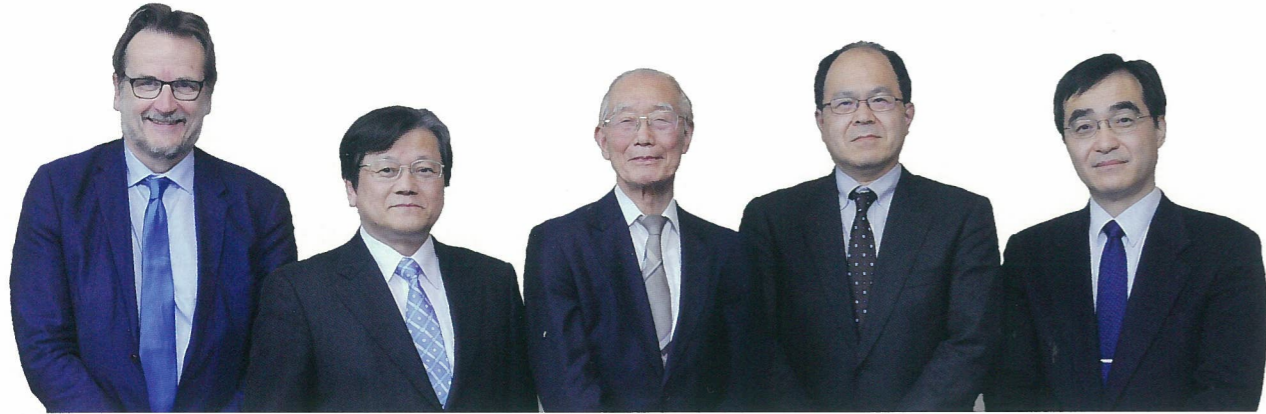


# 抗てんかん薬の臨床特性と作用機序 —SV2Aの視点から考える



**司会 笹 征史** 渚クリニック院長 / 広島大学名誉教授  
**出席者 大野行弘** 大阪薬科大学薬品作用解析学研究室教授  
**小坂 仁** 自治医科大学小児科学教授  
**花谷亮典** 鹿児島大学病院脳神経外科診療教授・てんかんセンター長  
**Henrik Klitgaard** UCB, Research Fellow Neurosciences (敬称略)

抗てんかん薬(AED)の選択は、てんかんの病型や発作のタイプ、患者の年齢や性別、合併症や併用薬などを踏まえて行われる。多くのAEDは複数の作用機序を有しているが、レベチラセタム(LEV)は神経終末に存在するシナプス小胞蛋白2A (synaptic vesicle protein 2A; SV2A)へ主に作用するという他のAEDとは全く異なる作用機序をもつ。すでにさまざまな患者に対して幅広く使用されているLEVの臨床的な特徴とユニークな作用機序について専門家はどの位置づけをしているのか、てんかん研究の第一人者である笹 征史先生ご司会のもと、神経薬理学者の大野行弘先生、小児神経科医の小坂 仁先生、脳神経外科医の花谷亮典先生、LEVの開発に携わったUCB社のKlitgaard先生をお迎えし、ご討議いただいた。

## 実臨床におけるLEVの使いやすさと注意点

**笹** この10年間でわが国でも多くの新規AEDが使用できるようになり、選択の幅が広がり、てんかんの薬物治療は大きく変わってきています。本日は本領域のエキスパートの先生方をお招きし、臨床におけるLEVの特徴と位置づけ、基礎の観点からAEDの作用機序、LEVの主な作用点であるSV2Aの生理的な役割について明らかにしていきたいと思ひます。まずは、実際の使用経験からLEVの有効性や安全性についてのご意見をいただきたいと思ひます。小児てんかんにおける使用経験について小坂先生よりご紹介をお願いいたします。

**小坂** 私はKlitgaard先生のご報告<sup>1)</sup>からLEVは過剰興奮のみならず過剰同期の抑制作用も有する薬剤であると理解しています。ぼーっとしたり体のピクつきが続く複雑部分発作を繰り返す症例などにも使用しており、実際に他剤で奏効しなかったケースにも有効であると感じています。

