

## 論文審査の結果の要旨

氏名：加藤 梨紗子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：The role of pentobarbital in spike timing regulation in the rat insular cortex

（ラット島皮質でのペントバルビタールの発火タイミング制御における役割）

審査委員：（主査） 教授 大井 良之

（副査） 教授 小林 真之

教授 今村 佳樹

教授 岩田 幸一

全身麻酔薬は、大脳皮質のグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンと  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 作動性の抑制性ニューロンの活動バランスを変調させることで意識を消失させると考えられている。侵害情報は、体性感覚野のみならず島皮質にも入力することから、全身麻酔薬による痛覚の鈍麻もしくは消失に島皮質が関与することが示唆されている。ペントバルビタールは短-中時間作用型バルビツール酸系の静脈麻酔薬であり、作用機序は既に知られているが、皮質局所回路に対する作用については不明な点が多い。

本研究では *in vivo* 実験として、ラットの覚醒時およびペントバルビタール麻酔下における島皮質ニューロンから細胞外記録を行い、ニューロン発火の規則性に対するペントバルビタールの影響を検討した。発火頻度は、同一ニューロンにおいても大きく変動することから、多くの場合規則性の検出は困難である。そこで解析に当たっては、random matrix theory を用いて任意の局所的な平均発火間隔を定義し、ニューロン固有の発火密度の変動を取り除くことで、規則性を検討した。また *in vitro* 実験として、VGAT-Venus ラットを用いて島皮質スライス標本作製し、fast-spiking (FS) 細胞および錐体細胞から細胞内記録を行い、連続発火における規則性に対するペントバルビタールの修飾作用について検討した。その結果、以下の知見を得た。

1. *In vivo* で記録されたニューロンは、high frequency with bursting (HFB) ニューロンと non-HFB ニューロンに分類され、その発火特性から HFB ニューロンは FS 細胞、non-HFB ニューロンは錐体細胞と推察された。
2. 覚醒時では、約半数のニューロンは規則性を有していた。
3. 規則性をもつ HFB ニューロンは、ペントバルビタール麻酔下においてもその規則性を維持していた。
4. non-HFB ニューロンの大部分 (80%) は、ペントバルビタール麻酔下で不規則に発火していた。
5. *In vitro* 実験ではペントバルビタール投与前において、FS 細胞は錐体細胞よりも連続発火における発火間隔の分散が小さく、規則性を持って発火していた。
6. ペントバルビタール投与により錐体細胞の発火間隔の分散に変化はなかったが、FS 細胞において発火間隔の分散は有意に減少し、発火の規則性は増大した。

これらの結果から、non-HFB ニューロンは麻酔下において発火の規則性を失うのに対し、HFB ニューロンは規則性を維持していることが明らかとなった。また、FS 細胞は錐体細胞と比較して発火の規則性が高く、ペントバルビタールによる  $GABA_A$  受容体の活性化によってさらにその規則性は増大することが示唆された。すなわち、スライス標本を用いた実験の結果は、*in vivo* 実験の所見を支持するものであった。

以上の所見は、ペントバルビタールによるニューロン発火に対する効果が、錐体細胞と FS 細胞で異なっており、FS 細胞の発火は麻酔下においても規則性が維持される傾向にあることを示唆する。本論文は、麻酔学ならびに関連歯科領域の発展に寄与すること大である。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成29年3月8日