

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02519

研究課題名（和文）生得的行動と体色を紡ぐ脳ペプチドの制御機構の神経基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of neuronal basis on the regulation of innate behavior and body pigmentation by brain peptides in fish

研究代表者

松田 恒平（Matsuda, Kouhei）

富山大学・学術研究部理学系・教授

研究者番号：60222303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 8,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではアルギニンバソトシン、コレシストキニンおよびニューロメディンなどの脳ペプチド、特に脳ペプチドとしてだけでなく下垂体中葉ホルモンとして体色調整に関与する $\alpha$ -黒色素胞刺激ホルモン（ $\alpha$ -MSH）に関して重点的に解析を進めたところ、末梢に分泌された $\alpha$ -MSHが脳に至り、中枢作用として新たに摂食行動と情動行動に影響を及ぼし、それぞれ摂食抑制作用と不安様行動惹起作用を有することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では小型魚類をモデルとしてこれまで解析されていなかった脳ペプチドによる生得的行動の制御と体色調節の関連性の実態を明らかにした。これらの成果は比較内分泌学など関係学術分野において脳ペプチドの新たな生理的意義を提起した。また、水産増養殖への応用の可能性を探るためトラフグも解析対象とし、新たに見出したアルギニンバソトシンの中枢作用が効率的な増養殖に係る技術開発に有用な基礎知見となると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we investigated brain peptides such as arginine vasotocin, cholecystokinin and neuromedin U, especially  $\alpha$ -melanophore-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), which is involved in body color regulation not only as a brain peptide but also as a pituitary medial hormone. A focused analysis of  $\alpha$ -MSH secreted in the periphery reaches the brain and has a central effect on feeding behavior and emotional behavior, suppressing feeding and inducing anxiety-like behavior, respectively.

研究分野：比較内分泌学

キーワード：脳ペプチド 生得的行動 体色調節 キンギョ ゼブラフィッシュ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、大脳の影響が少なく、生得的行動の発現が顕在化しやすい中枢神経系を有する魚類や両生類をモデル動物として用いて、動物の摂食行動と情動行動パターンを定量化する実験方法や、小さい脳内に微量の試験物質を正確に投与する実験手法を独自に開発・確立して、摂食・情動行動制御の神経基盤に関する研究を行ってきた(平成27年度~29年度 基盤研究(B)一般など)。さらに研究代表者は魚類の行動と体色の調節に関連性があることを見出した。事実、魚類の体色調節に働く末梢ホルモンとして作用するコルチコトロピン放出ホルモン、メラニン凝集ホルモンおよび黒色素胞刺激ホルモンは摂食や情動に影響を及ぼす脳ペプチドとして機能することを明らかにした。さらに摂食や情動に影響を及ぼすアルギニンバソトシンやコレシストキニンが下垂体神経葉から中葉近傍に分布しており、体色調節に働く中葉ホルモンに影響を及ぼす可能性も見出した(平成30年度~令和2年度 基盤研究(B)一般)。脊椎動物において、様々な環境刺激は脳内に快情動や不快情動を生み、それは餌の探索や接近行動、外敵等の脅威に対する不安・攻撃・逃避行動として表出される。すなわち、視覚等の情報により動物は一般的に明るい環境より暗い環境を好む(暗所選好性行動)が、それは明るい環境下では外敵からの脅威に曝されやすいため、魚類にとっては不快・不安を生んでいると考えられる。この時、体色は暗所に応答してより暗化する。一方、彼らは外敵等の脅威に曝されながらも、環境を探索し餌を摂らなければならない、このことは食欲と情動を制御する脳ペプチドが体色も制御する理由として容易に考えられる。しかしながら、脳ペプチドによる摂食・情動行動と体色調節の協調的制御機構に関して、その神経基盤などの実体は未だ不明であった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、主に終脳、中脳および間脳に存在する脳ペプチドがどのような神経基盤によって体摂食・情動行動と体色を制御し、合目的的に機能するのかわ、小型魚種をモデルとして明らかにすることであった。脳ペプチドが摂食行動のみならず情動行動にも強く影響を及ぼすことを明らかにした研究代表者のこれまでの研究は、脳ペプチドの機能の多様性を示しており、本研究では更に行動と体色調節の制御機構の実体解明に迫った。本研究の背景は申請者の独自の発想と研究実績より得られたものであり、類似する研究は国内外に無く、極めて革新的であると言える。研究代表者の独自の発想とこれまでに培った経験と実績に基づいた本研究の遂行によって脳ペプチドは行動と体色を合目的的に制御するという動物の統合的な生理機能の実体解明に繋がると考えられた。モデルとして用いるキンギョとゼブラフィッシュおよび研究途上で追加使用したトラフグの体色と行動の制御機構の神経基盤を明らかにすることは、魚類の統合的な生理機能を理解することだけに止まらず、体色を変化させる他の脊椎動物の行動生理学的な制御機構をより詳細に理解するための有益な情報になると考えられた。

