

**シナプス小胞膜関連蛋白欠損マウスにおける**

**てんかん発症機構の解明**

(課題番号 15591208)

平成 15 年度・平成 16 年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))

**研究成果報告書**

平成 17 年 6 月

研究代表者 森 文秋  
(弘前大学医学部助教授)

## はしがき

Adaptor protein(AP)複合体は、clathrin と共にポストゴルジネットワークを構成する輸送小胞の代表的な被覆蛋白である。AP 複合体のうち神経細胞特異的な AP-3B はシナプス小胞の形成や神経伝達物質のシナプス小胞への選択的な取り込みを制御している可能性が示唆されている。申請者らは AP-3B の機能を明らかにする目的から AP-3B 特異的なサブユニットである  $\mu$ 3B のノックアウトマウスを開発した。その後、このマウスが生後8週齢からけいれん発作を反復することを見出し、脳波にて棘徐波複合ならびに発作間欠期棘波が生じていることを確認した。そこで本研究では、生後発達期の  $\mu$ 3B ノックアウトマウスの海馬 CA1 および CA3 における興奮性および抑制性終末の形態学的変化を明らかにすることを目的とした。その結果、いずれの週齢でも通常の顕微鏡観察では異常を認めなかったが、電顕的レベルで興奮性および抑制性終末ともにシナプス小胞の形成に異常が生じていることを明らかにした。

従来のでんかんモデル動物では、けいれん発作に伴う二次的病変(神経細胞脱落、グリオシス)が混在し、てんかんの発生機序の解析を困難なものにしてきた。一方、今回用いた  $\mu$ 3B ノックアウトマウスにはそのような病変は全く認められない。さらに、本てんかんモデルでは、抑制性および興奮性シナプス双方の障害あるいは両者のバランスの不均衡によって、けいれん発作が惹起されていると考えられる。つまり、この  $\mu$ 3B ノックアウトマウスはこれまで全く知られていないメカニズムによる真の自然発症てんかんモデルであり、今後、このモデル動物がてんかんの病態解明に少なからぬ貢献することを期待したい。

研究代表者 弘前大学医学部附属脳神経血管病態研究施設  
分子病態部門  
森 文 秋

## 研究組織

研究代表者：森 文秋 (弘前大学医学部・助教授)  
研究分担者：岡田元宏 (弘前大学医学部附属病院・講師)  
研究分担者：若林孝一 (弘前大学医学部・教授)

## 交付決定額(配分額)

(金額単位:千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 15 年度	2200	0	2200
平成 16 年度	1300	0	1300
総計	3500	0	3500

## 研究発表

### (1)学会誌等(発表者名、テーマ名、学会誌名、巻、頁、発表年)

Nakatsu F, Okada M, Mori F, Kumazawa N, Iwasa H, Zhu G, Kasagi Y, Kamiya H, Harada A, Nishimura K, Takeuchi A, Miyazaki T, Watanabe M, Yuasa S, Manabe T, Wakabayashi K, Kaneko S, Saito T, Ohno H.

Defective function of GABA-containing synaptic vesicles in mice lacking the AP-3B clathrin adaptor.

J Cell Biol 167: 293-302, 2004.

Mori F, Okada M, Tomiyama M, Kaneko S, Wakabayashi K.

Effects of ryanodine receptor activation on neurotransmitter release and neuronal cell death following kainic acid-induced status epilepticus.

Epilepsy Res 65: 59-70, 2005.

### (2)口頭発表(発表者、演題名、学会名、開催地、発表年月日)

森 文秋、岡田元宏、中津 史、大野博司、兼子 直、若林孝一  
自然発症てんかんマウス(アダプター蛋白複合体ノックアウトマウス)  
海馬 CA1 の定量形態的検討  
第 45 回日本神経病理学会(前橋)2004.5.26-28.

森 文秋、岡田元宏、中津 史、大野博司、兼子 直、若林孝一  
自然発症てんかんマウス(アダプター蛋白複合体ノックアウトマウス)  
海馬 CA3 の定量形態的検討  
第 46 回日本神経病理学会(宇都宮)2005.5.12-14.