

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 神経生理分野 氏名 柴 祐子
指導教授氏名	上野 伸哉
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 中村 和彦 副 査 藏田 潔
<p>(論文題目) Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the <math>\beta</math>2-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor (ヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかん由来ニコチン性アセチルコリン受容体 <math>\beta</math> 2 サブユニット変異ラットの自発性発作)</p>	
<p>(論文審査の要旨) 900 字程度</p> <p>常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)はニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)のサブユニットをコードする遺伝子(<i>CHRNA2</i>, <i>CHRNA4</i>, <i>CHRNA2</i>)の変異が同定されている。本研究では、ラットnAChRの<math>\beta</math>2サブユニット遺伝子(<i>CHRNA2</i>)のcDNAを皮質、海馬発現用PDGFプロモーター下流に挿入し、トランスジェニックラット(V286L-TG)を作製し、ADNFLEモデル動物として検証することを目的とした。免疫組織化学的手法でnAChRタンパク質発現を可視化した。<i>in situ</i>ハイブリダイゼーション法で変異型、野生型のmRNAの発現を検出した。脳波を測定し、ニコチン腹腔内投与による発作誘発試験を行った。</p> <p><i>in situ</i>ハイブリダイゼーション法によりV286L-TGで有意に変異型遺伝子V286L mRNAの高発現が認められた(大脳皮質、海馬、小脳)。45%のV286L-TGにおいて脳波異常を伴う行動異常を確認した。ニコチン投与実験では0.5mg/kg, 1.0mg/kgの両濃度において最初の異常行動発現までの潜時がV286L-TGで有意に短縮していた。V286L-TGではニコチンに対する感受性が高いことが示唆された。</p> <p>V286L-TGの約半数に振幅の高い棘波状の脳波とともにジャンプし、その後走るなどの異常行動がみられた。これらの異常行動はADNFLEに特徴的なparoxysmal arousals”様の自発性発作と類似していた。脳における変異型遺伝子が高レベルで検出され、ニコチンに対する高い感受性を示す。V286L-TGはヒトADNFLEと相同の遺伝子変異を有し、ADNFLEのモデル動物としての表現型を示すことが明らかとなった。</p> <p>本研究は新規てんかんモデル動物を報告したもので、てんかん治療の進歩に寄与する内容を含み、学位授与に価する。</p>	
公表雑誌等名	Neuroscience Research in press