

論 文 内 容 要 旨

題目 Examination of the antiepileptic effects of valacyclovir using kindling mice- search for novel antiepileptic agents by drug repositioning using a large medical information database

(キンドリングマウスを用いたバラシクロピルの抗てんかん作用の検討- 大規模医療情報データベースを用いたドラッグリポジショニングによる新規抗てんかん薬の探索)

著者 Shimon Takahashi, Kenshi Takechi, Natsumi Jozukuri, Takahiro Niimura, Masayuki Chuma, Mitsuhiro Goda, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Masaki Imanishi, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Hiroaki Yanagawa, Keisuke Ishizawa
令和3年7月5日発行 European Journal of Pharmacology
第902巻174099に発表済

内容要旨

てんかんは、大脳ニューロンの過剰な放電によって引き起こされ、けいれんや意識障害などの発作を繰り返す慢性疾患である。てんかん治療において、重要となるのが薬物治療であり、臨床では20種類を超える抗てんかん薬が使用されている。現在使用されている抗てんかん薬は作用機序によって、イオンチャネルに作用し神経の電氣的興奮の広がりを抑制する薬剤、 γ -aminobutyric acid受容体に作用することで抑制系を増強させる薬剤などがある。しかし、てんかん患者の約30%は複数の抗てんかん薬に抵抗性を示す難治性てんかんである。そのため既存の抗てんかん薬とは異なる新規薬理作用を有する抗てんかん薬を開発することが望まれている。そこで本研究では、医療情報データベースで見出した薬剤に対しててんかんモデルマウスによる有効性の検証を行うことを目的とした。

新規の抗てんかん薬の探索にあたり、世界最大の有害事象自発報告データベースであるFDA Adverse Event Reporting System (FAERS)を用いたドラッグリポジショニング手法による解析を行った。FAERS解析では、有害事象の報告頻度をシグナル化することで、けいれんの発症を抑える既存医薬品を網羅的探索

様式(8)

した。見出した薬剤に関しては、難治性てんかんの一種である側頭葉てんかんモデルとして広く用いられる pentylenetetrazol (PTZ) キンドリングモデルを用いて抗てんかん作用の検討を実施した。マウスの腹腔内に 40 mg/kg の PTZ を 48 時間に 1 回投与し、キンドリングモデルマウスを作製した。キンドリング完成後、候補薬を用い、PTZ により生じる発作行動を 20 分間観察し、けいれんスコアを用いてその抑制効果を確認した。また、キンドリング形成過程における候補薬の有効性および既存薬の併用下における有効性についてもけいれんスコアを用いて評価し、くわえて、活動依存的遺伝子 *c-fos* の発現について評価した。

FAERS 解析ではてんかんによって引き起こされるけいれんの予防薬を探索するために、てんかん性けいれんと同様の波長を示す cefepime 関連けいれんを用いて既存薬の予防効果を評価した。その結果、ヘルペス治療薬である acyclovir の服用患者において有害事象報告割合が有意に少なかった。acyclovir は経口吸収率および脳内移行性が低いため、移行性を高めたプロドラッグである valacyclovir を用いて *in vivo* における抗てんかん作用の評価を行った。

PTZ キンドリングモデルマウスに対し valacyclovir 単独では抗けいれん作用を示さなかったが、キンドリング形成過程での慢性投与により valacyclovir は、キンドリングの形成を有意に遅延させた。次に、既存の抗てんかん薬 valproic acid、および diazepam、perampanel、levetiracetam といった薬剤を併用したところ、levetiracetam においてけいれんスコアの有意な低下が認められ、免疫組織学的検討においても、キンドリングによって生じる海馬歯状回における *c-fos* 陽性細胞の発現増加を有意に抑制した。

以上の結果から、valacyclovir は抗てんかん作用を有し、levetiracetam との併用において興奮系の神経を抑制することで、抗てんかん作用を増強する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1507 号	氏名	高橋 志門
審査委員	主査 高木 康志 副査 和泉 唯信 副査 富田 江一		

題目 Examination of the antiepileptic effects of valacyclovir using kindling mice- search for novel antiepileptic agents by drug repositioning using a large medical information database

(キンドリングマウスを用いたバラシクロビルの抗てんかん作用の検討- 大規模医療情報データベースを用いたドラッグリポジショニングによる新規抗てんかん薬の探索)

著者 Shimon Takahashi, Kenshi Takechi, Natsumi Jozukuri, Takahiro Niimura, Masayuki Chuma, Mitsuhiro Goda, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Masaki Imanishi, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Hiroaki Yanagawa, Keisuke Ishizawa
 令和3年7月5日発行 European Journal of Pharmacology
 第902巻174099に発表済
 (主任教授 石澤 啓介)

要旨 てんかんは、大脳ニューロンの過剰な放電によって引き起こされ、けいれんや意識障害などの発作を繰り返す慢性疾患である。てんかん治療において重要となるのが薬物治療であり、臨床では20種類を超える抗てんかん薬が使用されている。しかし、てんかん患者の約30%は複数の抗てんかん薬に抵抗性を示す難治性てんかんであるとされており、新たな治療法の開発が望まれている。そこで申請者らは、既存薬の新規薬理作用を探索する創薬戦略であるドラッグリポジショニングに着目して検討を行った。

米国の有害事象自発報告データベースである FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)を用いて、既存薬の中から抗け

いれん作用を有する薬剤を網羅的に探索した。FAERS では、てんかん類似性脳波を示すセフェピム関連けいれんを対象として解析を行った。その結果、ヘルペス治療薬であるアシクロビルが候補薬として抽出されたが、*in vivo* の検討では経口吸収率および脳内移行性を考慮し、アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビルを用いて実験を行った。



マウスにペンチレンテトラゾール 40 mg/kg を 48 時間ごとに腹腔内投与することでキンドリングモデルマウスを作製した。本モデルマウスを用いて、バラシクロビルによる抗てんかん作用の検討を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) バラシクロビル単独投与は、キンドリングモデルマウスのけいれんスコアに影響を及ぼさなかったが、キンドリングの形成過程を有意に遅延させた。
- 2) バラシクロビルは、既存の抗てんかん薬であるレベチラセタムと併用することで、レベチラセタムの抗けいれん作用を増強した。
- 3) 海馬歯状回において、キンドリングによって生じる c-Fos 陽性細胞の発現増加は、バラシクロビルとレベチラセタムの併用により有意に抑制された。

以上の結果から、バラシクロビルはレベチラセタムの抗けいれん作用を増強する可能性が示唆された。本研究成果は、新たなてんかん治療法の開発に寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。

最 終 試 験 報 告 書

報告番号	甲医第 1507 号	氏 名	高橋 志門
実施年月日	令和 3年 9月 1日		
試験方法 (該当を○で囲む)	<input checked="" type="radio"/> 口 頭 筆 答		
試験の結果の要旨			
<p>申請論文の内容について、公開で発表させた後、試問を行った。</p> <p>発表内容、発表態度はともに良好で、質問にも的確に答えた。</p> <p>よって、最終試験に合格と判定した。</p>			
決 定 (該当を○で囲む)			<input checked="" type="radio"/> 合 否
主査	氏 名	高木 康志	
副査	氏 名	和泉 唯信	
副査	氏 名	富田 江一	