

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 933 号	氏名	馬場史郎
学位審査委員	主査	小澤 寛樹	
	副査	小路 武彦	
	副査	伊藤 敬	
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価</p> <p>BDNF-TrkB シグナル伝達系は、けいれん発作に関与していることが明らかにされてきているが、その下流アダプター分子の 1 つである NShc を介したシグナル伝達系がてんかん性活動に関連しているかは不明である。本研究では、NShc 欠損 (NShc^{-/-}) マウスを用い、カイニン酸誘発てんかん性活動における NShc の関与を検討しており、目的は妥当である。</p>			
<p>2 研究手法に関する評価</p> <p>NShc^{-/-}マウス、NShc^{+/+}マウス、C57BL/6 マウスに対しカイニン酸腹腔内投与を行い、誘発されるけいれん発作の重症度を Racine seizure scale を用いて評価した。また海馬脳波記録を行い、カイニン酸投与後のてんかん性発射(棘波・鋭波)を解析した。さらにカイニン酸投与後 1 日目、7 日目に組織学的に海馬 CA1、CA3 領域の錐体神経細胞死を解析しており、研究方法も妥当である。</p>			
<p>3 解析・考察の評価</p> <p>NShc^{-/-}マウスにおいて KA により誘発されるけいれん重症度およびてんかん性発射がコントロールマウスに比べ有意に低下した。また、NShc^{-/-}マウスにおいて KA 投与後の海馬 CA3 領域の錐体細胞死が抑制された。これらの結果から NShc が KA 誘発てんかん性活動の細胞内分子メカニズムに寄与していることを解明された。これまでの研究で NShc^{-/-}マウスは海馬での LTP が増強され、野生型マウスよりも認知機能が優れていることが知られており、NShc を標的とすることで、高次機能に影響を与えることなく、てんかんを抑制できる新たな治療法を確立できる可能性が期待される。</p>			
<p>以上のように、本論文はてんかんの研究に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士 (医学) の学位に値するものと判断した。</p>			