

行動生物学研究

森 裕 司

ほ乳類は、単為発生が不可能であり有性生殖が必要不可欠な動物種です。繁殖戦略においても、社会性においても、種々の行動には高い性依存性が形成されていると考えられます。性にしたがった行動形成に関わる遺伝子カスケードも性染色体を起点としていると考えられますが、発達の段階で受容する内分泌・外的環境も多大な影響を及ぼしており、これらはむしろ常染色体に直接作用していると捉えるのが理です。行動生物学研究部門は 2003 年度に発足した客員の研究部門であり、スタッフはそれまでにそれぞれヤギなどの大きな動物からマウスまで使った研究を行ってきていました。動物行動は種間で、さらには同一種内でも大きく異なるという“実感”をそれぞれがもっており、行動を扱う研究を進める上での難点です。それでも遺伝子から行動の本質に迫るため、エピジェネティックな要因を中心に研究しています。私たちは、行動の雌雄特異性を生み出すための基盤となる脳について、ゲノムワイドな DNA メチル化解析を行ってきました。また、行動学的・内分泌学的手法を組み合わせ、フェロモンのゲノム上の作用点と、その生理的効果を生み出す背景にアプローチしてきました。

1. 脳の DNA メチル化パターン

げっ歯類脳性分化に重要な性ステロイド核内受容体遺伝子群 (エストロゲン受容体 *ERα*・アンドロゲン受容体 *AR*・プロゲステロン受容体 *PR*) について、DNA メチル化状況が性特異的・脳領域特異的であること、及び共通してプロモーター領域に重なってアンチセンス RNA が発現することを発見しました。新規アンチセンス RNA 群 (*ERαas*・*ARas*・*PRas*) は成体脳神経核・領域において互いに異なる発現パターンを示します。各遺伝子について、プロモーター領域がメチル化されている細胞株を選択し、アンチセンス RNA を一過性に強制発現させたところ、いずれも遺伝子特異的脱メチル化 / mRNA 発現上昇を誘導します。*ERαas*・*ARas* を全身性に強制発現するトランスジェニックマウス (*ERαas*-Tg・*ARas*-Tg) を作製したところ、*in vitro* の結果に一致して、遺伝子特異的脱メチル化 / mRNA 発現上昇が認められました。サイズに性的二型性のある神経核について、例えば *ERαas*-Tg メスでは前側分界条床核の腹側がオス様に縮小しており、*ARas*-Tg メスでは腹内側核がオス様に拡大します。これらの Tg メスには妊性がありますが、いずれもメス型の性行動であるロードシスを殆どせず、特に *ARas*-Tg メスについてはオス型の性行動であるマウンティング行動もよく観察されます。したがって、新規アンチセンス RNA は機能的であり、脳性分化期からの性ステロイドの利用性を神経核 / 細胞レベルで制御する上位シグナルである可能性が高いと考えています。現在、RNA とそれに共役する分子群からなるクロマチン構造が発達期の神経核・細胞毎に異なることで性分化に関与すると予

想しています。今後は、非コード RNA をエピジェネティック制御に機能する分子と位置づけて解析することにより、脳の性の不可逆性の獲得に重要な時期や神経領域・細胞の特性をゲノムレベルで明らかにし、可塑性を飛躍的に上昇させるための分子基盤をつくることを目標としています。

