



Title	爬虫類における睡眠恒常性と皮質が持つ役割の解明
Author(s)	羽鳥, 聖七
Description	配架番号 : 2969
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16694号
Issue Date	2025-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16694
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98668
Type	doctoral thesis
File Information	HATORI_Sena_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 羽鳥 聖七

学 位 論 文 題 名

爬虫類における睡眠恒常性と皮質が持つ役割の解明
(Sleep Homeostasis in Lizards and the Role of the Cortex)

【背景と目的】

睡眠は幅広い生物種で保存されており、その必要量は種ごと、さらには個体ごとに定められている。必要睡眠量に対し、不足した睡眠を補う性質は睡眠恒常性と呼ばれ、例えば、覚醒時間延長に伴う眠気の蓄積や長く深い睡眠に伴う眠気の消失は、睡眠恒常性によるものである。これまで哺乳類と鳥類において睡眠恒常性の存在が確認されており、これらの動物において、眠気や睡眠の深さは、皮質の神経活動を記録した脳波を元に議論される。複数の先行研究では、その皮質自体が睡眠恒常性制御に関わる脳領域であることが示唆され、哺乳類では睡眠恒常性を議論する元となる脳波の測定領域と睡眠恒常性を制御する脳領域が同一である可能性が浮上した。そのため、皮質の活動操作によって睡眠恒常性の変化を調べる実験を行う場合、皮質の活動操作が睡眠恒常性に影響を与え脳波に変化が起きたのか、ベースの神経活動や脳波の出力そのものに影響を与えてしまったのか、区別できないという問題があり、睡眠恒常性を制御する脳領域の理解は曖昧なままであった。

本問題に対し、皮質以外の脳領域から脳波を取得する動物を用いることが解決策になると考え、本研究では皮質下領域から記録した神経活動を元に睡眠が定義されるフトアゴヒゲトカゲ (*Pogona vitticeps*、以下トカゲ) を用いた。トカゲは脳領域の多くが哺乳類と遺伝学的に高い相同性を示し、マウスやラットと同様に薬理実験や電気生理学実験を行うことができる。また、睡眠の観点からも、トカゲは哺乳類や鳥類と同様に徐波睡眠とレム睡眠を繰り返すことが知られている。そのため、トカゲに睡眠恒常性が存在するのであれば、皮質が睡眠恒常性に与える影響を調べるために適したモデル動物であると考えた。

そこで、まずトカゲにおける睡眠恒常性の存在を確かめ、その後睡眠恒常性における皮質の役割を明らかにすることを目的として実験を行った。

【対象と方法】

本研究ではトカゲをモデル動物とした。まず、成体トカゲの背側脳室隆起 (dorsal ventricular ridge, DVR) と呼ばれる皮質下領域に、脳波を取得するための電極を留置する手術を行った。電極の留置部位は、一連の実験後にトカゲを灌流固定し、脳切片を作成することによって確認した。手術後十分な回復期間を待ち、最初に通常睡眠時の脳波を記録した。その翌日、眠る兆候を示したトカゲを筆で触り強制的に起こし続ける断眠と呼ばれる手法を7時間継続して行い、トカゲを睡眠不足にさせ、その直後の回復睡眠中における脳波を計測した。睡眠恒常性の指標として、徐波睡眠中における脳波の低周波成分（デルタ波）の強さであるデルタパワーが頻用され、デルタパワーは眠気が強く睡眠が深いほど高い値を示すことが知られている。このため、通常徐波睡眠時と回復睡眠中における徐波睡眠時のデルタパワーの比較を行い、トカゲにおいても睡眠恒常性の指標とした。

また、断眠によるシナプスの伝達効率の変化を調べるため、断眠後に急性脳切片を作成し、DVRの神経細胞にパッチクランプ法を適用した。

続いて、皮質が睡眠恒常性に関与する脳領域であるかを明らかにするために、両側皮質を外科的に切除し、露出した DVR に脳波電極を留置した。その後、同様に断眠実験を行い、得られた脳波を通常個

