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

fosB欠損マウスは成体海馬の神経新生の異常とてんかんの自然発症・うつ様行動を示す

湯通堂，紀子

https://doi.org/10.15017/462641

出版情報：九州大学，2012，博士（医学），課程博士
バージョン：
権利関係：(C) 2013 American College of Neuropsychopharmacology

氏　　名：湯通堂　紀子

論文題名：*fosB*-Null Mice Display Impaired Adult Hippocampal Neurogenesis and Spontaneous Epilepsy with Depressive Behavior

（*fosB* 欠損マウスは成体海馬の神経新生の異常とてんかんの自然発症・うつ様行動を示す）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

てんかん患者はうつを発症するリスクが高く、また、てんかん・うつともに成体海馬における神経新生の異常が報告されているが、詳しいメカニズムは明らかにされていない。最初期遺伝子の１つである *fosB* 遺伝子は、選択的スプライシングと翻訳開始により FosB とΔFosB, Δ2ΔFosB をコードする。ラット脳においては一過性の前脳虚血後に側脳室下帯や海馬顆粒細胞下層に存在する神経前駆細胞で *fosB* 産物の発現が誘導される。また、アデノウイルスベクターを用いた *fosB* 産物の強制発現は神経幹細胞の増殖を促進する。最近、我々は *fosB* 完全欠損マウスがうつ様行動を示すことを明らかにし、この *fosB* 完全欠損マウスでは神経新生に異常がある可能性を指摘していた。本論文では、*fosB* 遺伝子完全欠損マウスとΔFosB とΔ2ΔFosB のみを発現し FosB を発現しない $fosB^{d/d}$ マウスにおける海馬歯状回の神経新生、神経病理、行動そして遺伝子発現を野生型マウスと比較して解析した。*fosB* 完全欠損マウスは成体海馬神経新生の異常とてんかんを自然発症したが、$fosB^{d/d}$ マウスではこのような異常は認められなかった。マイクロアレイ解析により、*fosB* 完全欠損マウスの成体海馬では、神経新生・てんかん・うつに関与する複数の遺伝子の発現が変化していることが明らかになった。以上より、*fosB* 完全欠損マウスは、一遺伝子の欠損により神経新生の異常を伴いてんかんとうつを併発することから、てんかん患者における高頻度のうつ病併発に対して遺伝学および分子生物学的な根拠を与える最初のマウスモデルであると結論できる。