

学位授与番号	医博甲第1389号		
学位授与年月日	平成12年1月19日		
氏名	白石 潤		
学位論文題目	てんかん原性獲得過程におけるセロトニン受容体の関与：ラット扁桃核キンドリングモデルによる研究		
論文審査委員	主査	教授	越野好文
	副査	教授	加藤 聖
		教授	山下純宏

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

セロトニンが側頭葉てんかんの実験モデルであるキンドリングモデルに及ぼす影響については、受容体亜型別に検討されていないため、一定の見解が得られていない。そこで、本研究では、キンドリングの発展過程、すなわち、てんかん原性獲得過程におけるセロトニン受容体の役割を亜型別に検討した。

ラットの扁桃核に深部電極を刺入した後、電気刺激を開始した。脳波上のてんかん様反応である後発射が初めて誘発された刺激強度を後発射閾値とした。薬物を1日1回投与し、各回の投与後に後発射閾値より20 $\mu$ A高い刺激強度による電気刺激(60Hz, 2秒間)を加えた。全身けいれんが安定して誘発されるまで電気刺激を反復し、行動と脳波上の発作発展を対照薬である生理食塩水投与群と比較した。

得られた結果は、以下の如くである。

1. セロトニン1A受容体作動薬8-OH-DPAT(1mg/kg)の皮下投与では、行動上の発作発展は遅延し、発作段階が有意に減少した。脳波上の発展の指標である後発射持続時間も有意に短縮した。
2. セロトニン2受容体拮抗薬DOI(1mg/kg)の皮下投与では、行動上の発展は促進し、全身けいれん誘発までに要する刺激回数は有意に減少した。このDOIの促進効果はセロトニン2受容体拮抗薬ケタンセリン(1mg/kg)の前処置により拮抗された。
3. ケタンセリン(1mg/kg)単独の皮下投与では、行動および脳波上の発展に差はなかった。
4. セロトニン3受容体作動薬*m*-CPBG(40 $\mu$ g)の脳室内投与では、発作発展は促進し、後発射持続時間も延長した。全身けいれん誘発までの刺激回数も有意に減少した。
5. セロトニン4受容体拮抗薬SB204070A(1mg/kg)の皮下投与では、行動および脳波上の発展に差はなかった。

本研究の成績から、扁桃核キンドリング発作の発展過程に対して、セロトニン1A受容体は抑制的に、セロトニン2および3受容体は促進的に作用することが示唆された。また、セロトニン4受容体は本質的な役割を有しない可能性が示唆された。脳内セロトニン系はキンドリング発展の神経機構に密接に関与し、てんかん原性獲得過程におけるセロトニンの役割は受容体亜型により異なることが示された。

以上、本研究は、てんかん原性獲得過程におけるセロトニン受容体亜型別による働きの違いをキンドリングの手法を用いて解明した、てんかん学の発展に寄与する価値ある論文と評価された。