

魚類の行動と生殖を司る脳内メカニズムの神経内分泌学的研究

馬谷 千恵 (東京農工大学大学院農学研究院)

chie@go.tuat.ac.jp

はじめに

多くの脊椎動物は周囲の環境や自身の生理状態に応じて、適切な行動を行う。その際には、からだの内外からの様々な入力がある。脳は感覚神経回路等を介して統合的に処理され、行動パターンを形成する神経回路に出力されることにより、適切な行動を可能にすると考えられる。例えば、性行動の際には自身の生殖状態が整うと、様々な感覚情報を駆使して異性を認識し、適切な性行動を行う。その行動の調節には、グルタミン酸やγ-アミノ酪酸 (GABA) といった古典的な神経伝達物質だけではなく、アミノ酸がいくつかペプチド結合により繋がった「神経ペプチド」も重要な役割を果たす。この神経ペプチドは神経細胞 (ニューロン) から放出され、受容体を発現するニューロンの神経活動を調節する。本発表では、神経ペプチドを産生・放出するペプチドニューロンにより、オスの性行動が調節される機構及び、繁殖期特異的にメスの摂食行動が調節される機構に関して紹介する。

魚類オスにおける性行動の調節機構

オスがメスにアプローチをする魚種においては、オスが感覚情報を手掛かりにメスを見つけ出し、性行動を行う。感覚情報を統合し、性行動のモチベーションを制御するニューロンの一つとして、終神経 (TN) に細胞体を持ち、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) を発現する TN-GnRH ニューロンがある⁽¹⁾。GnRH はまず排卵を誘起するペプチドとして発見されたが、TN に発現する GnRH は生殖周期には関わらないことが報告されている。真骨魚類において、TN-GnRH ニューロンは GnRH に加えて、神経ペプチド FF (Neuropeptide FF, NPFF) とグルタミン酸を産生・放出することが明らかとなっている。加えて、形態学的な解析から TN-GnRH ニューロンは様々な感覚に関わる脳領域からのシナプス入力を受けること⁽²⁾、TN-GnRH ニューロン付近の物理的な破壊による行動解析から性行動のモチベーションにかかわること⁽³⁾が示唆されてきた。私たちは、TN-GnRH ニューロンが感覚や生理状態の情報を受け取り、適切な性行動を行う際に鍵となるニューロンであると考え、終神経が発達している真骨魚類のグーラミーおよびメダカを用いて生理学的に解析を進めてきた。

まず、私たちは TN-GnRH ニューロンの神経活動を調節する因子の一つを明らかにした。これまでに、TN-GnRH ニューロンの神経活動を自己傍分泌的またはシナプス入力として興奮性/抑制性に制御するものが複数報告されてきた。その中で、シナプス入力として抑制的に働くものとして、RFamide related peptide (RFRP) を見出し、その作用機序を電気生理学的に解析した。それにより、RFRP は TN-GnRH ニューロンに発現する特異的受容体に作用し、leak K channel を開き、TRPC (Transient receptor potential C) channel を閉じることにより、TN-GnRH

ニューロンの神経活動を抑制することが明らかとなった⁽⁴⁾。

次に、Ca²⁺イメージングと電気生理学的手法を用いて、TN-GnRH ニューロンから神経ペプチドが放出されるために必要な神経活動を明らかにした。神経ペプチドの放出の際、細胞内Ca²⁺濃度の上昇が必要であることから、Ca²⁺インジケーターの蛍光強度変化を指標にペプチドの放出を解析した。その結果、TN-GnRH ニューロンが間欠的な高頻度発火活動を示す際に、大きな細胞内Ca²⁺濃度の上昇が観察され、神経ペプチドの放出が示唆された⁽⁵⁾。

そして、TN-GnRH ニューロンから産生・放出されるGnRHがほかの脳領域の神経活動を調節することを電気生理学的に明らかにした。真骨魚類において、視蓋は視覚情報処理の一時中枢にあたる。集合電位記録法を用いて視蓋におけるシナプス伝達を記録し、GnRHの有無によるシナプス電位の変化を解析したところ、GnRHは視蓋のシナプス伝達を抑制することが明らかとなった⁽⁶⁾。

