

2D-3 海馬発作に対するGABA_B作動薬の効果

九州大学医学部神経内科 臨床神経生理*

荒木武尚 後藤幾生 加藤元博*

てんかん発作の発現および伝播にはGABAニューロンが大きく関与している。我々は、第25回本会で、カイニン酸(KA)にて作成した海馬硬化を伴う海馬(HS)において、GABA_A作動薬の海馬への投与は海馬発作を増悪させることを報告した。今回、同様の方法を用いてHSにおけるGABA_B作動薬であるbaclofenの海馬発作に対する効果について検討した。

(方法)雄Wistar系ラット(250-300g)を用いた。HS作成のためにKA(12mg/kg)を腹腔内に投与した。KA投与2週間後、定位脳手術を行なった。ビス電極を、皮質電極として左皮質感覚運動領に、不関電極として前頭洞におき、深部電極及びガイドカニューレを左背側海馬に刺入した。定位脳手術1週間後、無麻酔無拘束の状態にて、KA(8mg/kg)を腹腔内に投与し、海馬発作を誘発した。海馬に局限した多発性棘波の出現後、baclofen50ng/1 μ l(B群)または、0.2M磷酸緩衝液1 μ l(C群)を左背側海馬に注入し、脳波及び行動の変化を観察した。発作段階はRacineらの分類を用い、各ラットの最終発作段階及び各段階の出現時間を記録した。KA(8mg/kg)投与10日目に組織学的検討を行なった。

(結果)最終発作段階は、C群と比較してB群で有意に低下していた。海馬における多発性棘波の出現時間には、2群間で有意な差は認められなかったが、stage1の出現時間においてB群で有意に延長していた。組織学的検討においてB群で、B群では海馬CA3,CA4の細胞障害の軽減が認められた。

(考察)HSにおいて、baclofenの投与はKAによる海馬発作を抑制した。HSにおいては、GABA_B作動薬が重要な抗てんかん作用を有していることが示唆された。

2D-4 海馬キンドリングラットの海馬におけるプロテインキナーゼC活性の分子種別の変化

岡山大学医学部神経精神医学教室、岡山大学医学部神経内科学教室*、十全第二病院精神科**

小野光弘、[○]秋山一文、[○]甲平一郎*、[○]大源明宏**、黒田重利

プロテインキナーゼC(PKC)は脳に高濃度に存在する蛋白質リン酸化酵素であり、近年中枢神経系における役割が注目されている。分子クローニング法によってPKCには少なくとも9種類以上の分子種が存在していることが証明され、分子種によって組織分布や細胞内分布が異なっていることから、各分子種が異なった機能を果たしていることが示唆されてきている。これまで本学会において、我々は、海馬キンドリングラットの海馬及び扁桃核の膜分画PKCの活性が最終発作から長期持続性に増加していることを報告し、発表してきた(Daigen et al. Brain Res 545:131-136,1991, Kohira et al. Brain Res 593:82-88,1992)。今回は海馬キンドリングラットの海馬におけるPKC活性の変化を分子種別に検討したので報告する。

〔対象と方法〕SD系雄性ラットの左側背側海馬に慢性深部電極を植え込み、200 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1-2日に1回電気刺激し、二次性全般化発作が連続5回安定して認められる様になった後、キンドリングラットを最終発作から4週間後に断頭し、両側海馬を切り出した。対照ラットには電極を挿入したのみで、刺激は加えず、キンドリングラットとともに断頭した。Shearman et al.(Neuroendocrine Peptide Methodology:383-387,1989)の方法に従ってFPLCを用いてPKCを α , β , γ 分子種に分離し、Kikkawa et al.(Methods in Enzymol., 99:288-298,1983)の方法に従ってPKC活性を測定した。

〔結果及び考察〕本研究により、これまで我々が報告してきたキンドリングラットの海馬の膜分画PKC活性の長期持続性の増加は、 β 分子種の活性増加によることが明らかとなった。イオンチャンネルの修飾、受容体の脱感作、神経細胞の発芽等とPKC各分子種との関係が、次第に明らかにされつつあり、これらを通してPKCはキンドリングのけいれん準備性の維持に重要な役割を果たしているものと考えられる。