

家族性自然発症性てんかんネコのてんかん原性領域に
おける病態解析：脳波，画像および病理学的検討

(Pathophysiological Analysis of the Epileptogenic Zone in Familial Spontaneous Epileptic Cats:

Electroencephalographic, Imaging, and Pathological Studies)

学位論文の内容の要約

獣医生命科学研究科獣医学専攻博士課程平成 23 年入学

溝口 俊太

(指導教授：藤田 道郎)

てんかんは、様々な動物種において自然発生的に生じ、人医療および獣医療において最も一般的な脳疾患の一つである。獣医臨床において、ネコの特発性てんかんの発生は極めてまれであり、ネコの素因性（遺伝性）てんかんに該当する報告はこれまでになかった。2009年に、KuwabaraとHasegawaらは常染色体劣性遺伝での発症が推測されている家族性自然発症性てんかんネコ（FSEC）を見出した。FSECは、ネコキンドリング／カイニン酸モデルと酷似した自発性の辺縁系発作および二次性全般化、さらにはELマウスと酷似した誘発性の全般性強直間代性発作の2つの発作型を有する。これらネコキンドリング／カイニン酸モデル、そしてELマウスはヒトの内側側頭葉てんかん（MTLE）のモデルであり、FSECも同様にヒトMTLEモデルと考えられる。

Lüdersらは、てんかん原性領域を含む以下に示す6種類のてんかん脳の異常領域の存在を提唱している；①構造異常域またはてんかん原性病変：病変自身もしくは隣接した領域の過剰興奮により、てんかん発作の原因となりうる肉眼的病変で、高磁場MRIなどの形態的な画像診断法により明らかとなる。②機能欠落域：発作間欠期において機能的に正常ではない領域であり、機能的MRI（拡散強調画像、灌流強調画像）などの機能画像などの検査にて明らかとなる。③脳波異常域：発作間欠期に突発性異常波が認められる領域であり、主に脳波によって評価される。④発作起始域：発作の起始する領域であり、主として脳波によって検出される。⑤症状発現域：発作の初期の臨床症状または兆候を引き起こす領域であり、発作初期の症候学によって決定される。⑥てんかん原性領域：てんかん発作を惹起するのに必要で、切除すれば発作が抑制できる領域である。これらの概念領域は必ずしも同一の部位に位置しているのではなく、その相互関係も症例によって異なっている。本研究では、これらてんかん異常領域の概念をもとに、FSECにおけるてんかん原性領域の同定および病態解析について、電気生理学的および画像診断学的、そして病理組織学的手法を用いて検討した。

1. FSEC における慢性深部脳波解析と病理学的解析（第 2 章）

てんかんの病態解析で最も基礎になるのは、脳波記録によるてんかん焦点部位（てんかん原性領域）の局在診断である。本章では、5 頭の FSEC を用いて、定位的な深部電極の設置とその後の長期間ビデオ脳波モニタリングにより発作時脳波を記録した。またこれらの個体の簡易的な病理学的解析についても実施した。本研究では、全 54 回の subclinical および clinical な自発性の発作活動を捉えた。臨床的に観察された焦点性ならびに二次性全般化発作は典型的な扁桃核および海馬起始の発作であり、症状発現域および発作起始域から、扁桃核および海馬におけるてんかん原性領域の存在が示唆された。しかしながら、これら subclinical および clinical な焦点性発作活動における焦点の局在と側方性は個体毎で異なる結果となった。病理組織学的解析では、海馬の錐体細胞層において、視覚的に若干の神経細胞数の減少が確認されたが、電極刺入などの影響を完全には排除することができないため、intact な個体を用いた詳細な評価が必要であると考えられた。

2. 高磁場 MRI を用いた FSEC における海馬の 3 次元容積測定：経時的な海馬容積変化（第 3 章）

MR 海馬容積測定は、ヒトの MTLE 患者における海馬萎縮、ならびにてんかん原性領域の側方性の検出に有用であり、海馬硬化（HS）の診断および非侵襲的な術前評価法として一般的に用いられている。本章の目的は、FSEC における海馬容積測定によって構造異常域の検出することである。さらに 10 頭の FSEC 個体では、経年的な海馬容積の変化についても検討を加えた。コントロール群と比較した FSEC18 頭での無差別検討および age-match させた FSEC14 頭の検討において、いずれの検討においても FSEC 群では有意な海馬容積の左右差を認めたが、コントロールと FSEC の海馬容積

間に有意な差は認めなかった。しかし、age-match させた FSEC 群の小さい側の海馬容積は、コントロール群と比較して、有意に縮小していることが明らかとなった。また 2 年間隔（計 3 回）の経時的な FSEC10 頭の海馬容積測定では、有意差は認められなかったものの、海馬容積の経年的な減少傾向および海馬容積の左右差の上昇傾向が認められた。これらの結果より、FSEC における海馬での構造異常域（てんかん原性病変）の存在が確認され、FSEC における萎縮側海馬の特定は、非侵襲的な焦点診断として有用であると考えられた。

