

令和3年度若手研究者表彰奨学金 受賞記念講演要旨

Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by
microglia initially activated following status epilepticus

佐野 史和

山梨大学医学部薬理学 山梨 GLIA センター

山梨大学医学部小児科

【要旨】

てんかんの30%は、既存の神経細胞を標的とする薬剤が無効な薬剤抵抗性てんかんであり、これまでと異なる発想による治療薬開発が求められている。我々は、てんかん脳組織に存在する単なる瘢痕組織と考えられてきた活性化アストロサイトが、てんかん病態において能動的な役割を果たす可能性に注目し、難治てんかんを引き起こす異常なアストロサイト「てんかん原生型アストロサイト」の存在やその特徴を見出した。

本研究では、薬剤誘発性側頭葉てんかんモデルマウスにおけるグリア細胞の活性化の時間的・空間的活性化の特徴を調べた。野生型マウスにピロカルピン投与によるけいれん重積(SE)を誘発し、海馬において、1) SEの1-7日後にミクログリアが活性化し、遅れて2) SEの3-28日後にアストロサイトが活性化し、3) SEの28日後には、脳波異常が増加し、易けいれん性も獲得していることを見出した。

易けいれん性獲得期の活性化アストロサイト

の表現型解析により、これらが脳ではアストロサイト選択的に発現する2型IP₃受容体(IP₃R2)依存的なCa²⁺過活動を呈すること、そのノックアウトによりCa²⁺過活動および、てんかん原生も消失することを見いだした。すなわち、てんかん原生はこの異常活性化アストロサイト(てんかん原生型アストロサイト)により引き起こされることを明らかとした。また先行して活性化するミクログリアの解析により、これらが種々の炎症性サイトカインを産生することにより、てんかん原性型アストロサイトを誘導することを明らかとした。実際に、活性化ミクログリアを薬理的に抑制すると、アストロサイトのCa²⁺過活動もてんかん原生獲得も抑制された。

以上の結果より、けいれん重積後の難治てんかん発症には、活性化ミクログリアによって誘導されるてんかん原生型アストロサイトのIP₃R2依存的なCa²⁺過活動が関与している可能性が示唆された。