

「体成長を感知し性成熟を促す魚類神経メカニズムの解明」

池上花奈（東京大学 大学院理学系研究科・日本学術振興会特別研究員 PD）

魚類を含め脊椎動物では、メスの卵巣内で卵成熟が進んだ後、卵母細胞が卵巣腔もしくは体腔内に排出される排卵という現象が起こり、その後、体内もしくは体外で受精し子が生まれる。なかでも、排卵に至る一連の生殖イベントは脳の視床下部-脳下垂体-生殖腺軸で構成される神経内分泌系によって制御されていることは広く知られている。真骨魚類においても、一般的に視床下部の視索前野（POA）に存在する生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）ニューロンの活性化に伴う GnRH 分泌が生じ、その結果、脳下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）の大量分泌（サージ）が起こり、排卵に至ると考えられている。この現象は性成熟を迎えたメスでみられるようになるが、魚類において初回排卵を惹起する体内メカニズムについては未だ不明な点が多い。性成熟期に生じるダイナミックな体内変化のうち、体成長および卵成熟は初回排卵に先立って起こり、排卵を惹起する内的環境要因として重要な役割を果たしていると考えられるが、これら2つの要因が性成熟期にどのようにして GnRH ニューロンの活性化とそれに続く LH サージを引き起こすのかについては不明である。

私は遺伝子改変が可能で毎朝規則的に産卵するなど、生殖に関する実験上多くの利点をもつ成熟メスマダカを用い、卵成熟したことを脳で感知するメカニズムの解明に着手した。まず、POA-GnRH ニューロンを GFP 標識したメダカの脳を用いてニューロンの電気活動を記録する電気生理学的解析および組織学的解析を行い、卵成熟に伴って分泌量が増える性ホルモンであるエストロジェンの作用を検証した。その結果、卵巣から放出されるエストロジェンが間接的もしくは直接的に POA-GnRH ニューロンに作用することで、POA-GnRH ニューロンの神経活動を昂進することが明らかとなった。さらに、POA-GnRH ニューロンを興奮させるためには、卵巣からのエストロジェンに加え、日リズムを伝えるシグナルも必要であることを見出した。以上、真骨魚類であるメダカを用い、卵成熟したことを脳が感知して排卵を促すメカニズムの一端を明らかにしてきた。

次に、脳が体成長したことを感知して POA-GnRH ニューロンを興奮させるメカニズムの解明に着手することにした。最近、私は成魚よりも幼魚で POA-GnRH ニューロンの神経活動が低く、体重に比例して POA-GnRH ニューロンの神経活動が活発になることを見出した。今後はこの結果をもとに、「性成熟の過程で、体成長の情報が脳で感知され、POA-GnRH ニューロンの神経活動を昂進する神経内分泌メカニズム」を明らかにしていきたい。具体的には、体成長の情報としてインスリン様成長因子（IGF-1）とその関連因子に着目するとともに、自身で得た POA-GnRH ニューロン RNA-seq 解析データを用い、これまで着目されてこなかった神経伝達物質や神経ペプチドも候補として研究を展開することで、体成長を感知し性成熟を促す魚類神経メカニズムの解明を目指す。

以上、「生殖機能を制御する神経メカニズム」にかかるこれまでの研究経験を活かし、動物が子孫を残すために必要な生殖機能制御の理解をさらに深める。そして、多くの魚種で人工的に効率良く性成熟を誘起することが困難であるという水産分野における課題解決につながる基礎的知見を得ていきたい。