





論文審査の要旨および担当者

学位申請者	永井 裕司（国立研究開発法人量子科学技術研究 開発機構放射線医学総合研究所）
学位論文題目	PETイメージングとサル類モデルの組み 合わせによる脳神経疾患および高次脳機 能の基礎的研究
担当者	主査 北里大学教授 汾陽 光盛  副査 北里大学教授 小山田 敏文  副査 北里大学教授 山脇 英之  副査 国立研究開発法人 量子科学技術研究開 発機構 量子ビーム科学研究部門 高崎量 子応用研究 所放射線生物応用研究部 部長 小林 泰彦 

論文審査の要旨（3,000字以内）

脳機能は、脳内の神経細胞集団が形成する多数の神経核群のネットワークによって発現する。神経核の不調やネットワークの破綻は、精神神経疾患の病態をもたらす。ヒトの精神神経疾患のモデル動物として、サルが広く用いられている。ヒトと同様の高次脳機能を有し、解剖学的にもヒトに近縁であること、研究成果の蓄積のあることなど、サルをヒト脳機能研究のモデルとする利点が多いからである。一方、齧歯類などに比べて、一般にサルを用いる場合には、使用個体数に制限がある。一頭のサルで沢山の実験を行えること、非侵襲的にデータを得ることが出来ることなどの利点を求めて、画像診断法が応用される機会が増えている。高額な機器を用いること、同時にサルの飼育環境を備えることなど、強力な実験プロトコルである反面、実施できる機関は限られており、その応用技術の改良や実際例への適用の価値は大きい。永井氏は、近年進

抄著しい画像診断法をサルを用いた脳神経機能解析に応用するため、実験的な病態誘起を行い、または情動行動への操作を行うことで、画像診断法の応用性を目的に合わせて検討した。本論文は、大きく 3 つの試みから成っており、その成果は以下のように要約される。

まず、黒質線条体ドーパミンニューロンの進行性の変成、脱落を示すパーキンソン病の病態モデルを、ドーパミン神経毒である MPTP 投与でカニクイザルを用いて作出した。パーキンソン病様病態として振戦に着目し、MPTP 投与後病態が現れるまでの経過を同一個体で追跡した。ドーパミントランスポーター、DOPA 利用能、D₂ 受容体のそれぞれをトレーサーを用いた PET (positron emission tomography) で追跡した。尾状核、皮殻、小脳で解析し、小脳を参照領域とした。同時に行動解析を行い、振戦、姿勢保持障害、筋固縮、無動・寡動を調べた。MPTP 投与後に線条体ドーパミン神経の変成が進むと自発運動量が低下した。

[¹¹C] PE21 結合能、[β -¹¹C] L-DOPA 取り込み速度が MPTP 処置前値の 14.7%、34.1%まで減少した時に振戦が認められた。この時、D₂ 受容体良には変化がなく、ドーパミン作動性神経に特異的な変化がもたらされたことが示された。以上の如く、非観血的にドーパミンニューロンの変成状態を知ること、インビボイメージングが病態予測や治療効果判定に用いられる可能性を示した。

発声をもたらす脳部位間の関係について、音声チックモデルサルの側坐核と関連する辺縁系ネットワークの機能異常について解析を行った。発声に関わる経路には、前部帯状皮質 (ACC) を起点とし、中脳水道周囲灰白質、毛様体から発声運動ニューロンとなって脳幹と脊髄に続く経路、及び一次運動野 (M1) を起点として毛様体から発声運動ニューロンに続く経路の二つがある。二つは、異なる神経ループに属する。本研究では、辺縁系ループに属する ACC の音声チックへの関与に着目して音声チック発現時の脳神経活動について PET を利用して調べられた。基底核 NAc にビククリンを投与することで発声を誘起できた。音声解析により、音声チックと評価できることが明らかになった。皮殻にビククリンを投与した場合には、運動チックのみが観察された。本研究では、NAc の限局した部分で GABA_A 受容体を抑制することで音声チックを誘起できることが明らかになった。これは、皮質-基底核ネットワーク異常によることを示している。本研究では、PET による血流解析が用いられた。トゥレット障害で見られる

音声チックのモデルとして本プロトコールが用いられることが期待される。

遺伝子導入による脳機能の操作を目指し、変異ヒトムスカリン性アセチルコリン4受容体 (hM4Di) を発現するアデノウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターを作製し標的部位に局限して発現させた。このような化学遺伝学的技術を DREADD と呼ぶ。内因性受容体には作用せず hM4Di に作用する CNO を投与し、投与部位神経細胞の活動を抑制した。この実験操作によって、吻内側尾状核の報酬価値評価に占める役割が解析された。hM4Di を用いた報酬価値判断に関わる神経活動の解析によって、両側性の吻内側尾状核の関与が必要であることが明らかとなった。この方法は、一定の脳局所の神経活動を変異受容体の局所投与とリガンドの投与によって抑制するという画期的なもので、リガンドの投与によって何度でも神経活動を非侵襲的に抑制できる利点がある。

以上のごとく、本研究では様々なトレーサーを用いたインビボイメージング技術による脳神経活動の解析が行われた。従来一種類の解析法で結果を得る場合が多かったが、MRI など複数の手技を重ねて解析に用いる試みも行われた。既に一流誌への投稿論文も複数有り、永井氏の研究能力は明らかである。英語力、及び試問で示された学識の高さも踏まえ、同氏を博士（獣医学）の学位に相応しいものと認め、審査員一同は合格と判定した。