

氏名	伊藤進
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第490号
学位授与の日付	平成22年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	A mouse model of Dravet syndrome exhibits behavioral and learning deficits (Dravet 症候群モデルマウスは行動・学習障害を呈する)
主論文公表誌	
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 川上 順子, 内山真一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

てんかん性脳症は、難治なてんかん発作および脳機能の進行性障害を特徴とする。Dravet 症候群は責任遺伝子の同定されたてんかん性脳症の一型であり、主に SCN1A 遺伝子の de novo 変異により発症する。臨床的には、発熱誘発性があり重積しやすい全般性強直間代痙攣発作やミオクロニー発作等の難治性てんかんと、多動や社会性障害等の自閉傾向のある行動異常を特徴とする。Scn1a 変異マウスにおいては、てんかん発作は Dravet 症候群患者の発作と類似していることが報告されているが、行動異常については研究されていない。本研究では、てんかん性脳症における脳機能障害を解明するため、Scn1a 変異マウスの行動異常について検討した。

〔対象および方法〕

Dravet 症候群の患者で同定されている R1407X 変異を有する Scn1a 変異マウス (C57BL/6J) の行動について、変異を有さない同系マウスと比較した。適応環境下における活動性は home cage activity test, 新規環境下における活動性は open field test により評価した。また、不安反応は open field test, elevate plus maze test, light/dark box test により評価した。さらに、社会性は three chamber test, social interaction test により、空間学習は Barnes maze test により評価した。大脳皮質および海馬における背景脳波は高速フーリエ変換を用いて解析した。

〔結果〕

Scn1a 変異マウスは、適応環境下において活動性低下を呈したが、様々な新規環境においては多動行動および不安反応の変容を呈した。また、同マウスは未知の同系マウスに対する親和性および相互交流の低下を呈した。さらに、同マウスは軽度の空間学習障害とともに逆転学習障害を呈した。背景脳波の異常は確認できなかった。

〔考察〕

本研究では、Scn1a 変異マウスが Dravet 症候群患者において報告されている多動や社会性障害等の自閉傾向のある異常行動に類似した行動を呈することを確認した。本マウスにおいては、parvalbumin 陽性 GABA 作動性介在神経の機能低下が難治性てんかんに関与することが報告されている。本研究からは、てんかん性脳症における行動異常にも大脳の抑制回路の変容が関与していることが示唆された。

〔結論〕

Scn1a 変異マウスは Dravet 症候群患者に類似したてんかん発作のみならず行動異常も呈することから、てんかん性脳症のマウスモデルとして有用である。

論文審査の要旨

てんかん性脳症は難治なてんかん発作および脳機能の進行性障害を特徴とする。Dravet 症候群は主に SCN1A 遺伝子の de novo 変異により発症する責任遺伝子の同定されたてんかん性脳症の一型で、発熱誘発性があり重積しやすい全般性強直間代痙攣発作やミオクロニー発作等の難治性てんかんと、多動や社会性障害等の自閉傾向の

ある行動異常を特徴とする。Scn1a 変異マウスの、てんかん発作は Dravet 症候群患者の発作と類似していると考えられているが、行動異常については研究されていない。本研究では、てんかん性脳症における脳機能障害を解明するため、R1407X 変異を有する Scn1a 変異マウス (C57BL/6J) の行動につき、変異を有さない同系マウスと比較した。Scn1a 変異マウスが Dravet 症候群患者で報告されている多動や社会性障害等の自閉傾向のある異常行動に類似した行動を呈することを確認した。Scn1a 変異マウスは Dravet 症候群というてんかん性脳症のマウスモデルとして有用であることを確認した。本論文はこの点で価値がある。

氏名	孫 芳
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 491 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	The role of the large-conductance voltage-dependent and calcium-activated potassium (BK_{Ca}) channels in the regulation of rat ductus arteriosus tone (ラット胎仔動脈管におけるラージコンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネル (BK _{Ca}) の発現の検討)
主論文公表誌	Heart and Vessels 掲載予定
論文審査委員	(主査) 教授 岡野 光夫 (副査) 教授 萩原 誠久, 川上 順子

論文内容の要旨

〔目的〕

生後の動脈管 (DA) の閉鎖は胎児循環から体循環に移るために重要である。生後の血中酸素濃度の上昇により平滑筋細胞 (SMC) の脱分極を伴う DA の閉鎖が始まる。カリウム (K⁺) チャネルは膜電位すなわち血管張力を制御する。血管平滑筋の K⁺チャネルには、ラージコンダクタンスカルシウム依存性 K⁺ (BK_{Ca})、膜電位依存性 K⁺ (K_v)、ATP 依存性 K⁺ (K_{ATP}) チャネルが知られている。K_v と K_{ATP} は酸素感受性であることが知られているが、BK_{Ca} の研究は少ない。本研究の目的は DA の発達に伴う BK_{Ca} の変化を研究することである。

〔対象および方法〕

ウイスターラット妊娠 19 日胎児 (早産児), 21 日胎児 (満期胎児) および生後 1 時間の新生児の DA を試料とし、BK_{Ca}α および β (1, 2, 3) mRNA 量を定量リアルタイム PCR により測定した。蛍光免疫染色法により α および β1 の分布を検討した。DASMCs を調製しパッチクランプ法により BK_{Ca} 電流を測定した。BK_{Ca} 選択的活性化剤 NS1619 および特異的阻害剤 paxilline を必要に応じて用い、低酸素または酸素飽和条件下、胎児動脈管の張力を筋運動記録法により測定した。

〔結果〕

これらの血管において β1mRNA の発現は比較的高かったが、α は低かった。免疫染色の結果、19, 21 日胎児および新生児の DA の内膜、中膜および外膜に α と β1 の発現があり、これらは α 平滑筋アクチンの分布とほぼ一致した。α と β1 の mRNA ならびにタンパク質量は新生児において最も低かった。DASMC の最大 BK_{Ca} 電流は 21 日胎児で最も高く新生児で低かった。酸素飽和条件下 21 日胎児 DA は張力の上昇を示したが、19 日胎児 DA では上昇はごくわずかであった。低酸素および酸素飽和条件下 19, 21 日胎児 DA の張力に paxilline (20μM) は影響しなかった。NS1619 (100μM) は低酸素条件では 21 日胎児 DA の張力に影響しなかったが、酸素飽和条件下 DA が収縮した状態では張力を低下させた。NS1619 は 19 日胎児 DA の張力には影響を与えなかった。