

学位授与番号	医博甲第1104号
学位授与年月日	平成6年3月25日
氏名	中村充彦
学位論文題目	てんかんの神経機構における脳内セロトニン系の関与 — ネコの海馬キンドリングモデルを用いた実験的研究 —
論文審査委員	主査 教授 山口成良 副査 教授 山本長三郎 教授 高守正治

内容の要旨および審査の結果の要旨

てんかんには現在なお難治性を示すものがあるが、とりわけ側頭葉てんかんが問題となっている。そのうち海馬起原のてんかん発作が最も一般的にみられ、したがって、海馬キンドリング発作の神経薬理学的研究は、ヒトの難治てんかんの治療に関して大いに示唆を与えるものと思われる。本研究では海馬発作に対するセロトニン系薬物の影響を検討する目的で、ネコの海馬キンドリング発作に対して、セロトニン1A受容体作動薬 8-hydroxy-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT), セロトニン2受容体作動薬 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI), セロトニン2受容体拮抗薬 ケタンセリンおよびセロトニン選択的再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬フルオキセチン、パロキセチンの全身投与実験を行い、比較検討した。併せて8-OH-DPATの作用脳部位をさらに明らかにするために、海馬焦点部分発作およびキンドリング形成後の全般発作に対する8-OH-DPAT海馬内微量注入の効果を検討した。

海馬キンドリング形成後のネコに8-OH-DPAT (0.1, 1 mg/kg), DOI (1 mg/kg), ケタンセリン (1 mg/kg), フルオキセチン (1, 10 mg/kg) およびパロキセチン (1, 10 mg/kg) を静脈内投与した後、全身けいれん誘発閾値で電気刺激を行った。薬物投与後に誘発された海馬発作を、対照薬とした生理食塩水の投与時と比較し、脳波と臨床症状から薬効判定を行った。また微量注入実験では、8-OH-DPAT (1, 10 nmol) を刺激側海馬に注入した後、焦点発作においては後発射誘発閾値で、キンドリング発作においては全身けいれん誘発閾値で電気刺激を加えた。

その結果、8-OH-DPATの全身投与では用量依存的に海馬発作が抑制され、1 mg/kg投与後には行動上の発作段階が有意に減少した。一方、DOI、ケタンセリンは発作段階に対する作用を有しないものの、DOI投与後には発作全般化への潜時が有意に短縮し、逆にケタンセリン投与後には有意な延長を示した。フルオキセチンおよびパロキセチンも発作段階に対する作用を有しないものの、1 mg/kg, 10 mg/kg投与後にはいずれも後発射および全身けいれんの持続時間が有意に短縮した。海馬内微量注入実験では、8-OH-DPAT 10 nmolの注入後に、焦点発作の後発射閾値が全例で上昇し、後発射閾値の有意な上昇および後発射持続時間の有意な短縮を認めた。またキンドリング発作についても、全身けいれん誘発閾値の有意な上昇を認めた。

本研究から、海馬発作にセロトニン系が密接に関与するものの、その作用はセロトニン受容体亜型によって異なり、セロトニン1A受容体は海馬発作焦点に対して抑制的に作用する一方、セロトニン2受容体は発作の二次性全般化に促進的に関与することが示唆された。さらにセロトニン再取り込み阻害薬が海馬キンドリングに対して抑制効果を有することが示された。

以上、本研究は、海馬発作に脳内セロトニン系神経機構が密接に関与していることを明らかにしたものであり、臨床てんかん学に寄与する有意義な研究と評価された。