

論文審査の結果の要旨

氏名 矢田 紗織

本論文は8章からなり、第1章では序として研究の背景と目的が、第2章では実験材料と研究手法が、第3章では結果としての作出したノックインマウスの行動分析や行動実験で得られた特徴と関連する神経伝達物質の脳内各部位の定量的分布を、第4章では第3章で得られた結果に対する進化学的視点からの議論が述べられている。以下、結語（第5章）、図表（第6章）、文献（第7章）、謝辞（第8章）が述べられている。

哺乳類（哺乳綱）ゲノムの特徴の一つとして同一のアミノ酸残基が中断なく直列状に並んだ単一アミノ酸反復配列が知られている。そして、単一アミノ酸反復配列は転写因子など遺伝子発現調節に係わる遺伝子に多く存在すること、これらの有無によって下流遺伝子の発現レベルに変動をもたらされること等が知られている。本論文では主に中枢神経系で発現する転写因子であり、哺乳類において3種類の単一アミノ酸反復配列が存在するのに対して両生類・魚類ではこれら単一アミノ酸反復配列が全く存在していない転写因子 *Brn-2/Pou3f2* に着目し、マウスの遺伝子を両生類であるニシツメガエル (*Xenopus tropicalis*) の遺伝子に完全に置き換えたノックインマウスを作出し、どのような変異が生じるかを解析している。外見や体重、脳の組織構造、脳内各部位における変異型遺伝子の発現レベルなどに関しては、ノックインマウスと野生型マウスの間に差異は見られなかった。しかし、飼育観察の結果、ノックインマウス母から生まれた仔が離乳時期まで生存している割合（ここでは離乳率と呼ぶ）が有意に低いことを見出している（野生型の仔の離乳率75%に対してノックインマウスでは20%）。また、ノックインマウスでは出産の4分の3において全ての仔が死亡していた。掛け合わせ実験の結果、母マウスの遺伝子型に原因があるとの結論が導かれている。出産後の母マウスは胎盤食、巣の再構築、仔の回収、保温、授乳等、仔の生存に非常に重要な行動を行う。ノックインマウスの仔は飼育ケージ内に散らばっていることが頻繁に観察されることから、メスの仔育

て行動を評価する方法の一つである仔の回収テストをおこなった。その結果、ノックインマウス雌は野生型に比べて仔回収数が有意に少なく、仔回収までにかかる時間も顕著に長かった。これにより、仔育て能力が著しく低下していることを示している。

次に、一般に嗅覚刺激に対する識別能力を評価する馴化・非馴化テストをおこなっている。ノックインマウスでは馴化が野生型よりも早く顕れるだけでなく、別個体であることの認識能力が欠けていた。嗅覚識別能力には差が見られないことから、ノックインマウスでは他個体への興味・関心が著しく低下していることを示した。さらに、仔育て行動や情動（快・不快、恐怖等）に深く関与していることが知られているモノアミン系の神経伝達物質、ドーパミンならびにセロトニンそれぞれの合成における律速酵素であるチロシン水酸化酵素とトリプトファン水酸化酵素の脳内での発現量の定量的解析をおこない、ノックインマウスでは両酵素とも発現量が減少していることを明らかにした。

以上、本論文では、転写因子 *Brn-2/Pou3f2* を両生類型に置換させて作出したノックインマウスの解析により、（１）両生類型では仔育て行動の一つである仔の回収に異常が生じること、（２）脳内神経伝達物質であるドーパミンならびにセロトニン量の低下により他個体への興味・関心が著しく低下したことが原因と考えられることを明らかにした。本論文で示された新知見は哺乳動物進化のゲノム基盤を考える上で大きなインパクトを与えるものであり、また、仔育て行動の分子機序の解明にも寄与するものである。なお、本論文は植田信太郎、那須信、五十嵐惇、須藤伝悦、秋山佳代、伊藤円、吉田進昭との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析およ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。