

F-7 カイニン酸誘発けいれん発作時の腹側海馬におけるGABA遊離の変化について

¹医療法人碧水会沙ヶ崎病院 ²埼玉医科大学精神医学教室
³ (財) 東京都精神医学総合研究所 神経生理
 高沢 彰^{1,2}、村島 善也³、湊川 文子²、小島 通、山崎 治、山内 俊雄

ガンマアミノ酪酸 (GABA) は重要な抑制性神経伝達物質であり、てんかん発作の抑制に関与することが示唆されている。一方、海馬、特に腹側海馬は発作の発現や進展に重要な部位として注目されている。しかし、発作発現・進展における海馬内GABA作動系の役割については一致した見解が得られていないのが現状である。そこで、*in vivo*の状態での脳内伝達物質の経時的計測が可能な microdialysis法を用い、ラットのカイニン酸けいれんモデルにおける、けいれん発現・進展に伴う腹側海馬のGABA遊離の変化を経時的に計測したので報告する。

【方法】実験の前日に、pentobarbital麻酔下に、直管型 microdialysis probeを左側腹側海馬に刺入した。microdialysisは無麻酔・無拘束下で行い、還流はKrebs-Ringer液 (NaCl 122mM, KCl 3mM, MgSO₄ 1.2mM, KH₂PO₄ 0.4mM, NaHCO₃ 25mM, CaCl₂ 1.2mM) を用い、流速は1.5 μ l/minとし、20分間隔で採液した。カイニン酸 (20-50mg/kg) は中和後腹腔内投与した。けいれん等の行動変化を還流実験期間を通じて観察・記録した。還流液は凍結乾燥し、GABAは酵素サイクリング法 (TPN cycling) で約1万倍に増幅して測定した。

【結果】未処置でのGABA濃度は $0.67 \pm 0.12 \mu\text{M}$ (N=12) であった。カイニン酸による用量依存性のGABA増加は認められず、発作進展に伴ったGABA濃度の増減が認められた。すなわち、GABA濃度は辺縁系局所発作時には1.5-2倍となり、局所発作から全般けいれん発作への移行期には局所発作時と比較して一過性に有意に減少し、全般けいれん発作が繰り返される時期には再び1.5倍程度の増加へと転じた。

【考察】本実験で認められたGABA変化は、カイニン酸による興奮性の直接作用による単純な遊離増加とは考えられない。このGABA遊離の変化が、けいれん発作の原因であるか結果であるかは明らかでないが、腹側海馬GABA作動系が発作活動との関連で動いていることは確かであり、その意味についてさらに検討したい。

F-8 カイニン酸誘発てんかんモデル慢性期の脳内GABA及びNMDAレセプターの変化

旭川医科大学 脳神経外科

○福田 博、田中達也、佐古和廣、米増祐吉

目的：脳内の主要な抑制系神経伝達物質であるGABA及び興奮性神経伝達物質のNMDAは、てんかんでは重要な役割を果たしていると考えられている。本研究では、人の側頭葉てんかんに非常に類似するカイニン酸誘発てんかんモデルの、自発性二次性全般化発作を示す慢性期に、GABA及びNMDAレセプターの *in vitro* autoradiographyを行なった。

方法：雄ウィスターラットに、定位的に左扁桃核内にカイニン酸注入用カニューラを植え込み、術後1週間後無麻酔無拘束下にカイニン酸 (1.6 μ g/0.8 μ l) を注入して辺縁系発作重積を誘発した。注入後2か月目の発作間歇時に断頭し直ちに脳を急速凍結し、クライオスタットで凍結切片を作成した。

- 1) [3H]-Muscimol (GABA レセプター)
- 2) [3H]-MK801 (NMDA レセプター)

を用い、*in vitro* autoradiographyを行ない、画像解析装置で分析した。さらに、隣接する凍結切片の組織学的検討も行なった。

結果：カイニン酸注入群では注入部の左扁桃核と海馬CA1、CA3、CA4でMuscimol及びMK-801のレセプターバインディングは共に低下していた。

結語：慢性期のカイニン酸誘発てんかんモデルにおいて、てんかん焦点及び二次焦点部の海馬でGABA及びNMDAレセプターバインディングの低下が認められ、てんかん原性に関与していることが示唆された。

F