

## 論文審査の結果の要旨

### The angiotensin II type I receptor antagonist losartan retards amygdala kindling-induced epileptogenesis

キンドリングてんかん焦点形成過程に対する  
アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (Losartan) の抑制効果の検討

日本医科大学大学院医学研究科 第4年次 外科系 脳神経外科学分野  
大学院生 野崎 俊樹  
Brain Research, Volume 1694, 1 September 2018, Pages 121 - 128 掲載

抗てんかん薬には投与している期間に起こる発作を抑制する「抗発作効果」と頭部外傷など脳損傷直後に投与して、てんかん焦点形成を予防する「抗てんかん原性効果」という2つの側面がある。既存の抗てんかん薬は「抗発作薬」であり、「抗てんかん原性薬」として臨床で使用されている薬は未だに存在しない。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- $\beta$  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報告され、Losartan は頭部外傷性てんかん発症の予防薬(抗てんかん原性薬)として期待されている。一方、BBB の破綻がない場合に TGF- $\beta$  シグナル伝達系の阻害が抗てんかん原性効果を示すかどうかは依然として不明である。今回申請者らは BBB の破綻が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、ラットを被験体を用いて検討した。

全ての実験で Wistar 系雄性ラットを用いた。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  $\mu$ 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 Racine 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行い、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  $\mu$ A) による後発射持続時間と行動的発作を評価した。

Losartan の腹腔内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。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の初期過程を阻害することを示しており、Losartan は頭部外傷性てんかん以外の続発性てんかん発症の予防薬としても期待される。

二次審査では薬剤事前投与であることによる研究の限界、薬剤投与量の問題、実験での投与ルートを使い分けと意義、ARB がてんかん発症の薬剤として注目されるようになった経緯、他の ARB での抗てんかん原性効果、また本モデルを使用した理由やてんかん発症時期での薬剤効果の違いの理由とシグナル伝達系の相違、BBB の破綻の検証方法、臨床でどのように本薬剤や近隣薬剤とてんかん発症の関連を検証できるか等、また今後の展望などについて広く質疑がおこなわれたがいずれも適切な回答がなされた。