### 3. 研究の方法

上述の背景とこれまでの研究成果をもとに、本研究では、モデル魚種において、脳ペプチドの投与が行動と体色の変化をどのように誘起するのか、また、これらを司る脳領

域はどこか、行動と体色調節に関わる脳領域、下垂体および体表の色素胞における遺伝子はどのような発現動態を示すのか、を明らかにした。研究期間は令和3年度～5年度の3年間であり、以下の3つの研究項目について、生理学的、組織学的、分子生物学的アプローチにより解析を進めた。

- [1] 行動と体色に及ぼす脳ペプチド投与の影響
- [2] 行動と体色を制御する中枢領域の同定
- [3] 関係遺伝子の発現動態の解析と色素胞の機能解析
- [4] 体色調節に関与する下垂体中葉ホルモンの中枢作用の解析

#### 4. 研究成果

本研究ではアルギニンバソトシン、コレシストキニンおよびニューロメディンUなどの脳ペプチド、特に脳ペプチドとしてだけでなく下垂体中葉ホルモンとして体色調整に関与する $\alpha$ -黒色素胞刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH) に関して重点的に解析を進めたところ、末梢に分泌された $\alpha$ -MSHが脳に至り、中枢作用として新たに摂食行動と情動行動に影響を及ぼし、それぞれ摂食抑制作用と不安様行動惹起作用を有することを明らかにした。また、この機序に関する神経基盤を明らかにした。特に摂食行動と情動行動に及ぼす末梢における $\alpha$ -MSHの影響に関しては神経基盤等の解析や生理学・薬理学データを論文としてまとめ関係する国際誌に投稿した(現在リビジョン段階)。また、摂食行動や情動行動の制御に関与する脳部位についてはリン酸化リボソームタンパク質S6を神経活性化マーカーとして同定できることを示し、これについても係るデータを論文にまとめ、国際誌に公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ryo Nagamine, Norifumi Konno, Tomoya Nakamachi, Hajime Matsubara, Kouhei Matsuda	4. 巻 178
2. 論文標題 Intraperitoneal administration of arginine vasotocin (AVT) induces anorexigenic and anxiogenic actions via the brain V1a receptor-signaling pathway in the tiger puffer, <i>Takifugu rubripes</i>	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 e171239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2024.171239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kyoka Shimizu, Keisuke Watanabe, Norifumi Konno, Tomoya Nakamachi, Kouhei Matsuda	4. 巻 40
2. 論文標題 Comparative Observation and Analysis of Preference Behavior Based on Three Types of Taxes and Locomotor Activity in the Goldfish, <i>Carassius auratus</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Zoological Science	6. 最初と最後の頁 e1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2108/zs220059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kouhei Matsuda, Keisuke Watanabe, Yoshiki Miyagawa, Keisuke Maruyama, Norifumi Konno, Tomoya Nakamachi	4. 巻 156
2. 論文標題 Distribution of neuromedin U (NMU)-like immunoreactivity in the goldfish brain, and effect of intracerebroventricular administration of NMU on emotional behavior in goldfish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 e170846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2022.170846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe K, Konno N, Nakamachi T, Matsuda K.	4. 巻 145
2. 論文標題 Intracerebroventricular administration of $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) enhances thigmotaxis and induces anxiety-like behavior in the goldfish <i>Carassius auratus</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 e170623
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2021.170623.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計46件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中町智哉、吉田悠輝、今野紀文、松田恒平
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの脳における重複化したPACAPおよびPAC1-Rの機能形態学的研究
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 鬼頭歩夢、稲葉晴紀、伊佐治丈竜、久々湊萌愛、今野紀文、中町智哉、上田肇一、松田恒平
2. 発表標題 Open CV によるキングヨの遊泳行動の観察と選好性行動の分析
3. 学会等名 令和5年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牧田大輝、長嶺諒、松原創、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 トラフグの接触走性、光走性及び重力走性に基づいた選好性行動の観察
3. 学会等名 令和5年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今野紀文、島崎祐希、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 闘魚ベタの攻撃行動は性ホルモンと性成熟の影響を受ける
3. 学会等名 令和5年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫彩音、中町智哉、松田恒平、今野紀文
