



平成 30 年 3 月 2 日
新 潟 大 学

側頭葉てんかんの新たな発症メカニズムを解明

-脳病巣内の異常神経活動を摘出組織で可視化することに成功-

新潟大学脳研究所病理学分野の北浦弘樹助教らの研究グループは、国立病院機構西新潟中央病院脳神経外科および新潟大学脳研究所脳神経外科学分野と共同で、てんかん患者の方の脳神経外科手術で摘出された手術標本から生体外で異常な神経活動を捉えることに成功し、その発症メカニズムを新たに明らかにしました。本研究の成果は *Cell press* と *The Lancet* が共同で創刊したトランスレーショナルメディシンの専門誌である *EBioMedicine* に掲載されました。

【成果のポイント】

- 手術で摘出された実際のてんかん病巣から異常な神経活動を生体外で詳細に解析しました。
- 病態の進展に応じて異なったてんかん原性メカニズムを見出しました。
- これまであまり重視されてこなかったグリア細胞の機能異常がてんかん原性に大きく関わっていることを明らかにしました。

【背景】

てんかんは我が国で 100 万人以上が罹患しているとされる主要な脳神経疾患であり、その発作制御の成否は社会生活上重要な課題です。多くの方は薬でてんかん発作のコントロールが可能ですが、中には薬を飲んでもコントロールが難しい難治性てんかんの方が 2 割程度含まれると言われています。こうした難知性てんかんの中でも大部分を占めるのが、内側側頭葉てんかんと呼ばれるもので、側頭葉内部の海馬からてんかん波が発生します。

内側側頭葉てんかんでは手術により原因となっている海馬を切除することで発作を良好に抑制できることが知られています。切除された海馬組織を顕微鏡下で調べてみると、その病理像は決して同一ではなく、幾つかのパターンがあることがわかってきました。しかし、これまではこうした病理像に対応した異常神経活動を、神経回路レベルで詳細に解析する術がありませんでした。

【研究内容】

本研究では手術で切除された海馬組織からスライス標本を作成し、人工脳脊髄液中で維持することにより、生体外においても神経活動を自由に観察できる技術を確立しました



(図1)。その結果、これまで見ることのできなかった病巣内での異常神経活動を可視化することができるようになりました。

内側側頭葉てんかんの海馬では、神経細胞が脱落してグリア細胞が増殖するような病理変化(海馬硬化: HS)が見られることが多いのですが(HS+)、このような変化がはっきりしない症例(HS-)もある程度存在します。そこで両者を比較して検討したところ、共通して見られた特徴としては、海馬内の海馬支脚という小領域において、最も増強した異常神経活動が生じていることを突き止めました(図2a)。また、この海馬支脚での異常神経活動は臨床的にHFOと呼ばれる高頻度の神経活動からなっており、それは臨床脳波で確認されたものとよく似た特徴を有していました(図2b,c)。

一方で、両者で異なっていた特徴もありました。HS(+)においては、海馬支脚における異常神経活動の発生要因として、グリア細胞が持つ細胞外 K^+ バランス調節機構の失調が強く関与していることが分かりました(図2c)。また、HS(-)の群では、海馬支脚に隣接するCA1領域でも自発神経活動がみられ、海馬支脚のそれとリンクしていることを見出しました(図3)。

【今後の展開】

本研究により得られた成果は、難治性てんかんの新たな治療法開発につながることを期待されます。特に、HS(-)において見出されたCA1領域と海馬支脚との相関活動は、その相互連絡を切断することで病態の進展を食い止めることが可能となるかもしれません。また、HS(+)で示された、グリア細胞の機能障害による過剰神経活動は、これまでの抗てんかん薬の作用機序とは全く異なった性質のものであるため、新たな創薬ターゲットとなりえます。

【研究成果の公表】

本研究の成果はKitaura H., Shirozu H., Masuda H., Fukuda M., Fujii Y. and Kakita A. "Pathophysiological characteristics associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis" として、EBioMedicine (2018.2.20 オンライン)に掲載されました。

doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.01

本件に関するお問い合わせ先

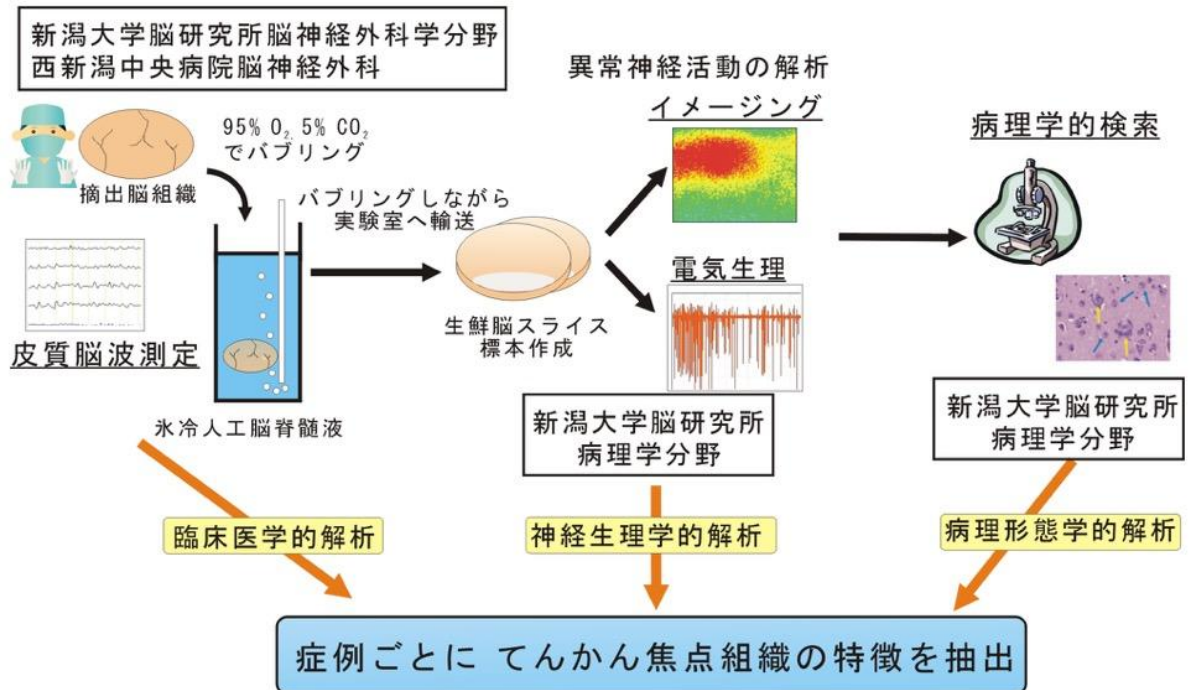
新潟大学脳研究所 病理学分野

担当：北浦 弘樹(助教)

