

1-19 トリメチル錫 (TMT) による脳内神経ペプチドmRNAの変化

国立精神神経センター神経研究所 疾病研究第7部¹⁾
 国立精神神経センター武蔵病院²⁾、滋賀医科大学精神科³⁾
 Department of Pharmacology, Innsbruck University, Austria⁴⁾
 ○網島浩一¹⁾²⁾、定松美幸³⁾、金井裕彦³⁾、渡辺慶一郎¹⁾、
 三辺義雄¹⁾、加藤進昌³⁾、G.Sperk⁴⁾

トリメチル錫 (TMT) を動物に投与すると、海馬CA3/4領域の選択的な錐体細胞の脱落や行動異常に加えてけいれん発作、けいれん閾値の低下が起こることが知られている。今回我々は、TMT投与後5日目と16日目の海馬においてけいれん発現に関与するとされる神経ペプチドのmRNA発現を調べ、合わせて免疫組織染色を行い、てんかんモデルとしてのTMT投与ラットの特徴について検討した。

＜方法＞Male SD ratを用い、9mg/kg TMT hydroideを投与 (p.o.) し、投与後5日目と16日目に断頭した。"in situ hybridization" は、[35S] でラベルした合成oligonucleotideを使用した。現像したフィルムはスキャンした後にコンピュータ上でmRNAの定量化を行った。免疫組織染色には、5日目と16日目の断頭直前に4%パラホルムアルデヒドで環流固定した標本を用いた。

＜結果・考察＞最も自発けいれんの頻度が高いTMT投与5日目では、NeuropeptideY (NPY) およびEnkephalin (ENK) のmRNAは、CA3/4、CA1、歯状回で著しく増加したが、Cholecystokinin (CCK)、Somatostatin (SS)、Dynorphin (DYN) は逆に低下していた。これらの変化はCA3/4領域の錐体細胞の約50%が脱落した16日目では見られなかった。TMTは、カイニン酸より強く長期間持続する細胞毒性を持ち、CA3/4領域の錐体細胞脱落は4日目頃から始まり16日目以降にも継続している。自発けいれんの発現およびけいれん閾値の低下は、錐体細胞の脱落の始まる4日目から5日目で最も大きく、その後低下することが知られている。このようにTMTでは細胞毒性の経過とてんかん感受性の経過の乖離がみられ、カイニン酸投与ラットと比較してその経過が異なっているが、投与後5日目の急性期ではNPY、ENKのmRNA変化がカイニン酸投与後と一致し、この変化がてんかん感受性の変化に関与する可能性が示唆されたため、現在より詳しく時間経過について検討している。

1-20

カイニン酸誘発発作による遺伝子発現と行動変化との関係

¹⁾国立精神・神経センター 神経研 疾病第七部
²⁾現：吉富製薬 (株) 創薬第一研究所

三辺義雄¹⁾、渡辺慶一郎¹⁾、○西村敏¹⁾、橋本謙二^{1,2)}

「はじめに」カイニン酸は、ラットなどの動物に投与するとけいれん発作を起こすことより、てんかんの動物モデルとして頻繁に使用されている薬物である。最近、カイニン酸を投与すると脳内の様々な遺伝子 (mRNA, Protein) が発現する事が報告されている。しかしながら、カイニン酸の投与による行動変化 (発作の強さと時間、体温など) に動物の個体差があることが知られている。そこで本研究では、カイニン酸を投与した際の行動変化を詳細に調べるとともに、各種遺伝子の発現についても調べた。

「実験方法」SD 系雄性ラットに溶媒 (1 ml/kg, IP) あるいはカイニン酸 (12 mg/kg, IP) を投与し、経時的に直腸温および行動変化 (Stage 1-5 for seizure score) を調べた。投与6時間後に、断頭し脳を取り出し、粉末状のドライアイスで凍結した。脳切片を作製し、In Situ Hybridization法を用いて heat shock protein (HSP)-70 mRNA, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA, cyclooxygenase (COX)-2 mRNA の分布を調べた。さらに、カイニン酸投与5日後、脳切片を HE 染色して病理学的変化についても調べた。

「結果と考察」ラット脳内における HSP-70 mRNA, BDNF mRNA, COX-2 mRNA の発現および病理所見は、カイニン酸投与による発作の強さと時間によく相関することがわかった。本結果は、カイニン酸によるこれらの遺伝子発現は、この薬物によるけいれん発作を含む行動変化が重要であることが示唆された。

「参考文献」

1. Ben-Ari, Y.: Neurosci. 14: 375-403 (1985)
2. Hashimoto K. et al: Eur. J. Neurosci. in press
3. Hashimoto K. et al: Brain Res. in press