

令和元年6月18日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18585

研究課題名(和文) 異性認知から求愛行動変化を引き起こす新しい神経機構の同定

研究課題名(英文) Identification of the novel neural mechanism for control of courtship vocalizations in male quail

研究代表者

戸張 靖子 (Tobari, Yasuko)

麻布大学・獣医学部・講師

研究者番号：90453919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：魅力的な異性の外見や声、匂いなどの様々な情報は、私たちの感覚系で受けとられ脳に送られて生殖に関わる行動や生理反応を引き起こす。雄ウズラは雌を視覚的に認知すると、雌を惹きつけるための発声を瞬時にやめて、交尾をするために雌に向かっていく。雌を認識して雌に近づいていく雄の脳内ではノルアドレナリンが一過的に放出される。ウズラの発声中枢には、ノルアドレナリン産生細胞の神経終末が存在し、アルファ受容体が発現していた。ノルアドレナリンを脳内に投与すると、求愛発声の頻度が減少した。これらの結果により、雌の存在はノルアドレナリン系を介して雄の求愛発声を瞬時に抑制することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで異性との社会的相互作用に関わる重要な神経伝達物質は、報酬系との関連からドーパミンが注目されていた。しかしながら、研究者が行った一連の研究結果から異性認知から起こる個体の生理状態の変化や行動の変化には、注意、覚醒やストレスに関連するとされるノルアドレナリンが重要であることが示されました。ノルアドレナリンはストレスに加えて、衝動性やうつ病とも関連が深いホルモンであるという側面も持つ。現代社会では、対人関係などの社会的刺激による衝動的行動が問題となっているが、その神経化学的基盤の解明に本課題が貢献できるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Social interactions rapidly modulate circulating hormone levels and behavioral patterns in most male animals. In male birds, sexual interaction or visual exposure to a conspecific female usually change the levels of peripheral reproductive hormones and behavioral patterns. Although the perception of a female presence is processed in the brain and peripheral hormonal levels are regulated by the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis, the specific neural circuitry and neurochemical systems that translate social signals into reproductive physiology in male birds were not well understood. We investigated the male responses of a hypothalamic neuropeptide (GnIH) to the social environments, and identified the noradrenergic pathways linking visual perception of a potential mate to the changes in GnIH gene expression in the brain and modifying courtship vocalization of sexually mature male Japanese quail.

研究分野：行動神経内分泌学

キーワード：ノルアドレナリン 求愛発声 鳥類 ウズラ 交尾行動 顔認知 異性の存在

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動物は自らが置かれた外部の環境と社会的な文脈を正しく読み取り、自らの生理条件をその文脈に合わせて最適な行動を取らなくてはならない。雄が雌を認知し生殖行動に至るプロセスは、このような動物行動の代表例である。「雌の存在」は、感覚系で受容された後に脳内で処理され、神経系や内分泌系に変化をもたらし、雄個体の生殖生理や生殖行動を変化させることが広く知られている。2005年以降、UCLAのSchlinger博士らやStanford大学のFernald博士らによって個体をとりにくく社会環境が変化することにより脳のニューロステロイドレベル、視床下部に存在する生殖線刺激ホルモン放出

雄ウズラは雌の存在を認知するとCrow発声をやめる

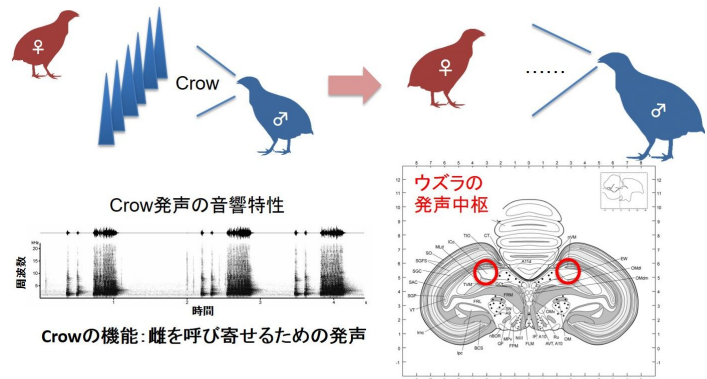


図 1. 雄ウズラの求愛発声(Crow 発声)行動と中脳発声中枢

ホルモン(GnRH)の神経活性、個体の行動量や行動様式が変化することが報告されていたが、動物が社会情報をどのように認知し、認知した情報を脳内物質に変換して、瞬時に個体の生殖生理や生殖行動の変化させる一連の過程を説明する詳細な神経メカニズムについては未解明であった。申請者は、社会的な文脈を生殖内分泌系に伝えて、個体の生理状態素早く変化させる新しい神経化学経路を発見した。雄ウズラが雌の存在を認知すると、注意や覚醒への関与が知られるノルアドレナリンの放出が視床下部内で一過的に増大し、生殖線刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)神経細胞に発現するノルアドレナリンの受容体を介してGnIHの分泌と下垂体からの生殖腺刺激ホルモン(LH)の分泌を変化させた。これら結果は、「雌の存在」という社会的な情報が脳内のノルアドレナリンに変換されて視床下部の生殖生理制御システムへ伝わり、個体の生理状態を素早く変化させたと解釈できた。一方、異性が現れるという社会的な文脈の変化が個体の行動パターンを素早く変化させる事例報告は多数あるが、それらの神経機構も未だ不明な点が多かった。