また以前は、ローランドてんかんに対しパルブプロ酸(VPA)あるいはカルバマゼピンを使用し、奏効しない場合は両方の血中濃度が下がってしまうことを承知で併用せざるを得ませんでした。薬物相互作用の少ないLEVが登場したことで、カルバマゼピンにLEVを追

加したり、VPAにLEVを追加するという処方ができるようになりました。

この5年間で100人以上の患者さんに使用してきましたが、さまざまな新規AEDが登場しているなかで、LEVは有効性、安全性、相互作用の少なさなどの面でバランスがよく、安心して使用できる薬剤であると感じています。

**笹** 大変興味深い知見ありがとうございました。では花谷先生には、成人のてんかん症例における使用経験をご紹介いただきたいと思ひます。

**花谷** 新規AEDは従来薬に比べて発作消失率に大きな差はないことが知られていますが、副作用の軽減や継続率の面で有用なことが多いと感じています<sup>2)</sup>。また、LEVは特定のてんかん発作を誘発したり悪化したりする可能性が低く使用しやすい薬剤です。

一部の従来薬は副作用にコレステロール上昇がありますので、高コレステロール血症など生活習慣病を併発している症例にはLEVを使用することが増えていきます。また、LEVは、C型肝炎の新薬であるソホスブビル・レジパスビル配合剤とも併用禁忌になっておらず使用しやすいです。また、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されないため、他剤との相互作用をほとんど考慮する必要がない点も有用であり、肝不全の患者、または臓器移植後の患者には第一選択薬と位置づけられます<sup>3)</sup>。背景として発疹の既往歴がある患者、生殖年齢の女性、高齢者、合併として脳腫瘍のある患者には優先的に選択できると考えています<sup>4)</sup>。

**笹** ありがとうございます。LEVは併用例や各種病態例についても適用が良好とのご意見をいただきました。小坂先生にお伺いいたしますが、小児に対して特発性てんかんと症候性てんかんでLEVの有効性に違いは感じられますでしょうか。また安全性について注意すべき点はいかがでしょうか。

**小坂** 有効性について特発性と症候性で特に差異はないと感じています。また、相互作用のリスクが低いために、複数の薬剤を服用している患者には第一選択として考えています。ただ、攻撃性の発現により使用を中止した例が数例あり、特に自閉症や注意欠陥・多動性障害(ADHD)、知的障害といった発達障害のあるお子さんへの使用は注意を要すると思ひます。

**花谷** 成人も同様で発達障害のある方で攻撃性が出やすい印象があります。



笹 征史 渚クリニック院長 / 広島大学名誉教授

## AEDの作用機序について

**笹** ありがとうございます。ここからは、AEDの作用機序についてKlitgaard先生に基礎のお立場からご解説をお願いしたいと思ひます。

**Klitgaard** AEDはすべて神経細胞への直接的な作用を有しており、例外があるものの、作用機序には電位依存性イオンチャンネルに作用して神経細胞の興奮を抑えるタイプと、リガンド依存性受容体に作用して興奮性神経伝達を抑制、または神経伝達抑制を増強するタイプの2つに分けられます(図1)<sup>5)</sup>。多くのAEDがこれらの作用を複数有していますが、作用機序で分類すると、主にNa<sup>+</sup>チャンネルの急速な不活性化を促進する薬剤としてカルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、ルフィナミド、eslicarbazepine(本邦未承認)が挙げられ、主にNa<sup>+</sup>チャンネルの緩徐な不活性化を促進する薬剤としてラコサミドが挙げられます。K<sup>+</sup>チャンネルを開口させる薬剤としてretigabine(本邦未承認)、主にSV2A蛋白に作用する薬剤としてレベチラセタム、低電位活性化型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを遮断する薬剤としてエトスクシミド、

