

シアル酸転移酵素遺伝子欠損に基づくストレス性情動系障害モデルマウスの確立

○ 加藤啓子（京都産業大学・総合生命科学部）

難治てんかんの5割を占める側頭葉てんかんは、海馬・扁桃体・側頭葉に発作の発火点を持つてんかんであり、我々は、この側頭葉てんかんのモデルマウス（扁桃体キンドリングマウス）を作成し、難治てんかんの発症に関わる分子を探索してきた。側頭葉てんかんのモデルマウスとは、情動学習の中枢である扁桃体に刺激電極を挿入し、1日1回約2週間軽微な刺激（480 μ A, 200 μ sec duration, 60 Hz, 2 sec）を導入することで、てんかん発作を誘導する、扁桃体キンドリングマウスである。スクリーニングをおこなった結果、成長ホルモンと α 2,3-シアル酸転移酵素がてんかん発症に連動した発現上昇を示すことを見出した。第104回本研究会では、成長ホルモンは下垂体だけでなく脳内でも発現し、脳内で誘導された成長ホルモンシグナル系が、てんかん発作だけでなく、不安症やうつ病の発症にも関与することを示した。

一方本研究会では、 α 2,3-シアル酸転移酵素（ST3Gal IV）遺伝子欠損マウスを作成し、本マウスがてんかんを含む神経精神疾患症状を示すことについて検討した結果を紹介する。 α 2,3-シアル酸転移酵素（ST3Gal IV）遺伝子をC57BL/6Jマウスゲノムより分離し、MS12ES細胞を用いてターゲティングマウスを作成した。その後、ターゲティングマウス由来2細胞期卵にCAG promoter-Creプラスミドを注入し、全身性のノックアウトマウスを作成した。まずは、本酵素欠損マウスにキンドリング刺激を施し、てんかん発作を誘導した。その結果、てんかん発作を発症しなかったことから、ST3Gal IVが、てんかん発作誘導のキー分子であることを示唆することができた。次に恐怖条件付け試験により、本マウスは、恐怖記憶の増強を呈したことから、不安症のモデルになることがわかった。さらには、オープンフィールド試験により、環境への適応性が低いこと、さらには、睡眠障害を示すことがわかった。また、血漿中の成長ホルモン-IGF1の減少に伴う成長障害、オスの性行動障害、さらには、メス周産期分娩異常（死産）を示すことがわかった。以上のことから、 α 2,3-シアル酸転移酵素（ST3Gal IV）遺伝子欠損マウスが、不安障害、適応障害、ホルモン恒常性障害といった、ストレス性情動系障害モデルマウスとしての有用性の高いことが示唆された。