

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	沖 村 宰
論文審査担当者	主 査 精神神経科学 三 村 將 解剖学 仲 嶋 一 範 生理学 岡 野 栄 之	内科学 鈴 木 則 宏	審査委員長：仲嶋 一範 試問日：平成28年 1月19日
学力確認担当者：			
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：SIMULATION OF THE CAPACITY AND PRECISION OF WORKING MEMORY IN THE HYPODOPAMINERGIC STATE: RELEVANCE TO SCHIZOPHRENIA (ドーパミン低下状態におけるワーキングメモリの容量と精度のシミュレーション：統合失調症に関連して)</p>			
<p>本研究は、統合失調症のワーキングメモリ working memory (WM) 障害が前頭前野におけるD1受容体機能の低下によるとする実験的研究に基づく仮説を、神経回路モデルを用いて検証した。具体的には、臨床研究ではなく、実験的研究の知見に基づく生物学的妥当性をもって数理モデル化されたニューロンを180個相互に結合し、D1受容体機能を7段階に変化させ、各段階で10回のWM課題をシミュレーションし統計解析をした。結果、D1受容体の機能低下によりWMの容量と精度が低下した。主たる機序としてD1受容体低下状態ではN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の機能と抑制性ニューロンの活動性の低下が示唆された。この機序をもとにNMDA受容体のみ機能増加させたところ、WMの容量と精度が改善し、治療に関して抗精神病薬とNMDA受容体機能促進薬の併用療法の有用性が示唆された。</p>			
<p>審査では、D1受容体とNMDA受容体の関係がどのようにモデルに使用されたかについて問われた。本研究はニューロン間のモデル化であるために、D1受容体のNMDA受容体活性化機序の説明ではなく、D1受容体によるNMDA受容体活性化という神経生理学の知見をモデルに組み込み、神経回路のダイナミクスの変化の機序の理論的示唆をしたと回答された。また、脳のどの部位のモデル化なのかが問われた。WMの保持の実験的研究での知見をもとに背外側前頭前野をモデル化したと回答された。モデルのパラメータ値の決め方についての質問には、動物実験の神経生理学の知見をもとに、各パラメータ間の比率のオーダーの範囲内であることを基準にしたと回答された。D1受容体の調節に使用したシグモイド曲線のパラメータ値に関しては、ドーパミン濃度の変化によるD1受容体の影響は錐体細胞の方が抑制性ニューロンより先であるという神経生理学の知見から、2種の細胞で異なるパラメータを設定したと回答された。本研究から、統合失調症でみられる滅裂思考への示唆はできるのかと問われた。本研究で示されたWMの保持のランダムな移動から滅裂思考が推測されるが、理論的示唆まではできないので、今後、言語の脳基盤における各受容体の知見をもとに、モデル化して理論的示唆をすることが重要であると回答された。さらに、統合失調症の再生医療に対する本研究の意義について問われた。疾患の神経回路モデルを形成した後に、新たなニューロンモデルを加えた神経回路モデルを形成して各ニューロンモデルの結合の変化、すなわち可塑性のシミュレーションが可能であり、移植の仕方等に関する理論的示唆により、再生医療においても有用と考えられると回答された。</p>			
<p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、統合失調症のWMの障害の機序だけでなく、精神疾患の基礎－臨床的研究への理論的示唆の可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>			