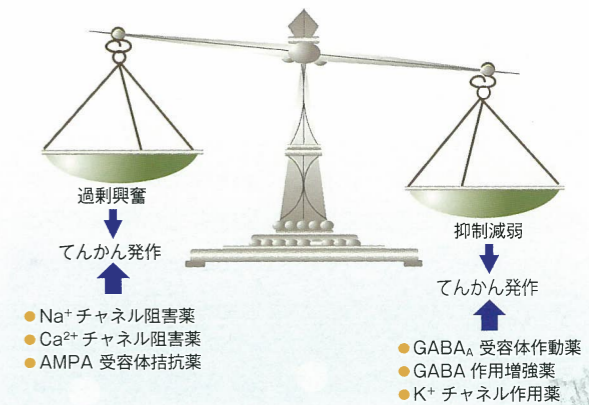


図1 興奮性神経系と抑制性神経系のバランス

(文献5より改変引用。Mechanisms of drug resistance in epilepsy: relevance for antiepileptic drug discovery, Margineanu DG, Klitgaard H. Expert Opinion on Drug Discovery, 2009 Jan, reprinted by permission of Taylor & Francis Ltd. <http://www.tandfonline.com>)



**Henrik Klitgaard**  
UCB, Research Fellow Neurosciences

主に高電位活性化型Ca<sup>2+</sup>チャネルのα2δサブユニットに作用する薬剤としてガバペンチンとpregabalin(本邦未承認)が挙げられます。また、GABA作動性薬剤としてフェノバルビタールやtiagabine(本邦未承認)、ピガバトリン、ベンゾジアゼピン系薬が挙げられ、選択的AMPA(α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸)受容体拮抗薬としてペランパネル、その他、主な主要作用機序を割り当てるのが困難である薬剤として、バルプロ酸、felbamate(本邦未承認)、トピラマート、ゾニサミドが挙げられます。

薬剤の選択にあたっては、各薬剤の主要な作用機序から特定の発作タイプへの臨床効果がある程度予測できます<sup>6)</sup>。選択的Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬は焦点発作と全般性強直間代発作(generalized tonic-clonic seizures; GTCS)に対して有効であることが期待されています。選択的T型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬では欠神発作に対する効果が期待されるのに対し、選択的Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬では欠神発作やミオクローニー発作には有効性が弱く、このような発作を悪化させることもあります。GABA作動性薬剤は焦点発作とGTCSに対して有効性が期待されています。GABA<sub>A</sub>受容体に直接作用する薬剤も欠神発作とミオクローニー発作を予防しますが、GABAを増加させる薬剤ではこのような発作を悪化させます。

**笹** ありがとうございます。作用機序からみた薬剤選択についてもご意見をいただきました。続いて花谷先生に脳神経外科医の観点からAEDの作用機序と薬剤選択についてお話ししたいと思います。

**花谷** 表1<sup>4)</sup>に新規AEDの薬理作用の作用点をまとめました。てんかん発作は大きく全般発作と焦点発作に分類され、われわれは抗てんかん薬を使用する際に基本的には、焦点発作に対しては皮質-皮質間ネットワークに作用するNa<sup>+</sup>チャネル阻害薬やGABA作動性薬剤を用い、全般発作に対しては視床-皮質系ネットワークに作用するT型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬などを用い

て抗てんかん作用を期待します。

例えば焦点発作では、神経細胞が異常発火しているてんかん原性域と周辺の興奮域があり、周辺の興奮域には過敏な神経細胞と正常な神経細胞が混在しています。AEDが過敏な神経細胞に対して選択的に作用しているのか非選択的に作用しているのかということも、薬剤選択においては考慮する必要があります。例えば、LEVは正常な神経細胞の興奮伝達に影響を与えません<sup>7)</sup>が、特に従来薬のNa<sup>+</sup>チャネル阻害薬は用量依存的に正常な神経細胞も抑制されてしまいます。また、Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬同士を併用すると副作用が増強して、思った効果が得られないことがありますので、併用時の副作用や治療効果の面からも作用機序を理解することは重要です。

