OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ケタミン麻酔下で覚醒レベルの変化が及ぼす顎運動リズム発現機構への影響
Author(s)	矢野, 浩司
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69489
rights	This is the pre-peer reviewed version of the following article: Yano, H, Matsuura, Y, Katagiri, A, Higashiyama, M, Toyoda, H, Sato, H, et al. Changes in cortical, cardiac, and respiratory activities in relation to spontaneous rhythmic jaw movements in ketamine-anesthetized guinea pigs. Eur J Oral Sci. 2021; 129:e12817, which has been published in final form at https://doi.org/10.1111/eos.12817. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（矢　野　浩　司）	
論文題名	ケタミン麻酔下で覚醒レベルの変化が及ぼす顎運動リズム発現機構への影響

論文内容の要旨

Ⅰ.緒言

咀嚼運動のようなリズミカルな顎運動(RJMs)の運動パターンは、脳幹に存在する顎運動の中枢パターン発生機(CPG)でプログラムされている。CPGを駆動してRJMsを開始するには、高次脳からの随意的な運動指令が必要と考えられている。一方、睡眠のような無意識状態でもRJMsが発生するが、顎運動のCPGが活動を開始するには、ある一定の生理的状態に移行する必要があると考えられる。しかし、無意識下で自発的に生じるRJMsの生理学的機序や神経機構は不明である。RJMsは、NMDA受容体拮抗薬であるケタミン麻酔を施した実験動物においても発生する。麻酔薬を用いる急性実験系では、生理的状態の変化を統制しやすく、様々な実験的介入が可能であるので、無意識下で発生するRJMsの発生機序や神経生理学的機構を調べるモデルとなる可能性がある。そこで、本研究は、モルモットを用いて、ケタミン麻酔下における、RJMsの発生に関連する生理学的変化を明らかにすることを目的とした。

Ⅱ.　方法

（１）実験1：ケタミン投与方法と投与量のRJMs発現特性

・Hartley 系雄性モルモット 13 匹（600-800 g）に対して、ケタミンとキシラジンの混合麻酔下で外科手術を行った。動物の頭部を脳定位固定装置に固定し、下顎運動測定のための下顎切歯に磁石を装着し、その動きを検知するセンサーユニットを設置した。また、静脈内投与を施す動物（N=8）には、外頸静脈にカニューレを挿管した。

・ケタミン投与方法として、筋肉内投与と静脈内投与の 2 種類を用いた。ケタミンの 1 回の麻酔投与量は、筋肉内投与群（N=5）では、6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25.0 mg/kg、50.0 mg/kg とし、静脈内投与群（N=8）では 6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25.0 mg/kg、35.0 mg/kg とした。また、ケタミン投与のタイミングは、RJMs が発生してから 10 分後とした。各投与量を 2 回ずつ投与し、投与順番はランダムとした。

・ケタミン投与後から RJMs が発生するまでの時間を RJMs 発生潜時とし、計測した。投与量や投与方法による差を Mann-Whitney U test と Friedman test を用いて検定した。

（２）実験 2：ケタミン投与後の生理学的な変化

・モルモット14匹　(600-800 g) に、実験１と同様の処置を施し、脳波、心電図、筋電図（咬筋・顎二腹筋前腹）の電極を設置した。また、呼吸測定のためサーミスタを鼻孔部に設置した。

・12.5 mg/kg、25.0 mg/kgの投与量を各7匹の動物に投与した。RJMs発生10分後にケタミンを静脈内投与し、これを5回繰り返した。

・平均RJMs発生潜時を算出した。脳波は、1分間毎に各周波数帯域（δ:0.5 Hz-4.0 Hz、θ:4.0 Hz-8.0 Hz、α:8.0 Hz-12.0 Hz、σ:12.0 Hz-15.0 Hz、β:15.0 Hz-30.0 Hz、γ:30.0 Hz-40.0 Hz）のパワー値を算出し、全ての帯域のパワー値の総和に対する各帯域の比率を各帯域の占有率として算出した。また、心拍数と呼吸数は、1分毎の平均心拍数と平均呼吸数をそれぞれ算出した。咬筋および顎二腹筋前腹の筋活動量を算出した。

・これらの生理変数は、投与前の数値を100%として標準化した変化率を算出し、5回の投与の変化率の平均を算出した。ケタミン投与後の変化とRJMs発生前の変化を調べるために、ケタミン投与10分後とRJMs発生10分前にわけて算出した。ケタミン投与後10分間及びRJMs発生前10分間における、これらの生理変数の経時的変化を、Friedman testとpost hoc Wilcoxon testを用いて検定した。また、RJMs発生潜時や投与後の各生理変数の変化の最大値を、Mann-Whitney U testを用いて検定した。

Ⅲ. 結果

（１） 実験１

・筋肉内投与群では、平均RJMs発生潜時は、6.25 mg/kg（988.8±716.5 秒）、12.5 mg/kg（1467.9±978.8 秒）、25.0 mg/kg（1661.6±742.3 秒）、50.0 mg/kg（2504.0±1103.9 秒）へと投与量の増加とともに有意に延長した（$p<0.01$）。静脈内投与群では、6.25 mg/kg（1019.1±333.0 秒）、12.5 mg/kg（1472.0±362.3 秒）、25.0 mg/kg（1982.8±266.6 秒）、35mg/kg（2875.0±622.2 秒）へと投与量の増加とともに有意に延長した（$p<0.01$）。また、投与方法間に差はなかったが、静脈内投与の方が、RJMs発生潜時について安定しているため、以後の実験は静脈内投与で行うこととした。

