

No.	22-1009	
研究課題名	酸化ストレスが惹起する神経細胞死とてんかん発症メカニズムの解明	
研究代表者	大守 伊織（ 岡山大学・教授 ）	
研究組織	受入教員	真下 知士（ 東京大学医科学研究所・教授 ）
	分担者	石田紗恵子（ 実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野・助教 ）
	分担者	大内田 守（ 岡山大学学術研究院・准教授 ）

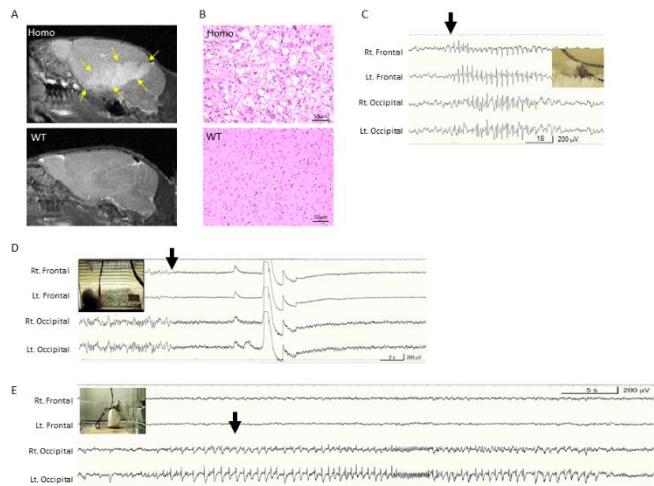
東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

1. Txn1 遺伝子変異ラットが全般焦点合併てんかんを示す新規のてんかんモデル動物であることを示した。

Txn1 にコードされるチオレドキシンは、相互作用するタンパク質のジチオール/ジスルフィドのバランスを制御することにより、酸化損傷から保護する重要な抗酸化物質である。Txn1-F54L 変異をもつ Adem (Age-dependent mitochondrial cytopathy) ラットは、疾走発作と中脳の空胞変性を特徴とすることを明らかにした。ビデオ脳波記録により、欠神発作、強直発作、焦点発作が確認され、てんかんのタイプは、「全般焦点合併てんかん」に分類された。これまで、全般焦点合併てんかんを表現型に持つてんかんモデル動物は作出されておらず、当該モデル動物が初めてのモデルとなる。当該ラットのてんかん病態を明らかにするために、MRI、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS) による神経伝達物質測定、免疫組織化学染色を同時に行った。神経伝達物質の測定は、中脳で神経細胞死が起き始める生後 3 週目に病変のある中脳と病変のない大脳皮質で行った。GC-MS の結果、興奮系神経細胞が優位になっててんかん発作が発症しているわけではなかった。免疫組織化学染色では、てんかん発作が多発する 5 週齢でアストロサイトとミクログリアの顕著な活性化を認めた。グリア細胞の活性化と炎症は、てんかんの発生に重要な役割を果たすと考えられた。

この研究成果は 2022 年 7 月 *Epilepsia* に掲載された。



2. チオレドキシンの機能低下がミトコンドリアの形態学的異常を伴う神経細胞死を起こすことを明らかにした。

Txn1-F54L 変異をもつ Adem ラットにおいて、中脳病変の病態解析を行った。病変部の免疫組織化学染色により、神経細胞およびオリゴデンドロサイトの細胞死が起きていることが明らかになった。また、電子顕微鏡検査により、神経細胞はミ TUNEL アッセイにより、ホモ接合体由来の線維芽細胞は、酸化ストレス下で細胞死を起こしやすいことが示された。5 週齢の WT ラットでは、中脳のエネルギー代謝は大脳皮質のそれよりも有意に高かった。以上のことから、幼若ラットでは、Txn1 はエネルギー代謝の高い中脳において、酸化ストレスの軽減に必須の役割を担っていることが推測された。

この研究成果は 2022 年 11 月 *Neurobiology of Disease* に掲載された。

