

上野 太郎 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

ドーパミンによるショウジョウバエの睡眠制御
(Dopaminergic sleep regulation in *Drosophila*)

睡眠は系統的に保存された生理現象であり、注意・記憶などの認知機能や、代謝制御などの様々な生理機能との関係が報告されている。本研究では、ショウジョウバエを用いることにより、ドーパミンによる睡眠／覚醒制御と代謝調節のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

まず高時間分解能の行動解析系を開発し、ハエの休息持続時間がべき乗分布を、活動持続時間が指数分布を示すことを見いだした。ドーパミントランスポーター遺伝子の変異をもつハエ *fumin* (不眠) においては、シナプス間隙に放出されたドーパミンの前シナプス膜への再取り込みが低下することによって、ドーパミン作用が増強して睡眠量が減少する。この変異体において、休息持続時間の短縮は認められたが、分布のべき乗は維持されること、活動時間の延長は認められないことが明らかになった。

次にドーパミンの代謝調節への影響を解析した。温度依存性神経活性化分子を発現させると、*fumin* はより低温で表現型を示した。またこの変異体は低温嗜好性を示し、酸素消費量も増加していた。逆にドーパミン合成酵素阻害剤を投与すると高温嗜好性を示した。よってドーパミンが代謝を亢進させて低温嗜好性を引き起こすことが示唆された。

さらにドーパミンによる睡眠／覚醒制御を解析した。モザイク法を用いて少数のドーパミン神経に温度依存性チャネルを発現させることにより、睡眠覚醒に関わるドーパミン神経回路を特定することを試みた。その結果、PPM3 クラスターのドーパミン神経を活性化させることで覚醒が誘導されることが明らかになった。このドーパミン神経は Fan-shaped body (FB) と呼ばれる構造体に投射しており、さらに FB の D1 型のドーパミン受容体 (*dDA1*) がドーパミンによる覚醒作用を担っていることを遺伝学的に証明した。一方、記憶はこの回路ではなくキノコ体の *dDA1* が司っており、睡眠と記憶の回路が異なることが示された。

審査では、ハエにおける睡眠と休息の違いと定義、電気生理学的測定の可能性、ドーパミンの生理学的濃度、睡眠／覚醒を司るドーパミンニューロンの数と概日リズム、睡眠と記憶を分けるドーパミン受容体下流シグナルの違い、ドーパミンが温度感受性及び代謝を調節する分子機構、哺乳類の睡眠制御機構との類似性と違い、ハエの睡眠解析からヒトへの応用戦略、等について多くの質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答が得られた。

本研究は、ドーパミンが睡眠及び代謝を制御する機構を、ショウジョウバエの遺伝学を駆使して単一細胞レベルの解像度で明らかにしたものであり、睡眠の分子機構解明に大きく貢献するものである。また哺乳類の睡眠の理解にも寄与することが期待される。よって学位の授与に値すると判断した。

審査委員長 腎臓発生学担当教授

西野 隆一

審査結果

学位申請者名：上野 太郎

分野名またはコース名：多能性幹細胞学分野

学位論文題名：

ドーパミンによるショウジョウバエの睡眠制御
(Dopaminergic sleep regulation in *Drosophila*)

指導： 桑 昭苑 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月6日

審査委員長 腎臓発生学担当教授
審査委員 知覚生理学担当教授
審査委員 脳回路構造学担当教授
審査委員 神経分化学担当教授

西村 隆一
宋 文杰
玉巻 伸享
田中 芝明