

岡 良隆 教授
Yoshitake OKA

研究分野：神経生物学

研究内容：神経系で受容された温度・日長等の情報が、神経系・内分泌系の調節機構を介して生殖腺・配偶子の発達と性行動を協調的に調節し、生殖を成功に導く。このような脳内のメカニズムについて、実験に有利な特徴を多数もつ小型魚類メダカの脳を用いて研究しています。

- 1983年 東京大学理学博士
- 1981年 東京大学理学部動物学教室助手
- 1995年 東京大学大学院理学系研究科助教(臨海実験所)
- 2003年 東京大学大学院理学系研究科教授(生物科学専攻)

生殖と性行動の同期をもたらす中枢メカニズム

研究の背景

多くの脊椎動物は季節性繁殖を行います。長日繁殖動物では、春に日長が長くなり、気温も上昇し始めると、雌の卵巣、雄の精巣のそれぞれで配偶子形成が進むと同時に生殖巣の成熟が進み、卵巣からはエストロゲン(E)、精巣からはアンドロゲンと呼ばれる性ステロイドホルモンの分泌が盛んになります。これに同調して、繁殖期固有の性行動が見られるようになります。このようにして、季節により変動する環境要因が、動物の生殖と性行動を巧みに同調させることにより動物の生殖は成功に導かれ、種が保存されていくことになります。また、明確な季節性繁殖を示さない動物でも、動物固有の性周期をもち、生殖状態や性行動が周期的に変化します。これはいったいどのようなしくみにより生じるのでしょうか？

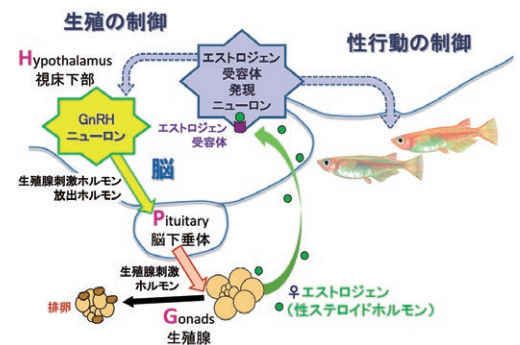
生殖の中枢制御のメカニズム

脳内で動物の体内外の環境要因から情報を集約して神経・内分泌系のインターフェースである脳下垂体に生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(ペプチド gonadotropin-releasing hormone, GnRH)を供給する最終共通路としての視床下部GnRHニューロンの重要性は、哺乳類・非哺乳類を問わず変わりません。そこで、特に繁殖期に動物固有の性周期(メダカでは1日)で生じる排卵という際だった現象に着目し、排卵を規則的に生じさせるためのGnRHニューロンの特徴と役割について、今日までにメダカの脳および脳下垂体のまるごと *in vitro* 標本を用いて行ってきた生理学的研究や形態学的研究、および遺伝学的手法を用いて行ってきた神経内分泌学的研究の成果についてお話しします。

繁殖期特有の性行動を引き起こすメカニズム

繁殖期に特有の性行動を引き起こす要因として、1990年前後には、発達した生殖腺から分泌される性ステロイドホルモン(卵巣からエストロゲン、精巣からアンドロゲン)が注目されていました。そこで、当時私の所属していた研究室(現在の研究室の前身)では、性ステロイドホルモンの取り込みが盛んに起こると考えられていた終脳や視索前野の局所脳破壊や電気刺激、および神経解剖学や神経生理学的手法を用いた研究に取り組んでいました。しかし、当時はまだ神経科学の技術開発が今日ほど進んでおらず、神経細胞及び神経回路レベルの研究に切り込むことはできませんでした。その後しばらくは少し異なるテーマで研究をしてきましたが、最近私たちの現在の研究室では、メダカを用いて日常的に利用できるようになってきた遺伝子改変・編集技術を用いて、エストロゲン受容体(ER)発現ニューロンに着目し、各種の機能的標識や遺伝子ノックアウトなどを行い、それを生理学、形態学、行動学等の技術を駆使して解析しています。ごく最近、メダカ脳内に計3タイプ存在するERの特定のタイプが、メダカの性行動の特定のレパートリーに重要なたらきをするという行動学的知見を得たので、それを中心として、繁殖期に特有の性行動を誘起するメカニズムについてお話しします。

図1 生殖と性行動の協調的制御



多くの動物にとって、生殖と性行動のタイミングをうまくあわせることは、受精を成功させるために極めて重要である。生殖の制御機構として、生殖腺刺激ホルモンGnRHとよばれるペプチドが視床下部(Hypothalamus)ニューロンの脳下垂体内軸索終末から放出され、それが脳下垂体(Pituitary)からの生殖腺刺激ホルモンを出させることにより生殖腺(Gonads)を成熟させると共に、生殖腺から性ステロイドホルモン、メスの場合にはエストロゲンを放出させる。この制御機構を、それぞれの頭文字を取ってHPG軸とよぶ。こうしたHPG軸の存在や、性行動が性ステロイドホルモンの影響を大きく受けることはこれまでも考えられてきたが、それらの脳内メカニズムは不明であった。私たちは、これまでの研究成果から、こうした機構に、エストロゲン受容体を発現するペプチドニューロンが鍵を握ると考え、研究を進めている。つまり、エストロゲン受容体をもつペプチドニューロンが生殖腺からのエストロゲン情報を受け取る事により、HPG軸調節を介した生殖の制御を行うと同時に、性行動を制御するという作業仮説である。この作業仮説を実証すべく、各種遺伝学的手法を応用したメダカを用い、形態学、生理学、行動学等の多角的な神経科学的手法を用いて研究している。