（２） 実験2

・RJMs発生潜時：12.5 mg/kgで1399.1±330.2 秒、25.0 mg/kgで1811.4±522.8 秒で、投与量の間で差を認めなかった。

・脳波活動：δ帯域、θ帯域の占有率はともに、投与量12.5 mg/kgでは、投与4分後まで有意に増加し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に増加した（$p<0.01$）。また、δ帯域、θ帯域占有率の変化率の最大値は、投与量12.5 mg/kg（δ：123.1±12.2 %、θ：121.5±11.5 %）より投与量25.0 mg/kg（δ：143.1±14.8 %、θ：140.4±11.5 %）の方が有意に高かった（$p<0.01$）。一方、β帯域の占有率は、投与量12.5 mg/kgでは、投与4分後まで有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0mg/kgでは投与後10分間まで有意に減少した（$p<0.01$）。また、γ帯域の占有率は、投与量12.5 mg/kgでは、投与7分後まで有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは、投与10分後まで有意に減少した（$p<0.01$）。β帯域、γ帯域占有率の変化率の最小値は、投与量12.5 mg/kg（β：80.8±7.0 %、γ：68.3±6.5 %）より投与量25.0 mg/kg（β：68.2±6.9 %、γ：50.5±6.6 %）の方が有意に低かった（$p<0.01$）。α帯域、σ帯域の占有率は変化しなかった。

・心拍数：投与量12.5 mg/kgでは、投与5分後まで有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは、投与6分後まで有意に減少した（$p<0.01$）。心拍数の変化率の最低値は、投与量12.5 mg/kg（93.6±2.4 %）より、投与量25.0 mg/kg（85.4±4.5 %）で有意に低かった（$p<0.01$）。

・呼吸数：投与量12.5 mg/kgでは、投与5分後まで有意に減少し（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に減少した（$p<0.01$）。呼吸数の変化率の最低値は、投与量12.5 mg/kg（89.0±6.3 %）より、投与量25.0 mg/kg（75.1±11.6 %）の方が有意に低かった（$p<0.05$）。

・咬筋：両側咬筋の平均筋活動量はケタミン投与後10分およびRJMs発生10分前においても変化を認めなかった。

・顎二腹筋前腹：顎二腹筋前腹の平均筋活動量は両側とも、ケタミン投与後の変化は、同様であった。投与10分後までの間、投与量12.5 mg/kgでは25.0 %程度（$p<0.01$）、投与量25.0 mg/kgでは50.0 %程度減少した（$p<0.01$）。活動量の最低値は、投与量12.5 mg/kg（74.7±13.8 %）より、投与量25.0 mg/kg（45.9±9.0 %）で有意に低かった（$p<0.01$）。RJMs発生10分前には筋活動量が漸増し、RJMs発生時に増加した（$p<0.01$）。また、どちらの投与量でも投与時とRJMs発生時を比較したところ、RJMs発生時の方が有意に大きかった($p<0.05$)。

Ⅳ. 考察および結論

本研究では、ケタミン麻酔下のモルモットを用いて、無意識下でRJMs発生に至る生理学的変化を明らかにした。まず、ケタミンの反復投与によってRJMsが繰り返し発生することが確認したうえで、RJMsの発生を繰り返しコントロールしうるためケタミンを静脈内投与することとした。さらに、RJMs発生過程における脳波、呼吸、心電図、開閉口筋筋電図を解析したところ、心拍数、呼吸数、開口筋活動量は、ケタミン投与後に減少したのち、RJMs発生に至る過程で漸増した。脳波は、主に睡眠時や無意識下で観察される徐波が、投与後増加し、RJMs発生までに漸減したが、覚醒時や入眠時に認められる速波は投与後に減少し、RJMs発生過程で増加した。したがって、ケタミン投与により覚醒レベルの変化が誘発され、その変化に伴ってRJMsが発生することが明らかとなった。また、ケタミン投与直前とRJMs発生時とでこれらの生理変数が同レベルであることから、RJMsは特定の生理的条件下で発生すると考えられる。以上から、ケタミンはNMDA受容体拮抗作用を持ち、投与量により自律神経系、運動ニューロンの活動、顎運動CPGからの出力を直接的または間接的に調節することで、覚醒レベルやRJMs発生を制御している可能性が示唆された。今後は、ケタミン投与の経時的変化の過程において、RJMsが発生する条件下での脳活性部位と顎運動制御機構の経路を探索することで、顎運動CPGが活動を開始するメカニズムの解明を進める必要がある。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　矢　野　浩　司　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主査　教授	鵜澤成一
	副査　教授	丹羽均
	副査　准教授	秋山茂久
	副査　講師	相川友直

論文審査の結果の要旨

無意識下における RJMs の発現機構を解明するための動物モデルの作製を目的として、ケタミン麻酔下のモルモットを用いて、無意識下で RJMs 発生に至る生理学的変化を解析した。その結果、ケタミン投与による覚醒レベルの変化に伴って RJMs が再現性をもって発生することが明らかとなった。本モデルは、無意識下での顎運動 CPG が活動を開始するメカニズムの解明に寄与すると思われる。よって博士(歯学)の学位論文として価値のあるものと認める。