

論文審査の結果の要旨

氏名 長谷部 政治

本論文は、動物が外部環境に応じて生じた体内の状態変化を感知して、それに応じて行動や生理機能の制御を行う中枢メカニズムが未解決である事に着目し、全ての生物において必須である『生殖』に焦点を当て、主に生理学的な手法を用いて上記の中枢メカニズムの解析に取り組んだものである。生理状態（繁殖状態・栄養状態）は持続的に変化し、生殖機能や性行動もそれに応じて適応的に調節される。本論文では、この生理状態に応じた持続的な制御の中枢メカニズムとして、神経ペプチド放出を介して神経・内分泌機構の調節を行うペプチドニューロンに注目した。ペプチドニューロンはその特徴の一つとして、外部からのシナプス入力などによらない自発神経活動を行う。そこで、この持続的自発神経活動が生理状態に応じて調節されることで、ペプチド放出を介した持続的な生理機能制御に貢献するという仮定に基づき、視床下部ペプチドニューロンの自発神経活動について、生理状態（繁殖・栄養状態）に応じた調節機構の解析を行った（1・2章）。また、今回着目した自発神経活動頻度の変動が、直接的に神経ペプチド放出を介した生理機能調節に関与しているかについても解析した（3章）。

第 1 章では、動物の繁殖期の環境に応じて生殖腺から分泌される性ステロイドが増減することで、行動やその他の内分泌環境など様々な生理機能が調節される事に着目し、GFP 標識トランスジェニックメダカを用いて視床下部キスペプチンニューロンを解析の対象とした。キスペプチンニューロンは多くの脊椎動物に存在するが、その特徴として性ステロイド受容体を発現しており、キスペプチン遺伝子発現が性ステロイド感受性を示すことが報告されている。そこで、キスペプチンニューロンが性ステロイドを受容し、繁殖期を感知するはたらきをしていると考え、その自発神経活動を電気生理学的に解析した。その結果、キスペプチンニューロンが繁殖期の環境に応じて自発神経活動を劇的に変化させ、繁殖期を感知する脳内センサーとしてはたらくことが強く示唆された。恒常性・社会性行動の制御への関与が示唆されているバソトシン・イソトシンニューロンにキスペプチン受容体が発現していることから、キスペプチンニューロンは繁殖期の環境に応じて動物の恒常性や行動を制御すると考えられる。第 2 章では、栄養状態に応じて生殖が調節される事に着目し、その脳内メカニズムを解析した。まず絶食により栄養が欠乏した際の雌雄の生殖に対する個体レベルの影響を調べ、次にその神経機構をニューロンレベルで解析した。第 1 章で解析したキスペプチンニューロンは、哺乳類以外の脊椎動物においては直接生殖

の制御には関わらないことがわかってきたので、第 2 章では、脳下垂体からの生殖腺刺激ホルモン分泌を促進するペプチドであり生殖制御に必須とされる生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH1) 産生ニューロンを栄養状態に応じた生殖調節のキーファクターと想定し、解析した。その結果、雌でのみ栄養欠乏時に生殖が抑制されることを発見し、それが、血中グルコースレベルに応じた GnRH1 ニューロン自発活動頻度の雌特異的な調節に起因すると結論した。第 1 章、2 章の実験より、2 種のペプチドニューロンが自発神経活動の調節を介して、体内の生理状態変化を感知することが示唆された。

一方、ペプチドニューロンの神経活動とペプチド放出を介した生理機能制御との一般的な関係性は、未だに不明瞭である。そこで第 3 章では、GnRH1 ニューロンが直接脳下垂体に投射し、かつ全脳から脳下垂体への投射を保った全脳-脳下垂体標本で解析可能なメダカの利点を活かして、投射先である脳下垂体の LH 分泌細胞において GnRH1 ペプチド受容時に起こる Ca^{2+} 応答を解析することで、GnRH1 ペプチド放出を間接的にモニターした。その結果、GnRH1 ニューロンにおいて、発火頻度上昇 ($>6\sim 8\text{Hz}$) により下垂体 LH 細胞への GnRH1 ペプチド放出が誘起されることがわかり、センサーとしてはたらくペプチドニューロンの自発神経活動が生理状態に応じて調節されることで、神経ペプチド放出を介した持続的な生理機能制御に

貢献するという、最初に立てた仮説が証明された。

これらの論文の各章で示された研究成果は脊椎動物がその体内の生理状態を感知し、様々な行動や生理機能を適応的に調節する中枢制御機構を理解する上で大変重要な知見であり、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文第1章～第3章は、岡良隆他数名との共同研究であるが、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。