

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 単 偉

論 文 題 目

Neuronal PAS domain protein 4 (Npas4) controls neuronal homeostasis in pentylenetetrazole-induced epilepsy through the induction of Homer1a

(Neuronal PAS domain 4 (Npas4) は Homer1a の誘導を介してペンチレンテトラゾール誘発性てんかんにおける神経の恒常性を制御する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資 

名古屋大学教授

委員

阿部健治 

名古屋大学教授

委員

勝野雅央 

名古屋大学教授

指導教授

山田清文 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

興奮性シナプスにおける恒常性維持機構はてんかんの病因となる神経過剰興奮を防ぐための重要な役割を担っている。近年、神経特異的転写因子 Neuronal PAS domain 4 (Npas4) のてんかんにおける関与することが明らかとなってきた。しかしながら、Npas4 がてんかんを調節する機序の詳細については不明な点が多い。本研究では、てんかんモデルマウスを用いて Npas4 の役割を詳細に検討した。けいれん誘発剤 pentylenetetrazol (PTZ) の投与によって活性化した Npas4 は、足場タンパク質 Homer1a の転写を促進して細胞膜に存在する AMPA 型グルタミン酸型受容体 GluA1 サブユニットの発現を低下させ、AC-CA3 領域における興奮性シナプス伝達を減少させることを示した。また、Npas4 遺伝子欠損 (Npas4 KO) マウスにおいて、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた Homer1a の強制発現は細胞膜に存在する AMPA 型グルタミン酸型受容体 GluA1 サブユニットの低下をもたらした。さらに Npas4KO マウスで増強した PTZ 誘発性キンドリングの形成も AAV-Homer1a の導入により強く抑制された。これらの結果から Npas4 が神経細胞の恒常性維持機構を開始させる分子スイッチとして機能し、Npas4-Homer1a シグナル伝達が新規てんかん治療の新しい標的となりうる事が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Npas4 は、皮質や海馬に存在するグルタミン酸神経系および GABA 作動性介在神経に発現している。その他にも線条体の GABA 作動性神経にも発現することが確認されている。
2. Npas4 によって調節を受ける遺伝子は 150 種類以上あり、その中からてんかんに関連する因子として BDNF と Homer1a を同定した。しかし、BDNF はキンドリング形成を促すリスク因子であることが報告されているため、本研究では Homer1a に着目した。
3. これまでのところ Npas4 遺伝子とてんかんと関連性を示唆する報告はない。しかし、我々の結果からヒトのてんかんにおいても、Npas4 が恒常性維持機構を介して興奮性神経細胞の異常な興奮を抑制すると考えられる。
4. Homer1 の EVH1 結合ドメインは Shank、mGluR1/5、IP3 受容体およびリアノジン受容体と結合する。Homer1a は Homer1 のショートフォームで活性依存的に誘導され、ロングフォームの Homer1 と基質の結合を競合的に阻害する因子として知られている。過去の報告では、Homer1a は mGluR1/5 を介して AMPA 型グルタミン酸受容体のエンドサイトーシスを促進することが示されている。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに対応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	単偉
試験担当者	主査		木博寛	山田清文
	指導教授		山田清文	勝野雅央

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 脳神経系におけるNpas4の局在について
2. てんかんにおけるNpas4の分子調節について
3. ヒトにおけるてんかんとNpas4との関連性について
4. Homer1aによるAMPA受容体の発現調節について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療薬学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。