最後に、TN-GnRH ニューロンにおいて産生される2つの神経ペプチドがどのように性行動調節に関わるかを明らかにするため、TNで発現するGnRH遺伝子(メダカでは*gnrh3*)またはNPFF遺伝子(*npff*)をノックアウトしたメダカ系統を作出し、性行動解析を行った。メダカの性行動は、オスがメスを追いかける追尾、オスがメスの鼻先で一回転する求愛円舞、オスがメスを抱きかかえる抱接、そして放精放卵に至る。シングルノックアウトの解析では、*npff*ノックアウトのオスはこの4つの行動すべてにおいて遅延が観察された。また、*gnrh3*ノックアウトのオスも求愛円舞・抱接・放精が遅れることが明らかとなった。一方で、*npff*と*gnrh3*のダブルノックアウトオスではこれらの行動異常が緩和されることが明らかとなった。そして、NPFFとGnRH3が作用する脳領域を明らかにするため、それぞれの特異的受容体の発現部位を解析したところ、NPFF受容体は主に性行動に関わる脳領域(視索前野)に、GnRH受容体は主に感覚情報処理に関わる脳領域に発現が観察された。以上より、GnRH3とNPFFのそれぞれがTN-GnRHニューロンから放出され、性行動に関わる脳領域にバランスよく作用することにより、オスの性行動のモチベーションが適切に制御されている可能性が考えられる。さらに本研究は複数の神経ペプチドを作るニューロンによって行動のモチベーションが調節されるしくみを明らかにしたものである⁽⁷⁾。

