

F-43 新生仔期低甲状腺状態を経過した成熟ラットにおける聴原性てんかん発作におよぼすNMDA型受容体拮抗薬と非NMDA型受容体拮抗薬の効果

滋賀医科大学精神科

東山明子、石田展弥、西村敏、金井裕彦、定松美幸
加藤進昌

新生仔期にpropylthiouracil (PTU, 抗甲状腺薬) を母乳を通じて与えられたラット (PTUラット) は、成熟後ほぼ100%に聴原性発作をおこし、その発作経過は遺伝性てんかんラット (GEPR) に類似し、新しいてんかんモデルとなりうることが示されている。われわれは、昨年の本学会で、PTUラットの聴原性発作時のc-fos mRNAの出現部位について報告しており、さらに本年の学会で、c-fos mRNA 発現部位の定量的解析とMK-801の影響について報告する。本研究では、NMDA型受容体拮抗薬MK-801と非NMDA型拮抗薬NBQXを腹腔内投与し、さらに下丘にMK-801、3-(R)-2-carboxypiperazin-4-yl-propyl-1-phosphonic acid (R-CPP) をmicroinjection してPTUラットの聴原発作発現におよぼす影響について予備的な検討を行ったので合わせて報告する。

方法： PTUラット72匹は生後0-19日間母ラットに母乳を通して0.02%PTUを投与し、7週齢、10週齢で音刺激 (ベル、80秒間) を与え聴原発作を起こすことを確認した。0.01mg/kg (n=14)、0.05mg/kg (n=15)、0.5mg/kg (n=15) のMK-801と3mg/kg (n=5)、10mg/kg (n=10) のNBQXを腹腔内投与し、30分後に音刺激を与えた。さらに、PEチューブを慢性的に両側下丘外側部に挿入した後、40 nmol/sideのMK-801、0.04 nmol/side、0.4 nmol/side、4 nmol/sideのR-CPPを注入し、30分後に音刺激を与えた。

結果： MK-801の0.01mg/kg投与群は全例において聴原発作がみられ、0.05mg/kg投与群は3匹のラットの発作が完全に抑制され、6匹において疾走発作のみみられ、5mg/kg投与群では12匹のラットの発作が完全に抑制され、2匹において疾走発作がみられ、1匹において全般性強直間代けいれん (GTCS) がみられた。NBQX投与群はいずれもGTCSがみられた。

MK-801の40nmol/sideのmicroinjectionでは5例中1例のみ発作が抑制された。R-CPP 0.04 nmol/side 投与では3例中全ての発作が抑制され、0.4 nmol/side 投与では、3例中2例の発作が抑制された。

以上より、PTUラット聴原発作は非NMDA型受容体に比してNMDA型受容体の関与がより重要であることが示唆された。