

I S P—1 電撃けいれん閾値に対する抗てんかん薬の作用—GABAおよびDA抑制系に対する反応の差異について

久留米大学医学部精神神経科

久留米大学医学部脳疾患研究所*

○中村 純、山田茂人*、三根浩一郎、石橋賢治、
内村直尚、稲永和豊

中枢神経系の抑制性伝達物質候補として、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、ドーパミン (DA)、ある種のオピエイトなどが考えられており、興奮性伝達物質としてアセチルコリン、グルタミン酸、サブスタンスPなどが示唆されている。てんかん患者で痙攣が起った場合、細胞レベルではこれら抑制性伝達物質の減少あるいは興奮性伝達物質の過剰活性という二つの相反する機構が考慮されねばならないことは多くの研究者が報告している。今回、われわれは各種抗てんかん剤の電撃けいれん閾値に対する作用をGABAおよびDA系を抑制させるという条件下で比較検討し、けいれん発作におけるこれら抑制系の関連について考察することにした。方法は雄性Wistar系ラット (250-300g) を用い、KönigとKlippelのAtlasに従いラット用脳固定装置を用いて側脳室に交通するカニューレを作成し術後1週間以上のものを実験に供した。抗てんかん薬はバルビタール酸ナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、TRHアナログ・DN-1417 (DN) を用い、GABAの合成阻害剤としてallylglycine、DAの合成阻害剤として α -Methylparatyrosine (α -MT) を用いた。各薬剤 50 μ g、10 μ l の投与30分後に両耳介に挟んだクリップよりBioconvulsive Unitで電流を与え強直性間代性けいれんが起る閾値を測定した。その結果バルビタール酸ナトリウム、バルプロ酸ナトリウムはallylglycine処理により痙攣閾値を下げたラットで有意な抗けいれん効果を有したが、 α -MT処理ラットでは認むべき変化を示さなかった。一方DNは α -MT処理ラットに対し抗けいれん効果を示し、allylglycine処理に対し無効であることは既に報告している。そこでDNは従来の抗てんかん剤とは異なりDA系を介して抗けいれん効果を示していることが示唆される。次に高速液体クロマトグラフィーを用いて、GABA抑制系がラット側坐核、線状体のDA含有量をどのように変化させるかを測定し、GABAとDAとの相互作用について検討したので合わせて報告する。

I S P—2

Liposome entrapped GABA の Rat の Amygdaloid Kindled Convulsion に対する抑制効果

福島県立医科大学神経精神科

○佐藤 崇志・森 則夫・寺山 賢次・
渡辺 賢・熊代 永

γ -アミノ酪酸 (GABA) はけいれんに対して抑制的に作用すると考えられているが、末梢投与では脳血液関門 (BBB) を通過しないため、その効果は期待出来ない。ところが、高分子物質のキャリアーとしての作用をもつ Liposome に取り込ませると (Liposome entrapped GABA) BBB を通過することが知られている。そこで我々は Liposome entrapped GABA を用いて GABA の amygdaloid kindled convulsion に対する抑制効果を検討したので報告する。

Wistar 系雄性ラットを用い amygdaloid kindling を作製し、最終けいれん誘発閾値 (GST) を求めた。GST が安定していることを確認した後、① GABA 水溶液 (4 g/kg, i.p.), ② Liposome のみの懸濁液、③ Liposome entrapped GABA の懸濁液 (GABA 4 g/kg と Liposome, i.p.) をそれぞれ投与し、投与1時間後に GST 刺激を加えて kindled convulsion に対する抑制効果をみた。

その結果、① GABA 単独、② Liposome 単独では抑制効果は認められなかった。これに対し、③ Liposome entrapped GABA では投与した10例中6例に著明な抑制効果が認められた。

以上から、Liposome entrapped GABA は BBB を通過し、GABA が amygdaloid kindled convulsion を抑制したものと考えられた。