

## 論文審査の結果の要旨

### Effects of edaravone on hippocampal antioxidants in EL mice

エダラボン投与が EL マウスの海馬内抗酸化物質に及ぼす影響

日本医科大学大学院医学研究科 小児医学分野

大学院生 馬場 亜沙美

Journal of Nippon Medical School vol. 83 (2016) 掲載予定

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おり、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因の一つと考えられている。申請者らはてんかんモデルミュータントマウスである EL マウスを用いて、脳内酸化ストレスとてんかん発作の関連、およびフリーラジカル消去薬であるエダラボンによる抗てんかん作用について検討した。

申請者らは、90 日齢の EL マウスに 7 日間エダラボンを連続腹腔内投与し、海馬組織における還元型グルタチオン (GSH) と酸化型グルタチオン (GSSG)、および superoxide dismutase (SOD) を測定し、てんかん発作の程度と持続時間および脳波の変化とあわせて、エダラボン非投与群と比較した。SOD については、細胞外 SOD (EC-SOD)、細胞質銅・亜鉛型 SOD (Cu/Zn-SOD)、ミトコンドリア・マンガン型 SOD (Mn-SOD) の 3 つのアイソザイムを測定した。また、てんかん発作は投げ上げ法によって誘発し、投げ上げ回数と発作の程度を観察した。これらの検討により以下のような結果が得られた。エダラボン非投与群とくらべて、投与群における海馬 GSSG 値は低値を示し、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高かった。このことはエダラボンが脳内の酸化ストレス環境を改善している結果と考えられた。また、エダラボン投与後のてんかん性異常脳波の持続時間は短縮し、発作の程度も改善が認められた。EL マウスのでんかん発症機序として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一つと考えられているが、本研究では EL マウスの海馬組織における酸化ストレス環境がエダラボンによって改善したことが示唆された。脳波における発作波の持続時間が短縮したことから、神経細胞の興奮性も低下したものと考えられた。以上のことから、エダラボンのフリーラジカル消去作用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、抗てんかん作用を発揮したものと考えられた。

申請者らによって得られたこれらの知見は、エダラボンの抗てんかん薬としての臨床応用の可能性を示唆するものであり、抗酸化ストレス薬の新たな臨床応用を示したものと言える。

第二次審査における議論として、1) グルタミン酸トランスポーター以外の関与の可能性について、2) 発作の程度の改善と脳波の改善の差について、3) 他の抗てんかん薬との比較について、4) エダラボンの投与量の妥当性について、5) GABA を介したメカニズムの可能性について、6) 具体的な臨床応用についてなどの質疑がなされ、いずれも適切な回答が得られた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。