

BioResource Now!

Issue Number 10 July 2014

国内外のバイオリソースを巡る様々な問題や取り組みについて、毎月ホットな話題をこのニュースレターで紹介していきます。

研究と
バイオリソース
No.17

奥山輝大 (マサチューセッツ工科大学・基礎生物学研究所)
メダカを駆使して恋ごころの正体に迫れ!

P1-2

今月の
データベース

NBRP アサガオデータベース

P2

NewsLetter に掲載されているあらゆる内容の無断転載・複製を禁じます。すべての内容は日本の著作権法、及び国際条約により保護されています。

ニュースレターのダウンロード先

URL: www.shigen.nig.ac.jp/shigen/news/

研究とバイオリソース (NO. 17)

メダカを駆使して 恋ごころの正体に迫れ!

奥山輝大

マサチューセッツ工科大学・基礎生物学研究所
日本学術振興会特別研究員 SPD

🐟 全てのはじまりの話

僕が大学院へと入学した時、ラボはさながら“動物園”だった。研究をしている大学院生が実はゴリラやサルだったという眉唾話ではなく、ラボ内で使用されていたモデル動物が、ミツバチを筆頭に7種類。研究プロジェクトも、行動遺伝学から細胞内共生や四肢再生まで見事にてんでんバラバラ。その上更にメダカの実験系を新たに立ち上げ、行動神経科学を始めようとしていた時期であった。動物も研究プロジェクトの選択も自由なこんなラボの中で、ある日「行動・神経・遺伝子を繋げられそうで、絶対に君が飽きない面白い行動を一つ見つけてプロジェクトを考えてみようか!」と告げられる。あれこれ悩んだその数ヶ月後、Google 検索で18億件ものヒットを示すある感情の分子神経基盤に挑戦してみることにした。

Molecular biology of the “LOVE”の始まりである。

🐟 動物界での恋ごころ

恋ごころを考えるために動物界に目を移すと、ヒトと同様、形態学的特徴や配偶戦略が配偶相手を選ぶときの判断基準になる例を多く目にする事ができる。

例えばグッピーでは、尻びれの赤斑点の多い個体がイケメン雄でありメスに受け入れられやすく、美しい巣を作るアズマヤドリでは、巣にきらびやかな装飾を施すことができたオスがモテる。このなんと擬人的で摩訶不思議な現象は、ダーウィンによって配偶者選択行動と名付けられ、多くの行動生態学者を魅了してきたが、神経基盤は未知な

部分が多かった。更に僕にとって非常にミステリアスだったのは、グッピーの尻びれにせよ、アズマヤドリの巣の装飾にせよ、その価値基準は種ごとにバラバラにも関わらず、オス個体それぞれの価値を見極めて、その判断に依存して誰を受け入れるのかを決定するという特徴は、どの動物にも共通している点だった。きっと何かしらの進化的に共通した「恋ごころ中枢」があるに違いないと考え、遺伝学的手法が発達しているメダカを用いて、その間にとりかかった。

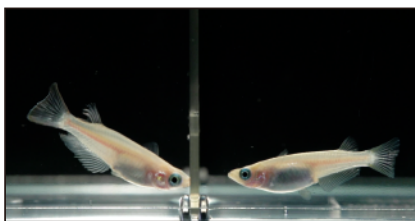


図1. 透明なガラス水槽で隔離されたオス(左)とメス(右)

🐟 メダカの恋のルール

日本人に馴染み深いメダカは、メダカの学校という言葉で知られるように、集団で生活し社会を形成している。メダカを飼育していると、オスとメスがしばしば水槽のすみで共に泳いでいる姿をよく見かける。どうやら相手のことを見ていることが大切なようで、配偶行動前にオスとメスとをガラス水槽で仕切っておく(図1)と経験的に卵を効率良く採る事ができるそう。そこでまず手始めに、透明なガラス水槽で隔離し、オスとメスをお見合いさせておいたグループと、白い壁で仕切ってお見合いをしなかったグループとを比較して、行動の変化を調べたところ、お見合いグループでは、メスがオスを受け入れるまでの

時間が短くなることを見出した。2匹のオスと1匹のメスを用いたときにも同様で、メスは複数匹オスがいたとしても見知ったオスを選び好む事が分かった。この新規な行動アッセイ系を駆使して、配偶者選択行動の分子神経基盤にアプローチすることにした。

