

審査の結果の要旨

氏名 石井 健太郎

生物の行動、特に本能的な行動は、匂いやフェロモンなどの化学感覚シグナルによる制御を受けている。例えばマウスでは、異性や同性、天敵由来の物質が、性行動や攻撃行動、忌避行動をそれぞれ引き起こすことが知られている。しかし、感覚器官からの情報を処理し、適切な行動反応を制御するための脳内の神経基盤について不明な点が多かった。本論文では、匂い・フェロモンの情報が脳に伝達されて適切な行動反応を引き起こす神経回路を、末梢感覚器官から脳内の行動制御中枢領域まで細胞レベルで解明することを目的としている。

第一章で要旨が書かれたあと、第二章では本研究の背景について、脳とその機能解析手法、匂い感覚メカニズム、嗅覚を介した行動、という三つの側面から丁寧に記述されている。第三章では、本研究の目的が記載されている。第四章では3つのセクションに分けて結果が詳細に記述されている。

第四章の一節では、ESP1が雌雄で異なる脳領域を活性化させるための神経基盤の解析が行われた。オスマウスの涙液中に分泌されるESP1という約7 kDaのペプチドは、メスマウスにおいて、鋤鼻器官に発現する一種類の受容体V2Rp5によって受容され、その結果、オスマウスに対する性的受け入れ行動を増加させる性フェロモンである。また、ESP1はオスマウスに対してもフェロモンとして働き、他のオスマウスに対する攻撃行動の促進に寄与する。しかし、どのようにESP1による個体の行動反応の制御が生じるのか、特にその神経基盤は不明であった。本節では、ESP1の情報が伝達される神経回路を末梢感覚器官から脳の中枢領域まで明らかにし、雌雄の神経回路を比較することで、同じフェロモンが、雌雄で異なる行動を引き起こすメカニズムを明らかにしている。具体的には、組織学的な解析より、メスマウスではESP1の情報が、鋤鼻器官から副嗅球を経た後に、内側扁桃核、特にこの領域の視床下部腹内側核背側部へと投射する神経へと伝達されることを明らかにした。一方で、オスマウスでは、腹内側核ではなく内側視索前野へと投射するニューロンへと伝達されることを見出した。つまり、メスマウスとオスマウスでESP1の情報が伝達される脳領域を同定し、性的二型があることを明らかにした。

第四章の二節では、ESP1がメスマウスの性行動を促進するための神経基盤の解析を行なっている。一節で示した脳領域がESP1のメスマウスに対する性行動の促進効果に必要な

かが検証され、内側扁桃体から腹内側核背側部の経路が必要であることを明らかにした。また、腹内側核は天敵シグナルに応答する神経が存在するが、ESP1 が性行動を促進する際に活性化される神経群とは異なることを示した。つまり、末梢の感覚器官から行動を司る脳の中枢領域まで、ESP1 と天敵の情報は、同じ脳領域を経由するものの、細胞レベルでは異なる神経回路によって伝達されていることを示した。

第四章の三節では、ESP22 がメスマウスの性行動を抑制するための神経基盤の解析を行っている。幼少マウスの涙液中に分泌されるペプチド ESP22 は、メスマウス・オスマウスに対して性行動を抑制するフェロモンとして機能する。また、ESP22 は、ESP1 とは異なる受容体 V2Rp4 によって認識される。本研究では、ESP22 に曝露されたメスマウスは、ESP1 の時とは逆に、オスマウスに対する受け入れ行動が減少し拒否的な行動が促進されることを示している。また、組織学的な解析により、メスマウスでは、ESP22 の情報は鋤鼻器官から内側扁桃体へと伝達されるが、ESP1 とは異なり、分界条床核へと投射する神経が活性化されることを示した。さらに、分界条床核の抑制性ニューロンの活性化および、分界条床核から視床下部腹内側核腹側部への経路の活性化が、拒否行動の促進に十分であることを明らかにしている。ESP22 の情報は内側扁桃体までは共通しているものの、そこを起点に、ESP1 とは異なる脳の中枢領域へと伝達され、結果としてメスマウスの性行動を抑制することを示した。

本論文で明らかにした、一つの感覚シグナルに対して脳の”専用回線”が割り当てられているというしくみは、動物にとって重要な意味を持つ感覚シグナルが適切な行動出力へと変換されるのに好適であることを示している。また、本論文成果は、マウスの本能行動がどのように制御されているかの理解を深めるのみならず、本能行動に影響を与える様々な感覚シグナルを研究するための汎用的な方法論を提供するものである。加えて、雌の性行動を制御する脳神経回路に関する新たな知見は、中枢性の性機能障害を理解するための基礎的知見を提供するものである。

以上、これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。