

氏名	菊山 裕貴
(ふりがな)	(きくやま ひろき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成30年1月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	The mechanism of anti-epileptogenesis by levetiracetam treatment is similar to the spontaneous recovery of idiopathic generalized epilepsy during adolescence (レベチラセタムによる抗てんかん原性の機序は特発性全般てんかんの思春期における自然治癒と同様である)
論文審査委員	(主) 教授 黒 岩 敏 彦 教授 木 村 文 治 教授 高 井 真 司

### 学位論文内容の要旨

#### <<目的>>

てんかんは、大脳ニューロンの過剰な放電に由来する反復性の発作を主徴とする慢性の脳疾患である。てんかんの中でも小児欠神てんかんや若年性ミオクローヌステんかんなどの特発性全般てんかんは思春期に自然治癒することがあるが、その他のてんかんは治癒することはほとんどなく、発作を抑えるために薬を生涯服用し続ける必要がある。抗てんかん薬であるレベチラセタムは抗発作作用だけではなく、抗てんかん原性(てんかんの原因である異常な易興奮性の神経回路を消失させる)作用を持つことが知られているが、その機序は明らかにされていない。そこで今回我々は、レベチラセタムによる抗てんかん原性の機序は特発性全般てんかんの思春期における自然治癒と同様であるという仮説を立て、研究

を行った。

#### <<対象と方法>>

本研究では、自発発作を呈する遺伝的てんかんモデル動物である Noda epileptic rat を使用した。5 週齢の Noda epileptic rat 12 匹を、レベチラセタム投与群(n=6)と生理食塩水投与群(n=6)の 2 群に分け、各群とも 1 日 1 回、2 週間連続で腹腔内投与した。最終投与 2 時間後に脳の前頭葉と海馬を取り出し、プログラム細胞死の促進因子である Bax と抑制因子である Bcl-2 mRNA 発現量変化を定量的 RT-PCR 法を用いて検討した。

#### <<結果>>

レベチラセタム投与群では前頭葉において Bax/Bcl-2 mRNA 発現量比が投与後に有意に増加(p=0.02)していたが、生理食塩水投与群では変化を認めなかった。海馬においては両群ともに変化を認めなかった。また、レベチラセタム投与群の前頭葉では、Bcl-2 mRNA 発現量が投与後に減少する傾向(p=0.08)が認められた。

#### <<考察>>

特発性全般てんかんが思春期に自然治癒する機序として、思春期の脳では神経栄養因子、炎症性サイトカインなどの炎症関連因子、プログラム細胞死関連因子の発現量変化により、てんかんの原因である異常な易興奮性の神経回路が刈り込まれることが考えられている。レベチラセタム投与により brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 発現量が低下することはこれまでに報告があるが、プログラム細胞死関連因子に関する報告はこれまでになく、本研究が我々の知る限り初めての報告となる。今回我々はレベチラセタム投与群の前頭葉において Bax/Bcl-2 比が有意に上昇することを示したが、この結果からレベチラセタムはプログラム細胞死促進的に働くことが考えられ、思春期における脳と同様に異常な易興奮性の神経回路が刈り込まれることが、レベチラセタムの抗てんかん原性作用の機序であることが示された。

<<結論>>

本研究のようにレベチラセタムの抗てんかん原性作用の解明に関する研究は、特発性全般てんかん以外の完治不能なてんかん患者においても、将来的に治癒させる新たな治療法の開発に繋がるものと考えられる。

(様式 乙9)

## 論文審査結果の要旨

てんかんは慢性の脳疾患であり、特発性全般てんかんでは例外的に思春期に自然治癒することがあるが、その他多くのてんかん患者では自然治癒はほとんどなく、生涯に渡る治療が必要となり、根治療法の開発が求められている。そこで申請者は抗てんかん薬であるレベチラセタムが持つ抗てんかん原性(異常な易興奮性の神経回路を消失させる)作用に着目し、「レベチラセタムによる抗てんかん原性の機序は特発性全般てんかんの思春期における自然治癒と同様である」という仮説を立て検討した。

自発発作を呈する遺伝性てんかんモデル動物である Noda epileptic rat を用い、レベチラセタムあるいは生理食塩水を 2 週間投与した後に、脳の前頭葉と海馬を取り出し、定量的 RT-PCR 法を用いて mRNA 発現量変化を調査した。

その結果、特発性全般てんかんの思春期における自然治癒にはプログラム細胞死関連因子が関わるということが報告されていることから、促進因子である Bax と抑制因子である Bcl-2 の mRNA 発現量を定量したところ、レベチラセタム投与群の前頭葉において Bax/Bcl-2 比が投与前に比し投与後で有意に増加しており、レベチラセタムがプログラム細胞死促進的に作用することが示された。

申請者は、レベチラセタムの抗てんかん原性作用には特発性全般てんかんの思春期における自然治癒と類似性があることを明らかにし、てんかんという疾患の根治療法へ向けての研究の方向性を示したもので、今後のてんかん治療に貢献しうるものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Psychiatry Investigation 14(6): 844-850, 2017