

学位論文抄録

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*)

上野 太郎

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻多能性幹細胞学分野

指導教員

桑 昭苑 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻多能性幹細胞学分野

学位論文抄録

【目的】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。睡眠の分子基盤も系統的に保存されていることが明らかになりつつあり、哺乳類で覚醒を制御するドーパミンが、ショウジョウバエにおいても覚醒作用をもたらすことが知られている。本研究では、ショウジョウバエを用いることにより、ドーパミンによる覚醒制御メカニズムと、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。

【方法】まず、休息と活動の時系列構造を調べるために、ビデオモニタリングシステムによる高時間分解能の行動解析系を開発し、最尤推定法を用いた統計解析により休息および活動持続時間の時系列解析を行った。また、ドーパミンによる代謝調節への影響を、温度嗜好性を元に調べた。さらに、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ン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。

【結果】時系列解析により、休息持続時間がべき乗 (power-law) 分布を示す一方、活動持続時間は指数分布を示すことが確認された。また、ドーパミンシグナルの増強によって、休息持続時間の短縮は認められたが、分布のべき乗性は維持されること、さらに活動時間の延長は認めないことが、明らかになった。

短時間睡眠を示すドーパミンシグナルの増強したハエは、低温嗜好性を示し、酸素消費量も増加していることが認められた。さらに、温度依存性チャンネルを運動神経などで発現させると、ドーパミンシグナルの増強したハエでは、より低温で痙攣などの表現型を示すことが分かった。

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ンネルを発現させることにより、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がドーパミンによる覚醒作用を担っていることが確認された。一方で、記憶学習を促進するドーパミン神経を活性化させても覚醒が誘導されず、ドーパミン神経回路による機能分化が認められた。

【結論、考察】ショウジョウバエを用いることにより、単一細胞レベルでドーパミン神経の機能を解析することが可能となり、神経回路による機能分化が明らかになった。今後、神経機能分化のメカニズムが明らかになることが予想され、ドーパミンシグナル増強時の病理像の理解が進むことが期待される。