

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1960 号

Effects of Antiepileptic Drugs on Microglial Property

(ミクログリア特性に対する抗てんかん薬の影響)

嶋 泰樹 (しま たいき)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

抗てんかん薬がミクログリアにおけるサイトカイン産生、分極化、形態にどのように影響するかを明らかにすることを目的とした。マウスミクログリア細胞株である MG6 に対してリポ多糖(LPS)で刺激を行い、抗てんかん薬を加えることによる炎症性サイトカイン産生量の変化を ELISA、定量 PCR、フローサイトメトリーを用いた細胞内サイトカイン染色を行って解析した。次に、分極化させた条件下に抗てんかん薬を加えることで、M1/M2 の分極化に対する影響を定量 PCR とフローサイトメトリーを用いて解析した。最後に CX3CR1-GFP マウスから取り出した初代ミクログリア細胞を用いて、ミクログリアの形態に対する抗てんかん薬の影響を解析した。バルプロ酸とガバペンチンは LPS 誘導性 IL-6 の産生を増加させたが、フェノバルビタールは抑制した。バルプロ酸は TNF $\alpha$  の産生を増強したが、フェノバルビタールとガバペンチンは抑制した。レベチラセタムはサイトカイン産生に影響を与えなかった。溶媒として使用した DMSO は IL-6 の産生を著しく抑制したため、水不溶性抗てんかん薬の影響を評価することは困難であった。抗てんかん薬の IL-6 の産生に影響するメカニズムにおいて、転写機構や細胞外へのサイトカイン放出との関連性は見いだせなかった。抗てんかん薬はミクログリア表面マーカーの発現に十分な影響を与えなかった。バルプロ酸はミクログリアの M1 分極化を増強した。抗てんかん薬が初代ミクログリアの形態に与えた影響は限定的であった。今回の研究からバルプロ酸が M1 分極化の増強に起因して、ミクログリアにおける炎症性サイトカイン産生を部分的に増加させることは明らかになった。一方本研究で使用した抗てんかん薬の濃度は有効血中濃度よりも高く、臨床診療における炎症に対して有益または有害な効果を有するとは考えにくいと結論付けた。