

プレスリリース内容

てんかん発作は冷やすと治る！ —てんかん病態悪化の分子メカニズムを解明—

今回、群馬大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学分野の 柴崎貢志 准教授は、世界で初めててんかん病態が悪化する分子メカニズムを解明しました。 てんかん治療器具や抗てんかん薬の開発につながる大きな成果です。

本研究成果は Nature グループの学術誌である“Laboratory Investigation”（ラボラトリー インベスティゲーション）に米国時間の 2019 年 10 月 31 日にオンライン掲載されます。

日本国内だけで「てんかん患者」は 100 万人、主な世界医薬品市場 7 カ国合計でも「てんかん患者数」は約 520 万人もいて、多くの人々が日常生活で突発的に起こる痙攣発作に苦しんでいる。既存のてんかん治療薬は効能が低いことに加え、肝臓障害などの副作用がひどいため、多くの問題点がある。

今回、柴崎准教授は、てんかん病態時の脳内温度に注目。新たに開発した局所脳内温度計（柴崎ら 特許公開）を用い、てんかん原性域の温度を正確に測定した。その結果、正常な脳よりも約 1℃発熱していることを突き止めた。そして、この発熱により、脳内温度をモニターしている TRPV4 タンパク質が異常活性化し、てんかんを引き起こしている神経活動がさらに増強してしまうことを見つけた。

そこで柴崎准教授は、てんかん原性域のみを効率的に冷やして、TRPV4 の異常活性化を抑えるとてんかん発作が治まるのではないかと考えた。そして、独自の脳局所冷却システムを作製した（柴崎ら 特許公開）。このシステムをてんかんマウス脳に埋め込み、てんかん原性域を 30℃まで冷却すると、てんかん発作を完全に抑制することが出来た（30℃は TRPV4 を完全停止させることが出来る温度）。つまり、てんかん患者のための治療器具として、脳冷却装置が有効であることを見いだした。

さらに、脳冷却の代わりに、てんかん原性域に TRPV4 阻害薬を注入しても、てんかん発作が抑制出来ることも確認出来た。これらの点から、てんかんの新規治療薬として TRPV4 をブロックする薬剤が有効であると考えられた。

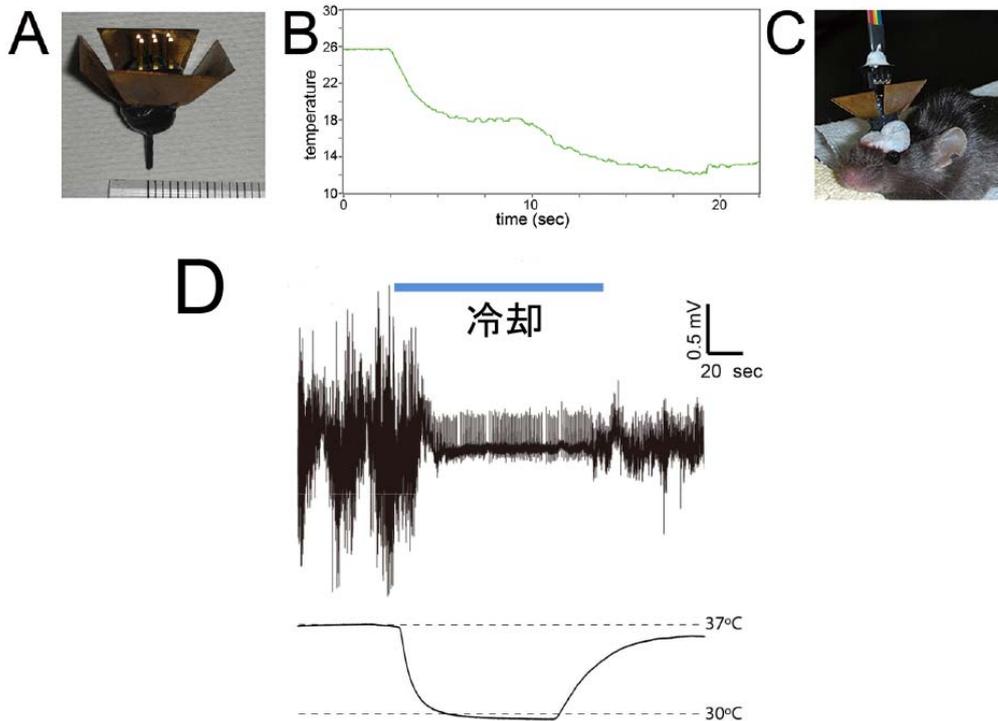
今回の研究で、てんかん病態が悪化する分子メカニズムが明らかになった。そして、TRPV4 の働きをブロックする薬剤を用いることで有効な治療法が確立出来ることが立証された。

