

論文審査の結果の要旨

氏名：横 田 英 子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Opioidergic modulation of inhibitory synaptic transmission in the rat insular cortex

（ラット島皮質でのオピオイドによる抑制性シナプス伝達修飾作用）

審査委員：（主 査） 教授 今 村 佳 樹

（副 査） 教授 大 井 良 之 教授 岩 田 幸 一

教授 小 林 真 之

オピオイド受容体には、主に μ , δ , および κ の 3 種類のサブタイプが存在し、高次痛覚中枢である島皮質にはこれらすべてのサブタイプが発現している。この島皮質において、オピオイドが興奮性シナプス伝達を抑制することが既に報告されている。しかし、オピオイドがどのように抑制性シナプス伝達を修飾することによって鎮痛効果を発揮しているかについては明らかにされていない。

本研究では、島皮質スライス標本から同時ホールセル・パッチクランプ記録を行い、単一抑制性シナプス後電流 (unitary inhibitory postsynaptic current, uIPSC) に対するオピオイド受容体各種アゴニストの修飾作用について検討した。GABA 作動性ニューロンに Venus 蛍光タンパクを発現させたラットを用い、蛍光顕微鏡観察下による Venus 蛍光タンパク発現の有無に加えて、電気生理学的発火特性から抑制性介在ニューロンを fast-spiking 細胞 (FS) とその他の抑制性介在ニューロン (non-FS) に分類した。FS/non-FS から FS および興奮性錐体細胞 (Pyr) に対してシナプス結合を有するペアを同定し、オピオイド受容体各サブタイプに選択的なアゴニスト (μ : DAMGO, δ : DPDPE, κ : U50488) の uIPSC に対する修飾作用について解析した。さらに、uIPSC に対するオピオイド受容体アゴニストの抑制性シナプス伝達に対する修飾作用の違いが、島皮質の興奮性に及ぼす影響を検討するため、in vivo 光学計測法を用いて、侵害刺激（歯髄電気刺激）に対する島皮質での興奮伝播についてオピオイド受容体アゴニストの作用を検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. DAMGO (1 μ M) 灌流投与により、FS/non-FS \rightarrow FS のシナプス結合において uIPSC の振幅は有意に減少したが、FS/non-FS \rightarrow Pyr では有意な変化は認められなかった。
2. DPDPE (1 μ M) により、uIPSC の振幅は FS \rightarrow Pyr および FS \rightarrow FS いずれにおいても減少したが、non-FS \rightarrow FS/Pyr では有意な変化は認められなかった。
3. U50488 (1 μ M) は、uIPSC の振幅に影響を与えなかった。
4. DAMGO (10 μ M および 100 μ M) は、侵害刺激に対する島皮質の興奮伝播を抑制し、逆に DPDPE (10 μ M および 100 μ M) は興奮伝播を増大させた。
5. U50488 (10 μ M および 100 μ M) は、島皮質の興奮伝播に影響を与えなかった。

オピオイド受容体は、受容体サブタイプおよびシナプスを形成するニューロンのサブタイプに応じて抑制性シナプス伝達を修飾することが明らかとなった。すなわち μ 受容体は、抑制性シナプス伝達において、Pyr ではなく FS に対する uIPSC を選択的に抑制することで脱抑制を抑制し、島皮質からの出力を抑制することで下行性抑制を賦活化する可能性が示唆された。一方、 δ 受容体は、抑制性シナプス伝達を抑制することにより、島皮質からの出力を増大させる可能性が示唆された。この島皮質局所神経回路におけるオピオイド受容体サブタイプ別の修飾作用の違いは、 μ 受容体のもつ疼痛抑制における優位性の一因であると考えられる。

以上の知見は、オピオイドによる鎮痛効果の作用メカニズムを明らかにする上で極めて重要であり、麻酔学ならびに関連歯科領域の発展に大きく寄与するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるにふさわしいものと認められる。

以 上