

先端科学技術研究科 博士論文要旨

所属研究室 (主指導教員)	数理情報学 (池田 和司 (教授))		
学籍番号	1821402	提出日	令和 5年 4月 6日
学生氏名	木村 友香		
論文題目	fMRIを用いた麻酔下ラットにおけるドーパミンD1受容体の薬理的機能評価 Ultra-high-field pharmacological functional MRI of dopamine D1 receptor-related interventions in anesthetized rats		
要旨			
<p>ドーパミンD1受容体 (D1)は、統合失調症、パーキンソン病や注意欠陥多動性障害などの疾患と関連することが示唆されており、治療標的として考えられている。しかしながら、未だにD1の神経生理学的機能は完全には明らかになっていないのが現状である。近年、fMRIやPETなどの画像解析法は、脳神経活動変化や受容体占有率をラットなどの実験動物からヒトまで同じ手法を用いて非侵襲的に測定できるため、中枢領域の創薬において重要であると考えられている。これまで、pharmacological functional MRI (phfMRI)は、薬理的介入に起因して誘発される局所的な血行動態変化を評価するために使用されてきた。このことからphfMRIは、非臨床研究と臨床研究をつなぎ、また特定の受容体の神経生理学的機能を理解するために有用なツールであると考えられる。</p> <p>本研究では、D1の神経生理学的機能評価を目的として、phfMRIを用いて、麻酔下ラット脳内におけるD1作用に関連するBOLD信号変化を11.7TのMRIスキャナーを使用して調査した。D1特異的に作用するD1アゴニスト、D1アンタゴニスト投与によるBOLD信号変化を経時的に解析したところ、生理食塩水を投与したコントロール群と比較して、D1アゴニスト投与群では、線条体、視床、前頭前野、および小脳でBOLD信号の有意な増加を誘発した。一方で、D1アンタゴニスト投与群では、コントロール群と比較して、線条体、視床、および小脳でBOLD信号の有意な減少が認められた。以上のことから、D1発現脳領域においてD1に関連するBOLD信号変化を検出することができ、また、D1アゴニストとイソフルラン麻酔の神経活動への影響を評価するため、mRNAレベルでc-fos初期遺伝子の発現レベルを測定した。その結果、イソフルラン麻酔の有無にかかわらず、D1アゴニスト投与によりBOLD信号の有意な増加が認められた脳領域においてc-fos発現レベルが上昇した。以上より、本研究では、phfMRIを用いることでD1アゴニスト/アンタゴニストによる直接的なD1活性化/阻害によるBOLD信号変化が捉えられ、生体におけるD1機能を神経生理学的に評価できることが示された。</p>			

氏名	木村 友香
----	-------

(論文審査結果の要旨)

ドーパミン D1 受容体 (D1R) は、統合失調症、パーキンソン病や注意欠陥多動性障害などの疾患と関連することが示唆されているが、その神経生理学的機能は十分には明らかになっていない。ラットなどの実験動物を対象とした研究は進んでいるが、中枢領域の創薬のためにはヒトにも適用可能な手法を用いることが望ましい。そのため本論文は、pharmacological functional MRI (phfMRI) と呼ばれる薬理的介入に起因して誘発される血行動態変化を評価する手法を用いて、D1R の機能を調べたものである。

麻酔下ラット脳内に D1 特異的に作用する D1R アゴニスト、D1R アンタゴニストを投与し、D1R 作用に関連する BOLD 信号変化を 11.7T の MRI スキャナーにより調査した。その結果、生理食塩水を投与したコントロール群と比較して、D1R アゴニスト投与群では線条体、視床、前頭前野、小脳で BOLD 信号の有意な増加が見られ、D1R アンタゴニスト投与群では線条体、視床、小脳で BOLD 信号の有意な減少が見られた。また、D1R アゴニストとイソフルラン麻酔の神経活動への影響を評価するため、これらの領域で mRNA レベルで c-fos 初期遺伝子の発現レベルを測定した。その結果、イソフルラン麻酔の有無に関わらず c-fos 発現レベルの上昇が見られた。

以上のことから、本論文は phfMRI を用いることで D1R アゴニスト/アンタゴニストによる直接的な D1R 活性化/阻害による BOLD 信号変化が捉えられることを示したもので、生体における D1R 機能を神経生理学的に評価する方法を確立したものであり、今後の創薬に有効であることが期待される。よって、博士(理学)の学位に値するものと認められる。