

Hyperactive mTOR signals in the proopiomelanocortin-expressing hippocampal neurons cause age-dependent epilepsy and premature death in mice

松下, 悠紀

<https://doi.org/10.15017/1670405>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名：松下 悠紀

論 文 名：Hyperactive mTOR signals in the proopiomelanocortin-expressing hippocampal neurons cause age-dependent epilepsy and premature death in mice

(プロオピオメラノコルチン産生海馬神経細胞における過剰な mTOR シグナルは、マウスに週齢依存性てんかんと早期死亡を誘発する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：てんかんは、限局性皮質異形成に高率に合併する。両者の病因として AKT-mTOR 関連経路の関与が近年明らかとなった。この経路はてんかん、てんかん性脳症と自閉症スペクトラム障害の病因として、近年注目されている分子経路でもある。プロオピオメラノコルチン (POMC) は、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の前駆ペプチドであり、POMC は海馬歯状回における幼若な神経前駆細胞に発現する。生後早期のてんかん発症メカニズムを明らかにするために、海馬特異的な AKT-mTOR 活性亢進マウスを作成した。方法および結果：Cre-LoxP システムを用いて Pomc 発現神経細胞でのみ *Pten* (Phosphatase tensin homolog) 遺伝子を欠失させ、組織特異的に AKT-mTOR 活性を亢進させたコンディショナルノックアウトマウス (*Pten-cKO*) を作成した。*Pten-cKO* は 8-10 週齢で全個体が全身性致死性けいれんを自然発症した。*Pten-cKO* の海馬歯状回は進行性に肥大するだけでなく、週齢依存的に興奮性シナプスタンパク質の発現が亢進していた。対照的に、抑制性シナプスタンパク質の発現レベルは漸次低下した。また、けいれん発症以前から苔状線維の異常な分枝・伸展が見られ、異常な神経回路の構築を意味した。さらに、mTOR 阻害薬であるラパマイシンの治療により、痙攣の発症および上記の病的分子表現型を十分に回復させることができた。考察：本研究により、mTOR 経路は生後早期の海馬の興奮性を制御する重要な役割を担うことが明らかとなった。本研究は、小児期の年齢依存性てんかん症候群の発症メカニズムの解明に有用であり、難治性てんかんに対する新しい治療標的を創出できることを示唆する。