九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice

坂井, 淳彦

https://hdl.handle.net/2324/1937178

出版情報：九州大学, 2018, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：This open access article is distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial- NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND).

氏　　名：坂井　淳彦

論 文 名：Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice

（胎仔期抗てんかん薬曝露によって誘導される異所性ニューロン新生は成体マウスのけいれん感受性を亢進する）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

てんかんはけいれんを主症状とする神経疾患で、約 0.7%の妊婦が罹患している。てんかんに罹患した妊婦は、多くの場合、てんかん発作を予防する目的で妊娠期間中にバルプロ酸（Valproic acid: VPA）などの抗てんかん薬を服用している。今回、我々はマウスにおいて胎仔期の VPA 曝露が成体海馬における新生ニューロンの配置異常を引き起こし、けいれん感受性を亢進することを明らかにした。成体海馬に存在する神経幹前駆細胞（Neural stem/progenitor cells: NS/PCs）から分化した新生ニューロンは、通常、海馬歯状回の顆粒細胞層に配置される。しかしながら、胎仔期の VPA 曝露は成体海馬の NS/PCs において *CXC motif chemokine receptor 4* (*Cxcr4*)といった細胞移動に関連する遺伝子群の発現を変化させ、その結果、歯状回門に異所性に配置される新生ニューロンの数を増加させた。さらに、我々は回し車を用いた自発的運動が胎仔期 VPA 曝露によって引き起こされる異所性ニューロン新生とけいれん感受性亢進を抑制することを発見した。この自発的運動の効果は、胎仔期 VPA 曝露によって引き起こされた *Cxcr4* を含む遺伝子群の発現変化を正常化することによるものと考えられた。胎仔期 VPA 曝露マウスの海馬 NS/PCs において *Cxcr4* のみを過剰発現させたところ、異所性ニューロン新生やけいれん感受性亢進を抑制することが可能であった。すなわち、抗てんかん薬である VPA を胎仔期に曝露すると、出生仔の NS/PCs の挙動に長期的な影響が及ぼされるが、その影響は自発的運動によって打ち消すことできた。我々の発見は妊娠中に VPA に曝露され、その悪影響を受けた出生児の管理方法の開発につながるものである。