2. 発表標題 メダカの鰓に発現するカルシウム活性化クロライドチャンネルANO1 の高浸透圧およびコルチゾールに対する発現応答
3. 学会等名 令和5年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鬼頭歩夢、稲葉晴紀、伊佐治丈竜、久々湊萌愛、今野紀文、中町智哉、上田肇一、松田恒平
2. 発表標題 機械学習によるキンギョの行動観察と行動解析の試み
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長嶺諒、松原創、中町智哉、今野紀文、松田恒平
2. 発表標題 トラフグの摂食・情動行動に及ぼすアルギニンバソトシン (AVT) の影響
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関椋太、松田恒平、今野紀文、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの社会的選好行動に対するPACAP1とPACAP2 の機能的差異の解明
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西部太喜、松本諒、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの慢性ストレス応答におけるPACAPの機能解析
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島崎祐希、中町智哉、松田恒平、今野紀文
2. 発表標題 闘魚ベタの攻撃行動は脳内エストロジオールレベルの増加により減弱する
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田悠輝、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュにおけるPACAP 腹腔内投与による脳内活性化領域の評価
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田恒平、渡邊桂祐、今野紀文、中町智哉
2. 発表標題 キンギョにおける -黒色素胞刺激ホルモンの不安惹起作用の神経基盤
3. 学会等名 第47回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 九州大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 小型魚類の行動解析方法
3. 学会等名 日本動物学会第94回山形大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今野紀文、五郎丸楓太、市川陽菜、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 メダカの海水移行により発現する浸透圧ストレス転写因子Ostf1bは細胞骨格系の制御を通してOsmoprotection に関与する
3. 学会等名 日本動物学会第94回山形大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鳴海輝、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの脳梗塞モデルにおけるPACAP の神経保護効果の評価
3. 学会等名 日本動物学会第94回山形大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長嶺諒、松原創、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 トラフグの情動行動および摂食行動に及ぼすアルギニンバソトシン（AVT）腹腔内投与の影響
3. 学会等名 日本動物学会第94回山形大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊桂祐、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 キンギョ脳における -黒色素胞刺激ホルモン様免疫陽性ニューロンとドーパミンニューロン及びGABA ニューロンとの神経相関
3. 学会等名 日本動物学会第94回山形大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 五十嵐裕太、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 キンギョの情動行動に及ぼす -アミノ酪酸 (GABA) の脳室内投与の影響
3. 学会等名 日本動物学会第94回山形大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長嶺諒、今野紀文、中町智哉、松原創、松田恒平
2. 発表標題 トラフグの間脳領域における脳地図作製とアルギニンバソトシン (AVT) 様免疫陽性反 応の脳内分布
3. 学会等名 第46回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田悠輝、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュにおけるpac1br mRNAの脳内分布
3. 学会等名 第46回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西部太喜、松本諒、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュのストレス応答におけるPACAP受容体の役割の解明
3. 学会等名 第46回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水杏香、渡邊桂佑、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 3種類の走性に基づいたキンギョの選好性行動と運動活性の比較観察
3. 学会等名 第46回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊桂佑、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 キンギョにおいて -黒色素胞刺激ホルモンの腹腔内投与は脳内の受容体を介して中枢作用を発揮する
3. 学会等名 第46回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大原倫仁、南和希、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 ソマトラクチン およびソマトラクチン 遺伝子の二重欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型の観察
3. 学会等名 日本動物学会第93回早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水京杏、渡邊桂佑、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 形状の異なる水槽におけるキンギョの選好性行動の観察と比較
3. 学会等名 日本動物学会第93回早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長嶺 諒、今野紀文、中町智哉、松原 創、松田恒平
2. 発表標題 トラフグの脳地図作製とアルギニンバソトシン (AVT) 様免疫陽性反応の脳内分布
