

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 土師 康平

〔題名〕

Prevention and alleviation of penicillin-induced epileptic discharge by transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) antagonist in mice: Effects mediated by extracellular glutamate control

(マウスにおける TRPV4 拮抗薬によるペニシリン誘発性てんかん放電の予防と軽減：細胞外グルタミン酸制御を介した効果)

〔要旨〕

TRPV4 チャネルは、シナプス前膜およびアストロサイトに発現し、てんかんに関与する因子として注目されている。我々は、TRPV4 チャネルがてんかんの治療標的として果たす役割を調査した。野生型(WT)マウスまたは TRPV4 ノックアウト(KO)マウスの皮質にペニシリン G(PG)を注射した。また、PG 注入の前後に TRPV4 拮抗薬である RN 1734 を注入した。マウスにおけるてんかん放電(ED)と細胞外グルタミン酸濃度を記録した。

WT マウスでは PG 投与後にグルタミン酸濃度が増加し ED が発生した。TRPV4 KO マウスではグルタミン酸濃度および ED の β 波帯パワーが WT マウスより低値であった。野生型マウスに PG 投与前に RN 1734 を投与した場合、PG 投与後の後期段階におけるグルタミン酸濃度とスパイク振幅は TRPV4 ノックアウトマウスと同等であった。しかし、EDs 発現後に RN 1734 を投与した場合、EDs の軽減効果はわずか 10 分間しか持続せず、グルタミン酸濃度は低下しなかった。RN 1734 は EDs を時間依存的に調節し、進行中の EDs では顕著な効果を示したものの、前投与後の効果は限定的であった。これらの結果は、TRPV4 拮抗薬が活動依存的にグルタミン酸動態を調節することを示唆している。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、1 枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 3 年 2 月 26 日

報告番号	医博甲第 1761 号	氏名	土師 康平
論文審査担当者	主査教授	中村 雅之	
	副査教授	小西 博之	
	副査教授	石原 秀行	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Prevention and alleviation of penicillin-induced epileptic discharge by transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) antagonist in mice: Effects mediated by extracellular glutamate control (マウスにおける TRPV4 拮抗薬によるペニシリン誘発性てんかん放電の予防と軽減:細胞外グルタミン酸制御を介した効果)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Prevention and alleviation of penicillin-induced epileptic discharge by transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) antagonist in mice: Effects mediated by extracellular glutamate control (マウスにおける TRPV4 拮抗薬によるペニシリン誘発性てんかん放電の予防と軽減:細胞外グルタミン酸制御を介した効果)			
掲載雑誌名 Medical Science & Innovation			
第 73 巻 第 1-2 合併号 (2026 年 6 月掲載予定)			
著者 (全員を記載)			
Kohei Haji, Hiroshi Moriyama, Sadahiro Nomura, Fumiaki Oka, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki and Hideyuki Ishihara			
(論文審査の要旨)			
TRPV4 チャネルは、シナプス前膜およびアストロサイトに発現し、てんかんに関与する因子として注目されている。TRPV4 チャネルがてんかんの治療標的として果たす役割を調査した。野生型マウスまたは TRPV4 欠損マウスの皮質にペニシリン G (PG) を注射した。また、PG 注入の前後に TRPV4 拮抗薬である RN 1734 を注入した。マウスにおけるてんかん放電 (ED) と細胞外グルタミン酸濃度を記録した。 野生型マウスでは PG 投与後にグルタミン酸濃度が増加し ED が発生した。TRPV4 欠損マウスではグルタミン酸濃度および ED の β 波帯パワーが野生型マウスより低値であった。野生型マウスに PG 投与前に RN 1734 を投与した場合、PG 投与後の後期段階におけるグルタミン酸濃度とスパイク振幅は TRPV4 欠損マウスと同等であった。しかし、EDs 発現後に RN 1734 を投与した場合、EDs の軽減効果はわずか 10 分間しか持続せず、グルタミン酸濃度は低下しなかった。RN 1734 は EDs を時間依存的に調節し、進行中の EDs では顕著な効果を示したものの、前投与後の効果は限定的であった。これらの結果は、TRPV4 拮抗薬が活動依存的にグルタミン酸動態を調節することを示唆している。本研究は、TRPV4 チャネルがてんかん発作の進展に密接に関連している可能性を示唆するとともに、TRPV4 を新規抗発作薬のターゲットにできる可能性を示唆する論文である。よって学位論文として価値あるものと認める。			