

審査の結果の要旨

氏名 山下 純平

魚類の商品価値や飼育（養殖）のしやすさを左右する経済形質の多くに、顕著な性差が認められる。これらの経済形質の性差の多くは、脳内に存在する何らかの性差に起因すると考えられるが、その実体は明らかとなっていない。本研究では、視索前野、特に PMP とよばれる神経核での神経ペプチドの発現の性差が、何らかの経済形質の性差に寄与するのではないかというアイデアのもと、メダカの視索前野で発現に性差を示す 4 種類の神経ペプチド遺伝子、*it*、*gal*、*adcyp1*、*vip* に着目し、それらの制御機構や作用機序、機能を解析した。

第 1 章では *it* の発現制御機構を解析した。興味深いことに、*it* はメスで高い発現を示すにも関わらず、PMP での *it* 発現はオス特異的にアンドロゲンによって促進されることが明らかとなった。*it* 発現ニューロンではアンドロゲン受容体の発現が検出されず、オス特異的なアンドロゲンによる制御は間接的なものであると考えられた。また、アンドロゲンの制御下でオス特異的に産生される It ペプチドは下垂体後葉から血中へと放出され、末梢で作用することが示唆された。過去の知見から、末梢中の It は浸透圧調節などのような雌雄に関係なく重要なイベントに関わっていると推察される。アンドロゲンによるオス特異的な *it* 発現の促進機構は、何らかの要因でメスに偏ってしまう *it* 発現の性差を打ち消すための機構だと考えられる。

第 2 章では、*gal* 発現の性差の形成機構と生理的意義を解析した。*gal* は PMP においてほぼオス特異的な発現を示すが、その際だった性差は、アンドロゲンによる発現促進作用と、メス特異的なエストロゲンによる発現抑制作用の二つのメカニズムによって形成されていることが明らかとなった。*gal* 発現ニューロンはアンドロゲン受容体もエストロゲン受容体も発現しており、アンドロゲンとエストロゲンは *gal* の発現を直接的に制御していると推察された。また、PMP でほぼオス特異的に産生された Gal ペプチドは、終脳、視蓋、小脳、延髄/脊髄へと運ばれることが明らかとなり、それらの部位では Gal 受容体の発現も確認された。*gal* ノックアウトメダカを作出し、表現型を解析したところ、オスのノックアウトメダカの攻撃性が低下していることが

明らかとなった。PMp でほぼオス特異的に発現する Gal には、オスの攻撃性を高める役割があると考えられる。

第3章では、*adcyap1* と *vip* に着目した。両遺伝子の産物は共通の受容体に結合することが知られているが、*adcyap1* はオスで高い発現を示すのに対し、*vip* はメスで高い発現を示す。本章での解析の結果、*adcyap1* も *vip* もエストロゲンによる直接的な発現制御を受けているが、制御の方向が真逆 (*adcyap1* では抑制、*vip* では促進) であるために、逆方向の性差が生じていることが示唆された。さらに、両ニューロンは下垂体を作用部位とすると考えられたが、下垂体では、Pacap により強く結合するとされるサブタイプの Pacap/Vip 受容体がオスでより高く発現していることが明らかとなった。仮に同じ量の Pacap と Vip が下垂体に届いた場合、Pacap の方がより強く作用することになる。オスでは *adcyap1* の発現が高く、メスでは *vip* の発現が高いという現象は、エストロゲンによる下垂体の活性化を、オスでより亢進させるための機構であると考えられる。

性ステロイド環境に応じて脳内の遺伝子発現がメス型からオス型に変わる際には、それに先立ち、脳内の性ステロイド受容体の発現がメス型からオス型に転換することが先行研究によって示されていた。第4章では、逆に性ステロイド受容体の発現がオス型からメス型に転換するかを解析した。その結果、エストロゲン受容体もアンドロゲン受容体も、体内の性ステロイド環境に応じて発現がオス型からメス型にも転換し得ることが明らかとなった。先行研究での知見と考え合わせると、メダカの脳内の性ステロイド受容体の発現は、性成熟後であっても両方向に性的可逆性を有することになる。体内の性ステロイド環境に応じて、脳内の性ステロイド受容体の発現の性差が逆転することが、*it*、*gal*、*pacap1*、*vip* などの性ステロイド応答遺伝子の性特異的発現が逆転する一因となっていると考えられる。

本研究によって、視索前野における *it*、*gal*、*pacap1*、*vip* の性特異的発現の形成機構や生理的意義の一端が明らかとなった。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。