E-mail: kitaura@bri.niigata-u.ac.jp



図1 研究のフローチャート



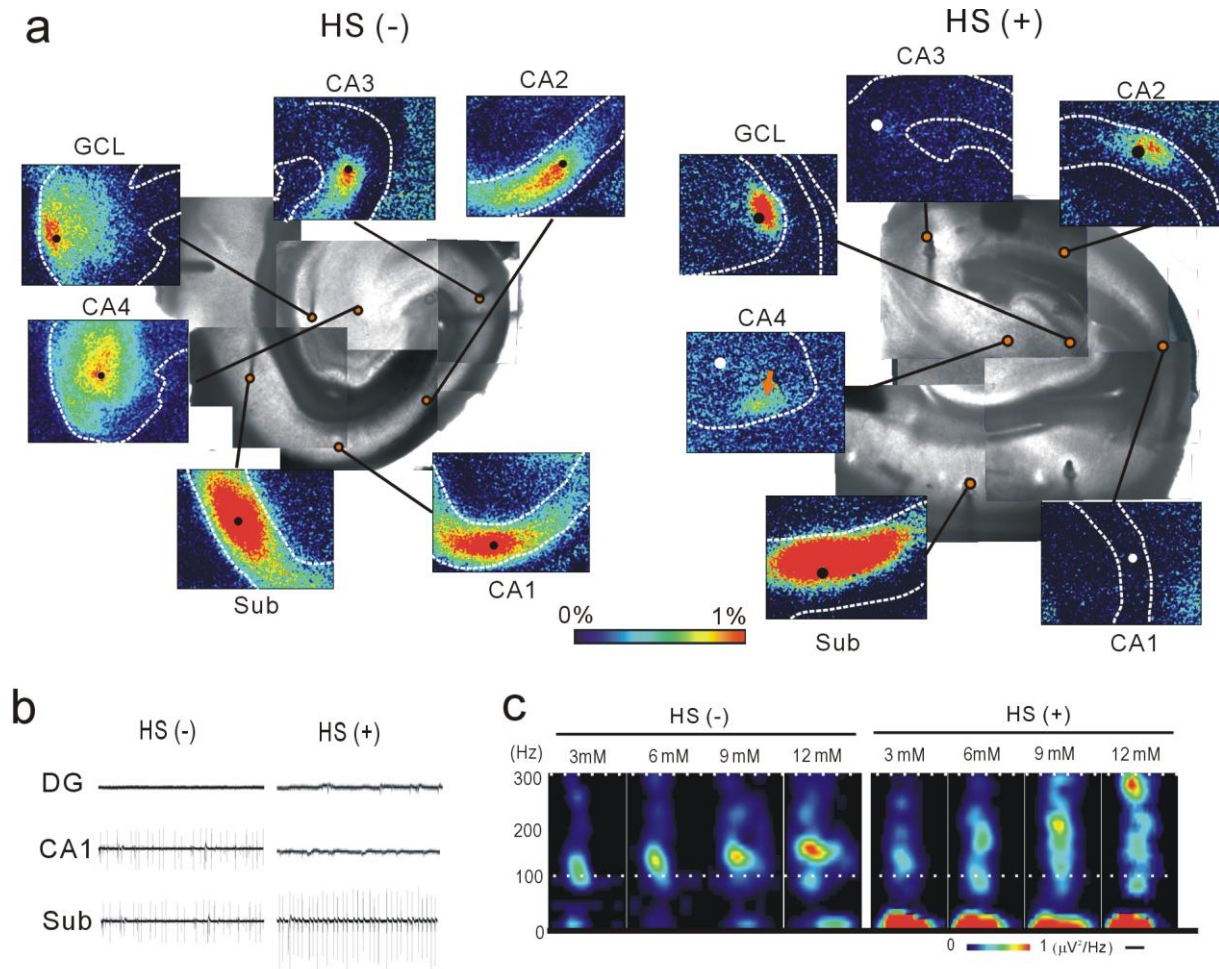


図2 (a)フラビン蛍光イメージング法という手法で神経活動を画像化したもの。内側側頭葉てんかんの海馬では、HS(-), HS(+))ともに、海馬内でも海馬支脚(Sub)という小領域で特に興奮性が高まっていることがわかる。(b)両者においてやはり Sub から高頻度の自発放電が生じている。HS(-)ではCA1 領域からも自発放電が見られるが、HS(+))ではもはやその領域に神経細胞は残存していないため放電は見られない。(c)周波数スペクトラム解析。通常条件下(細胞外 K^+ 濃度: 3mM)でも両者で 100Hz 付近の高頻度の神経活動が生じていることがわかるが、細胞外 K^+ 濃度を段階的に上げていくと、HS(+))では中心周波数のスポットが上昇していく。このことは細胞外 K^+ 濃度のバランス調節機構の失調が生じていることを示唆している。

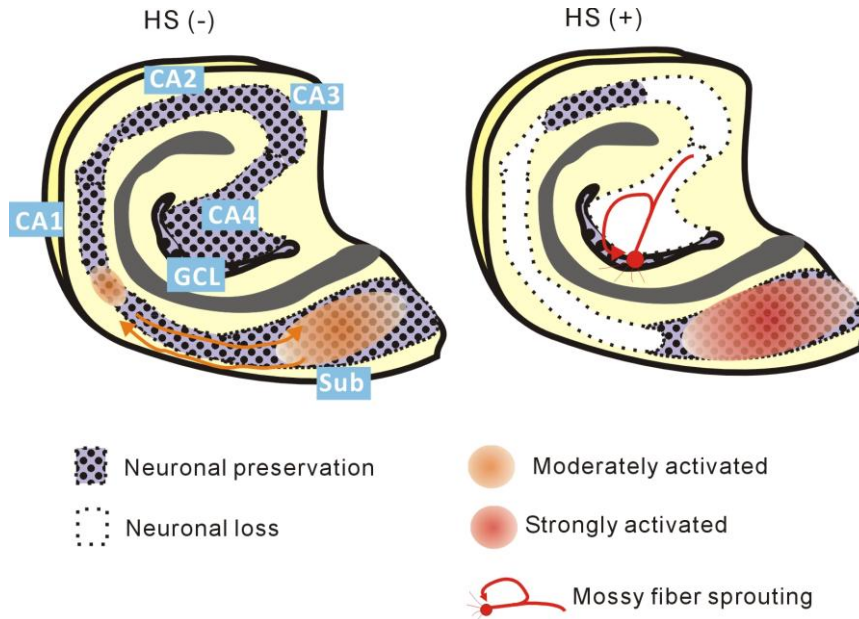


図3 HS (-), HS (+)ともに海馬支脚(Sub)で特に亢進した異常な神経活動を認めたが、その詳細な機序は異なっていた。HS(-)ではCA1とSubのレシプロカルな神経活動がてんかん原性に寄与していると考えられ、より病態の進行したHS(+)ではもはやCA1の神経細胞はほぼ消失しているため、海馬支脚に内在的なてんかん原性が存在すると考えられる。そこにはグリア細胞の機能異常が積極的に関与しているものと考えられた。