

C-31 ラット海馬スライスで誘発されたてんかん様後発射発生へのGABA介在性シナプス伝達の関与

金沢大学医学部神経科精神科¹⁾,
砺波総合病院神経精神科²⁾

○東間正人¹⁾, 大野耕嗣¹⁾, 木下寛也¹⁾²⁾, 越野好文¹⁾

【目的】我々は本学会でラット海馬スライスのCA1野への高頻度刺激によってin vivoキンドリングに類似した後発射が発展的に誘発されることを報告し、この後発射がGABA_A受容体アンタゴニストであるbicuculline投与により抑制されることから、後発射発生にGABA介在機能が関与している可能性を明らかにしてきた。これはてんかん性異常波の発生に対する脱抑制仮説の再考を示唆する所見であると考えたが、この考えを更に発展させるべく、bicucullineに加え、GABA_A受容体アゴニストとGABA_B受容体アゴニストおよびアンタゴニストの後発射に与える薬理学的効果を検討した。

【方法】ラット海馬の厚さ450μmのスライスを作成し、灌流液中に浸す。CA1野の放線層に刺激電極を、錐体細胞層に記録電極を配置し、集合電位を記録する。10分おきに100Hz、1秒間の高頻度刺激を加え、後発射を誘発する。安定して誘発される後発射を観察後、灌流液に薬物を投与し、後発射に対する効果を検討する。

【結果】GABA_A受容体アンタゴニストであるbicuculline(5μM)は後発射発生を完全に抑制した。GABA_A受容体アゴニストであり、シナプス後膜を過分極すると考えられるmuscimol(2μM)は後発射発生を抑制したが、GABA_A受容体にアロステリックに作用し、シナプス後電位(IPSP)を促進するdiazepam(5μM)は後発射を促進した。一方、GABA_B受容体アゴニストであるbaclofen(5μM)は後発射を抑制するが、GABA_B受容体アンタゴニストであるphaclofen(1mM)は後発射を促進した。

【結論】海馬スライスで誘発される後発射発生に対してGABA_A受容体介在性IPSPが促進的に関与し、GABA_B受容体介在性IPSPが抑制的に関与する可能性が示唆された。

C-32 海馬硬化存在下における海馬錐体細胞GABA_A応答性の変化 —ラット細胞内記録による解析—

九州大学医学部脳神経病研究施設臨床神経生理¹⁾,
同第二整理学²⁾

○後藤純信¹⁾, 左 萍萍¹⁾, 鍋倉淳一²⁾, 加藤元博¹⁾

【目的】我々は以前に、ラットのカイニン酸 (KA) 誘発てんかんモデルにおいて、GABA_A作動薬であるムシモールが、海馬硬化存在下では、てんかん抑制性でなく促進性に働くことを報告した。この現象の生理学的機序を研究するために、海馬硬化 (HS) の有無による海馬錐体細胞のGABA_A応答性を細胞内記録により比較した。

【方法】成熟雄 Wistar ラット (220-300g) を使用した。HS(+)群 (n=17) は、発作誘発 2 週間前に KA を 12mg/kg 腹腔内投与し、HS を作成した。HS(-)群 (n=4) は、磷酸緩衝液を同量腹腔内に投与した。てんかん発作は KA を 8mg/kg 腹腔内投与により誘発した。対照群 (n=5) は、磷酸緩衝液を同量腹腔内に投与した。発作誘発 1 週間後 3 群で、500μm の厚さの海馬スライスを作成し、細胞内記録により海馬 CA3 領域の錐体細胞の静止膜電位、Cl⁻平衡電位 (E_{Cl})、細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) を測定し、さらに 10⁻⁵M ムシモール投与による膜電位変化を観察した。

【結果】静止膜電位は 3 群で有意差はなかった。ムシモールによる静止膜電位の変化は、対照群でやや脱分極 (<5mV, 4 ニューロン)、過分極 (2 ニューロン)、無変化 (7 ニューロン) がみられたが、HS(+)群 (10 ニューロン) と HS(-)群 (6 ニューロン) ではすべて 15mV 以上の著明な脱分極を示した。E_{Cl} は、HS(+)群と HS(-)群で対照群 (-61.8mV) に比べ脱分極側に偏移 (-39mV) し、[Cl⁻]_i は、両群で対照群 (10.8mM) に比べ有意に増加 (26mM) していた。また、自発性の巨大脱分極電位 (GDP) が HS(+)群でのみ見られた。

【結論】ラットにおける KA 誘発てんかんモデルの海馬 CA3 錐体細胞における GABA_A作動薬 (ムシモール) による著明な脱分極変化は、[Cl⁻]_i 増加とそれによる E_{Cl} の脱分極側への偏移によると考えられ、HS(+)群のみにみられた GDP は、[Cl⁻]_i 増加と HS による海馬内回路の可塑性変化等が関与しているものと考えられた。これが、HS(+)群でのムシモールによるてんかん促進作用の一因をなすものと思われる。