

F - 33 ATP感受性Kチャンネル開放薬, levcromakalim のラットキンドリング発作に及ぼす効果： その作用機序について

1)国立精神・神経センター神経研究所疾病研究7部
2)金沢大医学部神経物性部門 3)東京女子医大小児科
○勝盛 宏¹⁾3), 三辺義雄¹⁾、東田陽博¹⁾2)、橋井美奈子¹⁾2)、大澤真木子³⁾

昨年度は、低頻度電気刺激法を用いて海馬キンドリング発作に対するlevcromakalim(BRL38227)の急性効果について報告し、一定の知見を得た。今回は、さらにその作用機序を検討するために、Kチャンネル阻害薬

(tetraethylammonium, TEA), ATP感受性Kチャンネル阻害薬(glibenclamide)、Caチャンネル阻害薬(nimodipine)、Caチャンネル開放薬(BAY K 8644)を比較実験として行った。

方法：対象は、雄Wistar系ラット43匹、脳定位的に深部電極(背側海馬歯状回、刺激・記録部位)および脳室内カニューレを留置し、2週の回復期間後、1日1回10日間電気刺激(2Hz, 800 μ A, 12.5sec)を行い、その後薬理実験を開始した。投与はlevcromakalim, TEA, glibenclamideはいずれとも1, 10, 100nmol/10 μ l i.c.v., nimodipineは20, 40mg/kg i.p., BAY K 8644は1, 2mg/kg i.p.で行った。効果指標は、後発射持続時間(afterdischarge duration, ADD)と発作閾値(pulse number threshold, PNT)とした。

結果：1) levcromakalimはADD短縮作用(10nmol)及びPNT低下作用(100nmol)を示した。2) TEAはADD延長作用(10nmol)および自発けいれん誘発作用(100nmol)を示した。3) glibenclamideはPNT, ADDのいずれにも作用しなかった。4) nimodipine(40mg/kg)はPNT低下作用及びADD短縮作用を示した。5) BAY K 8644(1mg/kg)はPNT減少作用及びADD延長作用を示した。

考察：以上の結果とvoltage-clamp法にてlevcromakalimがCa依存性K電流を抑制する所見(伊藤, 1992, 金大十医誌)を考慮すると、levcromakalimの抗けいれん作用・けいれん誘発作用は、それぞれCaチャンネル抑制・Ca依存性Kチャンネル抑制に基づくものと考えられ、ATP感受性Kチャンネル活性によらないことが示唆される。

F - 34 選択的mGluR拮抗薬 (MCPG)の扁桃核キ ンドリング発展に対する作用

⁽¹⁾岡山大学医学部神経精神医学教室、⁽²⁾国立療養所南岡山病院臨床研究部、⁽³⁾香川医科大学精神神経医学講座
大月健郎⁽¹⁾、佐藤圭子⁽¹⁾、山田了士⁽¹⁾、佐藤俊樹⁽¹⁾、佐藤創一郎⁽¹⁾、赤木博子⁽¹⁾、黒田重利⁽¹⁾、森本清⁽³⁾

これまで我々はキンドリングにおける興奮性アミノ酸受容体の重要な役割について一連の報告をしてきた。近年長期持続性のてんかん原性の獲得機序と代謝型興奮性アミノ酸受容体(mGluR)との関連が推測されている。また選択的なmGluR作動薬はけいれんに促進的な作用をもつとされる。MCPG((R,S)- α -Methyl-4-carboxyphenylglycine)は近年開発された選択的なmGluR拮抗薬であり、海馬のLTPの誘導と維持を阻害すると報告されている。そこで今回はこのMCPGを用いキンドリング発展に対する効果を観察した。

【対象と方法】

雄性SD系ラット17匹の左扁桃核に3極の慢性深部電極を植え込み、左側脳室にカニューレを留置した。ラットをMCPG投与群9匹と対照群8匹の2群に分け、後発射誘発閾値+25 μ A、2secの矩形波刺激を1日1回行った。2回目～10回目の電気刺激30分前にMCPG投与群ではMCPG溶液を0.2 μ mol/5ml (Riedleらの報告でLTPの誘導と維持を阻害する量の2倍の濃度)対照群では生食をそれぞれ脳室内投与した。11回目以降はステージ5の全身けいれんが5回連続して起こるまで電気刺激のみを続けた。

【結果】

初回刺激時の発作段階、後発射誘発閾値、後発射持続時間は両群間で有意差を認めなかった。

キンドリング発展は発作段階と後発射持続時間について両群間で統計上の有意差がなく、MCPG投与によって促進も抑制もされなかった。初回ステージ4または5出現までの刺激回数(control, 以下C):平均10.63回[6-14], MCPG(以下M):平均8.78回[5-15]、後発射持続時間の合計(C:234.36sec $\pm$ 63.70, M:236.38sec $\pm$ 51.34, mean $\pm$ SEM)は両群間で有意差がなかった。初回ステージ4または5出現時における刺激から全身けいれん発現までの潜時(C:9.79sec $\pm$ 1.51, M:22.36sec $\pm$ 5.53, mean $\pm$ SEM)はMCPG群で延長する傾向があった($p=0.0557$, t-test)。

当日は、キンドリングの維持、最終けいれん閾値、抗けいれん効果などについても考察を含めて発表する予定である。