

# 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

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	神野 尚三
	副査	九州大学	教授	神庭 重信
	副査	九州大学	教授	飛松 省三

### 論文審査の結果の要旨

てんかんは限局性皮質異形成に高率に合併する。両疾患の病因として、近年 AKT-mTOR 経路の関与が示唆されている。この経路の異常はまた、てんかんと自閉症スペクトラム障害に共通する病因として、注目が集まっている。Phosphatase tensin homolog (PTEN) は mTOR の上流抑制因子として、増殖細胞の成長や腫瘍化の抑制に関わっていると考えられている。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、先行研究によって、視床下部弓状核に加えて、海馬歯状回の神経前駆細胞にも POMC が発現していることが報告されている。このため本研究では、Cre-loxP システムを用いて、POMC 発現細胞選択的に PTEN を欠損させたマウス (PTEN-cKO) を作成し、解析を行った。同マウスは 8~10 週齢になると全身性致死性けいれんを発症した。海馬歯状回は進行性に肥大し、週齢依存的に興奮性シナプス関連タンパク質の発現が亢進していた。その一方で、抑制性シナプスタンパク質の発現レベルは漸減していた。また、歯状回顆粒細胞の軸索である苔状線維の異常分枝が認められた。これらから、同マウスにおけるてんかん発症基盤として、神経回路の形成異常が存在する可能性が示唆された。さらに、同マウスに mTOR 阻害薬であるラパマイシンを投与すると、けいれん発症と組織学的異常をある程度抑制することが可能であった。これらの結果は、mTOR 経路は海馬の神経回路の生後発達に重要な役割を果たしており、POMC 選択的 PTEN 欠損に伴うてんかん発症機序は、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な知見を与える可能性が示唆された。