

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立研究開発法人理化学研究所

性行動中の各行動成分の遷移をつかさどる神経基盤を特定

オスマウスにおいて、性行動中に順序だって現れる各行動成分を制御する神経基盤を解明しました。側坐核内の腹側シェル領域に投射するドパミン神経にアセチルコリン神経が作用して、各行動の表出が制御されており、アセチルコリン神経を性行動中に刺激すると、射精が誘発されることが分かりました。

オスマウスは、発情メスに対峙してから射精に至るまでの性行動中に、匂い嗅ぎ、マウント（後ろから覆い被さる）、イントロミッション（挿入・腰振り）、そして射精と、さまざまな行動を順序だって表出します。これは繁殖の成功に重要であると考えられますが、一連の行動をつかさどる脳部位は特定されていませんでした。

本研究では、脳内報酬系のシグナル分子であるドパミンが、行動遷移制御に重要な役割を担うことを明らかにしました。ファイバーフォトメトリー法により、ドパミンの強い入力を受けることが知られる側坐核へのドパミン入力パターンを網羅的に計測したところ、側坐核の特定の部位（腹側シェル：vsNAc）でのドパミン入力が、行動遷移と対応することが明らかとなりました。オスマウスの動きに対応した、イントロミッション中の vsNAc へのリズム的なドパミン入力は、vsNAc のアセチルコリン神経の入力により制御されることも分かりました。

さらに射精前の最後のイントロミッションは、それ以前とは異なるドパミン入力を示すことも分かりました。アセチルコリン神経をイントロミッション中に人為的に興奮させると、最後のイントロミッション時に観察される特徴的なドパミン入力が誘発され、射精を引き起こしました。

これらの知見は、側坐核内に性行動制御に特化した役割をもつ領域があり、射精の惹起に重要な役割を担う脳領域があることを世界で初めて報告するものです。うつ病などの精神疾患や、向精神薬の副作用の一つに射精障害があり、その治療への応用が期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系／国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIS）

櫻井 武 教授

理化学研究所 情報統合本部先端データサイエンスプロジェクト 医療データ深層学習チーム

清田 純 チームリーダー

研究の背景

オスマウスは、発情メスマウスに対峙すると、追跡、匂い嗅ぎ、マウント、イントロミッション（挿入・腰振り）、射精というさまざまな行動を順序だてて表出します。このことは、個体間の適切なコミュニケーションとして位置付けられ、これによりメスマウスの受容を促し、ひいては繁殖の成功につながると考えられています。このような性行動の神経基盤の解明を狙いとした研究は多数あり、性行動が報酬として機能するという仮説の下、脳内報酬系^{注1)}のドーパミン（DA）を対象とした薬理学的実験などが行われてきました。しかし先行研究では、性行動をした場所を選好性を示すといった、「性行動に報酬価値がある」などの解釈にとどまっており、DAが性行動の各行動成分の表出制御に寄与するという見方はされていませんでした。さらに射精の制御機構に関しては、脊髄レベルでの神経回路は詳細に解明されているものの、そこからの神経投射接続で見ると、前脳基底部に存在しDA入力を強く受ける側坐核（NAc）は射精回路の候補に挙がっておらず、NAcが射精制御で重要な役割を担うとは考えられていませんでした。加えて、マウスの性行動がさまざまな行動成分から成るという複雑さのために、脳内の神経細胞の制御で射精を誘発するという知見は全くありませんでした。

近年、最新の遺伝学とトレーシング^{注2)}の手法を組み合わせた研究により、NAcの上流に位置する中脳の腹側被蓋野が、空間的に微細に分かれており、それに基づき側坐核への投射パターンも異なることが解明されました。本研究グループはこれらの知見に基づき、これまで一つにくぐられてきたNAcも、各領域により異なるDA入力を受け、異なる役割を担う可能性があり、その中に性行動制御に重要な役割を担う領域があると考えました。

研究内容と成果

本研究では、DAの放出パターンを可視化するGRABセンサー^{注3)}を用い、脳内報酬系の中核であるNAcにおける性行動中のDA動態を、ファイバーフォトメトリー法^{注4)}により確認しました。すると、性行動場面において、NAc中の3つの異なる領域でそれぞれ異なるDA放出パターンが認められ、そのうちNAc腹側シェル（vsNAc）におけるDA動態が、雄マウスの性行動表出に対応していることを見いだしました。DA放出を制御することが知られるアセチルコリン（ACh）とDAの放出動態を、2色のGRABセンサーによりそれぞれ標識し、同時計測すると、vsNAcにおけるACh/DA動態は、イントロミッションの動きに対応する1.5-2.2Hzのリズミカルな放出パターンを示しました。このACh/DAのリズムにおいて、0.1-0.2秒程度、AChがDAより先行する位相差が一貫して認められたことから、vsNAcに発現するアセチルコリン受容体とドーパミン受容体を介したAChとDAの相互作用により、このような二重構造のリズムが生成されると仮説を立てました。

