

## 2020 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

|       |                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究課題  | <b>交尾経験が雄の性機能を司る脊髄神経ネットワークに与える影響</b><br>ー脊髄性機能神経ネットワーク研究の基盤形成を目指してー |
| キーワード | ① 性機能、②交尾経験、③神経ネットワーク                                               |

### 研究者の所属・氏名等

|                             |                                                                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| フリガナ<br>氏 名                 | オチ タクミ<br>越 智 拓 海                                                                                                 |
| 配付時の所属先・職位等<br>(令和2年4月1日現在) | 神奈川大学 理学部 特別助教                                                                                                    |
| 現在の所属先・職位等<br>(令和4年7月1日現在)  | 神奈川大学 理学部 特別助教                                                                                                    |
| プロフィール                      | 岡山大学で博士(理学)を取得後、岡山大学理学部附属臨海実験所非常勤研究員、日本学術振興会特別研究員(PD;受入先 九州大学)を経たのち現職。性機能や体性感覚を制御する神経ネットワークについて、脊髄をターゲットに研究しています。 |

### 1. 研究の概要

交尾経験を積んだオスラットでは性行動が活発になることが知られている。オスの性行動を制御する神経ネットワークは脳や脊髄といった中枢神経系に広く分布すると考えられているがその詳細は不明である。私たちはこれまでに、オスラットの性行動時に脳が脊髄の射精中枢を活性化し、勃起や射精といったオスの性機能を調節する脳ー脊髄神経ネットワークを同定している。また、交尾経験により脊髄の射精中枢ニューロンにおける遺伝子発現が増加することも見出している。本研究では、交尾経験による遺伝子発現の変化に着目し、新たな性機能制御メカニズムを発見する土台形成を目的とした。交尾経験のないオスラットと交尾経験を積んだオスで射精後に脊髄の性機能中枢が活性化される割合を比較した結果、脊髄の射精中枢ニューロン以外にも初めての射精時に活性化されるニューロンが存在することを明らかにした。また、初めての射精後の脊髄でRNAseq法を用いた網羅的遺伝子解析を行い、交尾経験の有無により脊髄で発現が変化する遺伝子プロファイルを獲得した。今後、得られた遺伝子プロファイルをもとに、初めての射精時に発現が変化する遺伝子を発現する性機能神経ネットワークの解析を行う予定である。本研究の発展により、将来、男性性機能の調節メカニズムを解明し、性機能障害の病態解明や不妊治療法の開発に貢献することが期待される。

### 2. 研究の動機、目的

日本では、1,100万人以上の男性がED(性機能障害)に悩んでおり、重要な社会問題となっている。しかし、ED研究の多くは末梢(陰茎)に着目しており、末梢をコントロールする神経系に着目した研究はあまり行われていない。私たちはこれまでにモデル動物であるラットを用い、オスの性行動時に脳が脊髄の射精中枢を活性化し、性機能を調節するメカニズムを解明(Oti et al., Current Biology, 2021)するなど、オスの性機能を司る脳ー脊髄神経ネットワークの研究を進めている。また最近、交尾経験が脊髄の射精中枢ニューロンにおける遺伝子発現を変化させることを報告した(Oti et al., Int J Mol Sci, 2021)。近年、脳におい

て、交尾経験により遺伝子発現が変化すること、シナプス入力のあるニューロンの軸索の形態が変化することが報告されており、交尾経験が性行動を制御する脳-脊髄神経ネットワークを再編する可能性が高い。そこで本研究では、脊髄において交尾経験により発現が上昇する遺伝子の網羅的解析により、交尾経験が脊髄における雄の性機能専用の神経ネットワークに与える影響を明らかにし、性機能を制御する新規の神経制御メカニズムを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の結果

交尾経験のないオスラットと交尾経験を積んだオスラットで射精後に脊髄の性機能中枢が活性化される割合を比較した（図）。性機能中枢が存在する腰髄中心部において神経活性化マーカーである c-fos の発現を調べたところ、射精中枢ニューロンにおける c-fos 発現の割合は交尾経験のないオスが射精した後の方が交尾経験を積んだオスが射精した後よりも高かった。一方で、性経験の有無にかかわらず腰髄における c-fos 発現は増加していたことから、射精中枢ニューロン以外にも性機能の制御に関わるニューロンの存在することが示唆された。そこで、性機能の制御に関わる遺伝子群を網羅的に解析する目的で、RNA-seq 法を用いて、交尾経験により脊髄で発現が変化する遺伝子の探索を行った。現在、得られた遺伝子プロファイルの解析を進めている。

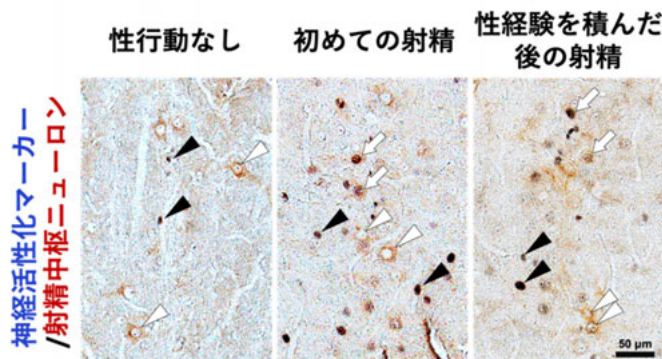


図 射精中枢ニューロンと神経活性化マーカーに対する二重免疫染色。  
黒矢頭:射精後に活性化されたニューロン、  
白矢頭:射精中枢ニューロン、  
矢印:射精後に活性化された射精中枢ニューロン。

### 4. 研究者としてのこれからの展望

日本では、1,100 万人以上の男性が ED（性機能障害）に悩んでいると言われています。ストレス過多な現代社会では心因性の ED は QOL を下げる大きな一因です。男性性機能の調節メカニズムを明らかにしていくことで、ED や不妊治療に新たな可能性を示すことができると考えています。

### 5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本助成金は主に RNAseq 法による解析の費用に使わせていただきました。網羅的遺伝子解析で得られたデータは様々な研究に発展する可能性を秘めていますが、コストが高いこと、単体では成果になりにくいこともあり、研究費の少ない若手研究者には手が出にくいものです。本助成金に採択いただいたおかげで交尾経験によって発現が変化する遺伝子のプロファイルを獲得することができ、今後 10 年の研究の基盤形成を行うことができました。ご支援いただいた皆様に心から感謝申し上げます。