

ID-17 てんかん発射におけるGABA系機能の2相性効果

金沢大学医学部神経精神医学教室

○黒川賢造, 地引逸亀, 藤元君夫, 窪田 孝, 脇田茂樹,
福島敏信, 山口成良

前回我々は、キンドリングに対するGABA拮抗剤ピククリンの影響を調べ、ピククリンが視覚領キンドリングに対しては抑制的に、海馬キンドリングに対しては促進的に作用することを報告した。今回は、キンドリングに対するピククリンの用量依存性を調べその機序について詳細に検討したので報告する。

成熟家兎15匹を用い、第1群(6匹)、第2群(3匹)には右視覚領に、第3群(3匹)、第4群(3匹)では右海馬CA1に刺激電極を植え込み、大脳皮質の各領野と前頭洞(不関電極)に記録電極を配置した。手術後2週間目に、after-discharge(AD)の発現閾値上強度の一定刺激を5分間隔で15回繰り返し、いわゆるrapid kindlingのパターンを観察した。第1群、第3群には低濃度のピククリン(2mg/kg)を、第2群、第4群には高濃度のピククリン(5mg/kg)(溶媒は生食水5ml, エタノール4ml, プロピレングリコール1ml)を腹腔内投与し、その30分後に先と同じ条件で15回のキンドリング刺激を行い、ピククリン処置前後でのrapid kindlingのパターンの変化を観察した。

結果として、視覚領キンドリングでは低濃度のピククリン処置後、AD durationが平均41%に減少したのに対し、高濃度ピククリン処置後は逆にAD durationが122%に増加した。海馬キンドリングでは低濃度と高濃度のピククリン処置後ともにAD durationは各々173%, 212%に増加した。

以上のように視覚領キンドリングでは低濃度と高濃度のピククリン処置群で解離現象がみられたが、これはGABA系機能にニューロンの脱分極と過分極を引き起こす2相性効果があるためと考えられた。すなわち、低濃度のピククリンはGABAの脱分極作用を抑えるため発作を抑制するのに対し、高濃度のピククリンはGABAの過分極作用を抑えて発作を促進すると考えられた。また海馬キンドリングではともに促進効果がみられたが、これは海馬では発作閾値が低いためピククリンによる発作抑制効果がmaskされたからと考えられた。

ID-18 海馬キンドリング発作におけるセロトニン作動系の関与

金沢大学神経精神医学教室

○中村充彦 長谷川英裕 和田有司 山口成良

キンドリング発作に対するセロトニン作動系の役割については、これまでに抑制あるいは促進作用を示す結果が報告されており、一定の見解には達していない。その多くは扁桃核を一次焦点とした実験であり、海馬発作に関する研究はほとんどなされていない。

今回はセロトニン作動系の役割を明らかにする目的で、セロトニン前駆物質 L-5-hydroxytryptophan (5-HTP), 5-HT_{1A}レセプターアゴニスト8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin(8-OH-DPAT) および5-HT₂レセプターアンタゴニストketanserinの投与実験を行い、ネコの海馬キンドリング完成後の全身けいれん発作に対するこれらの薬物の作用を検討した。5-HTP(20, 40 mg/kg)は海馬発作を用量依存的に抑制することが示された。特に40mg/kg投与後には後発射持続時間が短縮する傾向を示し、行動上の発作段階は生理食塩水投与時と比較し有意に減少し、一部のネコでは発作活動が完全に抑制された。8-OH-DPAT(1mg/kg)投与後は発作段階、後発射持続時間が著明に抑制され、強力な抗けいれん作用が認められた。ketanserin(1mg/kg)投与後には、5-HTPおよび8-OH-DPATと比較してその抗けいれん効果は弱いものの、海馬発作の二次性全般化に至る潜時が延長する傾向がみられ、一部のネコでは発作段階の減少が認められた。

以上より、海馬キンドリング発作にセロトニン作動系が関与し、特にセロトニンレセプターのサブタイプによりその作用は異なる可能性が示唆された。