

審査の結果の要旨

氏名 川幡 由希香

脊椎動物の形態や色彩、行動や内分泌のパターンなどには、しばしば顕著な性差がみられる。本博士論文では、これらの形質との関連が示されている4種類の神経伝達物質・神経修飾物質関連ファミリー（バソトシン（VT）・イソトシン（IT）ファミリー、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）ファミリー、チロシン水酸化酵素（TH）ファミリー、トリプトファン水酸化酵素（TPH）ファミリー）の発現の性差が、魚類でのそれらの形質に性差をもたらしているのではないかとの推測のもと、メダカをモデル魚に用いて、それらの遺伝子の発現制御と機能を解析した。

第1章ではまず、メダカから上記のファミリー遺伝子をクローニングし、脳と下垂体におけるそれらの発現の性差を体系的に解析した。その結果、様々な性差が見出されたが、最も顕著な性差として、視床下部の神経核 pNVT および NPT において VT がオス特異的に発現していること、下垂体において TPH1 もほぼオス特異的に発現していることが新たに見出された。

そこで第2章では、視床下部でのオス特異的な VT 発現に焦点を当て、その性差がどのようなメカニズムによって生じ、どのような形質に寄与しているのかを解析した。pNVT における VT 発現は精巣除去によって著しく低下し、アンドロゲン投与によって回復した。また、pNVT の VT 発現ニューロンはアンドロゲン受容体の一種 ARb を発現しており、アンドロゲンは ARb を介して VT の転写を大きく活性化し得ることが明らかとなった。以上のことから、精巣由来のアンドロゲンが ARb を介して、pNVT におけるオス特異的な VT 発現を直接的に誘導することが示唆された。また、メスは普段ほとんど攻撃行動を行わないが、メスにアンドロゲンを投与すると、オス並みの攻撃行動が誘導されるとともに、pNVT での VT 発現も誘導された。メスの攻撃行動は VT ペプチドの投与でも誘導された。このことから、アンドロゲンによって誘導された pNVT でのオス特異的な VT 発現が攻撃行動を誘導すると考えられた。この考えが正しければ、VT ノックアウトのメスにアンドロゲンを投与しても攻撃行動が誘導されないはずであるが、実際にそのような検証を行ったところ、予想に反して、ノックアウト個体でも野生型個体と同様に攻撃行

動が誘導された。したがって、オス特異的な VT 発現がどのような形質に寄与しているのかについては今後の課題として残された。

第3章では、下垂体でのほぼオス特異的な TPH1 発現に焦点を当てた。オスにアンドロゲン受容体のアンタゴニストを投与すると、下垂体での TPH1 発現は減少し、メスにアンドロゲンを投与すると、メスでも TPH1 発現が誘導された。また、下垂体の TPH1 発現細胞では、ARa と ARb のいずれのアンドロゲン受容体も発現していた。アンドロゲンは Arb を介して TPH1 の転写を大きく活性化し得ること、その際には TPH1 のプロモーター領域に存在する2つのアンドロゲン応答配列が協調して機能することも明らかとなった。以上のことから、下垂体におけるほぼオス特異的な TPH1 の発現もやはり、Arb を介したアンドロゲンの直接的な転写促進作用によってもたらされていることが示唆された。また、ほぼオス特異的に TPH1 を発現する細胞の正体は、下垂体ホルモン的一种であるプロオピオメラノコルチン (POMC) の産生細胞であることが分かった。オスに偏った TPH1 の発現は、オスに偏ったセロトニン、あるいはメラトニンの生合成をもたらすと考えられるが、メラトニンは成長ホルモン (GH) とソマトラクチン (SL) の発現量を低下させることが分かった。このことから、オスの POMC 産生細胞で TPH1 によって産生されたメラトニンがパラクライン的に作用することで、GH と SL の発現量がオスで抑制されるというモデルが考えられた。また、GH と SL は成長や体色に関わることが報告されており、メダカではそれらの形質に性差が認められる。下垂体でのほぼオス特異的な TPH1 発現は、それらの性差に寄与しているのかもしれないと考えられた。

以上の研究によって、メダカの脳と下垂体における神経伝達物質・神経修飾物質関連遺伝子の発現の性差を体系的に把握するとともに、視床下部 pNVT におけるオス特異的な VT 発現と、下垂体 POMC 細胞におけるほぼオス特異的な TPH1 発現をもたらすメカニズムを明らかにすることができた。それらの性差の生理的意義についても、解明への道筋がみえてきた。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。