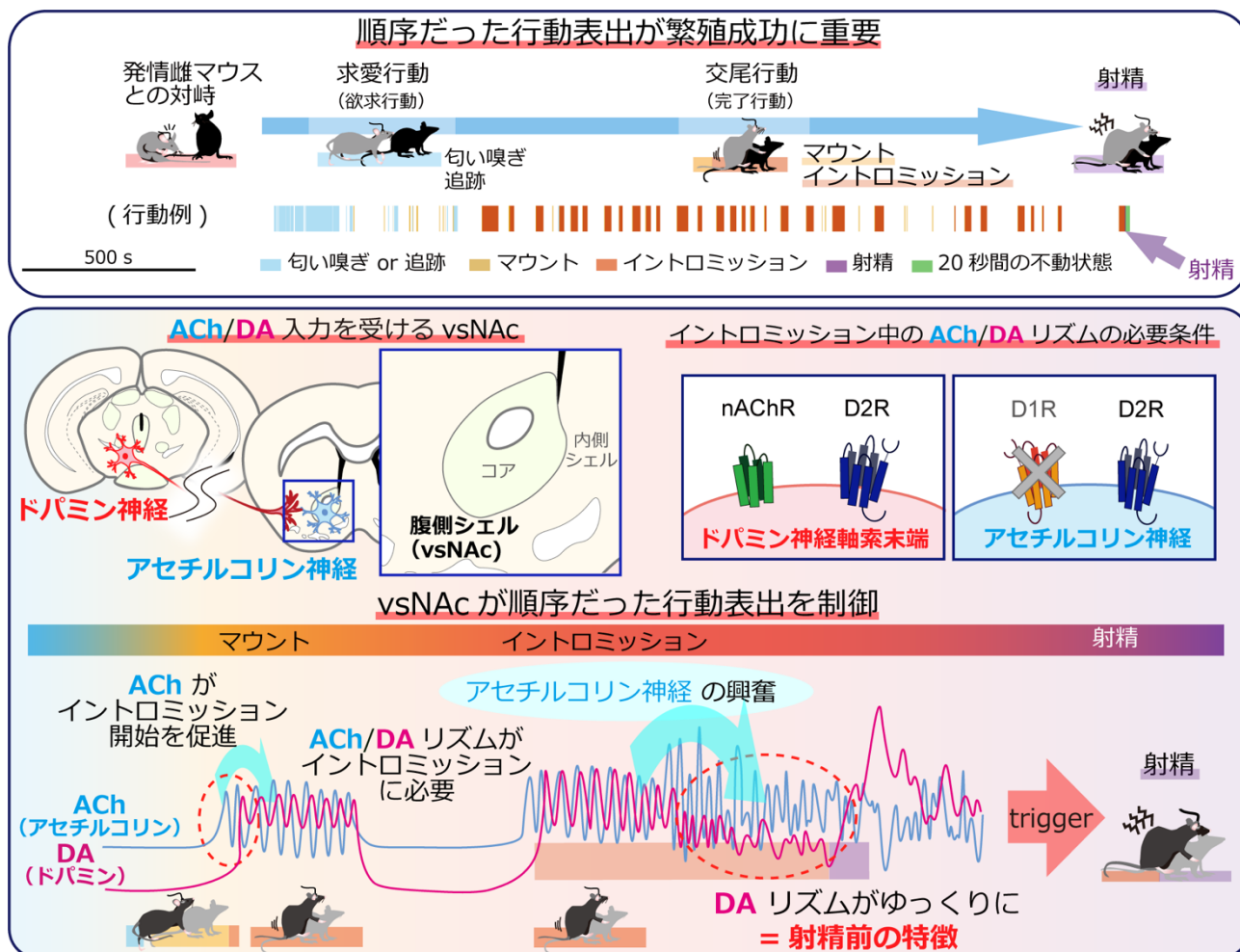
アセチルコリン神経やドーパミン神経に、アセチルコリン受容体やドーパミン受容体が分布し、各神経細胞がAChとDAにより制御されることで、相互作用が生まれると考え、ex vivo イメージング^{注5)}やin situ ハイブリダイゼーション法^{注6)}による染色により、各神経細胞における各受容体の発現パターンを確認しました。その結果、vsNAcのアセチルコリン神経には1型/2型ドーパミン受容体（D1R/D2R）が、vsNAcに投射するドーパミン神経にはニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）が、それぞれ分布することを発見しました。計算科学的モデリング^{注7)}によりイントロミッション中に特徴的な1.5-2.2HzのACh/DAの二重リズムが生成される条件を検討すると、アセチルコリン神経に存在するD2R、および、ドーパミン神経に存在するD2RとnAChRが二重リズムの生成に必要不可欠であることが示唆されました。実際に、生体内のvsNAcにおけるD1R、D2R、ACh（ChAT）の遺伝子発現を阻害すると、D1R発現阻害は性行動表出に影響しない一方、D2RとChATの発現阻害は性行動表出を減少させました。また、どの遺伝子発現阻害も、運動制御には影響せず、性行動制御に特化した効果であることが分かりました。