2. 研究の目的

本申請課題は、「異性認知により引き起こされる個体の生理状態に加えて、行動の変化を担う新しい神経化学機構」を明らかにするために、「雌の存在」をノルアドレナリン作動性神経細胞群に伝える資格情報の同定と雄の生殖生理・求愛行動の変化におけるノルアドレナリンの関与を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 繁殖期の雄ウズラは、一羽の状態にいるとき雌を呼び寄せるための求愛発声(Crow 発声)を高頻度で発声するが、いったん雌が現れて雌の存在を認知すると瞬時にCrow 発声をやめる。そして、交尾をするために雌に近づいていくとされている。これが実験室の環境下でも起こりうる現象なのか、雌の存在なしと存在ありの条件で、発声行動や近づき行動を定量化した。
- (2) 雄ウズラは、魅力的な雌の存在を認知するとその雌に近づいていき、最終的に交尾をしようとマウントする。マウントの対象としての「雌」の存在をどのように認知しているのか？雌の存在の鍵刺激を明らかにするために、種類の異なる雌ウズラの剥製を雄に提示し、提示してから5分間の雄ウズラの行動を録画した。
- (3) ノルアドレナリンによるcrow 発声抑制制御の可能性を検討するため、ノルアドレナリン神経細胞マーカーであるドーバミン 水酸化酵素に対する抗体を用いてノルアドレナリンの産生細胞の可視化を免疫組織化学染色用いて行った。In situ hybridization 法により、ノルアドレナリンの受容体 2A と 2C 型の mRNA の中脳の発現を可視化した。雄ウズラに対して脳室カニューレ手術を施し、脳室にノルアドレナリンを投与して、crow 発声がどのように変化するか録音解析した。
- (4) 神経毒 DSP-4 を投与して青斑核に存在するノルアドレナリン産生細胞のノルアドレナリン合成能を阻害した雄ウズラを作出し、異なる社会環境におけるGnIH 遺伝子発現の変化への青斑核ノルアドレナリン細胞の役割を検討した。

4. 研究成果

- (1) 繁殖期の雄ウズラは、一羽にいるときはcrow 発声を高頻度で発生するが、雌の存在を認識するとcrow 発声をやめて雌の近くに滞在するようになった。雌の存在によって雄ウズラの行動パターンが瞬時に変化することが実験状況下でも示された。
- (2) 雄ウズラは、魅力的な雌の存在を認知するとその雌に近づいていき、最終的に交尾をしようとする。

うとマウントする。雌の顔と人工的な体を組み合わせた剥製、雄の顔と人工的な体を組み合わせた剥製、頭部も体も人工的な剥製、顔は人工的で体は雌の剥製をそれぞれ別の雄ウズラに提示したところ、雌の顔と人工的な体を組み合わせた剥製に対してマウントを行った。一方、人工的な顔と雌の体を組み合わせた剥製には寄り添う行動を示した。これらの結果からウズラの雄は雌の顔を鍵情報として雌と認識し交尾を行っていることが示唆された。

(3) ノルアドレナリン作動性神経細胞の神経終末が、ウズラの発声中枢である中脳 nucleus Intercollicularis (ICo 核)で観察できた。さらに、ノルアドレナリンの受容体 2A 型のみ mRNA の発現が ICo 核観察された。これらの結果は、ICo 核を構成する細胞の近傍に分泌されたノルアドレナリンがノルアドレナリンの受容体 2A 型を介して、crow 発声を制御している可能性を示していた。ノルアドレナリンの脳室より、投与後 30 分以内に crow 発声が全く起こらない期間が現れ、その結果、脳室投与後 1 時間内の crow 発声頻度の減少が起こることが明らかとなった。

