

## 論文内容の要旨

氏名	古田 隆徳
Melatonin-Induced Postconditioning Suppresses NMDA Receptor through Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore via Melatonin Receptor in Mouse Neurons  (和訳)  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	

### 論文内容の要旨

Ischemic postconditioning(PostC)現象には、ミトコンドリア透過性遷移孔(mPTP)を介したミトコンドリア膜電位調節が関与していると報告されている。我々はこれまでに、PostCにおける詳細な機序について、ミトコンドリア局在 APT 感受性  $K^+$ チャネルとの関連について報告してきた。メラトニンは、概日リズムを調節する内因性ホルモンであり、非常に安全性の高い物質である。近年、ミトコンドリアのメラトニン受容体(MTs)を介した神経保護作用が注目されている。しかし、PostCに関連する神経保護メカニズムの詳細は明らかにされていない。そこで、C57BL/6J マウスの海馬 CA1 錐体細胞を用いて、メラトニンによる PostC において、MTs および mPTP がどのように関与するのかについて詳細に検討した。メラトニンは、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した。N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)電流はメラトニンおよび MT アゴニストであるラメルテオンによって有意に抑制された。しかし、この抑制効果は mPTP 阻害剤であるシクロスポリン A や MT アンタゴニストであるルジンドールによって消失した。さらに、メラトニンとラメルテオンは共にミトコンドリア膜電位の脱分極を増強し、ルジンドールはミトコンドリア膜電位の脱分極を抑制した。このことから、メラトニンによる PostC は、MTs を介して誘導され、mPTP を low conductance mode で開孔させ、ミトコンドリア膜電位の部分的脱分極させることで、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していることが示唆された。