

氏名	小園 尚輝		
学位の種類	博士（神経科学）		
学位記番号	博乙第 3013 号		
学位授与年月	令和 3 年 7 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Nature and utility of auditory steady state response as a translational science tool for neuropsychiatric disorders (精神神経疾患におけるトランスレーショナルサイエンス ツールとしての聴性定常反応の特徴と有用性)		
主査	筑波大学教授	理学博士	志賀 隆
副査	筑波大学教授	博士（医学）	武井 陽介
副査	筑波大学教授(連携大学院)	博士(理学)	高島 一郎
副査	東洋大学教授	医学博士	金子(大谷) 律子

## 論文の内容の要旨

小園尚輝氏の博士学位論文は、精神神経疾患の治療薬開発における新規の評価法としてラットを用いた聴性定常反応（auditory steady-state response, ASSR）の有用性について検討している。その要旨は以下のとおりである。

### (目的)

精神神経疾患の治療薬の開発は遅れており、このことは前臨床モデルを用いたトランスレーショナルバイオマーカーの必要性を示唆している。本研究で著者は聴覚情報の時間的処理を研究するために用いられている脳波である ASSR に着目している。ASSR は時間周波数分解性を伴う 2 つの指標である試行間コヒーレンス（inter-trial coherence: ITC）と事象関連スペクトル摂動（event-related spectral perturbation: ERSP）によって定義される。これまでにヒトにおける ASSR の発生源は一次聴覚野が存在する側頭葉に由来することを示す報告がある一方で、ASSR の最大の応答は頭頂葉や前頭葉で測定されている。しかしながらげっ歯類を含む実験動物では ERSP と ITC を明確に検出する記録法が未だ確立されておらず、ASSR の信号源である脳部位も不明である。そこで本研究で著者はラットを用いて同一個体で頭頂皮質と側頭皮質からの ASSR の測定を可能にする切り替え型台座（switchable pedestal）を作成し、2 つの脳領域の ASSR を比較し、精神神経疾患の治療におけるトランスレーショナルバイオマーカーとしての ASSR の妥当性を検証することを目的としている。

## (対象と方法)

第1章で著者は同一個体の頭頂皮質と側頭皮質からの測定を可能にする切り替え型台座を作成し、16匹の Sprague-Dawley ラットを用い、切り替え型台座を頭部に取り付け、音源スピーカーを設置した測定用ケージにラットを配置し、自由運動条件下で ASSR を記録している。10–80 Hz で 500 msec のクリック音 (80 dB) を 600 msec の試行間隔 (inter-trial interval : ITI) と信号間隔 (inter-signal interval : ISI) で聴覚刺激を行っている。さらに統合失調症のモデル動物として、30 mg/kg のケタミン (NMDA 受容体拮抗薬) を皮下投与した後の 0–30 分間、70–100 分間で聴覚刺激に対する ASSR とベースラインパワーを頭頂皮質と側頭皮質から測定している。

第2章で著者は脆弱 X 症候群 (fragile X syndrome: FXS) のモデル動物である *Fmr1* 遺伝子欠損ラット *Fmr1-KO* (14 匹) と野生型ラット (13 匹) に、第1章で作成した切り替え型台座を取り付け、第1章と同様の聴覚刺激に対する ASSR を側頭皮質から測定している。その際、ベースラインパワーの測定は、500 msec のクリック音 (85 dB) を 9–13 秒のランダム化された刺激間隔で与え、absolute power (絶対値のベースラインパワー) はデルタ (0.5–4 Hz)、シータ (4–8 Hz)、アルファ (8–12 Hz)、ベータ (12–30 Hz)、ガンマ (30–80 Hz) の周波数帯域で算出し、relative power (相対値のベースラインパワー) は全体のベースラインパワー (0–120 Hz) に対する各周波数帯域における比率として算出している。

## (結果と考察)

第1章では、まず同一個体の頭頂皮質と側頭皮質から交互に測定できる切り替え型台座を作成し、広い周波数範囲 (10–80 Hz) のクリック刺激に対する ASSR を2つの皮質から測定している。その結果、側頭皮質がヒトと同様に 40 Hz 刺激に応じて最大の ERSP と ITC を示すのに対し、頭頂皮質では明瞭な ERSP と ITC が記録できないことを明らかにしている。次いでケタミンを皮下投与した統合失調症の薬理的モデルラットの ASSR でベースラインパワーが増加し、ガンマ周波数帯域 (40–70 Hz) で二相性の反応を示すことを明らかにしている。これらの実験結果から著者はクリック刺激に対するラット側頭皮質からの ASSR の測定は、統合失調症などの精神神経疾患の治療法の開発において有効なバイオマーカーとなりうることを示している。

第2章では、最近確立された *Fmr1-KO* ラットを FXS のモデル動物として用いることによって ASSR の記録法の妥当性を検証している。その結果、*Fmr1-KO* ラットは FXS 患者と同様に、ガンマ周波数帯域 (30–60 Hz) で ERSP と ITC が顕著に減衰するとともに、ベースラインガンマパワーが増加することを明らかにしている。このことから、著者はラットを用いた ASSR 記録が FXS の治療薬を探索する際の有効なトランスレーショナルバイオマーカーになることを示している。最後に先行研究に基づいて、統合失調症モデル動物と FXS モデル動物で観察された ASSR の異常に大脳皮質の GABA 作動性のパルブアルブミンニューロンが関与する可能性について考察している。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究で著者は精神神経疾患の創薬におけるトランスレーショナルバイオマーカーとして ASSR に

注目し、ラット大脳皮質の異なる2つの領域から ASSR を測定できる切り替え型台座を作成している。この台座を用いてクリック刺激に対して側頭皮質からヒトと同様の ASSR が記録できることを明らかにし、さらに薬理学的手法による統合失調症モデルラットと遺伝子改変による FXS モデルラット (*Fmr1*-KO ラット) の ASSR の異常を明らかにしている。したがって、本研究は ASSR が精神神経疾患の新薬を探索する際の有効なトランスレーショナルバイオマーカーになりうることを示した点で多めに評価できる。

令和3年6月1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、学力の確認を行った。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。