

乙 第 号

横山 昇平 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	福島 英賢
	委員(指導教員)	教授	中瀬 裕之

主論文

Ischemic Postconditioning Prevents Surge of Presynaptic Glutamate Release by Activating Mitochondrial ATP-dependent Potassium Channels in the Mouse Hippocampus

マウス海馬神経細胞における Ischemic postconditioning はミトコンドリア局在 KATP チャネルを介してグルタミン酸放出を抑制し神経保護効果をもたらす。

Shohei Yokoyama, Ichiro Nakagawa, Yoichi Ogawa, Yudai Morisaki, Yasushi

Motoyama, Young Su Park, Yasuhiko Saito, Hiroyuki Nakase

PLoS One 2019 Apr 12;14(4):e0215104. doi: 10.1371/journal.pone.0215104.

論文審査の要旨

神経細胞において致死的な虚血負荷にさらに軽度の虚血負荷を加えて再灌流すると虚血再灌流障害が軽減される。この虚血耐性現象を **Ischemic postconditioning; PostC** と呼ぶ。申請者はマウス海馬の CA1 錐体細胞においてパッチクランプ法を用いて、自発性興奮性シナプス電流(sEPSC)を記録し、グルタミン酸放出に対する **PostC** の影響を調べた。虚血再灌流を行うと、sEPSC 頻度の急増がみられ CA1 錐体細胞に細胞死が誘導された。**PostC** は sEPSC 頻度の急増と細胞死を抑制した。ミトコンドリア局在 **KATP** チャンネル開口薬 **Diazoxide** は sEPSC 頻度の急増を抑制したことから **PostC** 効果を有することが明らかとなった。本研究はミトコンドリア **KATP** チャンネル開放が、シナプスのグルタミン酸放出を抑制し神経細胞死を抑制するというメカニズムを示している。公聴会ではこの **PostC** を実臨床に応用するためにどのようなハードルがあるかについていくつかの質問が出された。まず **PostC** を模倣する **Diazoxide** は副作用があつて患者に投与することは出来ないので、これに変わる **KATP** チャンネル開口薬開発が待たれるということ。また申請者が行っているカテーテルによる脳血管血栓回収手技を行う場合、どのようなタイミングで **PostC** を行うべきか？という質問に対しては海馬急性スライス実験の結果を踏まえると再灌流が起こるタイミングで出来るだけ早く **PostC** も行うべきである、そのためには血栓回収手技を行っている際に同時に全身投与で **PostC** を模倣するような薬剤投与が望まれるという展望が述べられた。本研究の結果は現在盛んに行われている脳梗塞患者の血流再建療法にさらに神経細胞保護効果を追加増強するという意味で非常に重要な結果を提示したもので、公聴会での質疑応答、参考論文と合わせて医学博士の学位に値するものと判断した。

参 考 論 文

1. Dural arteriovenous fistula arising after intracranial surgery in posterior fossa of nondominant sinus: Two cases and literature review
Yokoyama S, Nakagawa I, Kotsugi M, Wajima D, Wada T, Kichikawa K, Nakase H
Asian J Neurosurge 14(2):602-606, Apr-Jun 2019
2. Hyperventilation and breath-holding test with indocyanine green kinetics predicts cerebral hyperperfusion after carotid artery stenting.
Nakagawa I, Yokoyama S, Wajima D, Nishimura F, Yamada S, Yokota H, Motoyama Y, Park YS, Wada T, Kichikawa K, Nakase H.
J Cereb Blood Flow Metab. 39(5):901-912, 2019 May

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2年12月8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

救急病態制御医学

教授 福島 英賢

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