

氏名(本籍)	ほん しょう けん 本 庄 賢 (千葉県)
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	博 甲 第 4682 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	Behavioral Analysis of Associative Olfactory Memory in <i>Drosophila</i> Larvae (ショウジョウバエ幼虫を用いた嗅覚連合記憶の行動学的解析)
主 査	筑波大学准教授 理学博士 古久保一徳 永 克 男
副 査	筑波大学教授 理学博士 漆 原 秀 子
副 査	筑波大学准教授 医学博士 中 谷 敬
副 査	筑波大学准教授 理学博士 和 田 洋

論 文 の 内 容 の 要 旨

古典的条件付けによる連合学習において、動物は音や匂いのような本来は生物学的に中立な情報（条件刺激）を、えさや電気ショック等の先天的反応を誘起する刺激（無条件刺激）と連合し、その記憶をもとに条件刺激から無条件刺激の存在を予測することができるようになる。本研究では、ショウジョウバエ幼虫を利用し、嗅覚刺激を条件刺激、味覚刺激を無条件刺激に用いる嗅覚連合学習・記憶の条件付け実験系の確立を試み、報酬としてスクロース、罰として硫酸キニーネを用いた連合学習実験法を確立した。この実験法を用いて幼虫の報酬嗅覚記憶、罰嗅覚記憶の性質を調べたところ、報酬記憶は罰記憶に比べて6倍も長く安定的に持続することが明らかとなった。さらに、学習・記憶の変異体を用いて、報酬学習・記憶、罰学習・記憶の実験を行った結果、報酬学習と罰学習の両方にcAMPシグナルが関与していること、*amnesiac*、CREBの機能は報酬条件付けでのみ誘導され、罰条件付けでは誘導されないことが示された。さらに、幼虫の脳における報酬記憶と罰記憶に関与する神経回路の同定を試みた。温度依存的に神経機能を可逆的に阻害することができるUAS-*shibire*^{ts1}を利用してその機能を解析した結果、幼虫期のキノコ体は報酬記憶、罰記憶の獲得時には必要ないが、読み出し時に必要とされることがわかった。次に、近年昆虫において報酬記憶と罰記憶の弁別への関与が示唆されたオクトパミン神経とドーパミン神経について、同様にUAS-*shibire*^{ts1}を利用した機能解析を行った結果、オクトパミン神経は報酬記憶の獲得時に、ドーパミン神経は罰記憶の獲得時に、それぞれ必要であることがわかった。さらにこれらの神経の投射様式を観察したところ、オクトパミン神経がキノコ体神経の樹状突起部分に軸索を投射しているのに対し、ドーパミン神経は樹状突起には入力せず、キノコ体神経の軸索に投射していることを明らかにした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

動物の脳において記憶がどのように形成され保存されるかという問題は現代の脳科学における中心的なテーマのひとつである。連合学習において、動物は生物学的に中立な条件刺激と、先天的反応を誘起する無

条件刺激との関連を学習・記憶集する。無条件刺激は報酬と罰の二つに大きく分類できるが、動物にとって背反する反射行動を誘起するこれらの記憶が、脳内でどのように区別され、保存されているかという疑問に対する解答は未だに得られていない。本研究は、ショウジョウバエ行動遺伝学を幼虫に応用し、報酬記憶と罰記憶を脳内で弁別的に形成し保存する機構の解析を行ったものである。ショウジョウバエ幼虫は、成虫に比べて単純な脳を有し、行動を支配する神経回路の詳細な解析に適している。ショウジョウバエにおいては、成虫を使用した学習・記憶研究は多数存在するが、幼虫を利用した記憶の実験系はほとんど解析例がない。本研究は、嗅覚刺激を条件刺激、味覚刺激を無条件刺激に用いる嗅覚連合学習・記憶の条件付け実験系の確立をおこない、幼虫の学習・記憶過程にcAMPシグナル伝達系が関与することを確認するとともに、*amnesiac*とCREBの機能は報酬条件付けでのみ誘導され、罰条件付けでは誘導されないことが示された。さらに、報酬記憶は罰記憶に比べて6倍も長く安定的に持続することが明らかになり、これらのことは記憶の形成にそれぞれに特異的な機構が存在することを明らかにした。さらに、キノコ体の神経出力が、報酬記憶と罰記憶のいずれについても、記憶の獲得時には必要ないが、読み出し時に必要とされることを示し、これらの記憶がいずれもキノコ体またはその上流に存在することを明らかにした。加えて、同様な神経機能解析により、オクトパミン神経とドーパミン神経が、報酬記憶と罰記憶の獲得時にそれぞれ必要であることを明らかにすると共に、これらの神経が幼虫キノコ体の異なる部位に投射することを示した。以上の結果は、報酬刺激と罰刺激がオクトパミン神経、ドーパミン神経という異なる調節神経を介してキノコ体へと伝えられ、キノコ体の異なる部位で匂い情報と連合されることで、報酬記憶と罰記憶の弁別が行われている可能性を示唆する。本研究の結果は、昆虫脳における嗅覚連合記憶の形成機構を明らかにする上でのショウジョウバエ幼虫の有用性を示すと共に、脳における報酬記憶と罰記憶の弁別機構について新たな知見を提供し、その解明の重要な手がかりとなるものである。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。