

# 論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 上岡 雄太郎

記憶や学習という神経回路において実現されるシステムは生物が外界の環境に合わせて行動を最適化し生存・繁栄していく上で重要である。しかし、多数の神経の相互作用によって形成される記憶のシステムにおいて、各神経がどのように機能しているかは未だ解明されていない。動物における記憶・学習のシステムを調べるためにショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) ではパブロフ型の古典的条件づけを用いた研究がこれまで多く進められ、その記憶の座と考えられるキノコ体神経回路の包括的な構造及び機能解析が行われてきた。本論文では神経回路レベルで記憶システムを解析するためにショウジョウバエを用い、キノコ体周辺の神経回路の機能について、行動・生理学的研究を行った。本論文は7章からなり、第1章：序論、第2章：実験材料と研究手法、第3章：実験結果、第4章：考察、第5章：結論、第6章：謝辞、第7章：文献から構成されている。

論文提出者は序論において、上記の問題を提起し、ショウジョウバエがそれら問題を明らかにするために優れた実験系の一つであることを、過去の記憶研究および神経回路の記述の面などから概説している。次に、ショウジョウバエの中枢神経において記憶に重要なキノコ体神経周辺の神経回路の機能についてケニオン細胞、ドーパミン作動性神経、キノコ体出力神経に着目し説明している。

実験材料と研究手法の章では、用いたショウジョウバエ系統や試薬、神経の操作方法、行動実験・交代染色・生理学実験の手法およびその評価方法について説明している。

実験結果、考察の章では、ショウジョウバエの古典的条件づけによる嗅覚記憶形成において、今回着目した GABA 作動性の MBON- $\gamma$  1pedc 神経はドーパミン作動性神経の機能を阻害することによって弱い嫌悪刺激に対する嫌悪記憶形成を抑制することを示す結果を提示している。以下に詳細を述べる。キノコ

体出力神経はケニオン細胞から出力される情報を受け取り行動に出力する神経であり、本論文で着目されている MBON- $\gamma$  1pedc 神経は記憶の想起の際に必要であることが先行研究によって示されていた。この神経のシナプス出力を阻害する実験から、MBON- $\gamma$  1pedc 神経が記憶想起以外でも記憶取得にも関わることを本論文は初めて示している。また、記憶取得時に従来よりも時間解像度を高めた神経操作を施すことによって、MBON- $\gamma$  1pedc 神経のシナプス出力が必要であるのが電気ショックと匂いが共提示されたタイミングではなく、対照刺激の匂いが提示されたタイミングであることを示している。この際の MBON- $\gamma$  1pedc 神経の機能解析から、MBON- $\gamma$  1pedc 神経の神経出力が抑制されているタイミングで提示された匂いに対して嫌悪記憶 (Blockade-of-MBON- $\gamma$  1pedc induced aversive memory: BGAM) が形成されることを発見している。また、この BGAM の形成にはドーパミン作動性神経の出力が必要であることを明らかにしている。最後に、顕微鏡下で MBON- $\gamma$  1pedc 神経のカルシウム応答を観察することで、嫌悪刺激と連合された匂いへの応答が低下することを一個体内で学習前後を比較することで示している。

結論の章では、上記の結果と考察を受けて、MBON- $\gamma$  1pedc は強い嫌悪刺激が入ってきていない時に入力された匂い情報を嫌悪記憶として取得しないためにドーパミン作動性神経の機能を抑制することで不必要な嫌悪記憶の形成を抑え、これによって重要な嫌悪記憶を強調しているという新たなモデルを提唱し、このモデルを指示する結果を整理して列挙している。

以上の結果と考察は、記憶形成において本研究で同定された MBON- $\gamma$  1pedc の新規機能が重要な役割を果たしていることを示している。本論文の成果は、生物の高次機能である記憶形成機構の理解の一助となると考えられる。なお、本論文は多羽田哲也、廣井誠、阿部崇志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。