### SV2Aの生理的役割

**笹** Klitgaard先生よりご説明がありましたように、LEVはSV2Aを作用点とするユニークな機序をもつ薬剤です。SV2Aの生理的な役割については不明な部分が多くあったわけですが、近年、SV2Aとてんかんの

表1 主なAEDの薬理作用点

主な作用点	薬剤	作用点			
		Na <sup>+</sup> チャネル	Ca <sup>2+</sup> チャネル	GABA作動性伝達	その他
<b>Na<sup>+</sup>チャネル</b>					
	フェニトイン	○		○	
	カルバマゼピン	○			
	バルプロ酸	○	○T type	○	
	ゾニサミド	○	○T type		
	トピラマート	○		○	○AMPA-R
	ラモトリギン	○	○N, P type	○	
	ルフィナミド	○			
	オクスカルバゼピン	○			
	ラコサミド	○			○CMRP2
<b>GABA作動性伝達</b>					
	フェノバルビタール			○	
	クロナゼパム			○	
	クロバザム			○	
	ピガバトリン			○	
<b>Ca<sup>2+</sup>チャネル</b>					
	エトスクシミド		○T type		
	ガバペンチン		○α2δ subunit	○	
<b>その他</b>					
	アセタゾラミド				○炭酸脱水酵素活性の阻害
	レベチラセタム		○N, L type		○SV2A ○細胞内Ca <sup>2+</sup> 遊離
	ペランパネル				○AMPA-R

○:作用あり(◎:主な機序), AMPA-R: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, CRMP2: collapsin response mediator protein-2R, receptor, 太字:新規抗てんかん薬。(文献4より引用)

関連についての研究が進展しています。SV2Aにおける神経伝達物質放出の制御メカニズムについて小坂先生に解説をお願いいたします。

**小坂** SV2は小胞膜を12回貫通する糖蛋白質であり、SV2A, SV2B, SV2Cの3つのサブタイプがあります。LEVはSV2Aに結合することでシナプス小胞からの神経伝達物質の放出を減少させて抗てんかん作用を有すると考えられています。同じくSV2Aに結合するボツリヌストキシンにおける研究で、神経終末においてボツリヌストキシンがSV2Aの糖鎖部分に結合して取り込まれることが示されており<sup>8)</sup>、SV2Aの構造モデリングにおいてもSV2Aの糖鎖の部分に結合するものと考えられています<sup>9)</sup>。つまり、現在のところ図2のように、神経終末にLEVが取り込まれ、小胞が形成され、SV2Aと結合し、最後のCa<sup>2+</sup>が流入して開口放出が起ころころを何らかの形で制御されているものと考えられます<sup>10)</sup>。

**笹** 続いて大野先生が実施されたSV2A遺伝子ミセンス変異動物モデル<sup>11)</sup>の実験についてご紹介いただけますでしょうか。

**大野** われわれは、SV2A遺伝子にミセンス変異を導入したSv2a<sup>L174Q</sup>ラットを用い、SV2Aの生理的役割を探索しています。Sv2a<sup>L174Q</sup>ラットでは正常ラットに比して有意にpentylentetrazole (PTZ) キンドリング形成が促進されることを明らかにしました<sup>11)</sup>。また扁桃核キンドリングの形成もSv2a<sup>L174Q</sup>ラットで有意に促進され、けいれん発現の感受性が顕著に亢進することを確認しました<sup>11)</sup>。さらに脳におけるGABA放出に対する影響をみたところ、Sv2a<sup>L174Q</sup>ラットでは高濃度カリウムイオンによる脱分極刺激によりGABA遊

注1) DNA配列を変化させることによって、異常蛋白質を産生させた動物モデル。

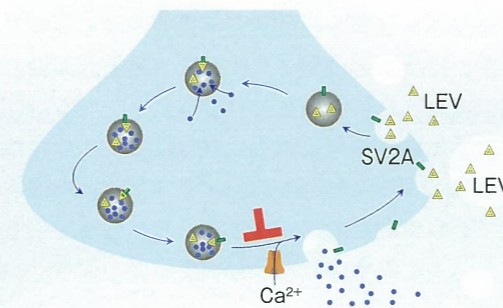


図2 レベチラセタムの推定作用点

(提供:自治医科大学小児科学教授 小坂仁先生)

