

A-7 カイニン酸誘発発作における一酸化窒素の関与

九州大学神経内科* 臨床神経生理**

○荒木武尚*、野村拓夫*、荒川健次*、
小林卓郎*、谷脇予志秀**、加藤元博**

(目的)一酸化窒素(NO)は、一酸化窒素合成酵素(NOS)によりL-arginine(ARG)から産生される。NOSは非誘導型と誘導型に大別され、誘導型NOSはグリ7細胞に存在し、ARG依存性にNOを産生する。中枢神経ではNOは神経細胞の情報伝達に関与していることが報告されているが、てんかんへの作用については一定の成績が得られていない。今回、ラットのカイニン酸(KA)誘発扁桃核発作モデルを用いて、特にグリ7細胞を生じたてんかん焦点での発作発現に対するNOの関与を検討した。

(方法)雄性Wistar系ラットを用い、ネブタール麻酔下にKA注入用ガイドカテーテルおよび深部電極を左扁桃核に刺入した。ピク電極を左皮質感覚運動領、不関電極を前頭洞に置き、以下の4群について、脳波・行動の観察を行った。

A群)術後7日目、ARGを左扁桃核に注入。

B群)術後7日目、KAを左扁桃核に注入。KA投与2週後、

B-a群)ARGを左扁桃核に注入。

B-b群)磷酸緩衝液(PBS)を左扁桃核に注入。

B-c群)N-nitro-L-arginine(NNA: NOS阻害剤)腹腔内投与後ARGを左扁桃核に注入。

(結果)脳波および行動の変化は、B-a群においてのみ認められた。ARG投与10分後より、高振幅スパイクを認め、約20分後には多発性スパイクを認めた。行動上多発性スパイクの出現時にstaring、稀にforelimb clonus, rearingを認めた。これらの変化は、約90分持続した。NNA前投与では、これらの変化は出現しなかった。

(考察)グリ7細胞を認める扁桃核においては、ARG投与にて発作が誘発され、NOS阻害剤であるNNA投与にてその発現が抑制された。その機序としては、グリ7細胞における誘導型NOSの増加→ARG投与によるNOの産生増加→発作の発現が考えられた。グリ7細胞を認めるてんかん焦点においてはNOはexcitatoryに作用すると考えられた。

A-8 カイニン酸誘発発作発展過程におけるラット腹側海馬GABA・グルタミン酸作動性神経活動の変化 - 脳内微小透析法(brain microdialysis)を用いた検討 -

埼玉医科大学 精神医学教室¹⁾

(財)東京都精神医学総合研究所 神経生理²⁾

○高沢 彰¹⁾、村島 善也²⁾、湊川 文子¹⁾、小島 通、
田中 憲太郎、山内 俊雄

発作の発現には抑制性・興奮性神経活動の相互関係が重要と考えられる。そこで、カイニン酸誘発発作モデルにおける腹側海馬のGABAとグルタミン酸の変化を脳内微小透析法を用いて観察し、両者の関係について検討した。

【方法】雄性Wistarラットを用い、脳内微小透析は無麻酔・無拘束条件下で行った。実験の12時間以上前にペントバルビタール麻酔下で直管型微小透析プローブを左側腹側海馬に刺入した。灌流液にはKrebs-Ringer液(NaCl 122mM, KCl 3mM, MgSO₄ 1.2mM, KH₂PO₄ 0.4mM, NaHCO₃ 25mM, CaCl₂ 1.2mM)を用い、流速は1.5μl/minとし20分間隔で採液した。カイニン酸(5-50mg/kg)は中和後腹腔内投与した。けいれん等の行動変化を実験期間を通じて観察・記録した。灌流液は凍結乾燥保存後、二分してGABA・グルタミン酸を酵素サイクリング法(TPN cycling)により測定した。

【結果】腹側海馬灌流液中のGABA濃度は辺縁系局所発作時に増加し、局所発作から二次性全般けいれん発作への移行期に一過性の低下を示した後、再び増加へと転じた。一方、グルタミン酸濃度はカイニン酸投与直後より増加し、その後単調性の減少傾向を示した。GABA/グルタミン酸比は、辺縁系局所発作出現時に増加し、二次性全般けいれん発作への移行期に一過性の低下を示し、全般けいれん発作出現後に回復する傾向が認められた。

【考察】腹側海馬GABA作動系が発作進展、特に二次性全般化過程との関連で動いていると考えられた。グルタミン酸はカイニン酸投与により増加するが、GABAとは異なり、発作進展に伴って変化することなく、むしろ発作進展につれて逆に減少傾向を示した。GABA/グルタミン酸比はGABA作動性抑制性活動のグルタミン酸作動性興奮性活動に対する相対的強さの指標と考えられる。GABA/グルタミン酸比の結果から、辺縁系局所発作期にはGABA作動性活動が相対的に増加するが、二次性全般発作への移行期には一過性に弱まることが推察された。すなわち、発作の二次性全般化過程には、抑制性神経系の活動性がより重要であることが示唆された。