

氏名（本籍）	出澤 真乃介
学位の種類	博士（神経科学）
学位記番号	博甲第 9899 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	マイネルト基底核の抑制性体性感覚調節機構

主査	筑波大学教授	博士（医学）	武井陽介
副査	筑波大学准教授	博士（学術）	山中克夫
副査	筑波大学助教	博士（医学）	山田洋
副査	明治大学准教授	博士（情報科学）	梶原利一

論文の内容の要旨

出澤真乃介氏の博士学位論文は、マイネルト基底核の損傷によって感覚過敏が発生することを齧歯類モデルを用いて示し、更にマイネルト基底核が体性感覚野の神経活動を抑制していることを明らかにしている。その要旨は以下のとおりである。

【第一章 序論】このセクションで著者は、マイネルト基底核について、更に神経疾患とマイネルト基底核との関連に関する先行研究について述べるとともに、著者の研究の目的を明らかにしている。著者によれば、マイネルト基底核は大脳皮質へ投射するアセチルコリン性入力の主たる放出源である。『アルツハイマー病やパーキンソン病の認知機能障害の背景にマイネルト基底核のコリン作動性神経の脱落がある』という仮説は様々な実験的・臨床的研究から強く支持されている。一方、これらの疾患でしばしば見られる感覚異常の原因が大脳皮質のアセチルコリン低下であることが指摘されており、マイネルト基底核の障害が感覚異常を引き起こしている可能性が疑われるが、この点を神経科学的にしっかり検証することが将来の臨床応用につながる重要な課題であると著者は考えた。そこで著者は、『マイネルト基底核の損傷が体性感覚皮質における異常な神経活動を引き起こし、感覚異常の原因となる』という仮説を立て、この仮説を検証する動物実験を行ったということである。

【第二章 実験方法】このセクションで著者は、上記仮説の検証のために行った以下の実験 1)2)3)の方法について述べている。アセチルコリン作動性神経を特異的に損傷させる免疫毒である 192IgG サポリンをラットのマイネルト基底核に微量注入して作成したマイネルト基底核損傷ラットを実験対象として使用したと著者は述べている。

実験 1) 感覚過敏行動の評価

機械刺激または温度刺激に対する逃避行動閾値を測定するために、機械刺激は電子フォンフレイ装置を、温度刺激はクールプレートを用いてラットに与えたと著者は述べている。

実験 2) 免疫組織化学によるマイネルト基底核損傷の評価

コリンアセチル転移酵素染色を用いたコリンアセチル転移酵素陽性細胞の計測によりマイネルト基底核の損傷の程度を定量的に評価したと著者は述べている。

実験 3) 一次体性感覚野における局所細胞外電位記録

前肢への単パルス電気刺激によって誘発される局所細胞外電位を記録し、更に電位感受性色素 RH-795 によって神経応答のイメージングを行ったと著者は述べている。

【第三章 結果】このセクションで著者は実験 1)2)3)の結果について詳しく述べている。

実験 1) 損傷群の動物では、注入半球と対側の前肢の機械閾値が有意に低下していた。一方、温度閾値には明確な低下を認めなかった。

実験 2) コリンアセチル転移酵素陽性細胞数の計測を経時的に行い、損傷群では陽性細胞数の有意な低下を認めたと著者は述べている。また、相関分析の結果、機械閾値とマイネルト基底核損傷程度との間には有意な負の相関を認めたと述べている。

実験 3) 局所細胞外電位記録損傷群では、0.3-0.6mA の刺激を用いて一次体性感覚野の応答を比較すると損傷群では対象群に対して応答のピーク振幅が有意に増大していたと著者は論文に記している。ナイーブラットの脳皮質に直接アセチルコリン拮抗薬を作用させるとマイネルト基底核損傷と類似した応答ピークの増大を認めたと著者は述べている。また、前肢刺激に先行してマイネルト基底核にバースト刺激を与えると局所細胞外電位は減弱したとも述べている。電位感受性色素 RH-795 を用いた実験では、損傷群の動物では最大活性化領域と平均応答振幅が有意に高値を示した。マイネルト基底核損傷動物の皮質にアセチルコリン作動薬を作用させると応答の最大活性化領域と平均応答振幅は低下した。

【第四章 考察】このセクションで、著者は研究結果のまとめと考察を行っている。齧歯類のマイネルト基底核の損傷が一次体性感覚野の応答を過剰に増大させること、また、感覚過敏行動を引き起こすことが明らかになったと結論を述べている。そして著者は、マイネルト基底核は脳皮質へのアセチルコリン放出を介して感覚応答を抑制的に調節している、と考察している。

審査の結果の要旨

(批評)

審査対象論文は、ラットのマイネルト基底核損傷による感覚異常について組織学的解析・電気生理学的・行動学的手法等による多面的な解析を組み合わせて非常に綿密に明らかにしている。この論文の成果は神経科学の重要な課題を解明した意義の高いものであるばかりでなく、アルツハイマー病やパーキンソン病で見られる感覚異常の病態メカニズム解明にも示唆を与える重要な知見を提示している。データのボリュームとクオリティ、論文の完成度、学位審査での質疑応答の内容全て申し分なく、学位授与に十分な質を持つものである。

令和3年1月6日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(神経科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。