柴崎准教授は、「実験動物であるマウスにてんかん発作を起こして様々な実験を行い、病態が悪化する分子メカニズムを解明することが出来た。てんかん発作で病態悪化を進行させている悪役が発熱と TRPV4 であることを特定した。そして、てんかん発作の病態悪化を食い止めるためには TRPV4 の働きをブロックすることがとても重要だと解明出来た意義は大きく、今後新たな治療法開発につながる。」と語っている。

本研究は文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 B、新学術領域「温度生物学」、国際共同研究加速基金（米国・ベルギーとの国際共同研究）、挑戦的萌芽の補助、を受けて行われた。

今回の発見

- 1) てんかん発作が起るとてんかん原性域で1℃の発熱が生じることを見いだした。そして、この発熱が生じることで、常に体温を感知している TRPV4 タンパク質が異常暴走し、神経活動が異常に増強し、その神経活動の異常化により、てんかん病態が悪化することを発見した。
- 2) TRPV4 の異常暴走は、脳冷却により完全に抑制することが可能であり、この冷却により、てんかん発作が完全にブロック出来ることを見いだした。
- 3) TRPV4 の異常暴走は、TRPV4 をブロックする薬剤の投与でも可能であった。そして、この投与により、てんかん発作が完全にブロック出来ることを見いだした。



図の説明

A: 新たに開発した脳局所冷却システムの脳内埋め込み用パーツ。飛び出している黒い針部分をマウス脳へ埋め込む。黒い四角い部分にペルチェ素子が埋め込まれている。上に飛び出している6本のピンをリード線と接続（図C参照）し、電圧を負荷すると限られた脳内を冷却出来る。ペルチェ素子は電圧負荷すると発熱も生じるため、その発熱を逃がすように4枚の銅板パネルを装着し、常時空冷で放熱するように設計している。

B: 冷却システムの性能評価。図Aのパーツに1Vの電圧を負荷するとペルチェ素子が冷却され、黒い針部分は数秒で12°Cまで冷却することが出来る。

C: 脳内埋め込み用パーツをマウス脳に埋め込みリード線と接続した様子。

D: てんかん発作を起こしたマウスの脳波と脳内温度記録。記録開始時点で大きなてんかん放電が見えるが、脳を30°Cまで冷却するとてんかん放電を完全に消失させることが出来る。

この研究の社会的意義

1) てんかん発作が病態悪化する分子メカニズムを解明

本研究によって、てんかん発作が起こった場合に、脳内でどのように病態悪化が進行して行くのかという一連の分子メカニズムが明らかになりました。この結果から、てんかん発作に対する治療薬の開発ターゲットが定まりました。今後、有効にてんかん原性域を冷却する医療器具や TRPV4 の異常暴走をおさえる薬を開発出来れば、それが治療法になる可能性が出てきました。このように新たな創薬シーズを与える大きな研究成果です。今後、この研究成果を土台にした新たな治療法へとつながります。

2) 脳内冷却装置を開発し、てんかん発作は冷やすと治ることを実証

今回、柴崎准教授らは、新たに脳局所冷却装置（柴崎ら 特許公開）を開発しました。てんかん原性域を TRPV4 の異常暴走を止める温度（30℃）まで冷却すれば、てんかん発作を完全に抑制出来ることを突き止めました。てんかんの患者さんに対しても大きな治療効果を持つと予想されます。今後、安全な脳冷却装置を開発出来れば有効な治療器具となる可能性が高く、さらなる臨床研究を進めていく予定です。

論文情報

Temperature elevation in epileptogenic foci exacerbates epileptic discharge through TRPV4 activation

Shibasaki K, Yamada K, Miwa H, Yanagawa Y, Suzuki M, Tominaga M, Ishizaki Y

（柴崎准教授が責任著者）

Nature グループ学術誌 **Laboratory Investigation**（ラボラトリー インベスティゲーション）へ米国時間の 2019 年 10 月 31 日にオンライン掲載

お問い合わせ先

<研究に関すること>

柴崎 貢志 (しばさき こうじ)

所属・職: 群馬大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学分野・准教授

<広報に関すること>

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課広報係

電話 :027-220-7895、FAX :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp