

氏名（本籍） 後藤みずほ  
学位の種類 博士（神経科学）  
学位記番号 博甲第 9898 号  
学位授与年月 令和 3 年 3 月 25 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
審査研究科 人間総合科学研究科  
学位論文題目 Temperature-dependent modulation of neural activity  
mediated by change in excitatory/inhibitory  
contributions

（興奮性・抑制性入力変化に起因する神経活動の温度依存性）

主 査 筑波大学教授 理学博士 志賀 隆  
副 査 筑波大学准教授 博士（理学）高橋 阿貴  
副 査 筑波大学助教 博士（医学）國松 淳  
副 査 国立障害者リハビリテーションセンター研究所室長

博士（医学）和田 真

## 論文の内容の要旨

後藤みずほ氏の博士学位論文は、脳機能に対する脳温度の効果についてラットを用いて検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

脳の温度変化は様々な脳機能に影響を及ぼすことが報告されている。例えば脳の冷却により、感覚受容、運動機能から記憶学習などの高次脳機能が低下することがサルを含む動物実験によって示されている。しかしながら、脳機能と脳温度の関連について神経回路に注目した解析は限られている。これらの研究背景を踏まえて本論文において著者は神経活動の温度依存性について神経回路のレベルで明らかにすることを目的とし、そのためにラットを用いて大脳皮質の誘発電位における興奮性および抑制性神経伝達の関与について解析している。

本研究を行うにあたり、著者はまず、脳の表面に設置したチャンバー内に温度を調節した人工脳脊髄液を灌流することによって脳温度を局所的に制御する装置を開発している。そしてこの装置を用い、イソフルランによる麻酔下でラット大脳皮質を居所的に冷却し、中脳の腹側被蓋野・黒質領域を電気刺激することによって引き起こされる誘発電位を前頭皮質から記録している。

実験 1 では体温を調節しない条件下で脳を冷却し、前頭皮質から誘発電位を記録している。その結果、前頭皮質の局所冷却によって脳温度が体温から 17℃までの冷却範囲で、低温ほど誘発電位の振幅が大きくなり、脳温度と誘発電位の振幅との間に負の相関が存在することを明らかにしている。さらに 17℃から 5℃まで脳を冷却すると温度低下に伴って誘発電位の振幅は減少し、全体として体

温から 5°C までの範囲で誘発電位の振幅は逆 U 字型の反応を示すことを明らかにしている。一方、刺激開始から誘発電位の振幅がピークに達するまでの潜時（以下、誘発電位の潜時）は脳温度が低いと長くなることを観察している。次いで実験 2 では麻酔による体温低下の影響を除外するために、ヒーティングパッドを用いて体温を 36°C に保ちながら、脳温度を 18~36°C に変化させている。その結果、著者は実験 1 と同様に 18°C までの脳温度の低下に伴って誘発電位の振幅が大きくなる一方で誘発電位の潜時は長くなることを見出している。

次に実験 1 で見られた脳温度と誘発電位との間の関係に抑制性神経伝達物質である GABA が果たす役割を明らかにするために、実験 3 では体温を調節しない条件下で、灌流液に GABA-A 受容体の阻害薬 (gabazine) を加えることによって大脳皮質の抑制性神経伝達を阻害し、実験 1 と同様の解析を行っている。その結果、GABA 作動性の神経伝達をブロックすると脳温度の低下に伴って誘発電位の振幅が減少し、脳温度と誘発電位の振幅との間に正の相関が見られることを明らかにしている。同様の正の相関は体温を 36°C に維持した状態でも見られた (実験 4)。また、実験 5 では gabazine の濃度を 10  $\mu\text{M}$  から 1 mM まで変化させて誘発電位の変化を調べている。その結果、誘発電位の振幅は gabazine の濃度に依存して大きくなり、最終的に脳温度と誘発電位の振幅との間に正の相関が見られるようになっていた。

実験 6 では著者は興奮性神経伝達の役割を明らかにするために、グルタミン酸の AMPA 型または NMDA 型受容体阻害薬である NBQX と (R)-CPP を用い、阻害薬によって誘発電位の振幅が減少するが温度依存性の逆転は起こらず、抑制性神経伝達の阻害とは異なる反応を示すことを明らかにしている。本実験で用いた腹側被蓋野・黒質領域から前頭皮質への投射系ではドーパミンも神経伝達物質として用いられているため、実験 7 ではドーパミン 1 型および 2 型受容体阻害薬を用いてドーパミン神経系の関与について解析し、阻害薬が誘発電位の温度依存性に顕著な影響を及ぼさないことから、今回用いた実験系においては誘発電位に対する脳温度の影響にドーパミン性の神経伝達は重要な役割を果たさないことを明らかにしている。

最後に、著者は前頭皮質で見られた反応が他の皮質でも見られるかを検討している (実験 8)。そのため麻酔下で反対側の前肢を刺激し、体性感覚皮質から誘発電位を記録し、前頭皮質と同様に脳の温度変化と誘発電位の振幅の関係は逆 U 字型を示すが、振幅は 27°C 付近で最大になることを明らかにしている。振幅が最大になる温度が実験 1-7 と異なるのは、前頭皮質と体性感覚皮質で抑制性の GABA 受容体の発現量の違いが関与する可能性を考察している。

以上の神経伝達物質の各種阻害薬を用いた実験から大脳皮質の誘発電位の振幅の温度依存性の反応において GABA 作動性 (抑制性) とグルタミン酸作動性 (興奮性) の神経伝達が異なった役割を果たし、両者のバランスによって誘発電位の温度依存性が決定される可能性を考察している。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本論文では神経活動に及ぼす脳温度の影響について神経回路の観点から解明するために、ラットの脳の前頭皮質と体性感覚皮質から誘発電位を記録し、誘発電位の振幅が興奮性と抑制性の神経伝達のバランスによって決定されることを初めて明らかにしている。近年、興奮性神経伝達と抑制性神経伝達のバランスが様々な脳機能、発達障害や精神疾患に関与することが注目されており、本研究は広く神経精神機能を脳温度の観点から解析する上で重要な知見を提供している。

令和 3 年 1 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (神経科学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。