

## SS-3

## 遺伝変異てんかん動物における発作発現のメカニズム

東京都精神研<sup>1)</sup>, 日大精神神経科<sup>2)</sup>,  
滋賀医大精神科<sup>3)</sup>, 東邦大精神神経科<sup>4)</sup>  
鈴木二郎<sup>1,4)</sup>, 笠茂公弘<sup>2)</sup>, 石田展弥<sup>3)</sup>,  
村島善也<sup>1)</sup>, 中本百合江<sup>1)</sup>, 小沢信幸<sup>1)</sup>

(はじめに) 遺伝変異てんかん動物であるEIマウスにおいて、これまで我々は、様々な方向から、その病因、発作の様相を研究してきた。今回は、発作発射の起始部位、伝播経路およびその様相、終熄の状況を、脳各部位の深部脳波とその相関、誘発電位、GABA作動系の作用等から検討し、総合的に発作発現のメカニズムを考察した。

(方法) 実験には、東京都精神研において近交系維持され、発作を十分良く起こすEIマウスと、対照としてDDYマウスを用いた。深部脳波記録は、前頭または側頭皮質、頭頂皮質、線条体、海馬、視床、扁桃核または黒質に定位的に植え込んだ直径200 $\mu$ mのステンレス電極によって行い、発作症状もビデオカメラで同時に記録した。誘発電位は海馬その他の皮質で抵抗5~10M $\Omega$ のタンゲステン電極を通じて急性実験下で記録した。急性、慢性実験ともに記録後、組織学的に刺入部位を確認した。脳波は磁気テープに記録し、相関関係等を分析した。GABA濃度、GAD活性の測定は、本学会の他演題で詳細に発表するが、脳内各部位の微量試料を高感度水晶系バランスで秤量して、その中に含まれる物質を酵素サイクリング法にて増幅し超微量定量した。

(結果および考察) 発作発射は、刺激により頭頂皮質に始まる。この皮質では局限された部位でGABA濃度が低く、抑制機能の低下が示唆され、固有受容系経由と思われる誘発刺激に対する閾値の低下が考えられる。発作発射は次いで海馬に伝播する。海馬では層構築の軽度の異常があり、反応性の異常も見られることと関連して発射活動は著明である。しかし頭頂皮質発作発射との相関係数は約0.5で他部位に比べ高いとはいえ、海馬独自の活動を示し、発作発射全般化とその維持の点で重要である。海馬のGABA濃度は部分的に高値で、海馬の発射活動の終熄が、脳全部位の発射活動の終結をコントロールしていることと関連があるかも知れない。

## SS-4

キンドリング発作発現に関する実験的研究：  
GABA性抑制の破綻とNMDA性異常興奮  
活動の賦活

岡山大学精神神経科

○森本 清

キンドリングは脳局所の反復電気刺激により形成される、永続性のてんかん性反応の増強効果であり、慢性実験てんかんモデルとして利用されている。私どもはこれまでに、キンドリング刺激中の脳波解析により、キンドリングの持続的かつ過剰な発作活動発現機序として、(1)焦点部位におけるGABA性抑制の機能低下、(2) rhythmic synchronous discharge (RSD)にみられる異常神経興奮活動の出現、の2者が重要であることを指摘した。今回はその仮説を検証し、さらに異常神経興奮活動の発現機序に関する実験結果も紹介する。

第1の実験では、キンドリング焦点部の扁桃核へ薬物微量注入用のガイドカニューレを挿入し、焦点部の神経伝達系に対して直接的な薬理学的操作をおこない、刺激中の脳波変化とキンドリング発作への効果を検討した。その結果、選択的GABA-A作動薬の muscimol (5nM/1 $\mu$ l)はRSDの出現を完全に阻止し、キンドリング発作も強力に抑制した。一方、GABA-B作動薬の baclofen は全く無効であった。さらに、興奮性アミノ酸受容体の亜型である N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体の拮抗薬である 2-amino-5-phosphonovalerate (APV, 80nM/1 $\mu$ l)の微量注入は、RSD出現を有意に遅延させ、発作持続時間も短縮させた。しかしムスカリン性コリン受容体拮抗薬の atropine は、刺激中の synchrony を逆に増強させた。

第2の実験では、扁桃核、前頭部皮質、海馬キンドリングラットを用い、GABA作動薬の progabide (200~600mg/kg)とNMDA拮抗薬(非競合性)のMK-801 (0.25~2mg/kg)を各々全身投与し、それらの抗けいれん効果を検討した。その結果、両薬物は用量依存性的かつ強力な抑制効果を焦点部位にかかわらず示した。

以上の実験結果より、キンドリング発作発現の基本的な神経機序として、焦点部におけるGABA-A性抑制の破綻による脱抑制状態と、NMDA性異常興奮活動の賦活という、抑制-興奮の不均衡状態が重要であると考えられる。