

学位授与番号	乙第 1581 号
学位授与年月日	平成 15 年 9 月 3 日
氏名	滝澤 昇
学位論文題目	A dissociation of γ -butyrolactone-induced absence seizure and CRE- and AP-1 DNA-binding activities in the developing rat brain (γ -ブチロラクトン誘導欠神てんかんにおけるラット発達脳での発作像と CRE および AP-1 DNA 結合活性の解離)
論文審査委員	主査 教授 小泉 晶一 副査 教授 越野 好文 教授 山田 正仁

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヒト欠神てんかんは、行動上、動作停止、一点凝視、脳波上 3Hz spike & wave を呈し、3~5歳に発病し 15 歳頃までに消失するという年齢依存性を持つ。 γ -Butyrolactone (GBL) 誘発ラットてんかんは、ヒト欠神てんかんの急性モデルとされている。一方、発作時の成熟ラット視床では核内の activator protein-1 (AP-1) -および c-AMP responsive element (CRE) -DNA 結合活性の上昇が明らかとなり、てんかん発作の発現と転写調節因子との関連性が強く示唆された。ヒト欠神てんかんは小児発達期に起こるため、本研究では生後 20 日、40 日および 60 日雄ラット発達脳について、GBL 誘発てんかん発作の発現および脳波異常と、AP-1、CRE-DNA 結合活性との関連性を検討した。ラットの発作行動は動作停止、頰部の twitching で判断し、脳波は左右大脳皮質表面に銀電極を固定し記録した。発作開始後 15、30、60、90、120 分で大脳皮質、視床、小脳を分画摘出し、核抽出した。コアコンセンサスエレメントを含む AP-1、および CRE オリゴヌクレオチドを ^{32}P で標識したプローブと結合させゲルシフトアッセイを行った。得られた結果は次のように要約された。

- 1、行動、脳波上、GBL によって、すでに生後 20 日幼若ラットから欠神様てんかん発作を誘発できた。
- 2、幼若ラットほど、より低濃度の GBL で発作が誘発され、脳波異常が観察された。発作時間も幼若ラットほど長時間持続した。
- 3、視床における AP-1、CRE-DNA 結合活性の経時的変化をみると、60 日ラットでは、両者ともに 15 分をピークとして上昇し、その後漸減した。40 日ラットでは、15 分後に有意な上昇が認められ、その後も 90 分まで漸次上昇した。一方、20 日ラットでは全ての時間で有意な上昇を認めなかった。

以上より、未熟/幼若ラット脳では GBL に高い親和性を認めて発作誘発、脳波異常を示すのに対して、AP-1、CRE-DNA 結合活性は上昇せず、両者には解離が認められた。てんかん発作行動、spike & wave の発現に関わる視床皮質ループの成熟と AP-1、CRE-DNA 結合活性の活性化との関連性について、成長発達の観点から新たな知見が得られ、学位論文に値する研究と評価された。