

甲 第 号

森崎 雄大 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	和中 明生
論文審査担当者	委員	教授	川口 昌彦
	委員(指導教員)	教授	中瀬 裕之

主論文

Ischemic postconditioning reduces NMDA receptor currents through the opening of the mitochondrial permeability transition pore and KATP channel in mouse neurons

マウスの神経細胞において、Ischemic postconditioning は mitochondrial permeability transition pore と KATP チャネルの開口を介して NMDA 受容体電流を低下させる。

Morisaki Y, Nakagawa I, Ogawa Y, Yokoyama S, Furuta T, Saito Y, Nakase H.

Cell Mol Neurobiol. 2020 Nov 7. doi: 10.1007/s10571-020-00996-y.

Online ahead of print.PMID: 33159622

論文審査の要旨

Ischemic postconditioning (PostC) は、虚血・再灌流障害を減じることで知られている。申請者は海馬スライス標本においてこの PostC のメカニズムについて検討した。In vitro 虚血後の再酸素化早期において、PostC とミトコンドリア-KATP チャンネル開口薬である diazoxide の投与は、NMDA 受容体電流を抑制し、細胞内カルシウム濃度の上昇と引き続く細胞死を抑えた。さらに PostC と diazoxide の投与は、ミトコンドリアの Permeability transition pore (PTP) の Low conductance mode を誘発してミトコンドリア膜電位の脱分極を促進させた。本研究により、ミトコンドリア膜電位の脱分極が、虚血再灌流による神経細胞障害に対する PostC の保護効果のメカニズムにおいて重要な役割を演じることが示唆された。公聴会ではスライス標本が幼若マウスを用いているのでより成熟マウスでの検討が必要では無いかという質問があり、これに対してはスライスの安定度合いで幼若個体を選択しているが、より成熟した神経組織での今後の検討が必要であるとの回答があった。本研究結果を臨床応用するに当たって、PTP の Low conductance mode を人為的に誘発する方法について質問があり、メラトニンがその効果を持ち将来的に応用可能な薬剤として期待しているとの回答があった。3 名の審査員全員が臨床応用へのハードルとして PostC 効果が虚血後 20 分と短時間であることを指摘し、これについても上記のメラトニンの効果判定を含めて今後の更なる検討が必要であると述べた。これらを含めて公聴会での質疑応答は的確であり、参考論文を含めて医学博士に値する研究であると審査員全員が判定した。

参 考 論 文

1. Delayed intracranial parenchymal changes after aneurysmal coil embolization procedures for unruptured intracranial aneurysms.

Ichiro Nakagawa, Hon Suu Park, Masashi Kotsugi, Yudai Morisaki, Takeshi Wada, Shuta Aketa, Katsutoshi Takayama, Kenta Fujimoto, Jun Deguchi, Kimihiko Kichikawa, Hiroyuki Nakase.

Oper Neurosurg (Hagerstown) 1:19(1):76-83, doi: 10.1093/ons/opz299, 2020

2. Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension caused by multiple venous sinus stenoses.

Yudai Morisaki, Ichiro Nakagawa, Koji Omoto, Takeshi Wada, Kimihiko Kichikawa, Hiroyuki Nakase.

Surgical Neurology International 10:47. doi: 10.25259/SNI-94-2019, 2019

3. Ischemic postconditioning prevents surge of presynaptic glutamate release by activating mitochondrial ATP-dependent potassium channels in the mouse hippocampus.

Shohei Yokoyama, Ichiro Nakagawa, Yoichi Ogawa, Yudai Morisaki, Yasushi Motoyama, Young Su Park, Yasuhiko Saito, Hiroyuki Nakase.

Plos One 14:4. E0215104. doi: 10.1371/journal.pone.0215104. eCollection, 2019

4. Endovascular therapy for the steal phenomenon due to the innominate artery severe stenosis and bilateral internal carotid artery severe stenosis.

Shuta Aketa, Daisuke Wajima, Masahiro Kishi, Yudai Morisaki, Taiji Yonezawa,

Ichiro Nakagawa, Hiroyuki Nakase.

World Neurosurg 105: 1040.e1-1040.e5. doi: 10.1016/j.wneu, 2017

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3年3月9日

学位審査委員長

機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

侵襲制御・生体管理医学

教授 川口 昌彦

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