

学位授与番号	医博甲第1419号
学位授与年月日	平成12年3月22日
氏名	池田英二
学位論文題目	β アミロイドタンパク脳室内持続注入ラットにおける空間迷路課題とコリン作動性神経系の変化に対する核医学的基礎研究
論文審査委員	主査 教授 利波紀久 副査 教授 山田正仁 教授 山下純宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) に認められる大脳皮質や皮質下の老人斑は神経原線維変化に先行して出現し、アミロイド β 蛋白 (β -amyloid protein, A β) の細胞外における異常蓄積である。また、コリン作動性神経は学習、記憶といった脳の高次機能に関与していると言われていたが、AD患者においてコリン作動性神経が減少することが知られている。本研究では、学習障害モデルの一つとされるA β 脳室内持続注入ラットを作製し、空間学習記憶能力の評価を8方向放射状空間迷路課題を用いて行った。同時に同一個体において、アセチルコリン (acetylcholine, ACh) 系の変化としてオートラジオグラフィ法で、 ^3H -キノクリジニルベンジレート (^3H -quinuclidinyl, ^3H -QNB) によるムスカリン作動性アセチルコリン受容体 (muscarinic acetylcholine receptor, mAChR) 分布と、 ^3H -ベサミコール (^3H -vesamicol) によるシナプス小胞アセチルコリントランスポーター (vesicular ACh transporter, VAChT) 分布を検討した。実験の結果は以下のように要約される。

- 1) 迷路課題では、A β 脳室内持続注入ラットの平均正選択数は4.3と対照ラットの7.3に比べ有意な減少を示した ($p < 0.01$)。
- 2) ^3H -QNBのオートラジオグラフィでは、A β 脳室内持続注入ラットと対照ラットとの間に有意差を認めなかった。前頭葉、頭頂葉、側頭葉、海馬での平均結合量は、両者の間に有意差を認めなかった。
- 3) ^3H -ベサミコールのオートラジオグラフィではA β 脳室内持続注入ラットは対照ラットに比べて皮質の黒化度に減少が認められた。脳室内持続注入ラットの平均結合量は対照ラットより低値であり、頭頂葉皮質において有意に低下した ($p < 0.01$)。

以上の結果より、A β により惹起される記憶障害は、mAChRとは関連せず、ベサミコールの結合低下と関連していることが示された。

本研究は、A β により惹起される記憶能力の低下がVAChTのリガンドであるベサミコールの結合低下と関連していることを実験的に明らかにしたものであり、ベサミコールあるいはその類似体を放射性核種で標識しSPECT撮像することによってADの臨床診断が可能であることを示した価値ある労作と評価された。