

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 菅谷 佑樹

本研究は、内側側頭葉てんかんの焦点形成を促進すると考えられている海馬歯状回顆粒細胞新生の異常がてんかん焦点形成にともなってどのような経過をたどり、また、抗てんかん薬レベチラセタムが海馬歯状回顆粒細胞新生の異常やてんかん焦点形成に対してどのような効果を発揮するのかをラットのカイニン酸モデルを用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. ラットにカイニン酸による発作重積状態を引き起こし、発作後58日目にてんかん焦点が形成されていることを無麻酔無拘束動物の脳波測定によって確認した。
2. カイニン酸による発作重積状態を引き起こした24時間後から25日間にわたりレベチラセタムの持続脳室内投与を行ったところ、発作後58日目、すなわちレベチラセタム投与終了後32日目における自発発作脳波の持続時間が有意に短縮されることが明らかとなった。
3. カイニン酸発作後急性期の13、14日目と発作後慢性期の52、53日目にBrdUにより分裂細胞を標識し、それぞれ発作後19日目と58日目にBrdUとdoublecortin (DCX) に対する抗体を用いて新生神経細胞を同定した。発作後急性期においては、海馬歯状回顆粒下層における神経前駆細胞の分裂と分裂後の新生顆粒細胞の異常遊走が共に対照群と比較して著しく増加していた。一方、発作後慢性期においては海馬歯状回顆粒下層における神経前駆細胞の細胞分裂はコントロール水準に回復していたが、新生神経細胞の異常な遊走は持続していた。
4. カイニン酸発作24時間後からレベチラセタムを持続投与したところ、発作後19日目の海馬歯状回顆粒下層における神経前駆細胞の分裂の増加と新生顆粒細胞の異常遊走が共に有意に抑制された。また、カイニン酸発作24時間後から25日間にわたってレベチラセタムを持続投与したところ、発作後58日目における細胞分裂に対しては影響を与えなかったが、新生顆粒細胞の異常遊走を有意に抑制した。

以上、本論文は発作重積状態後の焦点形成に伴う新生顆粒細胞の異常遊走が長期にわたって続いていることを明らかにした。また、脳傷害後に抗てんかん薬レベチラセタムを25日間投与することで、長期にわたって新生顆粒細胞の異常遊走や、てんかん焦点形成を抑制しうるということが明らかとなった。本研究はいまだ発見されていないてんかん予防治療の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。