

## 論文審査の結果の要旨

氏名：梶原美絵

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Propofol decreases spike firing frequency with an increase in cortical spike synchronization and a modulation in spike regularity

（プロポフォールは大脳皮質においてニューロン発火同期性の増強および規則性の変化を伴い発火頻度を減少させる）

審査委員：（主査） 教授 篠田雅路

（副査） 教授 大井良之

教授 小林真之

教授 白川哲夫

全身麻酔薬の主たる作用部位である大脳皮質の局所神経回路を構成するニューロンは、興奮性ニューロンであるグルタミン酸作動性錐体細胞と抑制性ニューロンである GABA 作動性介在ニューロンに大別される。静脈麻酔薬の一種であるプロポフォールは GABA<sub>A</sub> 受容体の開口時間を延長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。このプロポフォールの作用は代表的な抑制性ニューロンである fast-spiking neuron (FS) よりも興奮性ニューロンである錐体細胞において大きいことが報告されており、ニューロンの種類により異なる抑制効果を示すことでニューロン活動バランスを変化させて意識消失を引き起こしている可能性が考えられる。しかしこれらの報告はいずれも脳スライス標本などでの検討であり、生体内でのプロポフォールの興奮性および抑制性ニューロンに対する作用の詳細は不明である。

そこで本研究ではラット島皮質にマルチチャネル・ユニット記録用電極を挿入し、覚醒状態および麻酔状態（尾静脈よりプロポフォール 12 mg/kg を単回投与）のニューロン活動の *in vivo* 細胞外記録を行い、記録ニューロンを興奮性または抑制性ニューロンに分類したうえで、発火パターンの変化および発火同期性を検討した。記録ニューロンは、高頻度かつバースト発火を示す細胞（high frequency and burst, HFB）と FS 以外の non-HFB（そのほとんどは興奮性ニューロンと考えられる）に分類した。また、electroencephalogram (EEG) を記録するため前頭前皮質に記録電極を挿入した。プロポフォールにより EEG は低振幅かつ高頻度から高振幅かつ低頻度へ変化し、周波数帯解析によりプロポフォール投与後  $\alpha$  周波数帯（8~13 Hz）が増強したことから、プロポフォールによりラットが麻酔状態になったことを確認した。

記録ニューロンの発火応答から、以下に示す知見を得た。

1. プロポフォール投与により HFB は急速な発火頻度の減少を示した。non-HFB ではプロポフォール投与直後に一過性の発火頻度の上昇を示し、その後に発火頻度は緩やかに減少した。
2. プロポフォール投与による HFB と non-HFB, HFB と HFB, non-HFB と non-HFB のニューロンペアの発火同期性の増強が認められた。
3. プロポフォール投与による HFB および non-HFB のバースト発火の増強が認められた。
4. プロポフォール投与により HFB および non-HFB の interspike interval が変化し、8~15 Hz の発火頻度が増加した。
5. プロポフォールによるニューロンの発火規則性に対する影響は non-HFB に対し、HFB の方が小さかった。

以上からプロポフォールはニューロンの発火同期性を増強しつつ、HFB と non-HFB の発火頻度を減少させることが明らかになった。これらの知見はプロポフォールの意識消失メカニズムを解明する上で極めて重要であり、歯科麻酔学の発展に貢献すること大である。

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

令和3年3月10日