

論文審査の結果の要旨

氏名：大谷 紗織

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Relationship between the quantity of orexin receptor expression and calcium responses in cerebrocortical neurons: An *in vivo* two-photon calcium imaging study with rhodamine-labeled orexin A

（大脳皮質神経細胞におけるオレキシン受容体発現量とカルシウム応答の関係：ローダミン標識オレキシン A を用いた 2 光子励起顕微鏡による *in vivo* カルシウムイメージング研究）

審査委員：（主査） 教授 岩田 幸一

（副査） 教授 小林 真之 教授 大井 良之

教授 外木 守雄

G 蛋白共役型受容体に対するアゴニストの効果を神経細胞間で比較すると、大きなばらつきが存在することが知られている。また神経細胞膜上に発現する G 蛋白共役型受容体の発現量は不定であり、神経活動に依存して変化する。したがって、神経細胞膜上の受容体発現量が、アゴニストの効果の差の根底にある可能性が考えられるが、受容体発現量と細胞応答性の相関関係を直接示した知見はこれまでない。

オレキシンは覚醒や食欲を制御するペプチドホルモンとして知られ、オレキシン受容体は Gq 蛋白共役型であり、アゴニストを受容することで細胞内カルシウム濃度が上昇する。近年、報酬や依存、痛みの情報処理調節にも関わることが報告されている。これらの情報処理には島皮質が関与しており、さらに島皮質はオレキシン神経の投射を受けていることが報告されている。そこで本研究では、島皮質に着目し、神経細胞膜上のオレキシン受容体発現量と細胞内カルシウム応答の間に相関があるという仮説を検証する目的で、オレキシン投与時の 2 光子励起顕微鏡による *in vivo* カルシウムイメージングを行った。すなわちローダミンを標識したオレキシン A を島皮質に適用し、ローダミン標識オレキシン A が誘発する神経細胞のカルシウム応答の大きさと神経細胞周囲のローダミン蛍光強度の相関性を検討した。

その結果、

1. ローダミン標識オレキシン A を脳表に適用すると、その浸透に伴いローダミン蛍光強度が徐々に増加し、その増加と並行して島皮質に存在する多くの興奮性神経細胞でカルシウム応答が誘発されること
2. カルシウム応答の大きさは神経細胞間で異なり、そのピーク値から高応答神経細胞と低応答神経細胞の 2 つのグループに分類し、細胞周囲のローダミン蛍光強度を比較したところ、高応答神経細胞周囲においてローダミン蛍光強度が有意に高くなること
3. アンタゴニストを用いた実験で、高応答神経細胞の割合が有意に小さくなることから、ローダミン標識オレキシン A 適用後に生じるカルシウム応答は、オレキシン受容体を介していること

が示された。以上の結果から、島皮質に存在する多くの興奮性神経細胞がオレキシン A に対して示す応答性は不定であり、その根底にあるメカニズムとして、神経細胞膜上に発現しているオレキシン受容体の数が異なることが示唆された。島皮質の神経細胞は受容体発現量に基づいてオレキシンによる調節を受けていることを示した、これらの知見は、島皮質における感覚情報処理機構を理解する上で極めて重要であり、歯科薬理学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 31 年 3 月 12 日