

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	佐 野 康 徳
論文審査担当者 主 査 精神神経科学 内 田 裕 之 生理学 牧 野 浩 史 先端医科学（脳科学） 田 中 謙 二 解剖学 仲 嶋 一 範 学力確認担当者： 審査委員長：牧野 浩史 試問日：2025年 2月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Alterations of striatal phosphodiesterase 10 A and their association with recurrence rate in bipolar I disorder (線条体のホスホジエステラーゼ10Aの変化と双極性障害I型の再発率との関連)				
双極性障害I型（BD-I）における気分変動は線条体におけるcAMP量の多寡が相関することが想定されてきたが、生体脳での線条体のcAMP変化は不明だった。本研究では、cAMP分解酵素であるホスホジエステラーゼ（PDE）のうち、線条体に特異的に発現するPDE10Aに着目した。PDE10Aに対する陽電子放射断層撮影（PET）プローブの[¹⁸F]MNI659を用い、BD-I群と健常群を対象に線条体の3つの機能的領域（実行機能・感覚運動・辺縁系関連）でPDE10A密度を定量した。BD-I群では実行機能・感覚運動関連領域でPDE10A密度が有意に低下し、実行機能関連領域における低下が気分不安定性と関連した。 審査では、論文のイントロダクションから本研究実施にいたる論理的根拠がわかりにくいとの指摘を受けた。BD-IとPDE10A遺伝子の変異が統計的に有意な関連を有することを示した論文や、BD-Iの死後脳におけるcAMP経路の変容を報告した論文等の既報に関する適切な背景説明がなかったことから、ヒト生体を用いた本実験の根拠を伝えられていなかったと回答された。PDE10Aノックアウトマウスの表現型に、BD-Iとの類似性を期待したものの、2つの独立した遺伝子改変マウスのいずれも明らかな気分変動を起こさず、ロコモーションの低下や社交性の上昇など、軽微な変化の報告にとどまっていた。しかしマウス実験の結果をもってして、ヒトにおいてPDE10Aの変化とBD-Iに関連性がないと決めつけることはできず、ヒト生体脳で仮説を検証する価値は十分に高いと判断したと回答された。次に、病相によるcAMPの増減に一貫性がない理由を問われ、本研究においても3名の縦断的検討でPDE10Aの密度に変化を認めなかったことからtrait markerと考えられると回答された。線条体を背側線条体の2つ（被殻及び尾状核の主要領域）、腹側線条体の1つ（側坐核とその周辺領域）の計3領域に分けることが多いが、機能的領域に分けて解析した根拠を問われた。その領域分けはOxford大学で開発されたStructural Striatal Atlasに基づいており、大脳皮質からの投射で分割されている信頼性の高い領域分けであることが説明された。その上で、量子研を含む多くの研究所で使用されていること、量子研内で行った統合失調症を対象とした類似研究でも同じアトラスを使用しており、将来比較することが予定されているためと回答された。 以上、本研究には今後も検証すべき課題が残されているが、BD-Iの病態の一端を明らかにし、創薬につながる可能性のある有意義な研究であると評価された。				