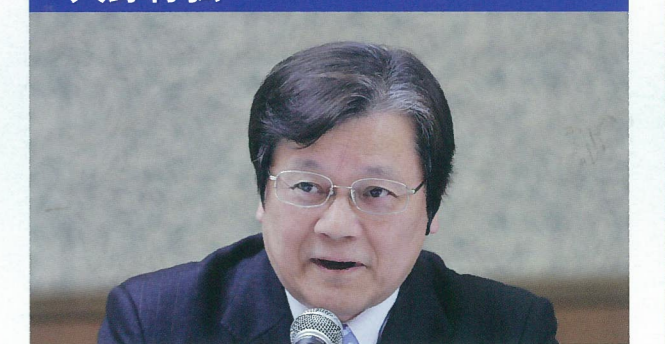
離が有意に低下していました(図3)<sup>11)</sup>。一方、グルタミン酸放出には有意な影響はみられず、GABA選択性であることが明らかになりました<sup>11)</sup>。SV2AはGABAニューロンからのGABA放出を仲介しており、SV2Aの突然変異を起こすことで、シナプトタグミン(Syt1)がdown-regulationしてGABA放出の機能障害が起こったと考えられます。Sv2a<sup>L174Q</sup>ラットを用いたLEVの評価は行っておりませんが、LEVがSV2A-GABA系を促進する可能性もあるのではないかと考えられます。

### LEVの標的部位としてのSV2A

**笹** 次に、LEVの標的部位としてのSV2Aについて考えてみたいと思います。まずLEVの開発の歴史について、Klitgaard先生にお話ししたいと思います。Klitgaard LEVは既存のAEDと異なる機序を有することから、開発において大変複雑で困難なプロセスをたどりました。まず、AEDのスクリーニング方法である最大電撃けいれんモデルやPTZ誘発性けいれんモデルにおいてLEVは発作抑制作用を示すことができなかったのです<sup>12)</sup>。われわれはこれら2つの発作モデルがてんかんを反映したものではないと考え、長期的な電気ショックあるいはPTZ投与により完全にキンドリング形成を行った動物を開発し、本モデルによりLEVが急性発作ではなく、完全にキンドリングが形成された発作に対して強力な抑制作用を発揮することを示しました。

LEVが全く新しい作用機序を有するはずであるという思いを強くしたわれわれは、ラットの各臓器に対するLEVの結合を検討し、脳特異的に結合部位が存在することを明らかにしました<sup>13)</sup>。さらに、結合部位の背後にある蛋白の局在がシナプス小胞画分に選択的であることを解明しました。これらの蛋白の主要

大野行弘 大阪薬科大学薬品作用解析学研究室教授



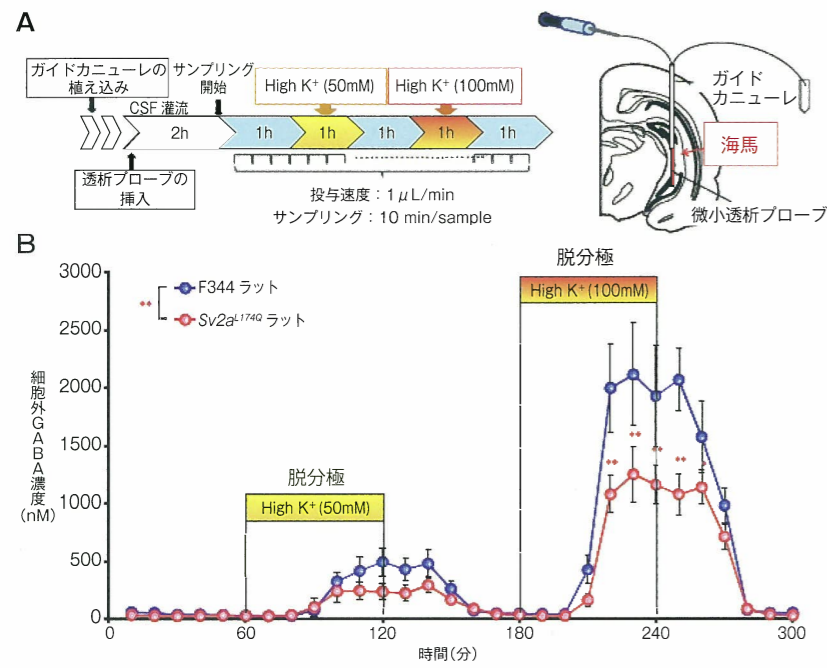


図3 Sv2a<sup>L174Q</sup>変異が海馬でのGABA放出に及ぼす影響

A: *In vivo* microdialysis実験のプロトコルを示す概略図。黄色およびオレンジ色の枠は、それぞれ50および100mMのK<sup>+</sup>を用いた各脱分極刺激の期間を表す。  
B: 細胞外GABA濃度。各点は6または10の動物の平均±SEMを表す。二元配置分散分析(two-way ANOVA)によりSv2a<sup>L174Q</sup>ラットとF344ラットとの間に統計的有意差(p<0.01)を示した。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, F344ラットと有意差を認めた。(文献11より引用)

