

【背景および目的】

近年、てんかん発作における脳内酸化ストレスの関与が注目されている。脳内レドックスバランスの崩壊による酸化ストレスの増大が、てんかん発作の誘発に関与していると考えられている。てんかんモデルミュータントマウスである EL マウスは、てんかんの発症と共にレドックスバランスが崩壊し、脳内酸化ストレスが増加することが知られている。そこで、本研究では EL マウスを用いて、フリーラジカル消去剤であるエダラボンの抗てんかん作用について検討した。

【方法】

供試動物として 90 日齢の EL 雄マウスを用いた。マウスに 7 日間エダラボンを連続腹腔内投与した。エダラボン投与群および非投与群に分け、海馬組織における還元型グルタチオン (GSH) および酸化型グルタチオン (GSSG)、スーパーオキシドディスムターゼ (Cu/Zn-SOD, EC-SOD および Mn-SOD) を測定した。また、エダラボン投与後のてんかん発作の強度および脳波 (EEG) を測定した。

【結果】

エダラボン投与群における海馬 GSSG 値は非投与群に比べ減少し、GSH/GSSG 比、Cu/Zn-SOD 活性および EC-SOD 活性についてはエダラボン投与群で増加していた。これらの結果は、エダラボンが脳内の酸化ストレス環境を改善したことを意味する。さらに、エダラボン投与後のてんかん性異常突発波の持続時間は短縮し、また臨床的にてんかん発作の抑制が認められた。

【考察】

GSH は、正常状態や軽度の酸化ストレス状態ではレドックス感受性のチオール基 (SH 基) を含むタンパク質 (protein-SH) を修飾することが知られている。GSH が protein-SH を修飾すると protein-SSG に変化し、これにより不可逆的な酸化反応が抑制され、タンパク質の正常な機能が保たれると考えられている。EL マウスにおいて、てんかん発作を獲得する過程には、グルタミン酸トランスポーターの酸化による機能障害が原因のひとつと考えられている。グルタミン酸トランスポーターは構造内に SH 基を含み、酸化物質により容易に酸化されることが知られており、通常は GSH などの抗酸化物質によって酸化が抑制されている。

近年、GSH によるタンパク質の SH 基修飾がてんかん発作の誘発に関与している可能性が報告されている。本研究より EL マウスの海馬組織では、エダラボンによる酸化ストレス環境の改善が認められており、また EEG の変化から神経細胞の興奮性の低下が認められて

いる。従って、エダラボンのラジカル消去能により脳内レドックスバランスが改善されたことで、グルタミン酸トランスポーターの機能が回復し、神経伝達物質を調節したと考えられる。

さらに、Cu/Zn-SOD を過剰発現させたマウスでは海馬神経細胞の興奮性が抑制されることが報告されていることから、エダラボン投与による Cu/Zn-SOD 活性の増加は、EL マウスのでんかん発作抑制に関与していると考えられる。

【結語】

本研究では、EL マウスに対するエダラボン投与は脳内レドックスバランスを改善し、てんかん発作を抑制することを示した。このことから、エダラボンは新規抗てんかん薬として利用出来る可能性がある。