

論文審査の結果の要旨

氏名 富原壮真

本論文は3章からなる。第1章は、第2章以降の性行動実験を含め、あらゆる行動実験を効率的に進めるための行動自動撮影装置、および、その解析ツールの開発を行っている。近年急速に発展し、普及している小型コンピュータの特徴などを活かし、効率的な行動実験・解析が行えるようになった。さらに、それを用いて、野生由来のメダカ (Kiyosu) と、人工飼育下で継代され続けてきたメダカ系統 (d-rR)の間で経験的に知られる行動の違いを、特に性行動にフォーカスして解析した。その結果、オスにおいて d-rR は有意に性行動のモチベーションが高いということが示唆された。

第2章は、性成熟した個体のみが性行動を行うという、脊椎動物の一般的な原則から、成熟した卵巣から脳内への制御機構が存在するという仮説を元に、実験を行っている。まず、繁殖条件で飼育していても、卵巣におけるエストロジェンの合成阻害剤となる Fadrozole の投与でメスメダカの性行動に障害が起こった。そこで、卵巣除去を行ったところ、同様に性行動を行わず、エストロジェンの投与によって回復したことから、エストロジェンが卵巣成熟の情報を、中枢神経系に伝えていることが示唆された。また、エストロジェンの受容体のひとつである *esr2b* のノックアウトメダカのメスが、オスからの求愛を受容せず、放卵に至らなかった。*esr2b* は脳内の複数の神経核において発現していることがわかってきたため、いずれかの群の *esr2b* 発現ニューロンが、エストロジェンを直接受け取り、メスの性行動に寄与していることが示唆された。

第3章では、性行動を行ったメスと行わなかったメスと行っていないメスにおいて、初期応答遺伝子の *egr1* の *in situ hybridization* を行い、その発現量を各神経核で比較することにより、性行動に関与するニューロンの同定を試みている。その結果、終脳腹側野の Vd/Vs/Vp とよばれる神経核に、性行動を行ったメスでのみ *egr1* 発現上昇を示すニューロンが観察された。これをさらに詳しく解析するために、性行動のペアとなるオスの鰭を切ることでメスにおける放卵を不可能にするモデルを作製するなどして、性行動におけ

る各プロセスとの関連性を検証したところ、尾を強く曲げ放卵に至ったメスのみでこの *egr1* 発現上昇が見られる、すなわちこれらのニューロンが強く活動していることがわかった。またこのニューロンは、神経伝達物質として、GABA を持つことが示唆された。さらに、第 2 章で解析した *esr2b* 発現ニューロンのうち特に Vd/Vs/Vp に局在する群と、この放卵行動時に賦活される *egr1* 発現ニューロンの関係性を形態学的に検証したところ、両者は近接した位置に存在し、*esr2b* 発現ニューロンが *egr1* 発現ニューロンを制御する可能性が示唆された。

本研究は、メダカの性行動を詳細に解析し、内分泌学的、遺伝学的、形態学的手法を組み合わせることで、これまでほとんど明らかでなかった魚類の性行動に関わる神経回路について、関与するニューロンを特定することができた。特に、さまざまな行動実験モデルを作り、そのモデルにおける行動や遺伝子発現を解析することにより、特定の行動やホルモン制御に関する理解を得たことは、性行動を司る神経回路の解明を前進させる成果である。この成果を元に、性行動を賦活する神経回路・メカニズムや、それに対するホルモンの作用に関する理解が進むことが期待される。

なお、本論文第 1 章および第 2 章は、岡良隆、神田真司との、第 3 章は、馬谷千恵、岡良隆、神田真司との共同研究であるが、すべての研究は論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。

最終試験の結果の要旨

氏名 富原 壮真

成績 合格

本委員会は、論文提出者に対し令和4年1月27日、学位論文の内容及び関連事項について、口頭試験を行った。

その結果、論文提出者は、動物学、特に神経内分泌学について博士（理学）の学位を受けるにふさわしい十分な学識をもつものと認め、審査委員全員により合格と判定した。