

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	沖 村 宰
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>ワーキングメモリ (working memory : WM) 障害は統合失調症の認知障害の中核の1つとされている。動物実験を含めた実験的アプローチから、WM障害の脳基盤は、前頭前野 (prefrontal cortex : PFC) でのドーパミンD1受容体機能の低下とされている。しかし、この仮説に関し、特に未治療の患者で、PFCのD1受容体機能とWM障害の関連性を示し、脳神経回路レベルで病態解明をすることは困難である。近年、数理モデルを用いた理論的アプローチである計算論的精神医学が、生物学的な妥当性をもって発展し、統合失調症の病態の理論的枠組みを与えてきている。しかし理論的枠組みだけでは、実験的アプローチや臨床に結びつく示唆ができない。そこで本研究では、具体的な神経心理学的課題を用いて統合失調症におけるPFCのD1受容体機能とWM障害の関連性のシミュレーションを行い、WM障害の特徴を示し、脳神経回路レベルでの病態と治療戦略への理論的示唆をした。</p> <p>方法として、錐体細胞と抑制性介在ニューロンを数理モデル化し、相互につなげて神経回路モデルを作成した。ニューロンモデルの機能は、D1受容体を介したドーパミン調節により増減できるようにした。WM課題は、円周上に並んだスポットのうちの4つに同時にキューを与え、その後、これら4つのスポットの位置を記憶保持する課題とし、WMの容量と精度を解析した。</p> <p>その結果、WM容量は、ドーパミン濃度が健常者レベルのときに最高となり、それより少なくても多くても低下した。WM精度は、ドーパミン濃度低下状態では、保持されたスポットの位置がランダムに移動するという特徴をもって低下した。ドーパミン濃度増加状態では、健常者と同じ程度の正確さであった。この結果は、統合失調症では、WM容量とWM精度が共に低下したことを示している。統合失調症でのWM容量の低下は実験的アプローチで示されている。WM精度の低下は、実験的アプローチでの先行研究では一致せず、その主たる原因として薬物の影響があるが、本研究ではこの影響を無くして示すことができた。WM障害の病態は、(1)D1受容体機能の低下状態ではN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の機能が低下し、錐体細胞の発火維持が低下するためにWM容量が低下する、(2) D1受容体機能の低下状態ではNMDA受容体の機能と抑制性介在ニューロンの発火が低下し、ランダムなノイズの影響が増加しWM精度が低下すると示唆された。また、D1受容体機能が軽度低下のときにNMDA受容体の機能のみを高めるシミュレーションも施行したところ、WM容量と精度ともに改善し、この結果は、現在、抗精神病薬だけでは治療困難であるWM障害が、NMDA受容体機能増強薬との併用療法によって改善するという治療戦略を示唆した。</p>				