

状況に応じた適切な行動の選択には、哺乳類では、終脳の大脳基底核と呼ばれる脳部位が重要な役割を担うことが知られている。しかしながら、大脳基底核の入力核である線条体の直接経路及び間接経路投射神経細胞が、どのようにして適切な行動選択を行うかについては、よく分かってない。本論文では、遺伝的操作が比較的容易であり、ライブイメージングに適したゼブラフィッシュを用いて神経科学、発生生物学的な視点から解析を行い、新しい知見をもたらしたものである。

これまで、ゼブラフィッシュ成魚において、適応的行動の一種である能動的忌避課題の学習後に特異的に神経活動の増加する終脳表面上の領域が、同定されていた。そこで、この領域の機能を特異的に阻害するために、電気的アブレーション法によって破壊したところ、能動的忌避課題の成績が低下した。この領域から投射を受ける終脳の腹側部背側核に、哺乳類の線条体の遺伝子マーカーである *tac1* 及び *penk* と相同の遺伝子の発現を見出した。そこで、*tac1* 陽性細胞の投射先を同定するために、*tac1* 陽性細胞に緑色蛍光タンパク質を発現する *tac1:gal4; uas-egfp* ゼブラフィッシュ系統を作製、解析したところ、*tac1* 陽性細胞が脚内核に投射していた。さらにこの脚内核には、哺乳類の淡蒼球の遺伝子マーカーである *er81*、*nkx2.1* の発現が見られたことから、ゼブラフィッシュの脚内核が哺乳類の淡蒼球と相同領域であることが示唆された。以上のことから、哺乳類における皮質 - 線条体 - 淡蒼球という適応的行動選択を担う神経回路が、ゼブラフィッシュにも保存されていることが明らかになった。

次に、ゼブラフィッシュの適応的行動学習機能を解析するために、Y 迷路弁別課題を自動的に提示、行動を自動的に解析するための装置開発を行った。この装置は、既存のゼブラフィッシュ成魚を用いた学習課題提示装置よりも正確かつ短時間に適応的行動を学習させることができ、学習した記憶が、24 時間後も保持されることを見出した。さらにこの装置は、学習課題を容易かつ短時間に変更することができるため、様々な認知的行動課題を提示することが可能であり、ゼブラフィッシュを用いた認知的研究の大幅な効率化をもたらすと期待される。

大脳基底核の入力核である線条体の直接経路及び間接経路投射神経細胞は、適切な行動を選択するうえで重要な機能を担う。本論文は、(1) 高次脳機能、特に行動選択に関わる神経回路の存在をゼブラフィッシュで初めて明らかにし、大脳基底核研究モデル動物としてゼブラフィッシュが使用可能であることを示した。また、(2) ゼブラフィッシュ大脳基底核および線条体の機能解析を行うための新たな課題提示装置と解析手法を確立した。したがって、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。