

甲 第 号

古田 隆徳 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	福島 英賢
論文審査担当者	委員	教授	和中 明生
	委員(指導教員)	教授	中瀬 裕之

主論文

Melatonin-Induced Postconditioning Suppresses NMDA Receptor through Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore via Melatonin Receptor in Mouse Neurons

メラトニンによるポストコンディショニングは、マウス神経細胞においてメラトニン受容体を介したミトコンドリア透過性遷移孔の開口を介して NMDA 受容体の働きを抑制する

Takanori Furuta, Ichiro Nakagawa, Shohei Yokoyama, Yudai Morisaki, Yasuhiko Saito, Hiroyuki Nakase.

International Journal of Molecular Sciences. 2022 Mar 30;23(7):3822.

論文審査の要旨

本研究は Ischemic postconditioning (PostC)状態にある脳神経細胞のミトコンドリア崩壊において、安全性の高いメラトニンがミトコンドリアのメラトニン受容体 (MTs) および透過性遷移孔 (mPTP) を介してどのように神経保護に関与するのか、について検討している。C57BL/6J マウスの海馬 CA1 錐体細胞を用いたホールセルパッチクランプ法で、虚血再灌流後の興奮性シナプス後電流の頻度および細胞内カルシウム濃度を測定し、メラトニンが虚血再灌流後の興奮性シナプス後電流の頻度および細胞内カルシウム濃度の上昇を有意に抑制することを観察した。これらの実験から、メラトニンによる PostC は、MTs を介して誘導し、mPTP を low conductance mode で開孔させてミトコンドリア膜電位の部分的脱分極させることで、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) を抑制し、グルタミン酸の過剰放出を抑え、虚血再灌流障害に対する神経保護を誘導する機序を示している。公聴会では、直接的に mPTP を開孔阻害して虚血耐性が得られる機序や、対照群との細胞死数から推測される臨床的効果、またメラトニン高容量 (1000 μ g) では EPSC が中等量 (100 μ g) と比して EPSC が抑制できていなかった機序、実臨床における効果や治療薬発展の可能性などについて質疑が行われたが、いずれも適切な回答を得た。

本研究は脳虚血疾患という脳神経機能制御医学の重要な課題に対する治療法の開発および、機能予後改善に大きく寄与しうることから、博士 (医学) の学位に値すると評価できる。

参 考 論 文

1. Ischemic Postconditioning Reduces NMDA Receptor Currents Through the Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore and KATP Channel in Mouse Neurons.
Morisaki Y, Nakagawa I, Ogawa Y, Yokoyama S, Furuta T, Saito Y, Nakase H. *Cell Mol Neurobiol* 2022;42:1079-1089.
2. Thoracolumbar intraosseous spinal epidural arteriovenous fistulas after vertebral compression fracture: A case report and literature review
Furuta T, Nakagawa I, Park HS, Nakase K, Yokoyama S, Kotsugoi M, Takeshima Y, Nakase H. *Surg Neurol Int* 2021;12: 270.
3. Lipid Core Burden Index Assessed by Near-Infrared Spectroscopy of Symptomatic Carotid Plaques: Association with Magnetic Resonance T1-Weighted Imaging.
Nakagawa I, Kotsugi M, Park HS, Yokoyama S, Furuta T, Nakase K, Okamoto A, Myochoin K, Yamada S, Nakase H. *Cerebrovasc Dis* 2021;50:597-604.
4. Active management of the target P2Y12 reaction unit range in patients undergoing stent-assisted coil embolization for unruptured cerebral aneurysms.
Nakagawa I, Park HS, Kotsugi M, Yokoyama S, Nakase K, Furuta T, Myochoin K, Yamada S, Nakase H. *J Neurointerv Surg* 2021;13: 1017-1021.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに脳神経機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和4年9月13日

学位審査委員長

救急病態制御医学

教授 福島 英賢

学位審査委員

機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員(指導教員)

脳神経機能制御医学

教授 中瀬 裕之