

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 神出 誠一郎

本研究はてんかん発作の病態と深く関わることで知られているニューロペプチド Y (NPY) とその受容体について、特に海馬での役割を明らかにするため、遺伝性の自発性てんかんモデルラットであるノダてんかんラット (NER) を用いて、発作後海馬における NPY 神経系の変化を経時的に検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 強直間代性発作を呈した NER では辺縁系で広範に NPY の増加が認められた。この結果は他の機序の異なるてんかんモデル動物とも類似しており、強直間代性発作に対する共通の反応であることが示唆された。また NER 海馬での NPY の持続的増加は、発作後に歯状回顆粒細胞層で生じた NPYmRNA 発現の一過性増加に伴う、苔状繊維での NPY 合成の亢進によるものであると考えられた。NER で見られた一過性増加を呈する NPYmRNA 発現の経時的変化は扁桃体キンドリングの結果に類似しており、持続的に増加するカイニン酸発作とは大きく異なったことが特徴的であった。

2. Y2 受容体は強直間代性発作後に歯状回顆粒細胞層での mRNA 発現の一過性増加と、歯状回門部での受容体結合の亢進を認めた。これらの結果はいずれも上記 NPY に類似した変化を示すことが特徴である。てんかん発作後の海馬における Y2 受容体発現の増加は、他のてんかんモデル動物を用いた報告とほぼ一致した変化である。先行研究の結果と合わせ、発作後に増加した Y2 受容体は NPY とともに抑制作用に関連することが示唆された。

3. 多くの他のてんかんモデル動物では全般発作後の海馬で Y1 受容体の mRNA、受容体結合のいずれも減少することが知られているが、本研究において NER ではこの反応が生じなかったことが特徴的である。近年、Y1 受容体アンタゴニス

トを用いた研究から、この受容体が発作促進作用と関連するという仮説が示されている。この説に依拠すると、発作後にダウンレギュレーションが生じないNERのY1受容体は何らかの発作抑制機構の障害に関連すると考えられた。

4. てんかん発作に対するY5受容体の機能は現在まで十分に明らかにされていないが、本研究でNERの強直間代性発作後に生じた変化は、NERのてんかん発作との何らかの関連を示していると考えられた。

以上、本論文は自発性てんかんモデルであるNERにおいて、強直間代性発作を呈して以降から海馬のNPY神経系が大きく変化しはじめることを明らかにした。さらに発作後海馬ではNPYおよびY2受容体が増加し、対称的にY1受容体は発作後に変化しなかったこと、また発作後に減少したY5受容体の関与について明らかにした。特に発作後にY1受容体に変化しないという所見は他のてんかんモデルでは見られないNERに特徴的な所見である。

本研究は自発性てんかんモデルにおける発作後のNPYおよび各受容体の変化を検討した初めての研究であり、てんかん発作とNPYの関連を明らかにする上で重要な貢献であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。