

氏 名 村上 理

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博甲第 3605 号

学位授与の日付 平成 20 年 3 月 25 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 1 項該当)

学位論文の題目 マウスの電気生理学的手法を用いたてんかんの新しい評価方法と抗てんかん薬の影響

論文審査委員 教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己

准教授 北村 佳久 教授 合田 榮一

### 学位論文内容の要旨

最大電撃 (MES) および pentetrazol けいれんは、抗てんかん薬の薬効評価に頻用されている。しかし、けいれん症状は、肉眼で観察されており、客観性に乏しい。そこで本実験では、より客観的に薬効を評価する目的で、マウスを用いて MES により誘発される筋電図または脳波の変化および pentetrazol 投与により誘発される行動ならびに脳波の変化を比較した。また、これらの変化に対する各種抗てんかん薬の影響についても検討した。

マウスの前頭葉皮質および左右後頭葉皮質に脳波測定用の慢性電極を植え込んだ。MES けいれんは、術後 1 週間経過した後、50 Hz, 200 V, 1 秒間の電流をマウスの両耳に通電することにより誘発した。筋電図はマウスの両後肢に双極針電極を刺入し、筋電図計を用いて双極誘導で記録した。脳波は、脳波計を用いて双極誘導で記録した。

MES により誘発された強直性伸展けいれん (TE) と一致して、筋電図上に高頻度の筋電図活動 (EMG seizure) が観察された。Phenytoin, phenobarbital, topiramate, carbamazepine および diazepam は、TE の持続時間だけでなく EMG seizure の持続時間および強度を用量依存的に抑制した。EMG seizure の強度は、その持続時間を抑制するより、低用量の抗てんかん薬で抑制された。これらの実験成績より、MES により誘発される EMG seizure の強度は、抗てんかん薬の薬効評価において、客観的かつ高感度な指標となることが判明した。

MES を与えた後、脳波上に spike を含む 6 - 15 Hz の high frequency spike or spike and wave complex が観察された。このけいれん波の持続時間は、本研究で用いたすべての抗てんかん薬で用量依存的に短縮した。これらの実験成績より、MES により誘発されるけいれん波の持続時間は、強直-間代発作に有効な薬物のみならず、欠神発作に有効な薬物の薬効評価に有用である可能性が示唆された。

Pentetrazol 投与により誘発されたミオクローヌス発作 (MCL) および間代性けいれん (CL) と平行して、脳波上に spike および polyspike が観察された。Diazepam および ethosuximide は、MCL および CL の持続時間のみならず spike および polyspike の持続時間を用量依存的に短縮した。一方、phenytoin は、MCL の持続時間に対しては著明な影響を与えなかったが、spike の持続時間に対しては、用量依存的な短縮効果を示した。これらの実験成績より、pentetrazol 投与により誘発される spike の持続時間は、欠神発作に有効な薬物のみならず焦点部分発作に有効な薬物の薬効評価に有用である可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、電気生理学的手法を用いて、抗てんかん薬の新しい評価方法を見い出すことを目的として、マウスを用いて最大電撃により誘発された筋電図の変化および脳波の変化を測定した。また、pentetrazol 投与により誘発された脳波の変化も測定し、それらの変化に対する抗てんかん薬の影響を検討した。

その結果、最大電撃により生ずる高頻度の筋電図活動は、強直—間代発作に有効な抗てんかん薬の作用を検討するための客観的かつ高感度な方法であることを見出した。また、最大電撃により生ずる脳波の高頻度の spike は、強直—間代発作のみならず欠伸発作に有効な薬物の検定に使用できること、さらに pentetrazol 誘発けいれんは、欠伸発作のみならず、焦点部分発作に有効な抗てんかん薬の評価に有用であることを見出した。

以上、本研究は、抗てんかん薬の新しい検定方法を見出した点で有意義であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。