ファミリーがシナプス小胞蛋白であり、その一つであるSV2Aをノックアウト<sup>注2)</sup>したマウスでは、生後2~3週間で重度のけいれん発作を発現し死亡することから<sup>14)</sup>、SV2Aがマウスのけいれん発作発現と密接な関係にあると考えました。そしてLEV類縁体を用いた脳組織への結合実験で、野生型動物およびSV2Bノックアウト動物の脳組織では認められる特異的な結合が、SV2Aノックアウト動物およびSV2A-Bのダブルノックアウト動物の脳組織では認められないことから<sup>15)</sup>、SV2AがLEVの結合部位であることを明らかにしました。その後の研究でもLEVの抗けいれん作用はSV2Aヘテロノックアウトマウスで減弱することが示されました。SV2A蛋白の発見は心躍る成果でしたが、22年

間を要する非常に長い道のりでもありました。  
笹 ありがとうございます。LEVはSV2Aと結合して抗けいれん作用を発揮することを20年かけて証明したすばらしい研究成果でした。LEVの発見の発端は従来の抗てんかん薬のスクリーニングでは得られないが、キンドリングてんかんモデルに対する効果の発見に始まったというコンセプトに改めて感銘を受けました。続いて、小坂先生にグルタミン酸神経系へのLEVの作用についてお伺いしたいと思います。  
小坂 ラット脳切片を用いた検討で、海馬CA1領域においてSchaffer側枝を電気刺激すると、グルタミン酸などのシナプス小胞体の内容物が放出されますが、LEVはその放出速度を遅らせた<sup>16)</sup>。本検討では、LEVのこの作用を得るには3時間以上のインキュベーションが必要であることも示されています<sup>16)</sup>。また、興奮性シナプス後電流をみると、より高頻度の電気刺激を行うほどLEVのグルタミン酸放出の抑制作用が強く発揮されていました<sup>16)</sup>。  
笹 グルタミン酸放出に対し、LEVは抑制的に作用するという興味深い研究です。一方、GABA神経系への作用についてはどのようなことがわかっていますでしょうか。大野先生をお願いします。

注2)ある遺伝子を欠損もしくは変異させて、機能しないようにする遺伝子工学的手法。

大野 GABAについてはあまりクリアなエビデンスはありませんが、GABAの作用を抑制するPTZによるけいれん発作に対して、正常動物では全く作用しませんが、キンドリングを獲得した動物では30mg/kgの低用量で発作を抑制することが示されています<sup>17)</sup>。キンドリングを獲得した動物では海馬のSV2Aが発現上昇していることが知られていることから<sup>18)</sup>、LEVはてんかん病態時により顕著に作用すると考えられます。一方、SV2Aをノックアウトするとけいれんが起これ、GABA作動性伝達が抑制され、SV2Aノックダウン、SV2Aミスセンス変異、SV2A発現低下モデルでもけいれんが発現します。ヒトにおいてもSV2A発現低下やミスセンス変異によりけいれんが起こることがわかっており、LEVがGABA神経系を促進する可能性も考えられます。今後、SV2Aとシナプトタグミンとの相互作用やCa感受性を調べると興味深い知見につながるのではないかと考えています。

てんかん原性根治への期待

笹 LEVはただ今のご意見から現在のところグルタミン酸およびGABA放出の両者に関与、制御していることを示す報告がありますが、さらなるメカニズムの詳細が期待されます。ところで、現在のAEDはてんかん原性を根治するものではなく、いわば抗発作薬であり、てんかんを根治する抗てんかん薬が待たれているところです。LEVのてんかん原性抑制薬としての可能性はいかがでしょうか。