また、光遺伝学的手法^{注8)}によりアセチルコリン神経の活動をイントロミッション前に抑制した場合には、イントロミッションが阻害されました。この結果は、ACh/DA の二重リズムがイントロミッション制御に必要であることを示唆するものです。さらにアセチルコリン神経をイントロミッション中に興奮させると、射精前にのみ観察される、リズムが消失した DA 動態が惹起され、射精が誘発されました。以上のことから、vsNAC における協調的な ACh/DA 放出が、イントロミッションから射精への遷移に重要な役割を担うことが明らかとなりました（参考図）。

今後の展開

今後は、本研究で発見した vsNAC が既存の射精回路にどう関与するのか、あるいは、これまでの報告とは独立の神経回路があるのかどうかについて、研究を進める予定です。また、アセチルコリン神経がイントロミッション中に駆動されるメカニズムについても明らかにしていきます。これまで、うつ病などの精神疾患や、向精神薬の副作用として、射精障害が知られていましたが、これらのメカニズムの解明や、ACh/DA 放出パターンの制御による新たな治療法の開発につながると期待されます。

参考図



図：本研究成果の要約

（上段）マウスのオスの性行動では、さまざまな行動成分が順序だって表出される。

（下段）側坐核における DA 動態を網羅的に計測すると、vsNAC における DA 動態が性行動の遷移に対応したパターンを示した（左上）。イントロミッション中、vsNAC ではリズムミクな ACh/DA 動態が見られ、これはドパミン神経軸索にある nAChR と D2R、アセチルコリン神経の D2R により生成される

(右上)。マウントからイントロミッションにかけて先行して現れる ACh リズムがイントロミッションの開始に重要で、ACh/DA リズムはイントロミッションの維持に寄与し、イントロミッション中にアセチルコリン神経を興奮させて射精前特有のゆっくりな DA リズムを誘発し、射精が惹起される (下)。

用語解説

注1) 脳内報酬系

中脳に存在する腹側被蓋野のドパミン神経とその入力を受ける側坐核から成る神経回路。起こったイベントや行動に対して、ドパミン放出により報酬価 (快感) を与え、そのイベントや行動を増強するために機能すると考えられている。

注2) トレーシング

神経細胞に色素や蛍光プローブなどを導入し、神経細胞の入出力関係を可視化する手法。投射先を明らかにする順行性トレーサーや、投射元を明らかにする逆行性トレーサーなどが用いられる。

注3) GRAB センサー

神経伝達物質の DA や ACh の細胞外濃度を蛍光強度変化として可視化するセンサー (タンパク質)。神経伝達物質が結合すると、蛍光強度が上昇する。

注4) ファ이버フォトメトリー法

マウスの脳内に埋め込んだ光ファイバーを通して脳内に特定の波長の光を照射し、予め神経細胞に導入した蛍光センサーの蛍光強度変化 (神経活動の変化) を、自由行動下の動物で計測する技術。

注5) ex vivo (生体外) イメージング

予め神経活動を可視化する蛍光センサーを導入した脳を、生きた状態のままスライス標本にし、顕微鏡下でその蛍光強度変化を観察する手法。光遺伝学的手法や薬理学的手法による操作などを組み合わせることで、他の脳部位の操作や、受容体を刺激/抑制した際の、神経活動への効果を確認できる。

注6) in situ (その場) ハイブリダイゼーション法

脳内の遺伝子発現の分布を確認する手法。遺伝子の転写・翻訳の過程で作られる mRNA を標的としたプローブにより、標的遺伝子の発現する神経細胞を標識できる。

注7) 計算科学的モデリング

生体内で見られる特定の神経伝達物質の放出パターンを生成するのに必要な、受容体、神経細胞の活動パターンを明らかにする手法。候補の神経細胞と受容体を、計算科学的に定義し、生体内の神経伝達物質放出パターンに最も近い条件を探索する。

注8) 光遺伝学的手法

マウスの脳内に埋め込んだ光ファイバーを通して脳内に特定の波長の光を照射し、予め標的の神経細胞に導入した光受容タンパク質を刺激して、標的の神経細胞集団を操作する技術。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、AMED ムーンショット型研究開発事業 (JP21zf0127005)、新学術領域 (ウィルダイナミクス) (JP19H05006)、科研費 (JP21J22555、JP24K23231)、新基石科学基金会他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

- 【題 名】 Sequential Transitions of Male Sexual Behaviors Driven by Dual Acetylcholine-Dopamine Dynamics
(アセチルコリン・ドーパミン動態によりオスの性行動の遷移が制御される)
- 【著者名】 Ai Miyasaka, Takeshi Kanda, Naoki Nonaka, Yuka Terakoshi, Yoan Cherasse, Yukiko Ishikawa, Yulong Li, Hotaka Takizawa, Arisa Hirano, Jun Seita, Masashi Yanagisawa, Takeshi Sakurai*, Katsuyasu Sakurai*, Qinghua Liu*
- 【掲載誌】 Neuron
- 【掲載日】 2025 年 3 月 19 日
- 【DOI】 10.1016/j.neuron.2025.01.032

問い合わせ先

【研究に関すること】

櫻井 武（さくらい たけし）

筑波大学 医学医療系 教授／国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS） 副機構長

URL: <https://sakurai-lab.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

E-mail: express@ml.riken.jp