

論文審査の結果の要旨

氏名坪子理美

動物の逃避行動や驚愕反応は自己保存のため重要である。その一方で、多くのエネルギーが消費され、摂食や交配などの他の行動は抑制されるため、逃避や驚愕反応の特性は個体の生存戦略や個体間相互作用にも影響すると考えられる。行動多型を規定する遺伝的要因の同定は、動物の「個性 (personality)」を産み出す分子・神経基盤や、集団内に行動多型が存在する適応的意義の理解に貢献すると期待されるが、動物行動多型を規定する遺伝子が同定された例は少なく、驚愕反応の遺伝的な調節機構もほとんど不明である。論文提出者は本研究で、ニホンメダカ (*Oryzias latipes*) を用いてこの問題に取り組んだ。メダカは日本各地に棲息し、様々な地域由来の近交系が確立されている。論文提出者はメダカの驚愕反応の行動アッセイ系を独自に確立し、2つの近交系でこの驚愕反応の特性（反応感度と反応率の低下）に差異があることを見いだした。本研究ではさらに、この驚愕反応の種内多型を調べるとともに驚愕反応を規定する遺伝的要因の同定を目的として実験がなされた。

本論文は3章からなる。第1章では、同一の地域集団か異なる集団に由来し、異なる遺伝的背景をもつ4つの近交系を用いて、驚愕反応の特性を比較した。液晶ディスプレイを用いて暗転刺激をメダカに呈示するとメダカは体を素早く屈曲させる驚愕反応を示す。そこで、40回の連続した暗転刺激を提示し、反応率の推移を調べた。驚愕反応の特性は、2つの指標、(1) 感度：最初の刺激に対する反応率 (%) と、(2) 「慣れにくさ」：累積の反応回数が、総反応回数の1/2に達するまでに必要な刺激の数、で定量化された。その結果、感度については、HNI-II (N2) 系統と Hd-rR-III1 (R) 系統の間でのみ有意差が検出された。一方、「慣れにくさ」についても N2 系統と R 系統間で最も大きな差が検出されたが、同じ野生(新潟)集団に由来する N2 系統と N1 系統の間でも有意差が見られた。このことは地域集団間だけでなく、同一の野生集団内の個体間にも遺伝的な行動多型が存在する可能性を示唆している。

第2章では、N2 系統と R 系統を用いて驚愕反応特性に関わる量的形質遺伝子座 (QTL) が探索された。その結果、感度については3番染色体に相関の高い

領域が検出された。「慣れにくさ」については、16番染色体に形質値と強く相関する領域が検出された。この領域が単独で「慣れにくさ」に寄与するか調べるため、ゲノムのほぼ全体がR系統（慣れやすい）と同じで、16番染色体の一部の領域のみがN2系統（慣れにくい）と同じである系統（コンジェニック系統）を作出した。その結果、R系統より有意に「慣れにくい」形質を示すコンジェニック系統が得られ、この系統が保持する約18Mbp（約460遺伝子）のN2型のゲノム領域が単独で「慣れにくさ」を規定している可能性が示唆された。

第3章では、複数の遺伝子座が関与する可能性を考え、F2集団のデータを用いて、2遺伝子座による独立の作用を解析したところ、21番染色体上に、16番染色体とは独立して形質に影響する領域を検出した。「慣れにくさ」にはこれら複数の遺伝子座が関与することが示された。

本研究はメダカの近交系間の遺伝的差異が、元々は同じ集団内の遺伝的多型に由来すると考え、近交系間の行動特性の差異はメダカの「個性」として近似できると捉えた点で、着想が優れている。また、メダカの驚愕反応を検出し、その行動特性を定量化する行動アッセイ系を確立した点で独自性が高く、高い学術的価値をもつ。行動多型を規定する遺伝子座の解析は齧歯類で数多く存在するが、遺伝子座間の相互作用が複雑で、責任遺伝子の同定には至っていない。本研究では「慣れにくさ」について、他領域との相互作用によらず単独に影響するゲノム領域を同定し、その範囲を数百の遺伝子にまで絞り込んだ。今後、ゲノム編集などの技術を利用することで責任遺伝子の同定が可能と期待される。責任遺伝子が同定されると驚愕反応の調節機構の解明や、野生集団に行動多型が生じる機構の解析が可能になる。また集団での逃避時に、反応性の高い個体が群れを先導するなど、行動多型が集団の行動特性に及ぼす影響を遺伝子レベルで検証することも可能となる。本研究は、こうした動物の個体・集団レベルでの生存戦略や、「動物個性（animal personality）」の分子基盤の解明にもつながると期待される。

なお本論文は、成瀬清・木村哲晃（以上、基礎生物学研究所）、新屋みのり（慶応義塾大学）、竹内秀明・久保健雄（以上、東京大学）との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。