

論文審査の結果の要旨

氏名：金子啓介

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Propofol-induced potentiation of GABA_A receptor-mediated tonic Cl⁻ currents in the rat insular cortex

(ラット島皮質でのプロポフォールによる GABA_A 受容体を介する持続性 Cl⁻電流の増強)

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

静脈麻酔薬であるプロポフォールは、意識、記憶、随意運動など様々な高次機能を司る大脳皮質において、GABA_A受容体を介する抑制性シナプス後電流を増強することでニューロン活動を抑制し、麻酔薬としての作用を発揮する。近年、プロポフォールは GABA_A受容体の活性化以外に、興奮性錐体細胞 (Pyr) の過分極活性化内向き電流 (I_h) の阻害、電位依存性 Na⁺電流の阻害、K⁺電流の阻害などの作用が報告されている。したがってプロポフォールは、電気生理学的発火特性を直接あるいは間接的に修飾することで、Pyr の発火を抑制すると考えられる。興味深いことにプロポフォールは、抑制性介在ニューロンと比較して Pyr において抑制性シナプス後電流を強力に増大させることで、興奮性細胞を抑制して皮質活動性を減弱させる可能性が報告されている。一方、プロポフォールのニューロン発火特性に対する作用に関する興奮性細胞と抑制性細胞の差異は不明である。

そこで、「プロポフォールは抑制性細胞と比較して興奮性細胞の発火特性を大きく変化させることで皮質活動性を減弱する」という仮説を立て、VGAT-Venus トランスジェニック・ラットの急性脳スライス標本作製し、大脳皮質の一領域である島皮質のニューロンから電流固定下でホールセル・パッチクランプ記録を行い、プロポフォール (100 μM または 30 μM) を灌流投与した。島皮質のニューロンを蛍光顕微鏡下で Pyr と抑制性介在ニューロンに弁別し、抑制性介在ニューロンはさらに fast-spiking neuron (FS), low threshold spike neuron (LTS), late-spiking neuron (LS), regular-spiking nonpyramidal neuron (RSNP) の 4 型に分類された。

なお、プロポフォールは抑制性シナプス後電流を増強するが、このメカニズムはシナプス後膜に存在する GABA_A受容体の開口時間の延長による一過性 Cl⁻電流の増強であることが知られている。一方、Pyr ではシナプス外にも GABA_A受容体が存在することが報告されており、その活性化により持続性 Cl⁻電流が誘発される。この持続性 Cl⁻電流へのプロポフォールの関与については未だ明らかにされていない。そこで、GABA_A受容体のアンタゴニストの先行投与下でプロポフォール (100 μM) を灌流投与し、ニューロンの電気生理学的膜特性および発火特性に対する作用を調べた。

その結果、

1. プロポフォール (100 μM) は、Pyr, FS, LS, LTS, および RSNP において電気生理学的膜特性を変化させ、これらのニューロンの活動性を抑制する
2. プロポフォール (30 μM) は抑制性介在ニューロンではなく Pyr の発火を選択的に抑制する
3. プロポフォールによる電気生理学的膜特性の変化は、GABA_A受容体を介した持続性 Cl⁻電流の増大が重要な役割を果たす

ことが明らかになった。したがって、プロポフォールは抑制性細胞と比較して興奮性細胞の活動をより強力に抑制することで皮質回路の興奮性を減弱させ、その結果として意識消失作用を発揮する可能性が示された。これらの知見は、プロポフォールの重要な臨床的所見の一つである意識消失作用を明らかにする上で極めて重要であり、歯科麻酔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