

頭部外傷後けいれん発作の予防法開発： リハビリテーション実施機会確保を目的として

福士勇人¹⁾ *

1) 青森県立保健大学

Key Words ①けいれん ②ミクログリア ③ミノサイクリン

I. はじめに

頭部外傷とは、頭部に外力が加わることにより生じる頭部の軟部組織、頭蓋骨、脳実質の損傷をいう¹⁾。頭部外傷患者は損傷部位により意識障害、知覚運動障害など様々な症状を呈するが、10～20%の患者に外傷後のけいれん発作 (post-traumatic epilepsy; PTE) が出現する²⁾。このPTEの出現は、頭部外傷患者へのリハビリテーションの実施を妨げ、患者の機能および能力を低下させ、ひいては患者のQOLを低下させる要因となるため、PTE出現を予防することは、リハビリテーション実施上、極めて重要である。しかし、現時点でPTEの出現機序は十分には解明されておらず、PTEの予防法も十分には確立されていない²⁾。ここで近年、従来は脳機能発現に直接関与しないと考えられていたグリア細胞が、ニューロンとは異なる仕組みで多様な脳機能発現に関与していることが明らかにされてきている³⁾。グリア細胞は広範囲調節機能を持ち、けいれん発作の出現にも関与することが示唆されている⁴⁻⁷⁾。さらには、近年、運動時など低酸素状態に陥ることがPTEを含むけいれん発作を惹起すること、及び、グリア細胞が低酸素曝露時の応答に関与することが報告されている²⁻⁷⁾。

II. 目的

本研究は、頭部外傷患者へのリハビリテーション実施を妨げる要因となるPTEの予防法確立を究極の目的としつつ、そのための基礎的検討として、ミクログリアの活性化阻害が低酸素に惹起されるけいれん発作の出現を予防しうるかを検証した。

III. 研究方法

1. 頭部外傷モデルマウスの作製

脳梗塞モデルマウスおよび脳出血モデルマウスを作製する手技を応用して頭部外傷モデルマウスの作製を試みた。

2. ミノサイクリンによるミクログリア活性化阻害効果の検証

成熟オスマウスを用いて、マウスへの低酸素負荷がマウス脳内のミクログリアを活性化するか、および、ミクログリアの活性化阻害剤であるミノサイクリンの投与が、マウス脳内のミクログリアの活性化を阻害するかをIba-1染色により組織学的に検証した。具体的には、マウスを4群に分け、それぞれ「ミノサイクリン投与×7%低酸素負荷」、「ミノサイクリン投与×room air」、「ミ

*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: i_fukushi3@ms.auhw.ac.jp

ノサイクリン非投与×7%低酸素負荷」,「ミノサイクリン非投与×room air」の条件下に 30 分間おいた後,マウスの梨状皮質を取り出し,Iba-1 染色を行い,比較した.

IV. 結果および考察

マウスの梨状皮質の Iba-1 染色から,低酸素負荷はマウスの梨状皮質のミクログリアを活性化させること,及び,ミノサイクリンの前投与はミクログリアの活性化を阻害することを示す結果を得た.今回の結果は,ミクログリアの活性化を抑制することが,低酸素曝露時のけいれん発作の抑制や予防に寄与する可能性を示す.

V. 文献

1. 厚生労働省 平成 28 年人口動態統計月報年計(概数)の概況
2. Piccenna et al. Management of post-traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions. *Epilepsia Open*. 2: 123-144. 2017.
3. Parpura et al. A. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem*. 121: 4-27. 2012.
4. Coulter and Steinhäuser. Role of astrocytes in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 5: a022434. 2015.
5. Fukushi et al. Blockade of astrocytic activation delays the occurrence of severe hypoxia-induced seizure and respiratory arrest in mice. *J Comp Neurol*. 528: 1257-1264. 2020.
6. Sano et al. Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. *JCI Insight*. 6: e135391. 2021.
7. Eyo et al. Microglia-Neuron Communication in Epilepsy. *Glia*. 65: 5-18. 2017.

VII. 発表(学会発表)

1. 福士勇人, 池田啓子, 武田湖太郎, 吉沢雅史, 河野洋介, 長谷部洋平, Mieczyslaw Pokorski, 岡田泰昌. ミクログリア活性化阻害によるけいれん発作の予防効果. 2023 年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学会第 16 回学術集会合同集会. 2023 年 12 月. 青森.
2. Fukushi I, Ikeda K, Takeda K, Yoshizawa M, Kono Y, Hasebe Y, Pokorski M, Okada Y. Inhibition of microglia prevents the occurrence of severe hypoxia-induced seizures. The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, August 2023, Sendai, Japan.