

愛の獲得には、継続的な求愛が必要 ～世界初、拒否と受容の行動切替メカニズムを解明！～

名古屋大学大学院理学研究科附属ニューロサイエンス研究センターの上川内 あづさ 教授と石元 広志 特任講師の研究チームは、メスのショウジョウバエにおいて、求愛受け入れの抑制と促進を制御する脳の神経機構を明らかにしました。

多くの動物でメスは、オスの求愛アプローチに対して即座には交尾を許しません。メスは、求愛を拒否しつつ距離をとり、配偶相手の候補を十分に評価したのちに、交尾を受け入れるようになります。本研究では、ショウジョウバエのメスにおいて、この交尾前の拒否から受容に行動を転換する過程に必要な脳の神経回路を特定し、その機能を制御する分子群を明らかにしました。メスに受け入れてもらうためには、オスは何度拒否されても、あきらめずに求愛を持続することが大事ですが、今回発見した神経回路と制御分子群の働きからも、継続的な求愛の必要性が示されました。また、この神経機構は、我々、哺乳類のつがい形成に関わる脳の神経機構に類似していることも判明しました。ショウジョウバエを配偶行動の進化や本能行動の行動選択を理解するための研究モデルとして利用する、という本研究戦略を発展させることで、社会的絆形成などを担う普遍的な脳の分子神経基盤の解明にもつながると期待できます。

この研究成果は、令和2年1月2日付（日本時間 3 日午前1時）米国科学雑誌「Current Biology」にて公開されました。

この研究は、文部科学省科学研究費助成事業(16H04655,18H05069,19H04933,17K19450,15K07147,18K06332)、公益財団法人内藤財団、公益財団法人稲盛財団の支援のもとで行われました。

【ポイント】

- 多くの動物と同様、ショウジョウバエも交尾成立の前に、オスの求愛は何度もメスに拒否される
- この「交尾前のメスの拒否行動」は、脳内の「交尾判断回路」がコントロールする
- 交尾判断回路は「拒否ニューロン」と「受容ニューロン」で構成される
- ドーパミンが交尾判断回路全体を活性化し、GABA が拒否ニューロンを抑制する
- 一酸化窒素(NO)シグナルが拒否ニューロンの抑制を促進する
- 継続的な拒否ニューロンの活動が受容ニューロンの働きを高めて交尾を促進する

【研究背景と内容】

求愛行動を示す多くの動物で、オスは求愛を繰り返すことで、ようやくメスに交尾を受け入れてもらえます。メスがオスのアプローチを巧みにかわしつつ、パートナーとして相応しい相手なのか、しっかりと見定めてから行動するさまは、メスを見つけると即座に求愛行動を開始するオスとは対象的です。この違いは、しばしば雌雄の繁殖戦略の違いとして説明されますが、このような拒否から受容への切り替えを制御する脳の仕組みはよく分かっていませんでした。

今回、我々の研究グループは、行動を遺伝学的に解析しやすい^{注1)}モデル生物であるキロショウジョウバエを用いて、メスの配偶行動^{注2)}を操る脳の神経機構の解明を進めました。他の動物の場合と同様、たとえ同種のオスであっても、ショウジョウバエのメスは求愛を即時には受け入れず、適切なパートナーか否かを見定めるため、しばらく拒否の態度を示します(図1)。

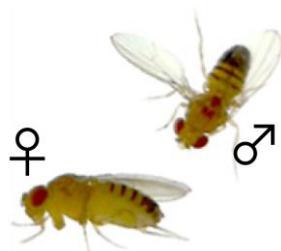


図1 ショウジョウバエの求愛行動

オスはメスを見つけると追いかけて、メスに触れたり、翅(はね)を震わせて求愛歌を奏するなどの求愛行動を示す。オスが十分に求愛を続けるとメスの拒否はおさまりに、交尾に至る。

このメスが示す交尾前行動の神経基盤を調べた結果、ハエの脳にある130個程度のドーパミン^{注3)}神経細胞群(ショウジョウバエの脳の神経細胞の数は約10万個)の中から、脳に片側2

個ずつある特定のドーパミン神経細胞(PPM3 神経細胞)が重要であることを突き止めました。興味深いことに、PPM3 神経細胞は、オス由来のフェロモン情報などが集まる脳領域から神経入力を受けていました。これにより、配偶相手候補から来るシグナルにより、PPM3 神経細胞が活動してドーパミンを放出するという可能性が示されました。ドーパミンは、脳の様々な神経活動を修飾する神経伝達物質です。そのため、PPM3 神経細胞からドーパミンを受け取る脳領域が、メスの交尾前行動を操っている可能性が出てきました。そこで、PPM3 神経細胞の出力先の神経細胞を探索した結果、ハエの脳の中心複合体内にある楕円体(図2)と呼ばれる脳領域が見つかりました。