(4) 神経毒 DSP-4 を用いて青斑核に由来するノルアドレナリン産生細胞の神経伝達のみを阻害し、1 時間社会的隔離をした雄ウズラの脳内の GnIH 遺伝子発現が増加することがわかった。一方、血中の生殖腺刺激ホルモンの濃度は変化しなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- (1) Tobari Yasuko, Tsutsui Kazuyoshi. Effects of social information on the release and expression of gonadotropin-inhibitory hormone in birds. *Frontiers in Endocrinology*10:243 (2019) <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00243>
- (2) 戸張靖子,岡ノ谷一夫,鈴木研太.鳥類の家畜化と内分泌変化 月刊細胞 51: 64-67 (2019)
- (3) Hiyama Gen, Mizushima Shusei, Matsuzaki Mei, Tobari Yasuko, Choi Jae-Hoon, Ono Takashi, Tsudzuki Masaoki, Makino Satoshi, Tamiya Gen, Tsukahara Naoki, Shoei Sugita, Tomohiro Sasanami. Female Japanese quail visually differentiate testosterone-dependent male attractiveness for mating preferences. *Scientific report* 8:10012 (2018) <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28368-z>
- (4) Tobari Yasuko, Kansaku Norio, Tsutsui Kazuyoshi. Noradrenergic modulation of gonadotrophin-inhibitory hormone gene expression in the brain of Japanese quail. *Journal of neuroendocrinology* 29: e12503 (2017) <https://doi.org/10.1111/jne.12503>
- (5) Kansaku Norio, Tobari Yasuko, Hiyama Gen, Wakui Shin, Minoguchi Naokazu, Numata Masazumi, Kino Katsutoshi, Zadworny David. Effects of Vasoactive Intestinal Polypeptide and Forskolin on mRNA Expression of Prolactin and Prolactin Regulatory Element-Binding Protein in the Anterior Pituitary Gland of Chicken Embryo and Laying Hens. *The Journal of Poultry Science* 53:313-317 (2016) <https://doi.org/10.2141/jpsa.0160039>

〔学会発表〕(計 9 件)

- (1) ノルアドレナリンによる雌ウズラの求愛発声の調節 戸張靖子, 原田倫圭, 増澤杏実, 神作宜男 第 42 回鳥類内分泌研究会 2018 年 12 月 1 日
- (2) 異なる社会環境でのノルアドレナリンによる生殖内分泌系と求愛行動の調節 戸張靖子 第 29 回日本行動神経内分泌研究会 比較内分泌シンポジウム 2018 年 9 月 5 日
- (3) ニワトリ発生胚下垂体におけるプロラクチン分子検出 神作宜男, 戸張靖子, 笹浪知宏 日本家禽学会誌 2018 年 3 月 30 日
- (4) 異なる社会環境でのノルアドレナリンによる視床下部 GnIH 遺伝子発現調節 戸張靖子 第 41 回 鳥類内分泌研究会東京大会 府中 2017 年 12 月 17 日
- (5) 雌ウズラの配偶者選択に関する研究 檜山源, 檜山源, 政森楓, 戸張靖子, 松崎芽衣, 笹浪知宏, 笹浪知宏 第 41 回 鳥類内分泌研究会東京 2017 年 12 月 17 日
- (6) Hormonal and behavioral responses to a potential mate in birds. Tobari Yasuko Japan-China young women scientists symposium. 2017 年 11 月 4 日
- (7) ウズラ脳における GnIH 遺伝子発現のノルアドレナリンの調節 戸張靖子 日本動物学会 第 88 回 富山 2017 年 9 月 21 日
- (8) ニワトリ発生胚すい臓におけるプロラクチン調節領域結合タンパク質,インスリン,グルコキナーゼの発現 神作宜男, 戸張靖子, Zadworny David 日本畜産学会大会 2017 年 3 月 28 日
- (9) A new pathway mediating social effects on the endocrine system: Female presence acting via norepinephrine release stimulates gonadotropin-inhibitory hormone in the paraventricular nucleus and suppresses luteinizing hormone in quail. Tobari Yasuko The 22nd International congress of zoology 2016 年 11 月 16 日

〔図書〕(計 2 件)

- (1) 戸張靖子 (2019) 第 5 章 鳥の性 遺伝子と性ホルモンがせめぎ合う性 In:田中実(編) 遺伝

- 子から解き明かす性の不思議な世界 pp. 217—266, 一色出版
- (2) Tobari Yasuko, Sato Yoshimi, Okanoya Kazuo (2017). Hormonal responses to a potential mate in male birds. In: Sasanami Tomohiro (ed) Avian Reproduction pp. 137—149, Springer, <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3975-1>

〔その他〕

ホームページ等

麻布大学獣医学部動物応用科学科動物資源育種学研究室

<https://lab-navi.azabu-u.ac.jp/va-01/index.html>

麻布大学獣医学部動物応用科学科ブログ

<https://azabu-asb.amebaownd.com/>

テルモ生命科学芸術財団サイト

「中高生と"いのちの不思議"を考える生命科学 DOKIDOKI 研究室」

第6回「鳥の歌から紐解く恋のメカニズム」

<https://www.terumozaidan.or.jp/labo/future/06/index.html>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。