

学位論文題名

Functional and morphological analysis of anterior cingulate cortex related to cognitive process

(認知過程に関連する前帯状皮質の機能および形態学的解析)

学位論文内容の要旨

前帯状皮質 (ACC) は、認知や弁別における情報処理過程で活動し、特に、認知の選択過程で重要な役割を果たしている。選択過程は、知覚的情報を識別する「前選択」と、その情報から適切な行動を選択する「後選択」に分けることができるが、これまでACCの活動は、「後選択」に依存していることは報告されているが、ACCにおける「前選択」の関与についてはほとんど知られていない。

本研究では、第一に、ACCの認知の選択過程の役割を明確するために、ヒト機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、触覚弁別作業がACCを活性化、すなわち ACCの脳血行動態に変化を及ぼすか、また運動を除いた「前選択」がACCを活性化するかについて、「前選択」と「後選択」を区別できる条件より検討した。その結果、ACCでは触覚刺激に対して運動を伴わない「前選択」によって活性化されること、すなわち血流量が増加することが示された。また、「前選択」や「後選択」の過程ごとにACCの小区域を活性化させることが示唆された。

ACCの活性化には神経内分泌機能が深く関わっており、テストステロンがACCの脳血流の増加に密接に関与すると報告されている。また、ACCを含む大脳皮質では、アセチルコリンニューロンが前脳基底領域から大脳皮質の毛細血管へ投射しており、脳血流を調節することが知られている。さらに、アンドロゲンは空間情報の認知や記憶に、アセチルコリンニューロンは大脳皮質を介して認知や記憶に関与することが知られている。しかし、アンドロゲンとアセチルコリンニューロンとの交互作用について全くわかっていない。

そこで第二に、ラット免疫組織化学法を用いて、成熟雄ラットのSham群、性腺摘除群、性腺摘除後すぐにテストステロンを投与した群の比較より、ACCへ投射する前脳基底領域またはACC内のコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)免疫陽性ニューロンへのテストステロンの長期的影響について検討した。また、空間認知機能と関わりの深い後頭頂皮質 (PPC)のニューロンについても検討した。その結果、性腺摘除群では、Sham群とテストステロン投与群と比べて、ACCに投射する前脳基底領域のChAT免疫陽性ニューロン数への変化は認められなかったが、ACC及びPPCのII/III層のChAT免疫陽性ニューロン数の著しい減少

が認められた。また、ACCや前脳基底領域におけるChATとアンドロゲン受容体の共存はほとんどないことから、テストステロンはアセチルコリンニューロンに直接レセプターを介して作用するのではなく、経シナプス性に他の介在ニューロンを介して間接的に作用することが示唆された。よって、テストステロンは、ACC及びPPC内のアセチルコリン介在ニューロンに間接的に影響を及ぼすことが示された。

従って、ACCは認知過程の「前選択」によって活性化され、ACCの細分化的な認知機能が見いだされた。また、アンドロゲンはACCの活性化に関与するだけでなく、ACCにおけるアセチルコリンニューロンの活動に、必須であることが明らかになった。今後、ACCにおけるアンドロゲンの脳血流やアセチルコリンニューロンへの作用機序と認知過程との関係について、さらに研究を進めていくつもりである。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 田 博 美
副 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 渡 邊 雅 彦

学 位 論 文 題 名

Functional and morphological analysis of anterior cingulate cortex related to cognitive process

(認知過程に関連する前帯状皮質の機能および形態学的解析)

前帯状皮質（ACC）は、認知における選択過程で重要な役割を果たしている。選択過程は、知覚的情報を識別する「前選択」と、その情報から適切な行動を選択する「後選択」に分けることができるが、これまでACCにおける「前選択」への関与についてはほとんど知られていない。

本研究では、第一に、認知における選択過程でのACCの役割をより明確するために、ヒト機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて、体性感覚刺激を用いた課題がACCを活性化するか、すなわちACCの脳血行動態に変化を及ぼすか、また運動を除いた「前選択」がACCを活性化するかについて、「前選択」と「後選択」を区別できる条件より検討した。その結果、ACCが体性感覚刺激に対して運動を伴わない「前選択」によって活性化されることが示された。

ACCの脳血流の増加や認知・記憶に、アンドロゲン及びアセチルコリンニューロンが密接に関与することが知られている。しかしながら、アンドロゲンとアセチルコリンニューロンとの交互作用については全くわかっていない。

そこで第二に、ラット免疫組織化学法を用いて、大脳皮質へ投射する大脳基底核領域またはACCに内在するコリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）免疫陽性ニューロンへのテストステロンの影響について検討した。また、後頭頂皮質（PPC）のニューロンについても検討した。その結果、テストステロンは、ACC及びPPCへ投射する大脳基底核領域よりもむしろ、ACC及びPPCに内在するアセチルコリンニューロンに間接的に影響を及ぼすことが示された。

公開発表では、副査の玉木教授からfMRIの研究に関して、1) 課題の設定について、なぜ片足ではなく両足刺激としたか、また、2) ACC領域内における活性化の局在性はみられたか、3) なぜPETやMEGではなく、fMRIを用いたか、4) fMRI測定で活性の低下はみら

れるか、との質問がなされた。申請者は、それぞれの質問に対して、1) 選択過程の関与がより明確になるように両足刺激とした、2) 活性化の局在性がみられた、3) fMRIは総合的に時間及び空間分解能に優れている、4) PETと比較して定量性に欠けるが、fMRIでも活性の低下が観察されている、との確に解答した。

また、副査の渡辺教授から組織化学的研究に関して、1) アセチルコリンニューロン数が減少しているのか、酵素の発現が低下しているのかについて、2) アセチルコリンニューロンとアルツハイマー病との因果関係から、アルツハイマー病とテストステロンの関連性について、またアルツハイマー病の性差について質問があった。申請者は、それぞれの質問に対して、1) 両方の可能性が考えられ、今後の研究課題であると述べ、また、2) エストロゲンが女性に多い疾患のアルツハイマー病の治療に役立っていること、テストステロンがアロマターゼによってエストロゲンに転換され、アセチルコリンニューロンになんらかの作用を及ぼしている可能性について明確に述べた。

最後に主査から、1) 体性感覚刺激を用いた課題でACCの活性化が検出できなかったPETでの報告との違いはないか、ならびに、2) これらの研究を踏まえて、今後、どのように研究を進めていく予定か、という質問があった。それらの質問に対して、1) PETでの報告と比較した場合のfMRIの信号検出の特性と、本研究の課題の複雑化による賦活強度の違いを述べ、2) ステロイドホルモンが遅いgenomicな影響のみならず、早いnongenomicに影響を及ぼすというこれまでの研究に基づいて、今後、両方における影響について、認知に関連する研究を進めて行きたい、と適切な解答を行った。

審査員一同は、これらの前帯状皮質の機能および形態学的研究の成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。