The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	リチウムピロカルピンてんかんモデルラット脳におけるエネルギー代謝に及ぼすメチルエチルケトンの影響に関する研究
Author(s)	山田, 明史
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54206
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【9】

氏　　名	山　田　明　史（やま　だ　あき　ふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２３７１０　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	リチウムピロカルピンてんかんモデルラット脳におけるエネルギー代謝に及ぼすメチルエチルケトンの影響に関する研究
論文審査委員	（主査） 教　授　井上　　修 （副査） 教　授　藤原　英明　　教　授　大和谷　厚

論文内容の要旨

メチルエチルケトン（MEK）やジエチルケトン（DEK）などの脂肪族ケトン体がリチウムピロカルピン（Li-pilo）てんかんモデル動物において、用量依存的に抗痙攣作用を有することが本研究室で発見された。これら脂肪族ケトン体がどのような機序で抗痙攣作用を有するかを明らかにしていくことは、特に難治性てんかんの将来の新しい治療法の開拓において重要な課題であると考えられる。先行研究としてLi-piloてんかんモデルラット脳におけるグリア代謝がピロカルピン投与後ダイナミックに変化することが[^{14}C]酢酸の取り込みを指標として明らかになっている。そこで、本研究では神経細胞の選択的エネルギー基質として考えられる[^{14}C]乳酸の代謝に着目し、[^{14}C]または[^{18}F]標識DGを用いた糖代謝と比較して、Li-piloてんかんモデルラット脳における痙攣発作時のエネルギー代謝の変化とそれに対するMEKの作用について検討した。その結果、以下の事項が明らかになった。

(1) ピロカルピン投与２時間後における糖代謝（トレーサ投与45分値）はコントロール群と比較して著明に亢進したが、MEK を前処置した群ではコントロール群と比較しても有意な糖代謝の低下を認めた。この痙攣発作時における糖代謝の亢進は主としてヘキソキナーゼ活性の亢進によるものであることが判明した。

(2) 同様にピロカルピン投与2時間後における[^{14}C]乳酸の取り込みはコントロール群と比較して著しく亢進したが、MEKを前処置してもその亢進の抑制効果は糖代謝と比較して相対的に弱く、コントロール群の約140%のレベルにとどまった。

(3) MEK の糖代謝と乳酸の取り込み亢進に対する抑制効果の相違は、神経細胞がグルコースより乳酸をより多くエネルギー源として利用していることによるものであると推測される。また、痙攣発作の行動科学的観察結果では、MEK を投与しても Stage 2 の発作が持続することが認められ、糖代謝より乳酸代謝の方が痙攣発作との相関性が高いことが判明した。

(4) コントロール群及びLi-pilo群について、それぞれ[^{18}F]FDG及び[^{14}C]乳酸の脳への経時的取り込みをPatlak plot解析を行った結果、[^{18}F]FDGは投与45分後、[^{14}C]乳酸は投与20分後まで直線に回帰できたことから、こ

の直線の勾配（k_3）をそれぞれ糖代謝、乳酸代謝の指標として用いることができることを明らかにした。

(5) [^{14}C]乳酸が神経細胞のエネルギー基質であるか否かについて、キノリン酸注入神経細胞死モデルラットを用いて検討した結果、少なくとも麻酔下では神経細胞に選択的な基質であることが示唆された。

一般にLi-piloてんかんモデルラットにおいて、ピロカルピン投与後の4時間程度にわたって脳内の代謝や情報伝達がダイナミックに変化していることが報告されている。従って、脳の糖や乳酸代謝もまたピロカルピン投与後の経過時間によってダイナミックに変化していることが予測される。今回[^{18}F]FDG、[^{14}C]乳酸の動態解析をPatlak plot法にて解析した結果、[^{18}F]FDGは投与45分後、[^{14}C]乳酸は投与20分後までは良好な直線に回帰できることが判明した。この結果から、簡便法として各トレーサ投与後10分における脳への取り込みを指標として、Li-piloてんかんモデルラット脳のエネルギー代謝のダイナミックな変化とそれに及ぼす脂肪族ケトン体の作用とを明らかにすることが可能であると考えられる。今後の検討課題としてこれら脂肪族ケトン体の抗痙攣作用の機序解明の一助としたい。

論文審査の結果の要旨

ケトン食療法は難治性てんかんの治療法として広く用いられており、その作用機序として脳のエネルギー代謝の変容が提唱されている。一方メチルエチルケトン（MEK）やジエチルケトン（DEK）などの脂肪族ケトン体が種々のてんかんモデル動物において、抗痙攣作用を有することが先行研究で明らかになった。これらの脂肪族ケトン体は脳のエネルギー基質とはなり得ないことから、その作用機序を明らかにすることは重要な課題である。本研究では神経細胞の選択的エネルギー基質として考えられる[^{14}C]乳酸の代謝に着目し、[^{14}C]または[^{18}F]標識DGを用いた糖代謝と比較することにより、リチウムーピロカルピン（Li-pilo）てんかんモデルラット脳における痙攣発作時のエネルギー代謝の変化と、それに対するMEKの作用を明らかにする事を目的とした。その結果、以下の事項が明らかになった。

(1) ピロカルピン投与 2 時間後における糖代謝はコントロール群と比較して著明に亢進した。この痙攣発作時における糖代謝の亢進は主としてヘキソキナーゼ活性の亢進によるものであることが判明した。
一方 MEK を前処置した群ではコントロール以下のレベルまで糖代謝が低下する事を認めた。

(2) 同様にピロカルピン投与2時間後における[^{14}C]乳酸の取り込みはコントロール群と比較して著しく亢進したが、MEKを前処置することによりその亢進は抑制された。しかしMEKの抑制効果は糖代謝と比較して相対的に弱く、コントロール群の約140%のレベルにとどまった。

(3) MEK の糖代謝と乳酸の取り込み亢進に対する抑制効果の相違は、神経細胞がグルコースより乳酸をより多くエネルギー源として利用していることによるものであると推測される。また、痙攣発作の行動科学的観察結果では、MEK を投与しても Stage 2 の発作が持続することが認められ、糖代謝より乳酸代謝を指標とした方が痙攣発作との相関性があることが判明した。

(4) コントロール群及びLi-pilo群について、それぞれ[^{18}F]FDG及び[^{14}C]乳酸の脳における経時的動態をPatlak plot法により解析した結果、[^{18}F]FDG、[^{14}C]乳酸共には投与20分後まで直線に回帰できた。この直線の勾配（k_3）をそれぞれ糖代謝、乳酸代謝の指標として用いることができることを明らかにした。

(5) [^{14}C]乳酸の神経細胞選択性についてキノリン酸による神経細胞死モデルラットを用いて検討した結果、神経細胞に選択的な基質である可能性が大きいことが示唆された。

一般にLi-piloてんかんモデルラットにおいて、ピロカルピン投与後の4時間程度にわたって脳内の代謝や情報伝達系がダイナミックに変化していることが報告されている。今回の結果から簡便法として、各トレーサ投与後10分における脳への取り込みを指標として、Li-piloてんかんモデルラット脳のエネルギー代謝のダイナミックな変化を観測する事が可能となった。

以上の研究成果ならびに博士論文は、学位（保健学）を授与するのに十分に値すると考えられる。