

# 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	竹林誠治
学位論文題目			
The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats			
(ラットカイニン酸誘発焦点性皮質てんかん重積発作における視床前核の電気刺激及び微小病変の効果)			
橋詰清隆、田中達也、程塚 明			
Epilepsia 48(2) : 348 - 358, 2007			
研 究 目 的			
<p>近年難治性てんかんの治療において脳深部構造の電気刺激が注目されている。従来の切除や破壊という外科手技とは異なり、低侵襲でより生理的で可逆的な治療法であり、これまで外科治療の適応がなかった患者に対しても新しい治療法として期待されている。特に視床前核 (anterior thalamic nucleus : ANT) の高頻度電気刺激療法は注目されている<sup>1)-3)</sup>。ANT は帯状回にひろく投射し、帯状回を介し新皮質と辺縁系の広範な領域に投射しており、小さな領域の刺激でより広範な領域における生理的活動に影響を与えうる部位である。我々はラットのカイニン酸(KA) 誘発皮質てんかんモデルを用い、ANT の高頻度電気刺激が抗てんかん作用を示すことを明らかにするとともに、一側と両側電気刺激の場合の比較、さらに ANT 微小病変(破壊)との比較・検討を行った。さらにこれらの抗てんかん作用機序を解明するため、ANT 高頻度電気刺激及び微小病変に引き続き、[14C]-DG による autoradiography を用いた脳糖代謝の画像解析を行った。</p>			
材 料 ・ 方 法			
<p>実験①：視床前核電気刺激及び微小病変による効果</p> <p>対象は、Wistar 系雄ラットの KA 誘発皮質てんかんモデルを用いて、KA control 群(n=9)、片側 (n=9) 及び 両側 (n=9) ANT 電気刺激群、片側 (n=9) 及び両側(n=9) ANT 微小病変群の 5 群に分類した。方法はラットを麻酔下で定位脳手術装置に固定し、左感覚運動野に KA 注入用の電極つきガイドカニューラを留置した。右感覚運動野に脳波記録用電極、前頭部に基準電極を留置した。電気刺激群では、径 0.2 mm の電気刺激用双極電極を ANT に挿入した。微小病変群では radiofrequency generator を使用して径 0.6 mm の微小病変(電気凝固巣)を作成した。手術の 5 日後に KA を微量注入して発作を誘発し、ビデオ脳波記録装置で記録し、上記の 5 群における平均発作頻度を比較した。電気刺激は生体電気刺激装置を使用し、発作頻度が 10 分間に 1 回以上になった時点で発作重積と判定し、ANT の刺激を開始した。30 分間ごとに電気刺激の ON/OFF を繰り返し、発作頻度の変化を検討した。</p>			

## 実験②：脳糖代謝解析

対象は KA control 群 (n=7)、両側 ANT 電気刺激群 (n=7)、及び両側 ANT 微小病変群 (n=7) の 3 群に分類した。

方法は定位脳手術の 5 日後に麻酔下で左大腿動静脈にカニューラを留置し、下半身をギブス固定した。左運動野に KA を注入し、4 時間後 (発作重積時) に、 $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose  $25 \mu\text{Ci}$  を大腿静脈のカニューラから静注し、Sokoloff らの方法に従って、経時的動脈採血後に断頭して脳の凍結切片を作成した。切片を並べて X 線フィルムに曝写し autoradiogram を作成し、局所脳糖代謝を算出した。

## 成 績

### 実験①

片側電気刺激群及び片側微小病変群では発作頻度は KA control 群に比べ有意に低下していた。両側電気刺激群では深部電極の挿入のみで発作が生じなかったため、電気刺激は行わなかった。両側微小病変群でも発作が誘発されなかった。片側電気刺激群において電気刺激の効果を検討したところ、電気刺激時には非刺激時に比べ発作頻度は有意に低下していた。

### 実験②

KA control 群では、感覚運動野、線条体、淡蒼球、視床 (ANT, central thalamus, posterior thalamus)、乳頭体-視床路、乳頭体、中脳被蓋において選択的な局所脳糖代謝の著明な増大が認められた。一方 ANT 電気刺激群と微小病変群では上記部位における局所脳糖代謝は KA control 群に比較し有意に低下していた。

## 考 案

Hodaie<sup>2)</sup> らは難治性てんかん 5 症例に両側視床前核に深部電極を挿入しその効果を検討した結果、深部電極挿入後発作頻度は減少したが電気刺激による効果は認められず、その抗てんかん作用機序として深部電極の挿入自体による microthalamotomy 効果を挙げている。今回の実験においても深部電極の挿入のみで発作が誘発されず、microthalamotomy 効果による影響が示唆された。

Hamani<sup>3)</sup> らは pilocarpine の腹腔内投与により誘発したラットてんかん重積モデルにおいて、視床前核の電気刺激と微小病変による効果を検討しているが、片側では効果がないものの、両側の電気刺激及び微小病変は抗てんかん作用を示したと報告している。我々の焦点性皮質てんかんモデルでは、片側の視床前核の電気刺激及び微小病変においても抗てんかん作用が示されたが、臨床における難治性部分てんかんの治療に応用できる可能性が示され、興味深いと考えられた。

実験②の結果から、皮質焦点モデルにおける機能解剖を次のように推測した。まず KA を注入した感覚運動野より、線条体、淡蒼球、視床が activate された後、視床—皮質路 を介し、皮質—視床回路が drive される。さらに乳頭体、中脳被蓋も activate されると、脳幹からの seizure activity も加わる。ANT はいずれの場合にも、これらの seizure activity を amplify し、synchronize する relay structure としての役割があると考えられた。ANT の電気刺激や微小病変はこの上述した機能を抑制している可能性が示唆された。

