

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791330

研究課題名（和文） CEDを用いた新しいてんかん治療システムの開発

研究課題名（英文） Development of new therapeutic for epilepsy using convection enhanced delivery

研究代表者

岩崎 真樹 (Masaki Iwasaki)

東北大学・病院・助教

研究者番号：00420018

研究成果の概要(和文)： 難治てんかんの新しい治療法を開発することを目的に研究を行った。脳内に留置したカテーテルから緩徐に注入することで広い範囲に薬物を到達させる Convection-enhanced delivery(CED)法を用いた。実験動物の海馬にてんかん発作を誘発し、CED 法によって抗てんかん作用薬である Levetiracetam を投与した。てんかん発作の誘発確率および持続時間は CED によって有意に減少し、治療後は動物に明らかな後遺症を認めなかった。CED は侵襲の少ない新しいてんかん外科治療として応用が可能であることが示された。

研究成果の概要（英文）： This study was designed for development of new therapeutics of intractable epilepsy. Convection-enhanced delivery (CED) is the method for delivering drugs from thin catheter tip directly into brain parenchyma with slow infusion rate. We performed CED of antiepileptic drug Levetiracetam to the hippocampus of rats with acute seizures. The Levetiracetam CED significantly reduced the occurrence and the duration of seizures. The animals showed no neurological deficits after the treatment. CED may be promising as a less invasive surgical treatment of epilepsy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：医療・福祉、外科、神経科学、脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

てんかんは最も有病率の高い神経疾患の一つであり、その約25%は薬物治療に抵抗性とされる。薬物治療が奏功しない難治性の部分

てんかんに対しててんかん焦点を含む脳切除術が重要な役割を果たしている。

しかし、現在の画像診断技術の限界から、てんかんの原因となっている領域の正確な

診断は困難である。また、てんかん焦点と脳機能が同じ場所に併存しうることあるため、一次運動野や言語野に近接した病変や皮質下病変に伴う難治てんかんはしばしば切除術の適応が困難である。

切除が不可能な領域のてんかん焦点に対して、近年は定位脳手術による手法が試みられているが、いずれも脳の局所をターゲットとした治療である。てんかん焦点は広範な皮質領域もしくは遠隔領域を含むネットワークを形成することが多く、局所の治療が必ずしもてんかんの治癒に結びつかない例が多い。すなわち、脳内の点ではなく体積に作用する治療方法が望ましいといえる。本研究では CED によって脳内の一定の体積を目標に薬剤を投入し、局所作用よりも大きな治療効果を得る手段になり得ると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、薬物の脳内局所投与による新しいてんかん治療システムを開発することである。ラットのてんかんモデルを用いて、抗てんかん薬を **Convection enhanced delivery (CED)**法によって脳内に局所投与し、ラットの行動、脳波、てんかん発作についてその変化を評価する。研究期間内に、抗てんかん薬 CED の安全性と有効性に関する基礎的なデータを得ることが目的である。将来的には、難治てんかんに対するより低侵襲な外科治療法としての応用を目指す。

3. 研究の方法

(1) 健常ラットを用いた抗けいれん薬 CED の安全性、(2) ラット急性けいれんモデルにおける電気生理学的てんかん活動への効果を検討する。薬剤として Levetiracetum を使用する。Levetiracetum はシナプス小胞蛋白である SV2A を介した作用が注目されている抗

けいれん薬であり、すでに臨床的な有用性が示されており、かつ水溶性である点から CED に適した薬剤である。

(1) ケタミン麻酔下でラット海馬に CED 法にて薬剤を投与する。Phosphate-buffered saline (PBS) に溶いた Levetiracetum を注入する薬物として使用し、対照として PBS 単独群を用意する。薬物については 0 から 1000 μM まで 5 段階の異なる濃度で実験を行う (1 群 $n=7$ 、全 $n=42$)。4 週間まで神経学的スコアと体重を観察する。また、5 日目にラット脳を取り出して組織学的に脳損傷、脳血液関門の損傷を評価する。

(2)-1 ケタミン麻酔下のラット海馬に Tetanus toxin を投与して急性けいれんモデルを作成する。脳波電極と組み合わせた CED カニューラを用い、脳波測定下にてんかん性放電が誘発されたのを確認してから、Levetiracetam 100 μM (5 μl) を 10 分かけて CED 法で投与する。Levetiracetum 投与群と対照を用い、薬剤の投与 1 分前から投与終了後 60 分まで脳波を記録し、振幅およびてんかん棘波の出現数を指標にてんかん性放電の変化を定量的に評価する (1 群 $n=10$ 、全 $n=20$)。終了後にラット脳を取り出し、組織学的に投与部位、脳損傷などを評価する。

