(性的動機付けの亢進)ことを見出していたが、博士課程ではメスの求愛円舞受け入れまでの時間を繰り返して計測することで、メスの性的動機付けの程度を定量化できることを示した。

第二章では、メスの性的動機付けに関わる神経機構を解明するため、求愛円舞受入れに異常を示す変異体を調べた。メダカは始原生殖細胞の数が減少すると性転換(性行動も変化)する。CXCR4 と 7 は CXCL12/SDF-1(ケモカイン)を共通リガンドとする受容体で、始原生殖細胞の生殖巣への移動に関わる。これらの遺伝子の弱い変異体の配偶行動を上記アッセイ系で調べたところ、オスを予め見ていたかいなかったかに関わらず、メスの、求愛円舞受け入れまでの時間が短縮する(性的動機付けの亢進)ことを見出した。さらに、オスでは求愛円舞数の減少(性的動機付けの減少)が観察された。予想外なことに、これらの表現型は始原生殖細胞数の減少に起因するものではないことが判明した。この頃、ゼブラフィッシュにおいて CXCR シグナルが GnRH(ゴナドトロピン放出ホルモン)ニューロンの発生に関わるということが報告された。そこで MO を野生型胚に注入し CXCR4/7 の遺伝子機能を阻害したところ、終神経 GnRH ニューロンの細胞移動に異常が生じた。CXCR7 欠失変異体でも同様に、終神経 GnRH ニューロンの形態に異常が生じた。このことはメダカでも CXCR シグナルが終神経 GnRH ニューロンの細胞移動に働くことを示している。そこで、終神経 GnRH ニューロンをレーザー除去したところ、このメス個体は CXCR4/7 変異体と同様に、オスを予め見ていたかいなかったかに関わらず、求愛円舞受け入れまでの時間が短縮し、オスでは求愛円舞数が減少した。また GnRH ニューロンの自発発火頻度は予めオスを見ていたメスで上昇することが判明した。これまで GnRH ニューロンはオスの性的動機付けに関わるということが知られていたが、この知見は、メダカではメスの性的動機付けの制御にも関わることを示している。

第三章では終神経 GnRH ニューロンが、メスとオスが 1 対 1 の際の性的動機付けだけでなく、

オスが複数いる際の配偶者選択行動にも関与するか調べる目的で、メスと、このメスが予め見ていたオス、見ていなかったオスの3匹を同じ水槽に入れ、メスの卵がどちらのオスの精子で受精したか調べたところ、野生型の卵はほとんどの場合、予め見ていたオスの精子で受精したが、*CXCR7* 変異体メスの卵は、両方のオスの精子で同程度受精した。このことは、複数のオスが存在する条件でも、メスは予め見ていたオスを配偶相手として選択すること、その選択に終神経 GnRH ニューロンが関与することを示唆している。

第四章では、終神経 GnRH ニューロン以外にも性的動機付けや配偶行動に関わる脳領野を同定する目的で、メダカから緊急応答遺伝子 *c-fos* を同定し、これを用いて交尾前後の脳で興奮している領野を調べ、終脳や視蓋など、複数の領野が興奮していることを示している。

以上の知見はこれまでブラックボックスであった配偶者選択行動の神経基盤の一端を初めて明らかにしたものであり、学術的価値が大変高い。特に、終神経 GnRH ニューロンがオスのみならずメスの性的動機付けにも関わること、それが遺伝学的に実証された点で、神経科学や行動遺伝学分野で重要な知見であると考えられる。

なお、本論文の研究は岡良隆教授、武田洋幸教授、竹内秀明、久保健雄(東京大学)との共同研究であり、さらに変異体を基礎生物学研究所の研究者から譲与いただく等、多くの研究者のご助力をいただいて完成したものであるが、論文提出者が主体となって実験を計画し、遂行しており、論文提出者の寄与が十分であると判断できる。従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。