



A-24 ELマウス海馬における異常iNOS（一酸化窒素合成酵素）出現はてんかん発作の原因か結果か

¹ 東京都精神医学総合研究所神経可塑性研究部門、

² 国際医療福祉大学臨床医学研究センター

村島善也¹、吉井光信¹、鈴木二郎^{1,2}

【目的】 NO（一酸化窒素）はNOS（NO合成酵素）により生成されるが、NOSには逆行性神経伝達、及び神経可塑性に関与しているnNOSと、細胞障害作用を有する物質産性に関与する iNOS、さらに血管拡張作用を有するeNOSの3つの代表的アイソザイムが知られている。昨年生後10週齢からELマウスでは、コントロールであるDDYマウスでは全く認められないiNOSの出現を報告した。10週齢ではまだepileptogenesisは成立していないがictogenesisは成立している。そこで、ictogenesisが成立していない5週齢からepileptogenesisの成立している30週齢まで海馬CA1, 2, 3についてNOSアイソエンザイムのWestern blottingをおこない、半定量的に検討し、iNOSの上昇がictogenesisのひきがねとなるのか、またELマウスでは周産期より既に、けいれん関連タンパクの発現を認めるのかを検討した。【方法】 5, 10, 20, 30週齢のELマウスを用いた。海馬の試料をhomogenateとし、Western blotにかけた。Signa社のnNOS（N末、C末）iNOS（N末）、eNOS（N末、C末）ポリクローナル抗体を一次抗体として用い、発色検出した。このフィルムをデンシトメーターにて半定量し、比較した。【結果】 ELマウス海馬のiNOSは5週齢において既に認められ、特にCA2, 3に強く認められた。nNOSも5週齢で既に検出され、10, 20週齢ではさらに明確に認められ、CA1にむしろ強く認められた。【考察】 EL海馬におけるNOの役割は異常可塑性成立における神経伝達に関与しているものと考えられてきた。しかし、ELマウス海馬におけるiNOSは5週齢で既に有意に上昇していた。これは、発作発現さらには、異常可塑性の確立する30週齢の、はるか前の発達初期に認められたものである。これらの結果から、iNOSの産成するNOが、発作の結果ではなく異常可塑性成立のトリガー因子として働いているものと思われ、遺伝的異常と極めて、密接な関係を有するものと考えられる。

A-25 Enhanced secondary epileptogenesis during amygdaloid kindling in GLAST KO mice

¹ 宮崎医科大学医学部心理学、

² 宮崎医科大学医学部精神医学

鶴 紀子¹、植田勇人²、土井 拓²

【目的】 Glutamateは興奮性神経伝達物質であり、Kindlingにglutamateの異常放出が関与すると考えられる。GLASTとGLT-1はastrocytic glutamate transporterであり、小脳と終脳にそれぞれ存在している。本報告ではGLAST knockoutマウスとC57BL/6Jマウスを用いてkindlingの発展経過、後放電の持続時間、てんかん性発作発射の出現、特に二次てんかん源性について検討した。【方法】 ペントバルビタール麻酔下にGLAST KO マウス（N=8/9）とC57BL/6Jマウス（N=10/16）を用いて、両側の扁桃核（B-20, L30, H-45）に電極を装着した。100 μ A, 60Hz, 1msec の刺激を24時間に1回刺激電極を通じて与えた。実験終了後脳を灌流固定し、電極位置を確認し、位置の不適當なものは除外した。【結果】 1) kindling完成までに対照では123回、GLASTKOでは15.1回を要した。2) 後放電の持続時間は第16回刺激までに有意差を認めず。その後overkindling状態を含めると対照で長かった。3) 後放電終了後に出現する自発性棘波の数で刺激側扁桃核、対側扁桃核共有意にGLAST群で多かった。【考察ならびに総括】 本報告ではkindling完成に至る刺激回数で有意にGLAST群で遅れたが完成に至るまでの後放電の持続時間に差を認めなかった。しかしながら焦点形成、二次焦点形成では逆にGLAST群で促進された結果となった。この結果はkindling完成に至る経過、後放電の持続時間、焦点形成が独立した現象であることを示唆し、特殊な条件下で乖離するものであり、GLASTKOは焦点形成に促進的に作用したと考えられる。尚本実験は本学動物実験委員会の許可のもとに行われたものである。