🐟 誰でも受け入れてしまうメス

有り難い事にメダカバイオリソース(<http://www.shigen.nig.ac.jp/medaka/>)では、多くのトランスジェニック系統だけではなく変異体ライブラリをも整備されていたため、この「見知ったオスを早く受け入れる」という行動に異常を示す変異体の検索を容易に開始することができた。その結果、*cxc7*あるいは*cxc4*という遺伝子に変異したメスメダカは見知らぬオスに対しても受け入れ時間が短くなることを見出した。両遺伝子の発現解析の情報などから、この行動異常の原因となる候補神経細胞として、生殖に関与している可能性が高かった終神経 GnRH3 ニューロンに白羽の矢を立てた。

これまで、視索前野 GnRH1 ニューロン(図2)は黄体形成ホルモンや卵巣刺激ホルモンの放出制御を介して性周期等をコントロールする主要なニューロンとして精力的に研究の対象となっていたが、一方で、*gnrh* 遺伝子を発現する終神経 GnRH3 ニューロン(図2)の機能については未知な部分が多く、とりわけ配偶行動との関連性は興味深いクエスチョンであった。そこでまず、赤外レーザーを用いて終神経 GnRH3 ニューロンの細胞クラスターのみを破壊したメス個体を

↳次ページへ続く

作成し、その行動を調べたところ、*cxcr7* 変異体や *cxcr4* 変異体と同様の表現型を示すことが明らかになり、配偶者選択行動を司る神経基盤の尻尾を掴むことができた。尚、この赤外レーザーを用いた顕微鏡システムは基礎生物学の個別共同利用研究によって使用が可能である。

恋のドキドキの真相に迫る

このニューロンに、本当に配偶相手を見たという情報が入力されているのだろうか？そこで電気生理学的な解析を行ったところ、配偶相手とお見合いしていることにより、メスの終神経 GnRH3 ニューロンの規則的な神経興奮の頻度が有意に上昇することが明らかになった。自発発火頻度が低いときには「拒絶モード」だったメスは、配偶相手を見続けることで徐々に自発発火頻度が高くなり「受け入れモード」へとモードスイッチする(図3)。最後にこのスイッチとして、終神経 GnRH3 ニューロン自体から

分泌される GnRH3 ペプチドに目をつけた。共同研究者らによって、GnRH3 ペプチドは神経興奮の上昇によって自己放出されること、また GnRH3 ペプチドの曝露によって終神経 GnRH3 ニューロン自体の神経興奮が上昇するという正のフィードバックループが示唆されていたからだ。メダカバイオリソースでは、TILLING 法というメダカの変異体を作成するためのスクリーニング系が整備されている。そこで、*gnrh3* 変異体を作成して行動アッセイを行ったところ、*gnrh3* 変異体メスは良く見知ったオスに対しても「拒絶モード」から「受け入れモード」へとスイッチせず、自発発火頻度も低いままであった事より、GnRH3 ペプチドの自己放出を介したモードスイッチの神経機構が明らかとなった。「恋に落ちる」という言葉があるが、おそらくヒトでも恋ごろのドキドキの正体は何らかのモードスイッチなのだろう。この GnRH3 というスイッチが種を越え

てヒトまで通ずる恋ごろの本質なのかどうか、更には、どのようにして特定の異性個体の情報をこの恋ごろへと繋げているのか、まだまだ魅力的な問いは絶えない。

最後に

まさに何も無い状況からスタートした研究であったが、変異体メダカのスクリーニングから、トランスジェニック作成方法の指導に至るまで、その重要な過程のいずれもメダカバイオリソースと基礎生物学研究所の助け無しには進められなかった。この場を借りてこころより御礼申し上げたい。また、僕は現在、アメリカで研究を行っているが、初めて「海外」というものを実感させてくれたのは、基礎生物学研究所のインターナショナルトレーニングコースであった。1週間ほどの期間であったが各国から集まった大学院生やポスドクのなかで、とてもエキサイティングな経験をすることができた。あれが無ければ、今の自分の研究スタンスは大きく違った物になっていただろう。拙筆を読んで頂いた大学院生の方は是非、積極的にトレーニングコースへと参加し、非日常を体感することの大切さを味わって頂きたい。■

参考文献

Okuyama et al., *Science* 343:91-94 (2014)