3. 高磁場 MRI を用いた FSEC における Diffusion・Perfusion MRI を用いた機能的画像解析：発作間欠期および発作直後の変化（第 4 章）

てんかんにおける非侵襲的な焦点診断法としての脳機能画像の意義は、電気生理学的評価や形態的評価とは異なる側面から、てんかんの病態および脳機能の評価し、これらの情報を補完することである。本章では、Diffusion および Perfusion MRI の手法を用いて、FSEC における発作間欠期のパラメータの検討を行った。また誘発発作を有する一部の FSEC 個体において、発作直後の Diffusion および Perfusion MRI の撮像を実施し、発作間欠期と発作直後のパラメータの変化について比較検討を行った。Diffusion MRI では、発作間欠期に海馬および扁桃核における有意な拡散性（ADC 値）の上昇と異方性（FA 値）の低下を認め、これらの領域における細胞外腔の拡大など微少な組織構造の変化が推察された。一方、Perfusion MRI では、海馬および扁桃核、大脳皮質における低灌流が認められ、これらの領域における機能欠落域の存在が示唆された。誘発発作直後には、発作活動およびその伝播による影響を示唆する海馬および扁桃核を中心とした低拡散・高灌流が確認され、頭蓋内脳波での海馬および扁桃核における発作起始（第 3 章）と一致した。FSEC における Diffusion および Perfusion MRI は、発作間欠期には機能欠落域の存在を示し、また発作直後には発作焦点を反映して

いる可能性があり、非侵襲的焦点診断法としても有用であると考えられる。

4. FSEC における海馬および扁桃核における病理組織学的解析（第 5 章）

本章では、intact な（侵襲的な操作を加えていない）FSEC ホモ群および少数のヘテロ群（てんかん発症個体の親）の海馬において、ヒト MTLE における HS 所見である海馬および扁桃核における神経細胞数とグリオーシスの評価、そして海馬の顆粒細胞層の乖離現象（GCD）および苔状線維の発芽（MFS）について検討した。FSEC ホモ群ならびにヘテロ群の海馬および扁桃核において、広汎な神経細胞の減少を認めたが、グリオーシスを伴わず、ヒト MTLE で認められる典型的な HS 所見とは合致しなかった。また FSEC ホモ群では、MFS は認めなかったが、HS に特徴的な海馬 CA4 における神経細胞の脱落を伴わないグリオーシスと GCD 様所見が認められた。FSEC 群におけるグリオーシスを伴わない神経細胞数の減少に示される海馬異常は、ヒト家族性 MTLE（FMTLE）と同様に典型的な HS とは異なる海馬の形成異常の可能性が示唆された。

本研究では、FSEC におけるてんかん原性領域の特定とその病態解析を目的として、電気生理学および画像診断学的、そして病理組織学的な検討を行った。ビデオ深部脳波記録では海馬および扁桃核でのてんかん性脳波活動（発作起始域／症状発現域）を明らかにし、海馬容積測定では海馬の巨視的な構造異常（構造異常域）を、そして機能画像によって海馬・扁桃核の微視的な組織構造の変化および機能低下（機能欠落域）を明確にした。そして、病理学的にも海馬および扁桃核における、神経細胞数の減少を証明した。このことから FSEC のてんかん原性領域は海馬・扁桃核に存在することが示唆され、それはヒト MTLE と相同であることが証明された。そして、FSEC

のてんかん原性領域を実証するには、これらの領域を外科的に切除し、発作の根治が可能であるか示す必要がある。今後は、FSEC のてんかん原性領域を明確にすべく、外科の適応基準や術式、予後判定の検討が望まれる。

FSEC はヒト FMTLE と同様に個体毎の表現型が不均一性を有し、先天的／遺伝的な形成異常である可能性が示唆され、さらには無症候性の個体においても発症個体と同様の海馬異常が認められている。従って、これら海馬の病理所見のみがてんかん発症に関与するとは考えにくく、FSEC におけるてんかん原性においても多様な病因の存在が示唆される。そして、FSEC の遺伝様式は発見当初に想定していたほど単純な常染色体劣性遺伝ではない可能性も考慮すべきかもしれない。FSEC は世界で唯一のネコ素因性（遺伝性）てんかんであり、獣医学領域においても特異な存在である。FSEC は、キンドリングやカイニン酸モデルおよび EL マウスと同様に良好な MTLE モデルとして、特にヒト FMTLE のモデルとなりうると考える。ヒト FMTLE もまた、その多様な表現型ゆえに、現在のところ原因遺伝子は特定されていない。そのため、今後の FSEC における原因遺伝子の特定は、ヒト FMTLE およびネコてんかんの病態解明へ大きなインパクトを与え得る。

FSEC におけるてんかん発生機序の解明は、獣医学および人医学にわたり、種を越えて共通するてんかんの病態解析の一端を担うものと考ええる。