

—— 海外留学助成 ——

研究課題	ポリアミンにおける抗てんかん薬の応答性調節メカニズムの解明 Polyamine modulation as an alternative therapy for drug resistant epilepsy
留学先	University of Bonn Medical Center, Institute of Experimental Epileptology and Cognition Research, Life and Brain Center
期間	2020年8月～2021年7月
研究者	荒木 邦彦

私は静岡てんかん神経医療センターでてんかんの専門研修を行い、名古屋大学神経内科学大学院で基礎研究とトランスレーショナル研究について学びました。留学前に抗てんかん薬治療を行っても発作が抑制できない、薬剤抵抗性てんかンを数多く経験し、「難治てんかんの病態解明が求められている」ことを痛感したことから、臨床と研究の橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）ができるボン大学医学部Institute of Experimental Epileptology and Cognition Research, Life and Brain Center (Heinz Beck研究室)を留学先を選びました。ボン大学は1979年世界初のてんかん科 (Department of Epileptology) を設立した大学であり、当センターでは当研究室の他に5チームがてんかんに関わる基礎研究を行っています。さらにてんかん科、てんかん外科、神経画像、神経病理（てんかん病理）といった臨床病棟も同じ敷地に集約されており、臨床と研究が一体となった組織を形成しています。

【研究成果の概要】

当研究室では難治てんかん患者の外科切除サンプルやマウスおよびラットの海馬を用いて、電気生理学的にニューロンおよび樹状突起の特性について調べています。さらにIn vivo two-photon calcium imagingやてんかんモデルマウスの行動実験（高次脳機能評価）を行い、電気生理学的評価で得られた電位の性質の意味を調べています。薬剤抵抗性の機序として、①トランスポーター機序と②ターゲット機序が考えられています (Remy, et al. 2003) (Remy, et al. 2006) (Heinz, 2007)。トランスポーター

機序とは、薬剤抵抗性のニューロンにおいてP-glycoproteinのような薬剤排出トランスポーターが過剰発現することにより抗てんかん薬の血中濃度を低下させる機序のことであり、ターゲット機序とは、てんかん原生を獲得したニューロンが電位依存性イオンチャネルの発現を変化させ抗てんかん薬の作用を無効にする機序のことです。当研究室のHeinz Beck教授は難治てんかん患者の脳内ニューロンを電気生理学的に解析し、薬剤抵抗性のニューロンでUse and Frequency依存的に Na^+ 電流がブロックされることを見つけました (Remy, et al. 2003) (Heinz, 2007)。そして、てんかん病態である電位依存性 Na^+ チャネルの変化に対してパッチクランプを用いた手法でポリアミンが強く関係していることを見出し、ポリアミンを介したターゲット機序（薬剤抵抗性のニューロンでは、スペルミンが低下しており、スペルミンを補充することにより Na^+ チャネルの応答性が回復すること）を初めて証明しました (Royeck et al., 2015), (Beckonert et al., 2018)。

これまでの研究は主にヒトの外科摘除後のニューロン、てんかんモデルマウスやラットの海馬スライスによる実験であり、治療応用を目指すにはin vitroによる薬剤抵抗性モデル細胞（スペルミンが低下しUse依存的に Na^+ 電流がブロックしている）を確立する必要があるため、そのプロジェクトを任せられました。その中で、私はポリアミンの生合成を考慮した各種の阻害薬を使用し、薬剤抵抗性モデル細胞の確立を目指しています。現在は、 Na^+ チャネル阻害薬であるカルバマゼピンが作用するNav1.2とNav1.6を強制発

現させたHEK細胞に、ポリアミン生合成阻害剤 α -Difluoromethylornithine (DFMO) を用いてスベルミンを減少させることができたので、この細胞モデルを用いてVoltage-clampによりSteady-state voltage dependence of Na inactivation curve, およびRecovery from fast inactivation of transient Na currentを評価しています。ヒトおよびてんかんモデルマウスと同様の結果が得られた後は、スベルミンを補充する薬剤を検討していく予定です。

最後になりましたが、今回の留学において多大なご支援を賜りましたてんかん治療研究振興

財団に厚く御礼を申し上げますと共に、財団のますますのご発展を祈念いたします。私の留学は新型コロナウイルス感染症の世界的流行と重なり、EUへの入域制限による渡独の延期、現地でのロックダウンなど通常とは異なる状況となりました。名古屋大学神経内科勝野教授をはじめ医局の先生方、また静岡てんかん神経医療センター高橋院長、亀田総合病院神経内科福武部長、片多部長など、留学に際し多くの皆様にご支援いただきましたことを、この場を借りて深謝申し上げます。



ボン大学（ライン・フリードリヒ・ヴィルヘルム大学ボン）