楕円体は、その名のとおり、ドーナツの輪(リング)のような形をしています。この楕円体を詳しく調べた結果、2種類のリングをつくる神経細胞群が、メスの交尾前行動に関わることが分かりました。R4d 神経細胞群(拒否ニューロン^{注4)}とよぶ)を人為的に活性化すると、メスはなかなか交尾しなくなり、反対に抑制すると、メスは易々と交尾を許すようになりました。もう

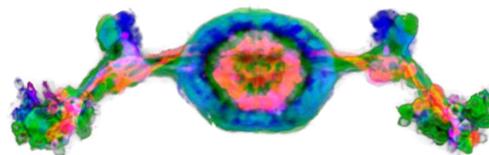


図2 ショウジョウバエの楕円体

楕円体は同心円状のリング構造から形成される。図中央の最も外側の緑色の拒否ニューロンと一つ内側の青色の受容ニューロンで構成されるリング。

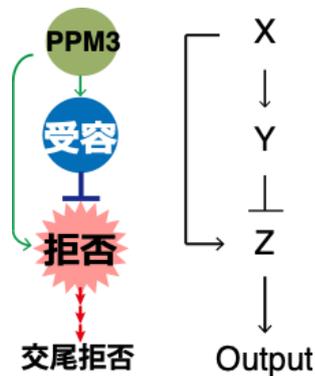


図3 交尾判断回路

(左)今回発見した神経回路の略図。PPM3 は拒否と受容双方のニューロンに接続する。受容ニューロンは拒否ニューロンを抑制する。(右)I1-FFL の回路モチーフ

一方の R2/R4m 神経細胞群 (受容ニューロンとよぶ) は、抑制性の神経伝達物質「GABA^{注5)}」を作り出していました。この受容ニューロンは、GABA を介して拒否ニューロンに抑制性の信号を送ることで、拒否反応を抑える役割があることを見出しました。この制御が破綻した結末は衝撃的です。拒否ニューロンで GABA 受容体(Rdl)^{注6)}の産生を抑えて受容ニューロンからの抑制が効かなくなるように人為的な分子操作をすると、メスの拒否反応は強まり、たまたま交尾に至った場合であっても、その最中にオスを蹴り続けるなど、メ

スは異常な行動を示すようになります。ドーパミン PPM3 神経細胞は拒否ニューロン、受容ニューロンの双方に接続しています(図3左)。この神経回路のモチーフは、多くの動物の脳で共通して利用されている回路の一種で「Type1 インコヒーレントフィードフォワードループ(I1-FFL)」と呼ばれています(図3右)。

ここで、ある疑問が生じました。実際のメスの行動では、前述のとおり、交尾の拒否から受容への行動転換にしばらく時間がかかります。しかし、ドーパミン PPM3 神経細胞は拒否と受容の双方のニューロンを興奮させるため、拒否行動 (拒否ニューロンの活動)がしばらく持続するという現象が説明できません。そこで研究グループでは、受容ニューロンが作り出すもう一つの神経伝達物質「グルタミン酸」に注目して、メスの交尾前の拒否行動を持続させる神経分子基盤を調べました。解析の結果、受容ニューロンが放出するグルタミン酸は、拒否ニューロンに作用して一酸化窒素^{注7)}の合成を促進していました。気体である一酸化窒素は、拒否ニューロンの細胞膜を通過する「逆行性シナプス伝達^{注8)}」によって、受容ニューロンの GABA 放出を促進していたのです(図4)。これらの結果から、拒否ニューロンの活動が、受容ニューロンの神経機能を促進して拒否ニューロンの抑制として戻ってくるという一連の回帰機構が明らかになりました。一酸化窒素は2秒程度で活性を失うため、受容ニューロンの神経抑制機能を促進するためには、拒否ニューロンの活動が持続することが必要です。オスの求愛が何度も拒否される理由の一端がここにありそうです。メスの愛(交尾)を獲得するためには、何度フラれても求愛を継続することが肝要、とはなんとも興味深い結果です。

【成果の意義】

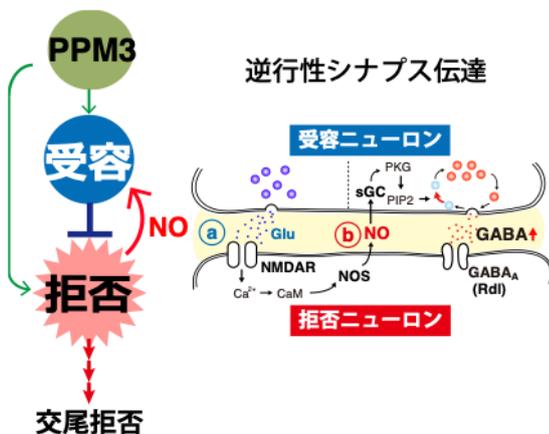


図4 交尾判断回路と逆行性シナプス伝達

左側は、今回発見した交尾判断回路の模式図。緑色がドーパミン、青色が GABA シグナルを示す。右側は、受容ニューロンと拒否ニューロンの接続部での逆行性シナプス伝達経路。(今回の論文より改変して転載)