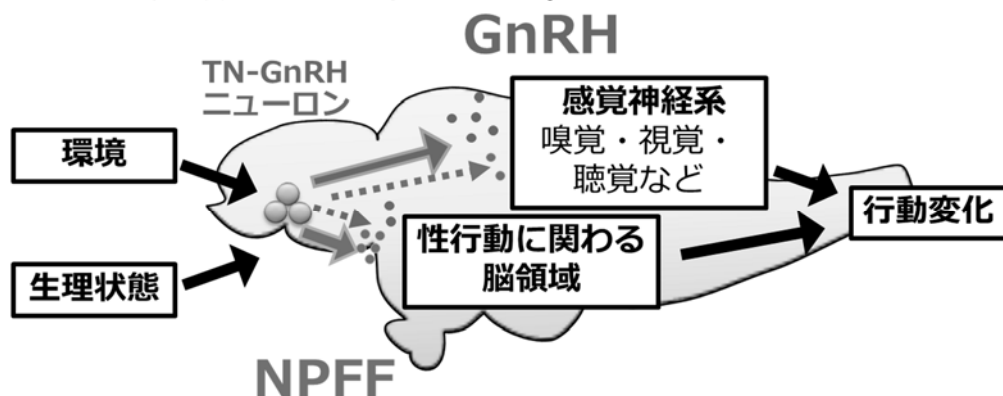


図1 オスメダカの性行動を調節する神経内分泌メカニズムの作業仮説

TN-GnRH ニューロンから産生・放出される神経ペプチドGnRH・NPFFがバランスよく作用することにより、オスの性行動のモチベーションが制御されている。

繁殖期依存的な摂食行動調節の機構

繁殖期には卵成熟などに多くのエネルギーを必要とするため、摂食行動と生殖も強く結びついている。例えば、クロダイは繁殖期に餌の多い浅瀬に移動することが経験的に報告されている。このような行動は生殖のための摂食行動であると考えられる。一方、マウスやゼブラフィッシュなど多くのモデル生物は繁殖期を喪失もしくは持たないために、その神経メカニズムについては不明であった。私たちは、メスメダカが非繁殖期に比べ、繁殖期に餌を多く食べることを見出し、メスメダカをモデルに繁殖期依存的な摂食促進機構について解析した。繁殖期と非繁殖期のメスメダカの全脳 RNA-seq を行った結果、摂食に関わる神経ペプチドのうち、アグーチ関連ペプチド (Agouti-related peptide, AgRP) と神経ペプチド Y (Neuropeptide Y, NPY) が非繁殖期に比べて繁殖期に発現が高いことが明らかとなった。さらに、幼魚や卵巣除去個体を用いた解析から、繁殖期に成熟した卵巣から産生・放出される性ステロイドホルモン、エストロジェンが脳へ作用し、AgRP の発現を上昇させることが示唆された。また、AgRP をノックアウトしたメダカ (*agrp* ノックアウト) を作出し、摂食量を解析したところ、WT に比べて *agrp* ノックアウトメダカの摂食量が少ないこと、*agrp* ノックアウトメスは繁殖期と非繁殖期で摂食量に顕著な違いが見られないことが明らかとなった。さらに、*agrp* ノックアウトメスと WT オスをペアにしたところ、WT のペアと比べて *agrp* ノックアウトメスの産卵数が少なく、*agrp* ノックアウトメスの卵巣は WT の卵巣より小さい傾向を示した。以上より、繁殖期依存的な摂食量増加は、繁殖期に成熟した卵巣から放出されるエストロジェンが脳の AgRP 発現ニューロンにおける *agrp* 発現を上昇し、摂食行動を促進することが示唆された⁽⁸⁾。そして、繁殖期には多く摂食することで、より卵胞発育を促し、多くの卵を得るといったポジティブフィードバックが働いている可能性が高い (図 2)。



図 2 繁殖期特異的な摂食行動の機構

まとめ

本研究では、魚類の行動および生殖を調節する機構について、特に性行動と繁殖期特異的な摂食行動に着目して脳のペプチドニューロンの機能および重要性を明らかにしてきた。今後も本研究で用いた技術を用いて、魚類の本能的行動を制御する機構の基本原則を明らかにすることで、人為的な行動制御方法の開発に繋がり、水産増養殖への応用へ貢献することが期待される。

謝辞

これまで多大なご支援とご助言をいただいた東京大学生体情報学研究室の岡良隆先生 (現東京大学名誉教授)・神田真司先生 (現東京大学大気海洋研究所准教授)・阿部秀樹先生 (現名古屋大学農学部准教授)・スタッフ・学生の皆様、動物発生学研究室の武田洋幸先生 (現京都産業大学教授)・井上雄介博士、現職の東京農工大学栄養生理化学研究室内の三浦豊先生はじめ研究室の皆様、そして、共同研究者の皆様にご心より感謝申し上げます。

引用文献

1. Umatani C. Neuromodulation in the fish brain for reproductive success. *Gen Comp Endocrinol.* 2025;363:114658.
2. Yamamoto N, Ito H. Afferent sources to the ganglion of the terminal nerve in teleosts. *J Comp Neurol.* 2000;428(2):355-75.
3. Yamamoto N, Oka Y, Kawashima S. Lesions of gonadotropin-releasing hormone-immunoreactive terminal nerve cells: effects on the reproductive behavior of male dwarf gouramis. *Neuroendocrinology.* 1997;65(6):403-12.
4. Umatani C, Abe H, Oka Y. Neuropeptide RFRP inhibits the pacemaker activity of terminal nerve GnRH neurons. *J Neurophysiol.* 2013;109(9):2354-63.
5. Umatani C, Oka Y. Juvenile-Specific Burst Firing of Terminal Nerve GnRH3 Neurons Suggests Novel Functions in Addition to Neuromodulation. *Endocrinology.* 2018;159(4):1678-89.
6. Umatani C, Misu R, Oishi S, Yamaguchi K, Abe H, Oka Y. GnRH suppresses excitability of visual processing neurons in the optic tectum. *J Neurophysiol.* 2015;114(5):2775-84.
7. Umatani C, Yoshida N, Yamamoto E, Akazome Y, Mori Y, Kanda S, Okubo K, Oka Y. Co-existing Neuropeptide FF and Gonadotropin-Releasing Hormone 3 Coordinately Modulate Male Sexual Behavior. *Endocrinology.* 2022;163(2): bqab261.
8. Tagui Y, Takeda S, Waida H, Kitahara S, Kimura T, Kanda S, Oka Y, Hayashi Y, Umatani C. AgRP1 modulates breeding season-dependent feeding behavior in female medaka. *eLife.* 2025;13:RP100996.