

## 論文審査の結果の要旨

氏名：村山 翔太

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Depression of quantal size of GABAergic synaptic transmission in the insular cortex by the reduction of peripheral unmyelinated C-fibers

（末梢無髄神経線維の減少による島皮質 GABA 作動性抑制性シナプス伝達の素量サイズの減弱）

審査委員：（主査） 教授 岩田 幸一

（副査） 教授 小木曾 文内 教授 小林 真之

教授 大井 良之

口腔・顔面領域における侵害情報は、A $\delta$  線維および C 線維である一次求心性線維を介して主に三叉神経脊髄路核尾側亜核に投射する。さらに視床後内腹側核などを經由して、最終的に島皮質を含む大脳皮質へ入力する。中でも島皮質の嗅溝の背側と中大脳動脈の尾側に囲まれた領域（島皮質口腔領域）は、歯髄や歯根膜の電気刺激によって活性化されることが知られており、口腔内の侵害刺激に関する情報処理を行う主要な領域と考えられている。島皮質口腔領域のニューロンにおける歯髄の電気刺激によって記録される活動電位は、持続時間にばらつきがあることが全脳動物標本を用いた細胞外記録によって明らかにされている。したがって、A $\delta$  および C 線維由来の情報が島皮質口腔領域に収束していると考えられる。

島皮質はグルタミン酸作動性の興奮性錐体ニューロン（Pyr）と GABA 作動性抑制性ニューロンで構成されており、末梢神経障害により大脳皮質ニューロンに神経可塑的な変化が生じることが知られている。特に GABA 作動性シナプス伝達は神経可塑性の調整に重要な役割を果たしている。しかし、侵害性情報がどのように島皮質口腔領域内で処理されているのか不明な点が多い。島皮質口腔領域内の疼痛情報の処理機構を理解するためには、島皮質口腔領域内で A $\delta$  および C 線維由来の侵害入力がかどのように処理されるか明らかにする必要がある。

そこで著者は、生後 1-2 日のラットに transient receptor potential vanilloid 1 のアゴニストであるカプサイシン（100 mg/kg）を皮下投与し、末梢の C 線維を選択的に減少させることで、島皮質口腔領域への侵害入力が主に A $\delta$  線維由来となる動物を作製し、島皮質口腔領域の局所回路がどのように変化するか明らかにすることを目的として実験を行った。すなわち、GABA 作動性ニューロンの中でも特に強力に近傍の細胞を抑制する高頻度発火型抑制性介在ニューロン（FS）から Pyr への抑制性シナプスに焦点を当て、カプサイシン処置群（CAP）と対照群に分類し、そのシナプス特性を比較した。

その結果、CAP の島皮質口腔領域の抑制性局所回路において、以下のことが明らかになった。

- ① 生後 1-2 日のカプサイシンの皮下投与により、無髄神経である C 線維が減少した。
- ② 島皮質口腔領域の抑制性シナプス伝達を減弱させた。
- ③ FS から Pyr のシナプスにおいてシナプス後膜の GABA<sub>A</sub> 受容体を介した電流減少によって抑制性シナプス伝達の減弱がもたらされた。

したがって、カプサイシン処置による C 線維の減少は、島皮質口腔領域内の抑制性局所回路の作用を減弱させ、結果として Pyr の活動性を増強させると考えられる。これは、末梢から入力する侵害情報の減弱を皮質内で増幅するための神経可塑的な変化である可能性を示唆している。これらの知見は、疼痛情報の処理機構を明らかにする上で極めて重要であり、歯内療法学の発展に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値するものと認められる。

以上

平成31年3月12日