

報道関係各位

平成29年12月18日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「てんかん発作の多様性を引き起こす仕組みをマウスで発見」 — てんかんの病態解明や新たな治療薬の開発に拍車 —

【ポイント】

- グリア細胞*¹の異常が起こる部位により、異なるてんかん発作が起こることを明らかにしました。
- 脳幹*²と呼ばれる脳の一部のグリア細胞の異常は、思春期以降に突然死を伴うてんかん発作を起こすことを明らかにしました。
- 大脳皮質*³と呼ばれる脳の一部のグリア細胞の異常は、乳児期に一過性のてんかん発作を起こし、一部の神経細胞が脱落することを明らかにしました。
- グリア細胞を標的にした多様なてんかんに対する新規治療薬の開発が期待できます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子神経科学分野の田中光一教授、杉本潤哉大学院生、田中萌子大学院生、杉山香織大学院生の研究グループは、京都大学との共同研究で、脳のグリア細胞の異常が起こる部位の違いにより、全く異なるてんかん発作を引き起こすことをつきとめました。この研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムならびに文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Glia* (グリア) に、2017年12月6日にオンライン版で発表されました。

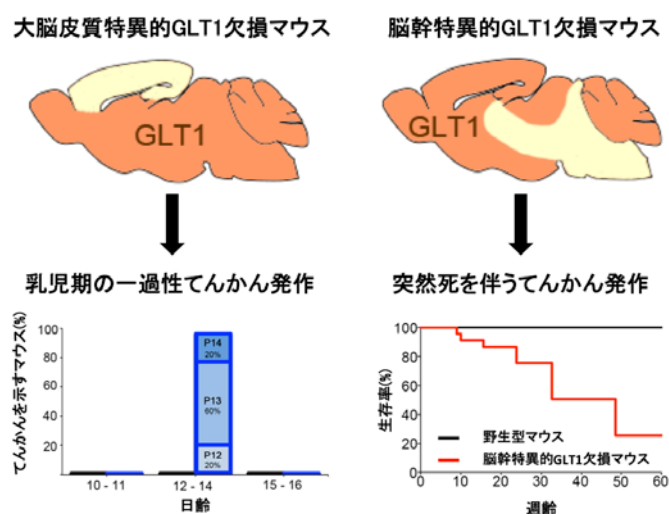


図1 グリア細胞の異常が起こる脳部位により異なるてんかん発作を引き起こす

【研究の背景】

てんかんは、脳の神経細胞の過剰な電氣的興奮に由来する反復性の発作(てんかん発作)を特徴とする疾患です。てんかん発作は、原因により多様な発作型を示すのみならず、同じ原因を持った患者さんでも多様な発作型を示すことが知られています。しかし、多様な発作型の発症機序は不明でした。多様な発作型を示すてんかんの患者さんでは脳のグリア細胞に存在するグルタミン酸輸送体*4(グリア型グルタミン酸輸送体)GLT1の発現が減少することや GLT1 の遺伝子異常が報告されており、これらのグリア細胞の異常がてんかんの発症に関与することが推定されています。しかし、グリア型グルタミン酸輸送体の異常が、どのように多様な発作型を引き起こすのか不明でした。

【研究成果の概要】

今回の研究では、グリア型グルタミン酸輸送体 GLT1 を異なる脳部位から欠損させた2種類のマウス(脳幹特異的 GLT1 欠損マウスおよび大脳皮質特異的 GLT1 欠損マウス)を作成し、どのようなてんかん発作を引き起こし得るかを検討しました。脳幹特異的 GLT1 欠損マウスは、思春期以降に全身性強直性痙攣*5を伴うてんかん発作を示し、突然死を示した。一方、大脳皮質特異的 GLT1 欠損マウスは、小児期に一過性にミオクロニー発作*6 やスパズム発作*7を示すが、突然死を示すことはなかった。しかし、大脳皮質特異的 GLT1 欠損マウスは、てんかん発作により大脳皮質の一部に神経細胞の脱落が観察された(図 2)。

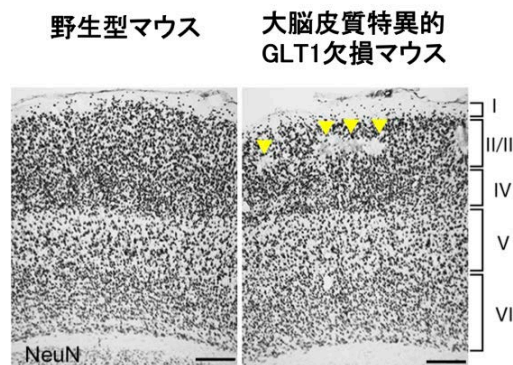


図 2 大脳皮質特異的 GLT1 欠損マウスでは、てんかん発作により大脳皮質の一部の神経細胞が脱落する

【研究成果の意義】

今回の研究結果は、グリア型グルタミン酸輸送体の異常が起こる脳部位により、全く異なるてんかん発作が引き起こされることを示しています。てんかん患者さんにおける予期せぬ突然死の頻度は、健常人の 20 倍以上あることが知られていますが、その原因は不明です。脳幹特異的 GLT1 欠損マウスは、てんかん患者における予期せぬ突然死の症状を再現しています。また、大脳皮質特異的 GLT1 欠損マウスは、てんかん性脳障害を伴う小児期のてんかんを再現しています。

本研究成果は、2種類の脳部位特異的 GLT1 欠損マウスが、予期せぬ突然死あるいはてんかん性脳障害を伴う小児期のてんかんモデルとして有用であり、てんかんの病態解明や新規治療法開発に貢献できると考えられます。

【論文情報】

掲載誌: Glia

論文タイトル: Region-specific deletions of the glutamate transporter GLT1 differentially affect seizure activity and neurodegeneration in mice.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

分子神経科学分野 氏名 田中 光一(タナカ コウイチ)

TEL: 03-5803-5846 FAX: 03-5803-5843

E-mail: tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

【用語解説】

*1 グリア細胞: 神経系を構成する細胞の中で神経細胞以外の細胞を指す。これらは、脳の形成、脳の情報処理、脳の免疫反応・修復などに関与し、アストロサイト・オリゴデンドロサイト・ミクログリアの3種類に分類される。

*2 脳幹: 脳と脊髄をつなぐ部位を脳幹という。脳幹には、呼吸や心臓の動きを制御する神経細胞が存在し、生命維持にとって重要な脳部位である。

*3 大脳皮質: 脳の表面に広がる神経細胞の薄い層を大脳皮質という。大脳皮質は、知覚・運動制御・記憶・思考などの脳の高次機能にとって重要な脳部位である。

*4 グルタミン酸輸送体: 神経細胞から放出されたグルタミン酸を細胞内に再吸収し、細胞外のグルタミン酸濃度を一定に保つ働きをするタンパク質である。グリア細胞に存在するグリア型グルタミン酸輸送体が細胞外グルタミン酸濃度の制御にとって主要な役割を果たしている。

*5 強直性痙攣: 異常な筋肉の収縮が続き、突っ張ったりこわばったりした状態。

*6 ミオクローニー発作: 短い(0.5秒以下)筋肉の収縮によって起こる発作。いわゆるピクツキである。

*7 スパズム発作: 長い(1秒前後)筋肉の収縮によって起こる発作。