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).

（別紙様式２）

氏　　名	坂井　淳彦
論　文　名	Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　吉良　潤一 副　査　　九州大学　　教授　　飯原　弘二 副　査　　九州大学　　教授　　神野　尚三

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

てんかんは、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、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ことも少なくない。本研究では、妊娠中のマウスに VPA を投与し、胎仔期の VPA 曝露が成体海馬における新生ニューロンに及ぼす影響を検討している。

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、胎仔期に VPA に曝露された場合は、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が低下し、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、回し車を用いた自発的運動をすることで、胎仔期 VPA 曝露によって引き起こされた異所性ニューロン新生とけいれん感受性亢進が抑制された。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ため、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が抑制された。したがって、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されることが示された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについての説明を求め、各委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行なったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。