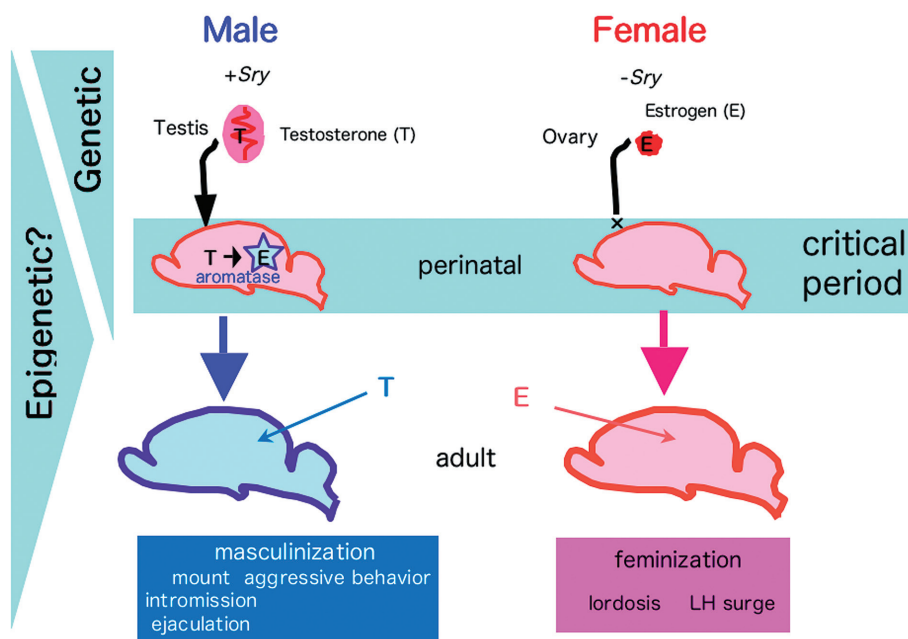


図 1. げっ歯類の脳性分化
性染色体上にある *Sry* 遺伝子の発現有無は生殖巣決定に機能する。一方、脳性分化は周生期内分泌環境に影響を受け、エピジェネティックな現象と捉えることができる。

2. フェロモンと行動

一方で私たちは、ヤギプライマーフェロモン候補分子の単離精製・構造決定を行ってきました。最近では覚醒・緊張状態を高める警報フェロモンや、逆に緊張を解きリラックスさせる安寧フェロモンなどの存在を示唆する報告もあり、応用的価値に対する期待が高まっています。ここで、フェロモン伝達系においても種特異性がかなり高いと考えられ、私たちは、げっ歯類の生殖機能に対するフェロモンの影響とその種間多様性も検討してきました。マウスでは、未成熟メスの群に成熟オスを入れると性成熟が早まる効果があり、発見者にちなんで Vandenberg 効果と呼ばれています。この効果を野生系統や近交系のラットにおいて調べたところ、その効果の度合いには系統間で大きなバリエーションがあることを見つけました。このような効果は直接接触を必要としないことから、「におい」を介していることは間違いありませんが、神経機構や行動様式の単純な昆虫でのフェロモン研究とは異なり、ほ乳類では未だ傍証的なものにすぎず、栄養条件、光条件、温度条件、内分泌条件といった諸種の要因がフェロモンの生物学的検定を難しくしています。そこで、生理機能に影響を及ぼすフェロモン効果解析系を確立することが急務です。項目 1 と関連して、げっ歯類 (マウス・ラット) をモデル動物に、性差・生育環境・内分泌環境に規定される行動変化に関連した遺伝子群について、フェ

ロモンに対する応答性をエピジェネティックな観点から調べています。

参考文献

1. Imamura, T., Kerjean, A., Heams, T., Kupiec, J.-J., Thenevin, C., and Paldi, A. (2005). Dynamic CpG and non-CpG methylation of *Peg1/Mest* in the mouse oocyte and preimplantation embryo. *J. Biol. Chem.* 280, 20171-20175.
2. Imamura, T., Yamamoto, S., Ohgane, J., Hattori, N., Tanaka, S., and Shiota, K. (2004). Non-coding RNA directed DNA demethylation of *Sphk1* CpG island. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 322, 593-600.
3. Imamura, T., Neildes, T., Thenevin, C., and Paldi, A. (2004). Essential role for poly(ADP-ribosylation) in mouse preimplantation development. *BMC Mol. Biol.* 5, 4.