Klitgaard 笹先生の実験によって、遺伝性の自然発症性てんかんラット(spontaneous epileptic rat; SER)において、自然発症的なてんかん発作の前から発作の発現までLEVの投与を続けると、投与中止後、長期間経過しても発作発現が抑制されることが示されています<sup>19)</sup>。さらに、LEVではてんかん原性形成に伴う神経線維の発芽を抑制し、キンドリング獲得を持続的に抑制することができる能力を有することも示されています。キンドリングモデルおよび遺伝的モデルの結果では、LEVの抗てんかん原性特性がすべて支持されていますが、てんかん重積状態モデルでは、結果はさまざまでした。実際、一部の研究ではLEVが自発発作の発現に対して有効であることが示されましたが、別の研究では有効でないことが示されています。前臨床の外傷性脳損傷後のてんかんモデルでは良好な結果が示されています。以上から、このような前臨床の所



小坂 仁 自治医科大学小児科学教授

見において、SV2Aが抗てんかん原性にとっても有望な標的となり得ることが裏づけられています。  
笹 ありがとうございます。LEVの抗てんかん作用はKlitgaard先生のご発表にありましたように、20年間の基礎研究の結果、SV2Aがターゲットであることが発見されました。AEDの新しい標的としてSV2Aが発見されたことには今後の抗てんかん薬の開発にとって大きな意義があるものと思います。また、本日のお話から、てんかんの病態は多様であり、症例ごとに背景は異なりますが、そのなかでもLEVはユニークな作用機序に加え、有効性・安全性・相互作用の面でバランスのとれた使用しやすい薬剤であるという結論が得られたように思います。本日は先生方には基礎研究および臨床知見につき貴重なご意見をいただき、誠にありがとうございました。改めて厚くお礼申し上げます。

References

- 1) Margineanu DG, et al. Pharmacol Res. 2000; 42: 281-5.
- 2) Stephen LJ, et al. Epilepsy Res. 2012; 98: 194-8.
- 3) Shih JJ, et al. Epilepsy Behav. 2017; 69: 186-222.
- 4) Hanaya R, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2016; 56: 205-20.
- 5) Margineanu DG, et al. Expert Opin Drug Discov. 2009; 4: 23-32.
- 6) Rogawski MA, et al. Nat Rev Neurosci. 2004; 5: 553-64.
- 7) Hanaya Y, et al. Brain Res Bull. 2011; 86: 334-9.
- 8) Jahn R. Science. 2006; 312: 540-1.
- 9) Lee J, et al. PLoS One. 2015; 10: e0116589.
- 10) Vogl C, et al. Mol Pharmacol. 2012; 82: 199-208.
- 11) Tokudome K, et al. Sci Rep. 2016; 6: 27420.
- 12) Klitgaard H, et al. Eur J Pharmacol. 1998; 353: 191-206.
- 13) Noyer M, et al. Eur J Pharmacol. 1995; 286: 137-46.
- 14) Crowder KM, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 15268-73.
- 15) Lynch BA, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101: 9861-6.
- 16) Meehan AL, et al. J Neurophysiol. 2011; 106: 1227-39.
- 17) Ohno Y, et al. Epilepsy Res. 2010; 89: 360-4.
- 18) Ohno Y, et al. Neurosci Lett. 2012; 510: 93-8.
- 19) Ji-qun C, et al. Epilepsia. 2005; 46: 1362-70.



花谷亮典

鹿児島大学病院脳神経外科診療教授・てんかんセンター長

# 抗てんかん薬の臨床特性と作用機序 —SV2Aの視点から考える

The Review of Medicine and Pharmacology

## Pharma Medica

2017 Vol.35 (Suppl.1)

増刊号

### 司会

笹 征史

(渚クリニック院長/広島大学名誉教授)

### 出席者 (50音順)

大野行弘

(大阪薬科大学薬品作用解析学研究室教授)

小坂 仁

(自治医科大学小児科学教授)

花谷亮典

(鹿児島大学病院脳神経外科診療教授・てんかんセンター長)

Henrik Klitgaard

(UCB, Research Fellow Neurosciences)

メディカルレビュー社