

Title	Increased transcription of glutamate-aspartate transporter (GLAST/GluT-1) mRNA following kainic acid-induced limbic seizure
Author(s)	埜中, 正博
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42581">https://hdl.handle.net/11094/42581</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	の 中 まき ひる 塾 中 正 博
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 1 1 7 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Increased transcription of glutamate-aspartate transporter (GLAST/GluT-1) mRNA following kainic acid-induced limbic seizure. (カイニン酸誘発ラット痙攣モデルにおけるグルタミン酸/アスパラギン酸輸送体 (GLAST) 遺伝子発現の検討)
論文審査委員	(主査) 教 授 吉 峰 俊 樹  (副査) 教 授 佐 古 田 三 郎    教 授 遠 山 正 彌

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

痙攣時にはグルタミン酸が細胞外に過剰に放出され、神経細胞を障害している。一方細胞外に放出されたグルタミン酸を回収するグルタミン酸輸送体が現在まで最低5種類同定されており、その内主にグリアで発現しているGLASTとGLT-1が細胞外グルタミン酸濃度の維持に中心的な役割を果たしている。本研究では特に病的なグルタミン酸濃度上昇の緩和に重要であると考えられているGLASTに注目し、カイニン酸誘発痙攣モデルを用いて、GLASTの遺伝子発現の変化を検討した。

#### 【方法】

生後2-3カ月のオスのSDラットにカイニン酸10mg/kgを腹腔内に注入し痙攣モデルを作成した。それぞれ痙攣開始後6、12、24、48、144時間後に断頭し、脳を摘出後-80℃で凍結、保存した。Northern blot法を用い海馬でのGLASTの遺伝子発現の量的変化を、また10μmの冠状び矢状切片を作成し、RNA probeを用いたin situ hybridization法で海馬でのGLASTの遺伝子発現の形態的变化を検討した。

#### 【成績】

海馬のNorthern blotでは痙攣開始12時間後にGLASTのmRNAレベルが上昇し始め、48時間後にはピークに達した。In situ hybridization法ではGLASTのmRNA発現レベルは48時間後には海馬CA3領域および歯状回にてそれぞれ対照群と比べ3倍に有意に上昇した ( $p < 0.0001$ )。引き続いて行ったマイクロオートラジオグラムによる検討では、GLAST発現細胞は主にグリア系細胞であることが示された。

#### 【総括】

痙攣活動に深く関係する脳内構造のグリア系細胞で痙攣開始後12時間から48時間後にGLAST mRNA発現が増強していることが明らかとなった。カイニン酸誘発痙攣によりグリア系細胞でのGLASTの遺伝子発現が誘導されることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

痙攣による神経細胞障害惹起の一因として細胞外グルタミン酸の上昇が想定されているが、その動態については詳細が明らかではない。本研究ではグルタミン酸輸送体の1つである GLAST の痙攣時の遺伝子発現を Northern blot 法及び in situ hybridization 法によって検討し、細胞外グルタミン酸回収機構の活性化を明らかにした。これらの結果は GLAST 遺伝子の強発現が、過剰な細胞外グルタミン酸を回収し、神経細胞を保護している可能性を示しており、今後新たな観点からてんかんの治療展望を開くことが期待され、学位の授与に値すると考えられる。