



Title	Antiepileptic Drugs Modulate Alzheimer-Related Tau Aggregation in a Neuronal Activity-Independent Manner
Author(s)	伊藤, 祐規
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93046
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	伊藤 祐規
論文題名 Title	Antiepileptic Drugs Modulate Alzheimer-Related Tau Aggregation in a Neuronal Activity-Independent Manner (抗てんかん薬はアルツハイマー病関連タウの凝集を神経活動非依存的に調節する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 A rapidly increasing number of patients with dementia present a serious social problem. Recently, the incidence of epilepsy in patients with Alzheimer's disease (AD) is increasing, drawing attention to the pathological relationship between the two conditions. Clinical studies have suggested the protective action of antiepileptic agents on dementia; however, the underlying mechanism remains unknown. We evaluated the effects of multiple antiepileptic drugs using tau aggregation assay systems to determine the effects of antiepileptic agents on tau aggregation, a major neuropathological finding associated with AD. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 We evaluated the effects of seven antiepileptic agents on intracellular tau aggregation using a tau-biosensor cell-based high-throughput assay. Next, we tested these agents in a cell-free tau aggregation assay using Thioflavin T (ThT). The assay results revealed that phenobarbital inhibited tau aggregation, whereas sodium valproate, gabapentin, and piracetam promoted tau aggregation. In the cell-free tau aggregation assay using ThT, we confirmed that phenobarbital significantly inhibited tau aggregation. 〔総括(Conclusion)〕 Antiepileptic drugs may modify the tau pathology in AD in a neural activity-independent manner. Our finding may provide an important insight into the optimization of antiepileptic drug therapy in older adults with dementia.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 伊藤 祐規			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学寄附講座教授	森下 竜一
	副 査	大阪大学教授	池田 亨
	副 査	大阪大学教授	望月 秀樹

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病 (AD) 患者はてんかんの合併頻度が高いこと、また、一部抗てんかん薬は認知症に対して保護的に働くことが報告されているが、その機序は大部分が未知である。本研究では、抗てんかん薬がAD患者脳内にみられるタウ凝集体の形成に与える影響を明らかにすることを目的とし、in vitroアッセイを用いてその効果を検証した。細胞内タウ凝集体形成を評価可能なタウバイオセンサー細胞を用いたアッセイでは、フェノバルビタールはタウ凝集抑制効果を、バルプロ酸、ガバペンチン、ピラセタムはタウ凝集促進効果を示した。フェノバルビタールはcell-freeのタウ凝集アッセイにおいてもタウ凝集を有意に抑制した。本研究は、抗てんかん薬が神経活動非依存的にタウ凝集を修飾する可能性を示した点で評価される。この研究結果は、てんかん合併認知症患者における適切な抗てんかん薬の使用を考える上で重要な示唆を与えるものであり、博士 (医学) の学位授与に値する。