

## 論文審査の結果の要旨

### Anatomical relationships between serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors in living human brain

ヒト脳内におけるセロトニン 2A 受容体とドーパミン D2 受容体の解剖学的関係についての研究

日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学分野  
大学院生 石井 辰弥

PLoS ONE 12(12)e0189318.2018年掲載

セロトニン 2A 受容体とドーパミン D2 受容体は精神疾患の病態に密接に関係していると考えられている。これまで両受容体の相互作用について調べた研究は多いものの、同一被験者における両受容体の関連性について詳細に調べた研究はない。そこで申請者は、大脳皮質における二つの受容体を positron emission tomography (PET) を用い測定し、クラスタリング解析を行い、二つの受容体の脳領域間の関連性を探索する本研究を計画した。

本研究の対象は、健常男性 7 名で、セロトニン 2A 受容体の標識薬剤 [<sup>18</sup>F]altanserin およびドーパミン D2 受容体の標識薬剤 [<sup>11</sup>C]FLB457 を用いた PET 検査を行った。そして、大脳皮質を 76 領域に区分して、両受容体結合能の相関係数を算出し、76x76 の行列を作成した。さらに、作成した行列に対してバイクラスタリング解析を用いて両受容体分布の関連性を検討した。

その結果、セロトニン 2A とドーパミン D2 の受容体結合能の相関係数が、感覚運動野に関連した領域と大脳皮質の大部分に対応する第 1 クラスタと、両受容体結合能の相関係数が、両側海馬と大脳皮質の大部分に対応する第 2 クラスタが抽出された。

受容体密度の個人間のバリエーションは、遺伝子発現・適応の程度に起因していると考えられ、離れた脳領域間でも受容体密度が相関し、領域間の異なる受容体の機能的な結合を示していると考えられる。第 1 クラスタは感覚運動野と関連しており、二つの神経伝達物質機構が感覚運動統合系に関与することが示唆された。一方、第 2 クラスタの抽出領域は両側海馬と関連しており、両受容体の記憶機能系への関与が示唆された。

以上から、脳内セロトニン 2A とドーパミン D2 受容体の領域間結合として、感覚運動統合系と海馬の記憶機能系という二つの領域クラスタを抽出同定した。そして、神経受容体の相関行列をバイクラスタ解析する手法が、ヒト脳内の神経回路を解明していく上で有用であることを示した。

第二次審査においては、PET による測定の方法、結果の解釈、そして今後の応用になどについて、多岐にわたる質疑が行われ、いずれに対しても適切な回答が得られた。

本研究は、PET を用いセロトニン 2A 受容体とドーパミン D2 受容体の脳内発現相関を解析した基礎的研究としての意義がある。さらに、精神疾患の神経伝達異常の評価への応用が期待できる点も高く評価できる。

以上より、学位論文として価値あるものと認定した。