3. 学会等名 日本動物学会第93回早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 嶋田翔弥、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの脳梗塞モデルにおける分子病態解析
3. 学会等名 日本動物学会第93回早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫彩音、中町智哉、松田恒平、今野紀文
2. 発表標題 メダカの鰹におけるイオン輸送体とその調節因子の高浸透圧処理による遺伝子発現プロファイルー個体と単離した鰹組織での比較ー
3. 学会等名 日本動物学会第93回早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊桂佑、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 キンギョにおいて $\alpha$ -黒色素胞刺激ホルモンの腹腔内投与は中枢作用を発揮する
3. 学会等名 日本動物学会第93回早稲田大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大原倫仁、南 和希、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 ソマトラクチン (SL- )およびソマトラクチン (SL- )遺伝子の二重欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型(外部形態)の観察
3. 学会等名 第36回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊桂祐、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 -MSHによる体色調節と行動制御の統合生理学
3. 学会等名 第36回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫彩音、中町智哉、松田恒平、今野紀文
2. 発表標題 単離したメダカ鰓の組織培養における高浸透圧および $CaCl_2$ 処理による Anoctamin 1 の発現変化
3. 学会等名 令和3年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長嶺諒、今野紀文、中町智哉、松原創、松田恒平
2. 発表標題 トラフグの脳地図作成とキンギョの脳地図との比較
3. 学会等名 令和3年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水京杏、渡邊桂佑、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 形状の異なる水槽におけるキンギョの選好性行動の観察と比較
3. 学会等名 令和3年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 善端大貴、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの脳梗塞モデルに対するヒトの脳梗塞治療薬の有効性の検証
3. 学会等名 令和3年度日本動物学会中部支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 若林洸太、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュにおいてPACAP-PAC1Rシステムは社会性行動の制御に関与する
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田龍之介、今野紀文、松田恒平、中町智哉
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの卵成熟におけるPACAP 1 の役割の解明
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大原倫仁、南和希、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 ソマトラクチン (SL) - または - 遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作出と表現型の観察
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊佳祐、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 キンギョにおいて - 黒色素胞刺激ホルモンの投与は接触走性を増強する
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中町智哉、松本諒、西部太喜、今野紀文、松田恒平
2. 発表標題 ゼブラフィッシュにおいてPACAP 1 はストレス応答に関与する
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 唐嘉榮、今野紀文、中町智哉、坂本浩隆、坂本竜哉、松田恒平
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド受容体ノックアウト (MR-KO)メダカにおける異常な視覚依存行動の観察
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今野紀文、富樫彩音、宮西弘、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 メダカへの高浸透圧処理によるカルシウム活性化クロライドチャンネルAnoctamin 1の発現と局在
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大原倫仁、南和希、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 ソマトラクチン (SL) 遺伝子の欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型の観察
3. 学会等名 日本動物学会第92回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tang Jiashen、今野紀文、中町智哉、坂本浩隆、坂本竜也、松田恒平
2. 発表標題 ミネラルコルチコイド受容体ノックアウトメダカにおける異常な視覚依存性行動の解明に関する研究
3. 学会等名 日本動物学会第92回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊桂佑、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 キンギョの接触走性に及ぼす -黒色素胞刺激ホルモンの投与の影響
3. 学会等名 日本動物学会第92回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大原倫仁、南和希、今野紀文、中町智哉、松田恒平
2. 発表標題 ソマトラクチン (SL) 遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型 (外部形態) の観察
3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中町 智哉  (Nakamachi Tomoya)  (30433840)	富山大学・学術研究部理学系・講師    (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------