

論文内容の要旨

氏 名	佐々木 弘光
Mitochondrial calcium uniporter (MCU) is involved in an ischemic postconditioning effect against ischemic reperfusion brain injury in mice (和 訳) ミトコンドリアカルシウムユニポーター(MCU)は、マウスの虚血再灌流脳損傷に対する虚血ポストコンディショニング効果に関与している	

論文内容の要旨

【目的】脳梗塞の治療は再灌流療法だが、虚血再灌流障害が問題となる。一方、脳虚血後に軽度の間欠的虚血負荷を加えると神経保護が得られる Ischemic Postconditioning (PostC) という現象が存在する。またミトコンドリアカルシウムユニポーター(MCU)は、ミトコンドリア内膜のカルシウムトランスポーターとしてミトコンドリア代謝に関わり、様々な疾患の新たな治療標的として近年注目されている。今回我々は、PostCの機序において、この MCU を介した代謝がどのように関与するかを解明し、虚血再灌流障害に対する神経保護治療開発の一助となる研究を目的とした。

【方法】C57BL マウスの海馬スライスを作成し、CA1 錐体細胞に対して全細胞パッチクランプ法を用い、1)Control 群:5 分間の酸素投与→7.5 分間の虚血負荷→20 分間の再灌流、2)PostC 群:7.5 分の虚血負荷後、15 秒おきに 3 回の間欠的な虚血負荷を加える、3)PostC+Ru265 群、4)Sham 群:Ru265 10 μ M を流した状態で Control のプロトコルを行う、の 4 群で、EPSC 発生率、細胞質カルシウム濃度、NMDA 受容体(NMDAR)電流、ミトコンドリア膜電位の変化を測定し、死細胞数も計測した。

【結果】sEPSC 発生率は、Control 群と同様に PostC+Ru265 10 μ M および 50 μ M 群が、PostC 群および PostC+Ru265 1 μ M 群よりも有意に高かった。また PostC 群は Control 群と比較して、NMDAR 電流および細胞内カルシウムの上昇が有意に抑制され、死細胞数も減少したのに対し、Ru265 を添加するとこの変化が消失し、さらに死細胞数の増加を認めた。また PostC に Ru265 を添加すると、PostC のトリガーとなるミトコンドリア膜電位の脱分極が有意に弱められた。

【結論】これらの結果、MCU が PostC におけるミトコンドリア脱分極に影響し、NMDAR の過剰活性化を抑制し、細胞内カルシウムへの流入を抑制し、濃度上昇を防いだ結果、死細胞数が抑制されることを示唆している。今後、さらなる PostC の神経保護メカニズムを制御でき、PostC および MCU が脳梗塞治療における新たなターゲットとなる可能性についての研究を行うことが、今後の虚血再灌流障害に対する新たな治療法確立のために有用である。