



玉川大学脳科学研究所 『Journal of Neuroscience』 掲載論文について

【論文名】

Prototypic seizure activity driven by mature hippocampal fast-spiking interneurons

(海馬の抑制性介在細胞によって駆動されるてんかん発作の新機構)

【著者】

塚元葉子	玉川大学脳科学研究所
礒村宜和	玉川大学脳科学研究所 *Corresponding author
今西美知子	東京都神経科学総合研究所
二宮太平	京都大学霊長類研究所
塚田 稔	玉川大学脳科学研究所
柳川右千夫	群馬大学
深井朋樹	理化学研究所脳科学総合研究センター
高田昌彦	京都大学霊長類研究所

【研究成果の概要】

本研究は、側頭葉てんかんの発作の焦点として知られる海馬の急性スライス標本を用いて「てんかん発作モデル」を確立し、発作活動に関わる個々の神経細胞の活動をそれぞれ記録し、海馬の細胞の大半を占める錐体細胞の作用を抑制した条件下（グルタミン酸伝達遮断条件下）でも、介在細胞のネットワークのみで「てんかん発作の原型」となる同期的リズム活動が引き起こされることを世界で初めて発見しました。さらに、その主な担い手となる介在細胞が、高頻度発火特性を持ち、細胞体が錐体細胞層に存在する介在細胞数種であることを明らかにしました。

正常状態では神経細胞の興奮を抑制性細胞（介在細胞）が適度に抑制しているために過興奮に陥ることはありませんが、てんかん病態ではこの抑制機能が低下しているために神経細胞群が過興奮に陥り、てんかん発作が引き起こされると考えられています。従って、てんかん治療薬には抑制性神経細胞（介在細胞）が伝達物質として用いている GABA の作用を強める働きのあるものが使用されています。てんかんのおよそ3分の2はこの抗てんかん薬が奏功しますが、これらの薬物では治療できない病態（難治性てんかん）も少なくありません。薬物の奏功しない難治性てんかんなどの症例には海馬の外科的切除以外に治療法はなく、また外科的切除法も適用できない症例に関してはなんら治療法がありません。このように、てんかんは、今もなお新たな治療薬・治療法の開発が待たれている疾患です。

本研究は、正常状態では他の神経細胞の興奮を抑制している介在細胞が、てんかん発作発現時には機能が低下するどころか、それらのネットワーク自身がてんかんの素となる同期的なリズム活動を引き起こし得ることを示しました。本研究で明らかにしたこの新機構が原因となって引き起こされるてんかん病態においては、従来からの「介在細胞の機能を強化する抗てんかん薬」では治療不可能と考えられます。実際、抗てんかん薬とは真反対の薬理効果をもつ薬物が、本研究におけるてんかん発作を消失させることがわかりました。