

「メダカの行動を制御する分子神経基盤の解析」

横井佐織（北海道大学大学院薬学研究院 RNA生物学研究室）

我々ヒトの「こころ」の起源はどこにあるのだろうか？私はこの問いに挑むべく、メダカ (*Oryzias latipes*) の行動に着目して研究をおこなってきた。

そのなかで、オス2匹とメス1匹を水槽にいれると、優位オスがメスに近い位置を維持し、劣位オスがメスに近づかないよう常に妨害行動（配偶者防衛）をすることを見出した（Yokoi et al., *PLoS Genetics*, 2015）。また、一般的に配偶者防衛を示すさまざまな動物は、繁殖期にのみ防衛を示すにもかかわらず、メダカのオスは常にメスを防衛することに疑問を覚えた。そこで、メダカのメスは「見知ったオス」を配偶相手として選ぶ、という発見から着想を得て、「優位オスは配偶者防衛により常にメスのそばにいることで、メスに気に入られ、自らの繁殖成功率を上げる」ことを実験的に示した。さらに、当該実験結果とあわせて考えることで、「見知ったオス=配偶者防衛で勝利した強いオス」を選択することができる、という適応的意義も初めて提唱した（Yokoi et al., *Front.Zool.*, 2016）。

また、こうしたメダカの社会性行動がどのような分子メカニズムで制御されているかを検証し、配偶者防衛は脊椎動物間で保存されたホルモンであるバソプレシンが正に制御することを明らかにした。メダカの配偶者選択に関しても、脊椎動物間で保存されたホルモンであるオキシトシンが関与することを明らかにし、正常なメダカメスは「見知ったオス」を配偶相手として選び、オスはメスとの親密度に依存せずに求愛をする、という傾向が、オキシトシン変異体では真逆になることを発見した（Yokoi et al., *PNAS*, 2020）。

さらに、近年は解析する遺伝子の対象を機能未知遺伝子に広げ、分子進化と行動との関係性に着目した研究も展開している。LOC101156433 はデータベースにおいて lncRNA と予測されている遺伝子だったが、種々の解析の結果、Hmgn2 のメダカホモログであることが判明した。Hmgn2 は脊椎動物間で高い配列保存性を示すにもかかわらず、このメダカ Hmgn2 はアミノ酸の保存性が極めて低く、Hmgn2 変異マウスでは小頭症、死にやすい、といった重篤な異常が検出される一方で、Hmgn2 変異体メダカは見た目や生存率に異常がなかった。そこでより詳細な解析を行い、形認識の際に興奮するとの報告がある終脳の領域が変異体において小さいことを発見した。そして、形認識を定量する実験系を考案し、野生型メダカが「丸」よりも「三角」を好むことを示すとともに、Hmgn2 変異体メダカでは、この選好性を失うことを発見した（Inoue et al., *Commun. Biol.*, 2024）。

今後も本賞受賞を励みに、ヒトとメダカの行動とその制御メカニズムについての共通点、相違点を探りつつ、ヒトの「こころ」の起源を探究していきたい。

最後に本賞受賞にあたり、これまで多くのご指導・ご助力をしていただきました、東京大学 久保健雄博士・東北大学 竹内秀明博士・基礎生物学研究所 成瀬清博士・北海道大学 中川真一博士をはじめとした共同研究者の方々に御礼申し上げます。