

C-5 ラットカイニン酸モデルにおける NMDA 受容体とてんかん原性との関連

京都大学 医学部 脳神経外科¹ クリーブランドクリニック²

三國信啓¹ 橋本信夫¹ Thomas Babb²

【目的】興奮性神経伝達を担うグルタミン酸の受容体である NMDA 受容体チャンネルは、持続時間の長い興奮性シナプス後電位 (EPSP) を神経細胞に発生させ、てんかん原性に関連することが予想される。NMDA 受容体 (NR1, NR2) とラットカイニン酸モデルのてんかん原性との関連について検討した。【方法】一側海馬にカイニン酸注入後 3, 7, 17, 60, 150 日後 (n=5) の dentate gyrus での mossy fiber sprouting と NR1, NR2 の immunoreactivity との関係を比較した。【結果】NMDA 受容体は 3 日目に減少した後 7 日から 150 日目まで増加した。これに対して mossy fiber は 10 日目までは変化を認めず、17 日目から 150 日まで増加を示した。Mossy fiber の増加は NMDA 受容体の immunoreactivity における増加と統計学的に有意に関連していた。【総括】ラットカイニン酸モデルでのてんかん原性は海馬 dentate gyrus での mossy fiber sprouting が担っていると考えられている。NMDA 受容体が sprouting の発生およびその後の mossy fiber の増加、維持つまり海馬のてんかん原性獲得とその後の自発てんかんに重要な役割を果たしていることが示唆された。

C-6 小児の慢性進行性持続性部分てんかんにおける抗 GluR ε 2 自己抗体の抗原部位の解析

岐阜大学 医学部 小児科¹

北海道大学医学部生体構造解析学²

東京大学大学院医学系研究科薬理学分子神経生物学³

国立療養所静岡東病院⁴ 静岡県立こども病院⁵

県立岐阜病院小児科⁶

高橋幸利¹ 坂口直美¹ 渡辺雅彦² 森寿³ 三品昌美³

藤原建樹⁴ 愛波秀男⁵ 松尾直樹⁶ 山岸篤至⁶ 近藤直実¹

【目的】われわれは NMDA 型のグルタミン酸受容体 GluR ε 2 に対する自己抗体検出システムを確立し、小児の慢性進行性持続性部分てんかんにて陽性例を見出し、神経情報伝達の要である GluR に対する自己抗体が難治てんかんの原因となっている可能性を報告してきた。今回われわれは、GluR ε 2 自己抗体の分子生物学的特性を明らかにするため、自己抗体の抗原認識部位を検討した。【対象】小児の慢性進行性持続性部分てんかん症例で、GluR ε 2 全長蛋白を用いたスクリーニングで IgG 型自己抗体陽性を示した 7 例の保存血清を用いた。【方法】GluR ε 2 蛋白の N 末の細胞外ドメインと、C 末の細胞内ドメインの 3 箇所をコードする DNA シークエンスを大腸菌発現ベクター pGEX または pMAL に組み込み、IPTG 誘導により蛋白を合成させた大腸菌の超音波破碎上清を調製した。各上清を SDS-PAGE にて泳動した後、ニトロセルロースメンブレンにブロットし抗原として、患者血清と 48 時間反応させた後、アルカリフォスファターゼ標識抗ヒト IgG 抗体 (ヤギ由来) と反応させ発色させた。自己抗体の有無は陽性バンドの分子量とそのパターンの違いから、判定した。【結果】7 例の小児の慢性進行性持続性部分てんかん患者全例で、C 末側の細胞内ドメインの特定部位に対する自己抗体の形成が見られ、1 例では病期が進むと N 末を含む広い範囲に対する自己抗体が認められた。【考察】GluR ε 2 の C 末は、ノックアウトマウス研究等から機能発現・細胞内情報伝達に重要な部位である事がわかっており、その部位に対する自己抗体が NMDA 型 GluR の持続的な興奮あるいは持続性興奮を起こしたのと同様の細胞内情報伝達をもたらし、持続性ミオクローヌ発作を生じさせている可能性がある。