

氏名	こん どう しん じ 近 藤 慎 二
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第214号
学位授与年月日	平成17年 1月 6日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Electroencephalographic characterization of an adult rat model of radiation-induced cortical dysplasia (放射線誘導皮質形成異常ラットモデルにおける脳波学的特徴)
学位論文審査委員	(主査) 渡辺高志 (副査) 大浜栄作 中島健二

学位論文の内容の要旨

大脳皮質形成異常 (cortical dysplasia:CD) は、難治性部分てんかんの原因として頻度の高い異常であるが、そのてんかん原性の機序については不明な点が多い。ヒトの脳組織を用いて検討することは困難なため、CD 動物モデルにおいてその臨床症状や脳波および組織学的特徴がヒトの CD と同様であることを検証し、その特徴を検討することは意義深い。そこで今回、放射線誘導皮質形成異常ラットモデルの脳波学的特徴について検討した。

方法

5匹の妊娠 Sprague-Dawley (SD) ラットのうち3匹 (妊娠17日目) に 145cGy の放射線を当て、2匹は放射線を当てずに対照とした。それら5匹のラットから出生し成熟した (生後45日以降) 雄ラットを、放射線群 (n=7) と対照群 (n=7) に分けた。各々に、定位脳手術による電極留置術 (両側背側海馬: 深部電極、両側前頭葉: 硬膜外電極) を行い、24時間の回復期の後に、デジタル脳波計による長期脳波モニタリングを行った。てんかん性異常波 (発作間歇期棘波およびてんかん性発作波) の発生頻度を、早期 (術後1~6日) と晚期 (術後7日以上) とに分けて比較検討した。また、Cresyl violet 染色を行い、大脳・海馬の皮質形成異常の有無を病理組織学的に検討した。

結果

脳波モニタリングは、対照群では術後1日より13日目 (平均11.5日) まで、放射線群では34日目 (平均20日) まで行った。対照群7匹のうち1匹のみに、術後翌日に散発的な発作間歇期棘波を認めたが、残り6匹には全く棘波を認めなかった (早期: 3.81回/24時間、晚期0回/24

時間)。一方、放射線群では、7匹全てに独立した発作間歇期棘波が両側前頭葉・両側海馬より記録された。その棘波は孤発することもあれば群発することもあった。発作間歇期棘波の平均頻度は、放射線群の方が有意に高く、また、早期に比し晩期に減少する傾向が見られた(早期:160.39回/24時間、晩期:43.08回/24時間)。てんかん発作波は、対照群では全く観察されなかったのに対し、放射線群では7匹中4匹に自発性のてんかん発作波を認めた。発作起始部は、左前頭葉(25発作)、右前頭葉(1発作)、左海馬(8発作)、右海馬(1発作)の全てより認められた。てんかん発作波の平均頻度は、やはり早期に比し晩期に減少する傾向が見られた(早期:5.98回/24時間、晩期:0.01回/24時間)。病理組織学的には、新皮質で柱状構造の欠如や層構造の乱れが見られ、海馬においては錐体細胞の配列の分散が見られた。

考 察

これまで、本モデル以外にも大脳皮質局所凍結傷害モデルや胎生期アルキル化剤被爆モデルなどのいくつかのCD動物モデルが報告されている。いずれのモデルにおいても、組織学的にはヒトのCDに類似することが示されているが、てんかん性異常脳波は認められていない。今回、放射線誘導皮質形成異常ラットモデルを用いて、長期脳波モニタリングを行うことにより、発作間歇期棘波やてんかん発作波をCD動物モデルにおいて初めて記録することができた。放射線群の全ての電極よりてんかん性異常波が記録されたことより、広範で強いてんかん原性を持つことが示された。てんかん性異常波の頻度が電極留置術後早期に比し晩期に減少したことは、手術による易刺激性だけでなく発達の時期による違いかもしれない。長崎・広島での原爆被爆の疫学的研究において、妊娠8~15週で被爆した胎児は長ずるにつれ小頭症とてんかん発作を高率に合併することが報告されており、本モデルとの類似性も推定される。本モデルを最初に報告したRoperらは、著者より強い196cGyの放射線を当てているが、てんかん性異常波は捕捉していない。組織学的には、脳梁の欠損や脳室周囲の異所性灰白質など、著者の145cGy照射モデルより広範で強い組織異常が観察されている。このことは、広範で強い組織奇形を持つことが、必ずしも高いてんかん原性を示すものではないことを示唆しており、CDを持つヒト難治性てんかん患者に見られる所見と同様である。

結 論

本研究によって、放射線誘導皮質形成異常ラットモデルは、脳波学のおよび組織学的にCDを持つヒト難治性てんかんに類似することが示された。本モデルは今後のCDのてんかん原性の機序解明や抗てんかん剤の研究に有用と思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究はSDラットを用いて、妊娠中に放射線を当て大脳皮質形成異常を誘導し、出生し成熟した雄ラットに頭蓋内電極による長期脳波モニタリングを行い、てんかん性異常波の発生頻度を

検討したものである。その結果、発作間歇期棘波のみならず、自発性てんかん発作波を高率に認め、この放射線誘導皮質形成異常ラットが高いてんかん原性を持つことを明らかにした。本論文は、放射線誘導皮質形成異常ラットモデルは、脳波学的および組織学的に皮質形成異常を持つヒト難治性てんかんに類似し、てんかん原性の解明に有用であることを示唆したものであり、てんかん学の分野で明らかに学術水準を高めたものと認める。