

氏 名	岡崎 洋介
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7183 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Cervical spinal cord stimulation exerts anti-epileptic effects in a rat model of epileptic seizure through the suppression of CCL2-mediated cascades (頸部脊髄刺激療法は CCL2 を介した経路を抑制することでてんかんモデルラットに対して抗てんかん作用を示す)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 竹居孝二 准教授 山下 徹

学位論文内容の要旨

【緒言】 Spinal cord stimulation (SCS) は難治性疼痛に対して適応がある治療法だが、基礎研究において抗てんかん作用が報告されている。今回、てんかんモデルラットに対して SCS を行い抗てんかん作用について検討した。

【対象と方法】 SD 系雄性ラット（体重 250-300g）を使用し、刺激を行わない control 群、Frequency 2Hz 群、50Hz 群、300Hz 群の 4 群とした。SCS は持続刺激とし、けいれん発作はカイニン酸を用いて誘発した。

【結果と考察】 300Hz 群は control 群と比較して発作回数が少なく、発作収束までの時間が短く、また免疫染色におけるミクログリアやアストロサイトの発現が少なかった。RT-PCR では CCL2 や TNF- α などの炎症系サイトカインの発現が低下していた。CCL2 は単球の遊走因子であり、脳内へ遊走された単球はマクロファージへと分化し、活性型ミクログリアと同様の形態と表現型を示す。本研究では SCS により CCL2 の発現が抑制され脳内への単球の遊走が減少した結果、グリア細胞の発現や炎症系カスケードが抑制されたことで抗てんかん作用を示した可能性を示唆した。

論文審査結果の要旨

Spinal cord stimulation (SCS) は難治性疼痛に対して有効な治療法であるが、抗てんかん作用が報告されている。申請者らはカイニン酸てんかんモデルラットに対して持続刺激頻度を 3 種設定し SCS を行い、その効果を検討した。300 Hz の SCS により発作回数が減少し、発作収束までの時間が短縮し、発作早期の CCL2 や TNF α などの炎症性サイトカインの発現が低下し、さらに発作 7 日後のアストロサイト、ミクログリアのグリオーシスが减弱していた。これらの結果から SCS により CCL2 の発現が抑制され脳内への単球の遊走が減少し、炎症反応が抑制されたことにより抗てんかん作用が惹起されたと考えられた。

委員からは、臨床的にも興味深い結果である、脳波解析が綺麗にできている、SCS 前刺激の次の発作の抑制効果についても検討してほしいとのコメントがあった。また、刺激頻度の設定とグリアへの効果、全身での炎症、炎症反応とグリア活性化との関係、グリオーシスとてんかん原性に関する既報についての質問があった。

本研究は、てんかん発作に対して SCS 治療が有用である可能性を示す研究として、臨床的に意義深く価値のある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。