

## I D - 11

てんかん発作におけるNMDA受容体の役割  
：Ⅰ．競合性および非競合性NMDA受容体  
阻害薬(CPPおよびMK-801)の扁桃核キン  
ドリングに対する抑制効果

\* : 岡山大学神経精神医学教室

\*\* : 国立療養所山陽荘病院

○片山かほる\*、森本 清\*、佐藤圭子\*\*、平安良雄\*、  
岡本 基\*、大月三郎\*

てんかん発作におけるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の役割を研究する目的で、NMDA受容体の競合性および非競合性阻害薬である CPPとMK-801の、ラットの扁桃核(AM)における①キンドリング形成予防効果と、②キンドリング完成発作に対する抗けいれん効果を検討したので報告する。

〔対象および方法〕 実験①(キンドリング形成予防効果) : 雄性SDラット35匹を pentobarbitalで麻酔し、3極の慢性深部電極を左側AMに挿入した。術後1週間以上の回復期間をおいた後、第1日目に、200  $\mu$ A, 60Hz, 1秒間の正弦波刺激を加え、無作為に5群に分けた。2日目から4日目までは、CPP(5mg/kg:N=7, 10mg/kg:N=7), MK-801(1mg/kg:N=7, 2mg/kg:N=7)または生理食塩水(N=7)を、3日間腹腔内投与した。この間の刺激は薬剤投与後2時間後から2時間間隔で1日6回、3日間で計18回加えた。以後は薬剤を投与せずに、5回連続して全身けいれんが出現するまで1日1回ずつ刺激を加えた。発作段階と後発射持続時間の延長に対する効果を対照群と比較した。 実験②(抗けいれん効果) : AMキンドリングが完成した雄性SDラットにCPP(5, 10, 20mg/kg)、MK-801(1, 2mg/kg)、生理食塩水を腹腔内投与した後、全身けいれん誘発閾値強度の刺激を加えて、発作段階と後発射持続時間への抑制効果をみた。

〔結果と考察〕 実験① : CPPは10mg/kgで、MK-801は1mg/kg, 2mg/kgで、発作段階の発展を有意かつ強力に抑制し、stage 2以上に到達するために、対照群に比べ有意に多くの刺激回数を必要とした。また後発射持続時間延長も有意に抑制した。 実験② : AMキンドリング完成後の発作に対して、CPP, MK-801ともに行動上の発作を有意に抑制するが、後発射持続時間に対する効果はなかった。以上の結果より、NMDA受容体の受容体部分ないしイオン・チャンネル部分の阻害によって、キンドリング形成が強く抑制され、NMDA受容体の活性化がてんかん原性の獲得過程に重要な役割を演じることが示唆された。

## I D - 12

てんかん発作におけるNMDA受容体の役割  
：Ⅱ．競合性および非競合性NMDA受容体  
阻害薬(CPPおよびMK-801)の海馬長期増  
強(LTP)に対する抑制効果

\* : 岡山大学神経精神医学教室

\*\* : 国立療養所山陽荘病院

○森本 清\*、片山かほる\*、佐藤圭子\*\*、大西 勝\*  
岡本 基\*、大月三郎\*

本学会において我々は先に、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の競合性および非競合性阻害薬の CPPとMK-801が、扁桃核キンドリング形成を強力に抑制することを報告した。それらの作用機序を検討する目的で、CPPとMK-801のラット海馬におけるLong-Term Potentiation(LTP)に対する抑制効果を検討したので報告する。

対象および方法 : 雄性SDラット42匹をurethaneで麻酔し、脳定位的に記録電極を右側海馬歯状回に、刺激電極を同側穿通枝に、誘発反応が最大になるように各々挿入したCPP (control:N=6, 5mg/kg:N=6, 10mg/kg:N=6)ないし、MK-801 (control:N=8, 1mg/kg:N=8, 2mg/kg:N=8)を腹腔内に投与し、約120分後に、テタヌ刺激(400Hz, 20ms, 250  $\mu$ sec, 1秒間隔で10回)を穿通枝に加え、45分後の誘発電位をテタヌ刺激直前のものと比較した。誘発電位の分析はEPSPとpopulation spike (PS)成分について検討した。

結果と考察 : CPP、MK-801の薬剤投与群はともに control群に比べて、EPSPの増加率を有意に減少させた(control 27.7%, 5mg/kg -2.8%, 10mg/kg 1.9%; control 32.7%, 1mg/kg 3.2%, 2mg/kg 5.3%)。PS成分の増加率もCPP、MK-801で容量依存的かつ有意に抑制された(control 62.8%, 5mg/kg 29.9%, 10mg/kg 15.2%; control 75.2%, 1mg/kg 47.6%, 2mg/kg 25.9%)。LTPとはテタヌ刺激によりシナプスの伝達効率の増強が長時間にわたり持続する現象であるが、今回の実験によって、NMDA受容体阻害薬はこれを強く抑制することが判明した。先の片山らの報告から、NMDA受容体の活性化がキンドリングのてんかん原性の獲得に重要な役割を果たしていることが示唆されたが、本実験結果より、LTPにみられるようなシナプス伝達効率の長期増強を阻害するような作用が、CPPとMK-801のキンドリング予防効果の作用機序のひとつである可能性が指摘された。