体と比較した。また、皮質切除個体における DVR の神経細胞や、皮質の神経細胞からパッチクランプ記録を行うことで、皮質の神経細胞が断眠後の睡眠時脳波に与える影響を解析した。

【結果と考察】

最初に、通常睡眠時と回復睡眠時のデルタパワーを比較した。回復睡眠においてデルタパワーが有意に強まっており、増強されたデルタパワーは睡眠時間の経過による寝不足の解消とともに弱まった。脳波を詳細に解析すると、断眠後のデルタパワー増大は、トカゲの徐波睡眠に特徴的な脳波である sharp wave (ShW) と呼ばれる 1Hz ほどの波の振幅増大に起因することが明らかとなった。ShW の振幅増大は神経活動の同期性の増大だと考えられるため、パッチクランプ法によって断眠後のシナプス強度の変化を検討したところ、確かに DVR のシナプスの伝達効率は断眠後に増強していた。この結果から、長期覚醒中の様々な入力によりシナプスの伝達効率が高まり神経の同期性が増大した結果、その後の睡眠中に ShW の振幅が増大しデルタパワーが増強するという機構が想定され、哺乳類を用いた先行研究と矛盾しない結果が得られた。

続いて、睡眠全体の長さや睡眠中の睡眠ステージ構成に代表される睡眠構築が断眠によってどのように変化するかを解析した。その結果、徐波睡眠やレム睡眠の切り替え周期、徐波睡眠やレム睡眠の 1 回あたりの長さなどいずれの指標においても有意な差は見られなかった。以上から、トカゲは睡眠を長くするのではなく、深くすることによって寝不足を代償する機構を有していると考えられ、爬虫類であるトカゲにも睡眠恒常性は保存された性質であることが明らかとなった。

次に、皮質が睡眠恒常性に与える影響を調べるため、トカゲの皮質を外科的に切除した。記録後に作製した脳切片から、本実験で切除した領域は主に哺乳類の新皮質と遺伝学的な相同性が高い領域であった。まず、皮質切除が通常睡眠に与える影響を調べたところ、睡眠構築や睡眠中脳波のいずれにおいても変化はなく、皮質は通常睡眠には寄与しないことが確認された。そこで、皮質切除個体を断眠し、回復睡眠中のデルタパワーの変化を通常個体と比較した。その結果、皮質切除群では回復睡眠中に見られたデルタパワーの増大が減弱した。さらに皮質切除群では、断眠後に見られた ShW の振幅増大や DVR におけるシナプス強度の増大も観察されなかった。最後に、皮質におけるシナプスの伝達効率をパッチクランプ法によって検討したところ、断眠後に皮質においてもその伝達効率が上がるということが明らかとなった。以上の結果から、覚醒中の皮質における神経の興奮性増大が DVR の神経活動の同期性を生み出す駆動力となり、長期覚醒後に睡眠が深くなるという機構が想定される。また本研究から、皮質は睡眠量そのものを制御するのではなく、睡眠恒常性に働きかけることで、不足した睡眠量を補う役割を持つ脳領域であることが示された。

【結論】

本研究では、睡眠恒常性が爬虫類にも存在することを示し、哺乳類と鳥類を含めた有羊膜類間で保存された性質であることを明らかにした。さらに睡眠恒常性によって睡眠が深くなる機構が、シナプスレベルで哺乳類と類似することを示し、睡眠恒常性はその性質だけでなく背景のメカニズムまで有羊膜類間で共通する可能性がある、という知見を加えた。今後両生類や魚類、無脊椎動物を用いた研究によって、睡眠恒常性の進化的な意義やルーツに迫ることが期待される。

また、これまで理解が曖昧であった睡眠恒常性に関わる脳領域について、皮質以外の脳領域から脳波を取得するというトカゲの利点を活かすことで、皮質が睡眠恒常性に寄与することを明示した。本研究を端緒とし、皮質に標的を絞り、睡眠恒常性の分子機構を解明する研究が加速するだろう。分子機構が同定されることで、寝不足やそれに伴うパフォーマンス低下にアプローチする創薬が可能になると考えられる。