

# 審査の結果の要旨

氏名 櫻井 圭介

衝動性は、一般的には、他者および自分自身にとって、良くないことが起こることが予測される行動であっても、抑制が効かずに行ってしまう行動特性と定義されている。衝動性が異常に亢進すると、ギャンブル中毒、窃盗、暴力、過食などの様々な社会問題を引き起こすため、犯罪などと関連性のある心理的特性であるとされている。また、衝動制御障害はアルツハイマー病 (AD) を含む認知症の神経変性疾患の症状の一つである。AD 患者が医療を必要とする場合は、認知・記憶的症状よりも衝動性亢進に代表される行動・心理的症状によるものが多い。しかしながら、認知症における認知機能低下と衝動性亢進の因果関係・前後関係についての研究や分析は、ほとんど行われていない状況である。高齢者の健康・福祉の観点から、認知機能低下と衝動性亢進の関係を調べる必要性があり、本博士論文において、前半の 1~3 章において動物モデル研究が、後半の 4~5 章においては高齢者ボランティアの参加による研究が実施された。

第 1~2 章において、AD モデルマウスにおいて、本研究において新たに開発した報酬指向飲水課題を用いた行動実験により、当該モデルマウスにおいて衝動性が亢進していることが示されている。しかし、AD を起因とする衝動性亢進の神経基盤については未だ不明のままであったため、本研究では、覚醒下マウス fMRI 用の実験装置および画像解析法を開発し、報酬指向飲水課題中の fMRI 実験を行うことで AD を起因とする衝動性変化に関連した神経活動の特定を行った。その結果、AD モデルマウスにおいて、衝動行動に関連した脳部位の神経活動が異常に亢進をしていることを発見した。この現象のメカニズムを調べるために、第 3 章において、世界最高水準のマウス用 MRI 装置を保有する韓国 Sungkyunkwan 大学のグループと国際共同研究を行った。そして、衝動性評価に使用した報酬指向飲水課題中、野生型マウスでは、合図の提示前には行動抑制のために前頭葉の脳活動が高まるが、その後、合図と共にマウスの行動が開始し、報酬の獲得により報酬系脳回路の脳活動が高まることが示された。

第4～5章では高齢者コホート研究が実施されている。ヒトにおいては、衝動性を評価するために心理尺度が開発されており、Barratt Impulsiveness Scale(BIS)が最も一般的な指標として使われている。ヒトにおいて、ADによる認知機能低下の症状と、衝動性亢進の関連性が示唆されているが、一般の高齢者集団における認知機能と衝動性の関係はほとんど明らかにされていなかった。地域の高齢者に対して、衝動性と認知機能の関係を重回帰分析により解析し、さらに認知症の進行水準ごとの衝動性調査が実施された。さらに、一般高齢者集団における認知機能低下とそれに関連した衝動性亢進の症状を改善する栄養調整による介入法の確立を目指し、地域の高齢者に対して、特定の栄養成分を含む食品を用いた介入試験を行い、その効果の検証が行われた。

本博士論文においては、アルツハイマー病モデルマウスのfMRI研究に加えて高齢者コホート研究を実施することにより認知症に関連した認知機能低下と衝動性亢進の関係を調べ、認知機能低下に引き続き衝動性が亢進する可能性を示した。

なお、本論文の第1～5章は久恒辰博との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので論文提出者の寄与が十分であると判断する。よって、本論文は、博士（生命科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上1450字