

氏 名 加勢 大輔

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1255 号

学位授与の日付 平成 21 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Roles of the basal ganglia in rhythm generation of the
absence epilepsy

論文審査委員	主 査 教授	南部 篤
	教授	井本 敬二
	教授	川口 泰雄
	准教授	池田 昭夫（京都大学）

論文内容の要旨

Absence seizures consist of a brief and sudden impairment of consciousness. This symptom is accompanied by bilaterally synchronized spike and wave discharges (SWDs), which reflect abnormal oscillations in the thalamocortical loops. The basal ganglia have synaptic inputs from the cerebral cortex and outputs for the thalamus. Recent studies suggested that the basal ganglia is involved in the SWD generation. The involvement, however, was not shown in a mice model, and roles of the basal ganglia in the SWD generation were unknown at a cellular level in any animal models. To address these issues, he studied *tottering* (*tg*) mice, a well-established model of absence epilepsy, by combined use of *in vivo* and *in vitro* electrophysiological techniques. Extracellular recordings and blocker microinjections in *tg* mice showed that the cortico-subthalamo-nigral pathway was involved in the SWD generation. Current-clamp recordings from the subthalamic nucleus (STN) neurons using brain slice preparations showed that the membrane excitability in STN neurons was enhanced in *tg* mice. Voltage-clamp recording showed that the enhancement of membrane excitability, at least partially, resulted from the decrement of the hyperpolarization-activated (*I_h*) channel activity in STN neurons. Unilateral blockades of *I_h* channels in the STN of *tg* mice prolonged the mean duration of SWD. With these results, he suggested that the basal ganglia have a positive role in the SWD generation through enhancing the membrane excitability in STN neurons by decreasing the *I_h* channel activity.

論文の審査結果の要旨

てんかんのうち、欠神発作は突然生じる短時間の意識消失で、脳波上は両側性に棘徐波 (spike and wave discharges, SWDs) を示す。これまで、てんかんの全般化に大脳基底核が関与しているという報告があるが、細胞レベルでの詳細な解析はなされていなかった。ところで、tottering (tg) マウスは、カルシウムチャネルCa_v2.1に異常があり、欠神発作のモデルと考えられている。本出願者は、tottering (tg) マウスを用い、SWDの伝搬における大脳基底核の機能について調べた。

まず、覚醒下in vivo実験で大脳基底核の出力核のひとつである黒質網様部のニューロン活動を記録すると、SWDに同期して発射活動を示していた。また黒質網様部にグルタミン酸受容体の拮抗薬であるキヌレン酸を微量注入すると、SWDが抑制された。

次に、黒質網様部にグルタミン酸入力を送っている視床下核に注目して実験を行った。視床下核にキヌレン酸を微量注入してもSWDは抑制された。これらのことから、SWDの伝達には、大脳皮質から視床下核を経由して黒質網様部に至る経路が重要であると考えられた。

さらに視床下核の活動性に異常があるか調べるため、視床下核のスライス実験を行った。パッチクランプ法により電流の注入を行うと、tgマウスの視床下核ニューロンは野生型に比べると、発火しやすいことがわかった。また、入力抵抗も増大していた。電位固定法によって、膜電流を調べたところ、この興奮性増大にはI_h電流の減少が関わっていることが示唆された。さらにこれを確認するため、覚醒下in vivo実験に立ち返り、I_hのブロッカーであるZD7288をtgマウスの視床下核に注入したところ、SWDが増大する傾向が見られた。

以上、in vivo実験とin vitro実験を巧みに組み合わせることにより、欠神発作に伴うSWDの伝播に、大脳皮質-視床下核-黒質網様部という大脳基底核の経路が関与していること、また、視床下核におけるI_h電流の減少がSWDの伝播を強くしていることを明らかにした。

以上、本論文は欠神発作の伝搬メカニズムについて、重要かつ新たな知見を加えるものである。実験方法は適切に考えられ、導かれている結論も妥当であり、それらは明快かつ平易な英語で記載されている。これらのことから申請者の本論文は、学位論文として十分にふさわしい内容であるものと結論された。