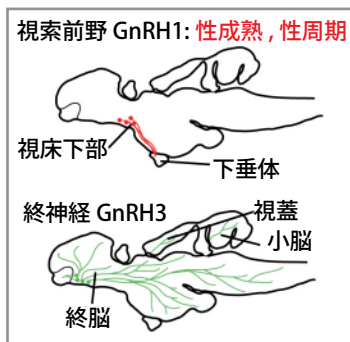


図2. 視索前野 GnRH1 ニューロン (上) と終神経 GnRH3 ニューロン (下)

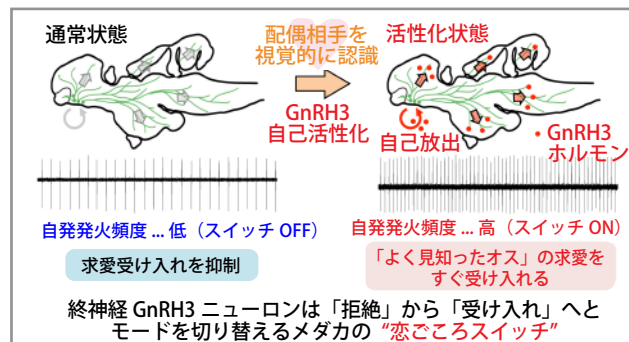


図3. “恋ごろスイッチ”で活性化される終神経 GnRH3 ニューロン

今月のデータベース

NBRPアサガオデータベース



系統数: 1,146
遺伝子(対立遺伝子): 67 (28)
(2014年7月現在)

DB名: アサガオ
URL: <http://www.shigen.nig.ac.jp/asagao/>
言語: 日本語 英語
オリジナルのコンテンツ:
・ 研究用系統リソース情報、及び画像
・ 表現型分類情報
・ 遺伝子/対立遺伝子/Mutation情報
・ 連鎖地図など
特徴: 表現型や遺伝子情報から系統情報を検索することができる。
種子、葉、花器官別の画像が多数公開されている。
連携DB: RRC(成果論文データベース)
DB構築グループ: NBRPアサガオ、NBRP情報
運用機関: 国立遺伝学研究所 生物遺伝資源センター
DB公開開始年: 2009年 DB最終更新年: 2014年

現役開発者のコメント: NBRPアサガオデータベースは、中核機関である九州大学と分担機関である基礎生物学研究所のアサガオリソース情報を元に構築されています。アサガオは日本独自の園芸植物であり、その変異体の多くは江戸時代を起源とした膨大な知見が集積されています。また、日本語版の表現型は葉色、葉形、花色、花形の順番で記載した伝統的な表記方法となっており、日本語の美しさを垣間見ることできる内容です。データベースについては使いやすさの向上を目指して改良を重ねており、「リソースを使った成果論文」との連携も整備できました。今後は豊富な画像を生かした視覚的効果の高いコンテンツの作成も計画していますので、ご意見やご要望があればページトップよりお気軽にお問い合わせください。九州大学のJapanese Morning Gloryには本DBの元になる系統情報の他、江戸時代以降の朝顔図譜・会報などの解説情報も充実しており一般の人にも人気のサイトとなっています。

Contact Address

連絡先 〒411-8540 静岡県三島市谷田 1111
国立遺伝学研究所 生物遺伝資源センター
TEL 055-981-6885 (山崎)
E-mail: brnews@shigen.info

Editor's Note

メダカを使った「恋ごろスイッチ」のお話はいかがでしたか。よいラボ環境でモチベーション最高のテーマを設定し、整備されたメダカバイオリソースや基生研の共同利用制度やインターナショナルトレーニングコースなどを有効に活用して、着実かつ伸びやかに研究を進めていらっしゃる様子を、私も研究者してみたい!と思われた読者も多いのではないのでしょうか。きっとご苦労も多かったことと思いますがあらゆる困難を克服する強いモチベーションが伝わってきます。奥山博士 (SPD: 特に優れた学振特別研究員) には難しい内容をわかりやすくとても魅力的な文章で説明していただくことができました。このスイッチがヒトにも共通に存在するのかどうか、今後の研究の進展がとても楽しみです。(Y.Y.)

バイオリソース情報

(NBRP) www.nbrp.jp/
(SHIGEN) www.shigen.nig.ac.jp/indexja.htm
(WGR) www.shigen.nig.ac.jp/wgr/
(JGR) www.shigen.nig.ac.jp/wgr/jgr/UrlList.jsp

