

【背景】頭部外傷性てんかんモデルを用いた研究は、血液脳関門 (BBB) の破綻と脳実質へのアルブミン漏出を契機とする TGF- β シグナル伝達系の賦活がてんかん焦点形成の主要因であることを明らかにした。さらに、この BBB の破綻によるてんかん焦点形成はアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (Losartan) により強く抑制されることが近年報告された。本研究では BBB の破綻が観察されないとされるキンドリングてんかん焦点形成に対して、Losartan の投与が如何なる作用を及ぼすか、ラットを被験体に用いて検討した。

【方法】全ての実験で Wistar 系雄性ラット (手術時体重: 250 – 360 g) を用いた。左扁桃核外側基底核に留置した電極を介して、50 Hz、2 秒間の二相性矩形波電流 (500 μ A) を通電し、後発射を誘発した。このキンドリング手続きを 1 日 1 回、21 日間行い、後発射持続時間と行動的発作を観察した。行動的発作の激しさは□□□□□□らの 5 段階評価法に従って得点化した。Losartan 慢性投与のキンドリング進展過程に対する影響は腹腔内慢性投与群および脳室内持続投与群の 2 群に分けて評価した。腹腔内慢性投与群では生理食塩水、Losartan (50 mg/kg)、Levetiracetam (50 mg/kg) を各刺激 1 時間前に腹腔内投与、脳室内持続投与群ではキンドリング手続き 2 - 4 日前より浸透圧ポンプを用いて生理食塩水または Losartan (0.5 mg/kg/day, 1.0 mg/kg/day, 3.0 mg/kg/day) の脳室内持続投与を開始し、それぞれ効果を検討した。さらにキンドリング完成動物に対して生理食塩水または Losartan (50 mg/kg, 100 mg/kg) の腹腔内投与を行い、後発射閾値およびキンドリング刺激最大強度 (500 μ A) による後発射持続時間と行動的発作を評価した。また、実験に用いたラット扁桃核キンドリングてんかんモデルにおける BBB の破綻の有無は、Evans blue を用いて組織学的に評価した。

【結果】Losartan の腹腔内慢性投与および脳室内持続投与は共にキンドリングの進展過程、特に初期進展過程の後発射持続時間と行動的発作の進展を有意に抑制した。一方、キンドリング完成後の後発射閾値およびキンドリング刺激最大強度による後発射持続時間と行動的発作に対して Losartan の腹腔内投与は有意な効果を認めなかった。また Evans blue を用いた組織学的評価では、キンドリング完成後ラットの脳組織のどの領域においても BBB の破綻 (Evans blue の漏出) を認めなかった。

【結語】Losartan の慢性投与はキンドリングてんかん焦点形成、特にその初期過程に対して有意な抑制効果を示した。本研究結果は BBB の破綻の有無に関わらず、Losartan がてんかん原性獲得過程を阻害することを示唆しており、Losartan は続発性てんかんの急性期予防薬として期待できる。