動物の本能行動において、配偶行動は種の維持と繁殖に重要です。したがって、性的衝動を充足することは、生物にとって根源的な欲求と言えます。多くの場合、性衝動の充足欲求はオスが性急であるのに対してメスは慎重です。本研究において、ショウジョウバエのメスにおける性衝動の抑制と解放のコントロール機構を発見したことにより、雌雄の性行動における戦略を分

子レベルで追求することが可能になりました。メスにとって交尾は、価値の高いオスとの子孫を残す重要なイベントである反面、子が不妊となる異種交雑のリスク(無駄な交尾)や捕食・寄生リスク(自身の生存の危機)を回避しなくてはなりません。本研究成果は、同種のオスからの求愛を一旦拒んで慎重に相手を見定める行動を発達させた、メス脳の進化戦略を解明する糸口となりえます。また、本研究で発見した交尾判断回路が存在する、昆虫脳の「楕円体」は、脊椎動物の脳にある「大脳基底核」との構造的、機能的類似性が指摘されています。多くの動物は一夫多妻ですが、北米のプレーリーハタネズミは、一夫一妻の仲良し夫婦として知られています。興味深いことに、このハタネズミの大脳基底核の側坐核ドーパミン信号が、一夫一妻の成立に重要であることが分かっています。また、マウスやサルの研究では、この大脳基底核のドーパミンや GABA シグナルは、報酬・忌避行動や意思決定にも重要であるとされます。本研究によって研究グループでは、昆虫脳の楕円体に大脳基底核との新たな共通性を見出すことができました。ショウジョウバエは、単純な脳を持つ小さな虫ですが、動物一般に共通する分子・神経メカニズムを多く備えています。今後は、本研究成果を発展させることで、我々ヒトにも備わる社会的な絆形成や本能衝動を制御する脳の普遍的な仕組みの解明に繋がると期待できます。

【用語説明】

- 注1) 遺伝学的に解析しやすい ショウジョウバエは、世代交代が早いことや突然変異体を作成しやすい、全ての遺伝子配列が判明しているなど、行動を操る遺伝子を特定する研究が盛んに行われている。ショウジョウバエの概日リズム行動を操る遺伝子の発見は、2017年にノーベル医学生理学賞を受賞した。
- 注2) 配偶行動 雌雄が出会ってから交尾に至るまでの一連の行動こと。
- 注3) ドーパミン：ヒトの脳にも存在する神経伝達物質。神経伝達物質とは、神経細胞の接続様式であるシナプスにおいて情報伝達を仲介する物質。神経伝達物質を放出する側を前シナプス細胞、受容する側を後シナプス細胞と呼ぶ。
- 注4) ニューロン：脳を構成する神経細胞。情報処理と伝播を行う。他の神経細胞からの入力部位と他の神経細胞への出力部位を持つ。
- 注5) GABA： γ -アミノ酪酸(Gamma-AminoButyric Acid)というアミノ酸の一種。神経系で、主に抑制性の神経伝達物質として機能する。
- 注6) GABA_A 受容体：GABAを受容する受容体の1つ。活性化することでCl⁻イオンを選択的に透過させるチャンネルタイプ受容体。Rdlは、無脊椎動物のGABA_A受容体を構成するサブユニット。*Resistance to dieldrin*の略。
- 注7) 一酸化窒素(NO)：細胞膜を透過して拡散しやすい。また、生体内の半減期が1秒程度と短い。NOの細胞情報伝達の発見は、1998年にノーベル医学生理学賞を受賞した
- 注8) 逆行性シナプス伝達：後シナプス細胞から化学物質(NOなど)を放出して、前シナプス細胞の活動を調節する神経情報の伝達様式。

【論文情報】

掲載雑誌：Current Biology

掲載号数：Current Biology, 2020; Jan 2; 30(3)

論文名：A feedforward circuit regulates action selection of pre-mating courtship behavior in female *Drosophila*. (ショウジョウバエ雌の交尾前の性行動選択を制御するフィードフォワード神経回路)

著者：Hiroshi Ishimoto, Azusa Kamikouchi (石元 広志, 上川内 あづさ)

DOI：<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.065>