



|                     |                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k16694">https://doi.org/10.14943/doctoral.k16694</a>                                       |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/98668">https://hdl.handle.net/2115/98668</a>                                                     |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                       |
| File Information    | HATORI_Sena_review.pdf, 審査の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名   羽   鳥   聖   七

主査 教 授   神   谷   温   之  
審査担当者   副査 教 授   吉   川   雄   朗  
副査 准教授   南   場   研   一

## 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)

本論文では、個体の睡眠量を定め不足した睡眠を補う性質である睡眠恒常性について、脳波を測定し睡眠の量や深さを定量することで、これまで哺乳類と鳥類にのみ報告されていたその性質が、爬虫類であるフトアゴヒゲトカゲにも見られることを明らかにした。加えて、脳波の詳細な解析やパッチクランプ記録を行い、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。また、理解が不十分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できるトカゲの実験上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初めて直接的に示した。

審査にあたり、まず副査の吉川教授から、断眠後の睡眠量の定量方法について、1回あたりの長さだけでなく、睡眠全体の量としてどのように変化したかという質問があり、申請者は、トカゲは光がつくと覚醒が誘導される動物であり、断眠後であっても光点灯によって覚醒することが確認できているため、今回用いた実験操作下においては総睡眠量は変化しないと回答した。また、覚醒閾値が行動睡眠の前提ならば、皮質切除実験でも覚醒閾値を測定すべきであり、それによって皮質切除個体が眠いと感じているかを判断すべきでないかという質問があり、申請者は、確かにそういった実験は 個体では電気生理学的な指標に焦点を絞って研究を進めたと回答した。

次に、副査の南場准教授からはトカゲを用いるメリットについて質問があり、申請者は、トカゲがある程度進化的に哺乳類と近くありつつも哺乳類にはない脳構造を有している点を挙げ、本研究のように哺乳類では検討が困難な問いを解明できる潜在的可能性がある回答した。加えて、トカゲは低酸素状態に強いいため、*ex vivo* 全脳標本作製し、投射関係が維持されたまま神経記録や薬理学的な検討ができるという点も大きな利点と考えられ

ると回答した。また、人では後頭葉で光を感知するがトカゲでも同様の機構を考えた場合、皮質を切除すると光を感知できなくなるのではないかという質問があり、申請者は、皮質切除個体であっても光点灯後に覚醒したことは行動レベルで確認できているので、光が検知できていないことはないと考えたと回答した。加えて、トカゲでは網膜の神経が視蓋やその周辺領域に投射しているという先行研究が存在し、光受容に重要である可能性がある」と指摘した。

最後に主査の神谷教授から、睡眠恒常性を制御する液性因子・神経性因子に関する従前の議論の経緯について質問があり、申請者は、古くから液性因子の重要性が指摘され、その分子実体としてアデノシンが有力候補として永く想定されてきたが、近年ではさらにその上流にある睡眠恒常性制御に関する遺伝子制御やシナプス強度の重要性が注目されつつあると回答した。さらに、トカゲと哺乳類における脳領域や神経種の多様性について質問があり、申請者は、scRNA-seqを用いた先行研究に触れ、ほとんどの脳領域に保存性が高い部分と独自に進化を遂げた部分が存在すると回答した。また、パッチクランプ記録について、スライスを作製して記録を開始するまでに時間を要するが、その間に神経回路の状態が変化し眠気が解消されてしまうという可能性はあるかと質問があり、申請者は、覚醒中の変化がスライスを作製と記録までの間に弱まってしまうということは十分考えられるが、急性に消失するものではなく記録までの時間を考慮に入れても差が見られたとの結果の意義を評価したと回答した。

この論文は、睡眠恒常性の進化的理解の概念を塗り替え、電気生理学的に定義される睡眠恒常性が爬虫類にまで保存されていることを初めて示した研究であり、比較生理学的な観点から高く評価される。また、皮質以外の脳領域から脳波を取得するトカゲにおいても、睡眠を恒常性について脳波解析により客観的に示した。さらに、トカゲ脳の独自性を活かして、これまで曖昧であった睡眠恒常性に関わる脳領域を明示した本研究は、睡眠研究における非モデル動物の重要性を示す点においても高く評価された。本研究を端緒とし、今後睡眠恒常性の進化的な意義やそのルーツに迫る研究や、睡眠恒常性の分子機構に関する研究が加速することが期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。