## 結 論

ラット KA 誘発焦点性皮質てんかん発作に対し、ANT の電気刺激及び微小病変は抗てんかん効果を認め、電気刺激時>非刺激時、微小病変>電気刺激、両側性>片側性に抗てんかん作用が強いと考えられた。脳糖代謝の解析の結果、焦点性皮質てんかんモデルにおいて ANT は皮質—視床回路における seizure activity の amplifier/synchronizer として機能している relay structure であり、ANT の電気刺激及び微小病変はこの機能を抑制しているメカニズムが示唆された。本研究の結果より臨床でてんかん焦点が切除不可能な機能のある大脳皮質 (eloquent cortex) にある難治性症例の治療が可能になることが示された。今後臨床応用を検討していく予定である。

## 引 用 文 献

- 1) Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 45:346–354, 2000
- 2) Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, et al. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43:603–608, 2002
- 3) Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, et al. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery* 54:191–195, discussion 195–197, 2004

## 参 考 論 文

### 参 考 論 文 1

1. 題 目 Anti-convulsant effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal limbic seizure in rats  
(ラットカイニン酸誘発焦点性辺縁系てんかん発作における視床前核の電気刺激及び微小病変の抗てんかん効果)  
橋詰清隆、田中達也、程塚 明と共著
2. 印刷公表の方法及び時期 *Epilepsy research* 74:163–170, 2007

### 参 考 論 文 2

1. 題 目 側頭葉焦点切除標本にて海綿状血管腫と皮質形成異常の共存が認められた1例  
橋詰清隆、内田和希、田中達也と共著
2. 印刷公表の方法及び時期 *脳と神経* 第58巻第3号:245–249, 2006

### 参 考 論 文 3

1. 題 目 てんかん性活動：総論  
田中達也、橋詰清隆、程塚 明、國本雅之と共著
2. 印刷公表の方法及び時期 *臨床神経生理学* 第34巻第6号:539–551, 2006

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	竹林 誠治
<u>審査委員長</u> 千葉 茂 ㊞			
<u>審査委員</u> 吉田 成孝 ㊞			
<u>審査委員</u> 田中 達也 ㊞			
学位論文題目			
<b>The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats</b> (ラットカイニン酸誘発焦点性皮質てんかん重積発作における視床前核の電気刺激及び微小病変の効果)			
<p>近年、難治性てんかんに対する脳深部電気刺激療法は、従来の切除や破壊という外科手技とは異なる可逆的・低侵襲な治療法として注目されている。とくに、ヒト脳における視床前核に対する高頻度電気刺激法によるてんかん発作抑制効果が注目されているが、その機序についてはいまだに不明である。</p> <p>本研究の目的は、ラットの部分発作のモデルであるカイニン酸(KA)誘発焦点性皮質てんかんモデルを用いて、視床前核の高頻度電気刺激による発作抑制効果と、その機序を明らかにすることである。</p> <p>【方法】 実験1では、ラットを対照群(n=9)、片側視床前核電気刺激群(n=9)、両側視床前核電気刺激群(n=9)、片側視床前核微小病変群(n=9)、および両側視床前核微小病変群(n=9)の5群に分類し、手術後7日目に、各群の左側大脳皮質感覚運動野にKAを微量注入しててんかん発作を誘発し、各群の臨床発作症状を比較検討した。</p>			

実験2では、実験1とは別のラットを用いて、対照群(n=7)、両側視床前核電気刺激群(n=7)、および両側視床前核微小病変群(n=7)の3群に対して、KA注入4時間後に<sup>14</sup>C-deoxyglucoseを静注し、発作重積時のautoradiogramを作成し、局所脳糖代謝を算出した。

【結果】 実験1では、対照群ではてんかん発作が頻発していたのに対して、片側の電気刺激群及び微小病変群では発作頻度が有意に低下し、また、両側の電気刺激群及び微小病変群では発作は完全に抑制された。実験2では、対照群が、感覚運動野、線条体、淡蒼球、視床(視床前核及び中心核)、乳頭体-視床路、乳頭体、および中脳被蓋において選択的な局所脳糖代謝の著明な増大を示したのに対して、両側視床前核電気刺激群および両側微小病変群はこれらの脳部位において局所脳糖代謝の有意な低下を示した。

【結語】 実験1の結果より、視床前核の電気刺激は、微小病変と同様に、KA誘発焦点性皮質てんかんモデルの発作に対して強力な抑制効果をもたらすことが明らかになった。また、実験2の結果より、視床前核の電気刺激は、発作時の局所脳糖代謝からみても発作抑制効果をもたらすことが分かった。視床前核は、大脳皮質や脳幹、大脳辺縁系と密接な機能的結合が存在することがすでに報告されている。したがって、視床前核に対する電気刺激は、この部位の発作活動のrelay structureとしての機能を抑制することによって抗てんかん作用を発揮すると考えられる。本研究は、ヒト難治性てんかんに対する新しい治療法である脳深部電気刺激療法の有用性と作用機序を実験的に明らかにした点で重要である。

なお、各審査委員は論文提出者に試問を行い、本論文の内容および関連領域に関して十分な回答を得た。以上より、本審査委員会は、本論文が医学博士の学位に値すると判定した。

(以上)