

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	横山 昇平
Ischemic postconditioning prevents surge of presynaptic glutamate release by activating mitochondrial ATP-dependent potassium channels in the mouse hippocampus  (和訳) 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 K <sub>ATP</sub> チャン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			

### 論文内容の要旨

致死的な虚血負荷の後にさらに軽度の虚血負荷を加えてから虚血再灌流を行うと、軽度の虚血負荷を加えずに虚血再灌流を行うよりも虚血再灌流障害を軽減する。この神経保護効果をもたらす虚血耐性現象を Ischemic postconditioning; PostC と呼び、近年注目されている。この PostC の機序は十分に解明されておらず、ホールセルパッチクランプ法を用いて、シナプス終末のグルタミン酸放出に対する PostC の影響を調べた。マウス海馬スライスの CA1 錐体細胞において、致死的な虚血負荷および致死的な虚血負荷に PostC を加えた場合の自発性興奮性シナプス電流(sEPSC)を記録した。虚血負荷は人工髄液灌流液(ACSF)の酸素を窒素、glucose を sucrose に変更した灌流液に切り替えることとした。

本モデルにおける致死的な虚血時間を 7.5 分間と設定し、PostC は 7.5 分間の虚血負荷後に再灌流を行いその後 30 秒後に 15 秒間毎の虚血負荷と再灌流を 3 サイクル行うこととした。致死的な虚血負荷後の酸素再灌流を行うと、再灌流早期に sEPSC 頻度の急増がみられた。累積 sEPSC 頻度と死滅した CA1 錐体細胞数には有意な生の相関関係があった( $r=0.70$ ;  $p=0.02$ )。また、PostC はこの sEPSC 頻度の急増を有意に抑制した。さらにミトコンドリア局在 K<sub>ATP</sub>(mito-K<sub>ATP</sub>)チャンネル開口薬(diazoxide; DZX)および阻害薬(5-hydroxydecanoate; 5HD)投与下に同様の計測を行った。DZX を虚血負荷後再灌流時に 15 分間投与すると、sEPSC 頻度の急増を有意に抑制し、5HD は DZX の抑制効果を有意に阻害した。

これらの結果から PostC より神経保護効果をもたらされ、その機序として mito-K<sub>ATP</sub> 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えるということに関与していると考えられた。