2 D - 9

百日咳毒素のラット扁桃核キンドリングに対する効果

慈恵病院 岡山大学神経精神医学教室*

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

GTP結合蛋白質は受容体刺激を効果器蛋白質に伝えるトランスデューサーとして、cAMP系、PI系、イオンチャンネルなどの制御に関わっている。GTP結合蛋白質の中でGi、Goは百日咳毒素(Islet Activating Protein 以下 IAP)により不可逆的にADPリボシル化され、その機能が特異的に阻害されることが知られている。今回、我々は IAP をラット扁桃核に微量注入し、キンドリング発作発展への影響を検討し、キンドリングにおけるGTP結合蛋白質の関与を探った。

【方法】SD系雄性ラットの左扁桃核に刺激・記録電極と注入用ガイドカニューレを合わせたものを植え込んだ。手術1週間後、IAPをA群:0.25 μ g、B群:0.5 μ g、C群:1 μ g、D群:コントロールとして煮沸して不活性化したIAP 0.5 μ gを各1 μ l注入した。注入後1週間連日、安静時脳波記録・行動観察を行なった後に、あらかじめ決定した後発射閾値でキンドリングを行なった。

【結果】IAP投与後1週間の脳波記録、行動観察ではA群(0.25 μ g):1/8例、B群(0.5 μ g):3/8例、C群(1 μ g):3/5例が死亡した。コントロールのD群は6例中に死亡例はなかった。死亡時間はIAP注入後、48時間以内に3例、72時間以内に6例、96時間以内に7例全例が死亡している。また、ほとんどの例で死亡の前々日には発作波、活動性低下、歩行失調、自律神経症状が出現し、前日にはそれらは著明となりけいれん重積状態となっていた。

電気刺激後の発作発展では、生存例のうちstage5に達したのはA群(0.25 μ g):平均4.75回刺激(n=4)、B群(0.5 μ g):3.5回刺激(n=2)、C群(1 μ g):5回刺激(n=2)、コントロールのD群は9.75回刺激(n=4)であった。

【考察】IAPを海馬に注入することにより長期増強の発展が阻害されたとの報告(Goh J W, 1989)があり、キンドリングにおいても発作発展抑制が予想されたが、今回の結果はむしろ発作発展を促進するものであった。IAPの扁桃核注入は用量依存性にけいれん重積状態を引き起こし、IAPによるGTP結合蛋白質Gi・Goの機能阻害は扁桃核においてはけいれん惹起作用を持つと考えられる。

2 D - 10

ネコキンドリング形成に伴う一次および二次脳部位における後発射誘発閾値の変化

1. 辺縁系焦点発作での検討

岡山大学神経精神医学教室

社会福祉法人ゼノ少年牧場*¹ 積善病院*²○實井俊典 ○森分 隆*¹ ○江原良貴*² ○森本 清
○岡本 基 ○大月三郎

後発射誘発閾値(ADT)はキンドリング過程の過興奮性獲得を反映する重要な指標のひとつとされている。我々は、先にラットの辺縁系刺激部のADTがキンドリング形成早期段階で低下することを報告したが非刺激遠隔脳部位でのADT変化に関する知見は未だ報告がない。今回は、ネコの扁桃核(Am)と腹側海馬(Hipp)キンドリング発展に伴う、刺激部局所及び刺激部と解剖学的に密接な関係を持つ梨状葉皮質(PC)、内嗅領皮質(EC)のADTの変化を詳細に検討した。

【対象および方法】対象は2.5kg以上の成熟ネコで、ペントバルビタール麻酔下(25mg/kg i.v.)で脳定位的に、Am、Hipp、PC、ECに慢性深部電極を植え込み、60Hz、二相性矩形波、パルス幅1msec、2秒間刺激の条件のもと、10分間隔で後発射(AD)が出現するまで刺激強度を増し、各脳部位のADTを決定した。キンドリング中のADTは、前回ADTの1/2以上より5-40 μ A刻みで刺激強度を段階的に強めて決定した。刺激は1日4回までとした。一次焦点部位の腹側海馬(N=5)、扁桃核(N=5)のADT評価は、全身痙攣が出現するまで24時間間隔で行った。また二次脳部位のPC、ECのADT評価は、一次焦点初回AD、10回AD、全身痙攣後の3段階で行い、各段階の1週間の刺激休止期後にPC、2週間後にECのADTを求めた。

【成績および考察】①一次焦点脳部位のADTは、初回ADTに対し10回ADで、Hipp群39%、Am群48%とキンドリング形成早期段階で有意に低下した。②二次脳部位のADTは一次脳部位の10回AD出現の段階でHipp群PC:62%、EC:66%、Am群PC:76%、EC:81%と有意に低下し、全身痙攣出現の段階ではHipp群PC:51%、EC:63%、Am群PC:84%、EC:61%と低下していた。これに伴って発作反応も増強していた。以上より、辺縁系キンドリング形成過程で、刺激部局所のみならず非刺激遠隔部位をも巻き込む広範な後発射誘発閾値の低下と発作反応の増強がキンドリング初期段階から生じていることが示唆された。