

# 論文審査の結果の要旨

氏名横井佐織

集団で生活する多くの動物は、他者との関係に基づいてその社会性行動を変化させる。例えば、一般にオスは相手がメス（異性）であれば求愛行動、オス（同性）であれば敵対（攻撃）行動を示す。さらに、同種他個体を記憶・識別する能力をもつ動物は個体間の親密度やヒエラルキーによっても行動を変化させる。これまで求愛行動や攻撃行動といった単純な二者関係に関する分子基盤の研究例は数多くあり、バソプレシンやオキシトシン等の神経ペプチドの関与が報告されている。しかし、既存のモデル生物では三者が関係する行動や親密度依存の行動変化といった複雑な社会性行動はほとんど観察されないため、その分子基盤の解明は進んでいない。論文提出者はこの問題に取り組むため、群れで生活するメダカに着目し、3匹（オス、オス、メス）のメダカを同一水槽に入れると、1匹のオスが、ライバルオスとメスとの接近を防ぐように、2匹の間の位置を維持する、「割り込み行動」を示すことを発見し、この行動がメダカにおける「配偶者防衛行動（ライバルオスからメスを守る行動）」であることを発見した。そしてこの観察を元に、実験室で当該行動の再現性よいアッセイ系を確立し、配偶者防衛行動（三者関係）の遺伝学的解析を実施した。

本論文は4章からなる。第1章では、メダカにおいて、上記の新規な配偶者防衛行動の定量系を確立したことを報告している。第2章ではこの行動に異常を示す変異体候補として、バソトシン（バソプレシンの魚類ホモログ）遺伝子の機能欠失変異体を作成し、その行動を解析している。その結果、バソトシンはオス間の攻撃行動の誘起には必要ないが、メスの存在により誘起される配偶者防衛行動（＝オス、オス、メスの三者関係）の誘起には必要であることを示した。さらに第3章では、イソトシン（オキシトシンの魚類ホモログ）遺伝子機能欠失変異体を作成し、その行動を解析した。その結果、イソトシン関連遺伝子変異体オスは親密度の高いメスに対して過剰な配偶者防衛行動を示す一方、親密度の低い個体（オス、メス）への社会性行動の動機付けが低いことが分かった。最後に第4章では、イソトシン遺伝子の機能欠失変異体が配偶者防衛行動を含む

さまざまな社会性行動において、相手との親密度（同一水槽で飼育したか否か）依存に異常を示すことを示した。具体的にはイソトシン関連遺伝子変異体オスは親密度の高いメスに対して過剰な配偶者防衛行動を示す一方で、親密度の低い個体（オス、メス）に対する社会性行動の動機付けが低かった。

以上、本論文では、独自の行動アッセイ系を確立することにより、モデル動物であるメダカを用いて、その配偶者防衛行動を再現性良く誘起し、その程度の定量を可能にした。これは独創的な着想によりもたらされた、非常に優れた研究成果である。また、哺乳類で多く調べられてきたオキシトシンとイソトシンという神経ペプチドのホモログの機能を逆遺伝学的手法により解析することで、哺乳類とメダカの神経機構の比較を可能にすると共に、三者関係である配偶者防衛行動が、二者関係である異性への求愛や同性への攻撃行動とどのような関係にあるのかを解明した。

これまで配偶者防衛行動は、一般にオス間での攻撃行動の一環と捉えられていたが、第1章の研究成果により、メダカではオス間での攻撃動機付けと配偶者防衛行動の動機付けは異なる分子・神経機構を介して生じることが示唆された。またマウスのオキシトシン（イソトシンホモログ）変異体オスでは親密度依存の社会性行動に異常を生じるが、これは、変異体が親密な個体を記憶できないためと解釈されてきた。しかし、メダカのイソトシンと受容体遺伝子の変異体は少なくとも親密度の高い個体と低い個体の区別ができたことから、メダカではイソトシンとその受容体は、親密な個体の記憶ではなく、社会性行動の動機付けに働くと考えられた。これは親密度に基づく社会性動機付けの分子基盤を解析した初めての例である。特に、親密な個体の認識と、その後の社会性行動の動機付けの過程が区別されたことは、行動選択の分子基盤を理解する上で、学術的にも大変重要な知見である。今後、メダカで解明された分子・神経機構が哺乳類でも保存されているか検討することで、哺乳類のバソプレシン・オキシトシンファミリーの新規機能や、魚類からヒトまで、脊椎動物に保存された社会性動機付けの機構の解明に繋がることが期待される。

なお、本論文は全体に渡って、武森信暁（愛媛大学）、奥山輝大・久保健雄・竹内秀明（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。