

F-21 ペンチレンテトラゾール(PTZ)キンドリングに及ぼす免疫抑制剤 FK506 の効果

浜松医科大学精神神経医学教室

○大村真一、岩田泰秀、鈴木勝昭、伊豫雅臣、森 則夫

FK506 は臨床で広く用いられている免疫抑制剤である。FK506 はカルシウム/カルモジュリン依存性プロテインフォスファターゼであるカルシニューリン(CN)を特異的に阻害することにより、免疫抑制作用を示す。CN は海馬、線条体、大脳皮質などに存在し、シナプスの可塑性、神経細胞死、神経伝達物質の放出などに関与することが知られている。しかし、CN のてんかん現象にはたす役割については十分に検討されていない。今回、我々はてんかん原性の獲得過程における CN の関与を明らかにする目的で、ラットの PTZ キンドリングに及ぼす FK506 の影響を検討した。

Wistar 系雄性ラット(140~160 g)を用いた。動物を FK506 群(n=25)と対照群(n=10)の 2 群に分けた。FK506 群には Tween-60 に溶解した FK506 を 0.2 mg/kg (n=10)、1.0 mg/kg (n=10)、5.0 mg/kg (n=5)の用量で腹腔内に投与し、その 30 分後に PTZ 30 mg/kg を腹腔内に投与した。対照群には Tween-60 のみを投与し、その 30 分後に同用量の PTZ を投与した。いずれの群においても PTZ 投与後 20 分間、動物の行動を観察し、臨床発作を評価した。発作は 5 段階(Stage 1~5)に分類した。この操作を 3 日に 1 度の割合で繰り返した。

FK506 群では、いずれの用量でも、対照群に比較して有意に少ない PTZ 投与回数で Stage 1~3 に達した。しかし、Stage 4~5 への到達に要した投与回数には、FK506 群と対照群との間に有意の差はなかった。すなわち、FK506 は PTZ キンドリングの初期の進展段階に促進的に作用した。

本研究の結果から、PTZ キンドリングにおけるてんかん原性の獲得過程には、CN は抑制的に関与していることが示唆される。

F-22 ネコ扁桃核キンドリングモデルにおける脳部位間のコヒーレンス解析 MK801 投与の影響について

岡山大学医学部神経精神医学教室⁽¹⁾、岡山大学医学部保健学科⁽²⁾、香川医大神経精神医学講座⁽³⁾、積善病院⁽⁴⁾、ゼノ少年牧場⁽⁵⁾

○三柳耕平⁽¹⁾、山田了士⁽¹⁾、森分 隆⁽⁵⁾、折田暁尚⁽⁴⁾、岡 久雄⁽²⁾、森本 清⁽³⁾、黒田重利⁽¹⁾

【目的】我々は先にキンドリングネコを用いて、非競合的 NMDA receptor antagonist である MK801 が完成キンドリング発作の二次性全般化を遅延させることを報告した。今回はその効果に関して何らかの脳波基礎律動の変化がみられるか否かを検討する目的で、各脳部位間の脳波コヒーレンス解析を行い、キンドリングおよび MK801 投与による脳波学的変化について分析を加えた。

【方法】対象は 6 匹の成猫を用い、脳波記録用および刺激用電極として両側扁桃核基底外側核、左視床中心内側核、左前障または左尾状核、左嗅球皮質、左運動領新皮質、左中脳網様体、左腹側海馬に慢性深部電極を挿入した。キンドリング刺激方法は、左扁桃核を 1 日 1 回で反復刺激を行った。キンドリング完成は 5 回連続して全身痙攣発作が出現した時点とした。キンドリングの完成した動物に対して、生理食塩水、MK801 (0.05、0.2 mg/kg) を腹腔内投与し、投与前と投与後 3 時間後に行動と脳波を比較検討した。なお各々の薬物投与は 1~2 週間の washout 期間をおいた。脳波は脳波計、アンプ、アナログ-デジタルコンバーター (Mac Lab) を通して、Apple 社製コンピューターに取り込み、オフラインにて波形解析ソフトウェア (Hyper Wave) で解析を行った。コヒーレンスの解析は、脳波と行動を視認し、定常性が良好でアーチファクトと睡眠脳波を除外した開眼覚醒時座位または伏せの状態の基礎脳波を分析対象とし、20.48 秒間をサンプリングレート 100 Hz にて記録した。2048 ポイントのデータを重複なしで 32 区間に分割し加算平均しコヒーレンスを算出した。キンドリングの前後、生理食塩水または MK801 の投与の前後の時点でのコヒーレンス値の変化をパワースペクトルで優勢な周波数帯において比較検討した。

【結果】1) 各群の脳波基礎律動のパワースペクトルではいずれも 4-10 Hz 前後に優勢で、一部 40 Hz 前後においても小さなピークを認めた。2) 脳波コヒーレンス解析では、キンドリング前に比べキンドリング完成後に有意に基礎律動のコヒーレンスが増加する周波数帯 (4 Hz 前後) がみられた (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$)。これはキンドリングによって視床-新皮質線維連絡の生理的関連度が増強していることを示唆する。3) このキンドリング完成に伴うコヒーレンスの増加は MK801 の投与によって有意な影響を受けなかった。

F