

SS 1-3

キンドリング効果形成における長期シナプス伝達増強 (LTP) の役割

日本医科大学第2生理学教室

○丸 栄一

海馬キンドリング焦点の形成に伴って、いわゆる"long-term potentiation" (LTP) と類似した長期シナプス伝達増強が観察され、このシナプス伝達の可塑性はキンドリング神経機序において中心的な役割を果たしているものと期待されている。この仮説をここでは、キンドリング機序に関する「LTP仮説」と呼ぶ。この「LTP仮説」は多くの研究により支持されてきたが、これまでの研究結果の中には「LTP仮説」と矛盾するものも少なくない。

本研究では、急速キンドリング形成 (rapid kindling) の方法を用いて、LTP誘発を阻止した状況でキンドリング形成が可能かどうか検討し、キンドリング焦点形成における長期シナプス伝達増強の役割を考察する。

<方法> キンドリング刺激用および電場電位誘発用刺激電極をラットの海馬貫通路線維束に、また記録電極を海馬歯状回門部に刺入し、頭骸骨上のコネクタと共に固定した。3週間以上の術後回復期間の後、急速キンドリング形成の実験を行なった。キンドリング手続きは、5分毎に10 Hz、10秒間のテタヌス刺激を貫通路線維束に与えるものである。このキンドリング刺激を72回、6時間にわたって繰り返す、歯状回顆粒細胞群のてんかん性発作電気活動の発展と行動の変化を観察した。この間、経時的に単シナプス性電場電位の記録を行なった。

<結果および考察> 5分間隔で、歯状回に後発射 (AD) を繰り返し誘発すると、貫通路線維-歯状回顆粒細胞の興奮性シナプス伝達は6時間のキンドリング期間中、持続的な低下を示し、シナプス伝達増強は認められなかった。

この短時間間隔の反復AD誘発により、歯状回を起源とするADの持続時間が延長すると共に、スパイク活動が激化し、発作電気活動の進展が認められた。さらに、発作間歇期スパイクの頻発と全身けいれんの誘発も観察された。

このように興奮性シナプス電位の増大が認められないにもかかわらず、てんかん性発作電気活動が漸進的に進展したことから、長期シナプス伝達増強はキンドリング現象において必須要因ではないと結論し得る。

SS 1-4

海馬キンドリングラットの海馬及び扁桃核におけるプロテインキナーゼC活性の変化

岡山大学神経精神医学教室

大源明宏 ○秋山一文 伊藤 高 ○甲平一郎
會良一郎 ○森本 清 ○大月三郎

プロテインキナーゼCは、脳に高濃度に存在するカルシウム・リン脂質依存性のタンパク質リン酸化酵素であり、近年その中枢神経系における役割が注目されてきている。今回我々は、背側海馬キンドリングラットの海馬及び扁桃核におけるプロテインキナーゼC活性の変化について検討したので報告する。

[対照と方法] SD系雄性ラットの左側背側海馬 (AP 2.6, L 2.3, D 3.2) に慢性深部電極を植え込み、200-300 μ A, 60Hz の正弦波で1秒間、1日2回電気刺激した。発作段階が Racine 分類の stage 5 に達した後は2日に1回電気刺激し、二次性全汎発作が連続5回安定して認められるようになった後、キンドリングラットを最終発作から7日後に断頭し両側扁桃核と右側及び左側海馬を氷上にて切り出した。プロテインキナーゼCの活性は、Kikkawa et al. (Methods Enzymol., 99; 288-298, 1983) の方法に従って測定した。各脳部位をホモゲナイズした後超遠心分離して可溶性分画と膜分画に分け、カルシウムとリン脂質の存在下と非存在下において30°C, 3分間インキュベートした後に基質であるヒストンH1に結合した³²Pの放射活性の差を求めてプロテインキナーゼC活性とした。

[結果及び考察] 可溶性分画におけるプロテインキナーゼC活性はいずれの脳部位でも有意な変化は認められなかった。膜分画におけるプロテインキナーゼC活性は、キンドリング群の両側海馬において最終発作から7日後に有意に増加していたが、扁桃核では有意な変化は認められなかった。こうした変化は、プロテインキナーゼCがキンドリング現象において、神経伝達物質の放出の亢進、神経細胞膜の興奮性の増大、シナプスの発芽、遺伝子発現の制御などになんらかの役割を果たしていることを示唆している。

今後、最終発作より4週間後までの変化についても検討し、長期持続性の有無に関しても学会当日に発表する予定である。