

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)

論文審査結果の要旨

多くの抗てんかん薬はイオンチャンネルと神経伝達物質を標的にしているが、その作用機序は完全には解明されていない。グリア細胞はてんかんに関与していることが実証されており、特に中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアが活性化することで、炎症誘導性メディエーターを産生し、てんかん発作の閾値を低下させることが過去に報告されている。抗てんかん薬が抗炎症作用を有することは報告されているが、ミクログリアに対する作用に関してはほとんど知られていない。そこで本論文は、マウスミクログリア細胞株 (MG6) 及び 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、抗てんかん薬のミクログリアに対する影響を検証した。

MG6 に対してリポ多糖 (LPS) 刺激を行い、抗てんかん薬の違い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により解析した。バルプロ酸は IL-6 と TNF α 産生を増強したが、IL-6 の産生に影響するメカニズムとし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。さらに、分極化条件下のミクログリアに対して抗てんかん薬の M1/M2 の発現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。バルプロ酸はミクログリアにおける M1 誘導により M1 分極化を増強しており、M2 誘導により M2 分極化を減衰していた。MG6 の細胞表面マーカーの発現に対する抗てんかん薬の影響と、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た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が、抗てんかん薬はミクログリア表面マーカーの発現及び形態に対して十分な影響を与えなかった。

本論文では、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を明らかにした。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。