

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 夏 堀 晃 世

	主査	教授	田中	真樹
審査担当者	副査	教授	吉岡	充弘
	副査	教授	生駒	一憲
	副査	教授	神谷	温之

学位論文題名

Expression of circadian rhythms in clock gene in association with a novel behavior rhythm induced by methamphetamine in rats: an animal model of human sleep-wake cycles
(メタンフェタミン投与ラットにおける新奇行動リズムと時計遺伝子概日リズムの発現に関する研究：ヒト睡眠覚醒リズムの動物モデル)

ヒトの概日リズムの発現メカニズムとして 2 振動体仮説が提唱されているが、ヒト睡眠覚醒リズムを直接支配する振動体の局在や振動機序は未解明である。本論文は、唯一の動物モデルであるメタンフェタミン投与ラットを用い、時計遺伝子発現リズムを発光レポーターにより解析し、行動リズムの背後の脳内振動体 (MAO: methamphetamine-induced oscillator) が複数のドパミン神経系の組織概日振動体から構成される複合振動機構である可能性を示した。また定説に反し、MAO は食餌性振動体とは異なる振動機構であることを明らかにした。

学位審査は 4 名の審査員により非公開で行われた。質疑応答では、副査の吉岡充弘教授より組織概日振動の指標として時計遺伝子 *Per2* を用いた理由、測定条件下でのメタンフェタミン誘導性リズム持続の有無について、続いて生駒一憲教授より、ヒトの概日リズム機構に関する知見、ヒト睡眠障害への治療応用、MAO の実体の考察について、さらに神谷温之教授より、薬物投与による時計遺伝子リズムの位相変化の機序と、MAO を誘導する他の薬物および MAO に作用する薬物についての質問があった。最後に主査の田中真樹教授より、MAO の局在候補部位として測定したドパミン神経組織の選択基準について、またそれ以外の脳領域でもリズム位相変化する可能性について質問があった。申請者はいずれの質問に対しても、今回の研究結果を踏まえ、先行研究結果を引用して適切に回答した。

本論文は、ヒトの睡眠覚醒リズムの特徴を示す唯一の動物モデルを用いて、その脳内振動機構の解明に道筋をつけた点で高く評価され、今後、多くの睡眠覚醒リズム障害の病態解明につながることを期待される。

審査員一同は、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。