(2)-2 光感受性イオンチャンネルのひとつであるチャンネルロドプシン 2 を神経細胞に導入した遺伝子改変ラットを用い、急性けいれん発作に対する抑制効果を検討する。海馬に光ファイバー・電極を導入し、光パルス刺激を与えることで即時的にけいれん発作が誘発される。海馬に Levetiracetam 100 μM (5 μl) を 10 分かけて CED 法で投与し、投与前後で発作の誘発頻度および持続時間の差を評価する。

4. 研究成果

(1) 健常ラットの一側海馬に対して CED 法で Levetiracetam を注入したあと 4 週間まで神経学的スコアと体重を観察した。神経スコアは施術後 2 日目までに完全回復し、その後の体重増加に影響しなかった (図 1)。CED に伴う海馬の組織学的損傷は認められなかった。抗てんかん薬 Levetiracetam の CED の安全性が確認された。

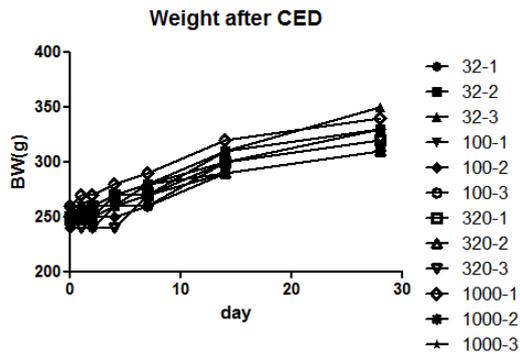


図 1. Levetiracetam CED 後の体重増加

(2)-1 Levetiracetam $100 \mu\text{M}$ ($5 \mu\text{l}$) を 10 分かけて投与したところ、単位時間当たりのてんかん棘波頻度は投与前に比べて有意に低下した (図 2)。

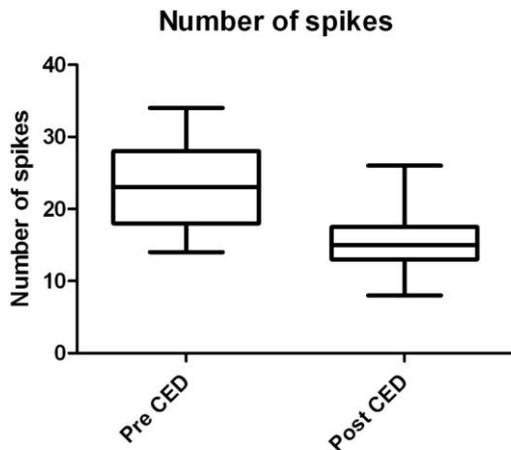


図 2. CED 前後におけるてんかん棘波頻度の変化

(2)-2 Levetiracetam CED によって発作の

誘発確率が有意に減少し、発作持続時間も短縮された。

本研究から、Levetiracetam CED の安全性とてんかん抑制効果が明らかになり、低侵襲的な新しいてんかん外科治療の可能性が示された。難治てんかんに対するより低侵襲な外科治療法、従来の外科治療が困難な脳深部のてんかん病変に対する新しい治療法、さらに、術前に治療効果を予測する新しい診断技術としての応用が期待される。今後は臨床応用に向けて慢性実験における安全性と有効性を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S, Itabashi H, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Complete remission of seizures after corpus callosotomy. J Neurosurg Ped (in press) (査読有り)

[学会発表] (計 3 件)

1. Dec 6, 2010 64nd Annual Meeting of American Epilepsy Society (San Antonio, Tx, USA) "Convection enhanced delivery of levetiracetam for treatment of epilepsy", by Shin-ichiro Osawa, Masaki Iwasaki, Ryuta Saito, Shin-ichiro Sugiyama, Nobukazu Nakasato, Teiji Tominaga
2. 大沢伸一郎、岩崎真樹、齋藤竜太、杉山慎一郎、中里信和、富永悌二 : Convection-enhanced delivery 法を用い

たてんかん制御の試み. 第 44 回日本
てんかん学会 (岡山) 2010 年 10 月 14 日

3. 大沢伸一郎、岩崎真樹、齋藤竜太、杉山
慎一郎、富永悌二: Convection-
enhanced delivery 法による新しいてん
かん治療の試み. 第 11 回日本分子脳
神経外科学会 (仙台) 2010 年 8 月 27 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 真樹 (Masaki Iwasaki)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 00420018