

てんかんモデルラットにおける海馬齒状回 神経線維の形態学的変容過程

吉 田 和 典

心理学教室

(平成8年10月11日受理)

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE HIPPOCAMPAL MOSSY FIBER IN AMYGDALOID KINDLED RATS

Kazunori YOSHIDA

Department of Psychology

Abstract : The present study examined the effects of amygdaloid kindling on the rat hippocampal mossy fiber system with a Timm staining method. The kindled rats were anesthetized and perfused at one hour (1 hr group), one week (1 wk group) and one month (1 mo group) after the last generalized convulsive seizure. The brains were removed and 40 μ m sections were obtained. These sections were then processed for the Timm staining of mossy fiber. In the control rats, Timm stained mossy fibers were distributed throughout the hilus of dentate gyrus and formed a clear-cut band in the stratum radiatum of the field of hippocampal CA3-CA2. The Timm staining pattern was less observed in the stratum oriens of CA3-CA2 field and stratum moleculare of the dentate gyrus in the nonkindled rats. On the other hand, in the kindled group, there was a dramatic increase of Timm-stained mossy fiber terminals in the hilus and the supragranular zone of the stratum moleculare of the dentate gyrus at least 1 week or 1 month after the completion of kindling. Timm staining was also increased in the stratum oriens of the CA3 field. These results showed an evidence of novel synaptic reorganization in the hippocampus after amygdaloid kindling.

Key Words : kindling, amygdala, hippocampal mossy fiber, Timm staining, rat

序及び目的

キンドリリング現象は、てんかんの実験モデル^①や神経系の可塑性モデル^②として確立されて

いるが、キンドリングの形成過程やその永続性に関する神経機構に関しては、未だ統一した見解が得られていないのが現状である。著者は今までに、扁桃核キンドリング現象の発展や永続性に対して、中隔-海馬系が重要な役割を果たしていることを脳内破壊法^{29, 27, 28, 29}や誘発電位法²⁴及び神経解剖学的手法^{30, 31}を用いて報告してきた。その中で、扁桃核キンドリング完成後、特異的に中隔-海馬系ニューロンが形態学的に変容することが明らかになった。すなわち、キンドリング完成後、海馬内多形細胞層 (hilus) ニューロンが有意に減少し³²、そのニューロンはGABA作動性であることが示唆された³³。従って、キンドリングの永続性の背景には、海馬GABAニューロンの脱落現象による脱抑制の可能性が考えられた^{34, 35, 36, 37, 38}。一方キンドリングに従い、海馬歯状回の顆粒細胞軸索 (mossy fiber) がhilusや海馬CA3に新たな神経結合を形成することが報告されている^{11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}。しかしながら、扁桃核キンドリングに対する見解は今のところ一致していない。そこで本研究では、扁桃核キンドリング完成後のmossy fiberの終末分布を、従来から用いられているmossy fiberを選択的に染色するTimm染色法 (亜鉛など金属イオンを含む神経線維や終末を選択的に染色する方法)⁴を用いて詳細に長期的変容過程を観察し、海馬内ニューロンの脱落現象との関連を検討することを目的とした。

方 法

被験体は、Wistar系雄ラット (10~12週齢, 250~400 g) で、キンドリング群10匹, 電気けいれん刺激統制群2匹, 手術統制群2匹, 正常統制群5匹を用いた。

ネブタール麻酔下 (35mg/kg, i.p.) で、ラットの脳図譜³⁹に従い、右側扁桃核の外側基底核にキンドリング刺激用電極 (ガラスで被膜した直径200 μ mのステンレス線2本を先端約500 μ m離して貼り合わせた双極導出用電極) を刺入した。皮質脳波記録用にステンレスネジを皮質上部に接するように頭蓋内に埋め込んだ。さらに、基準電極用に鼻骨にステンレスネジを埋め込んだ。約一週間の手術回復期後、後発射閾値 (afterdischarge threshold : ADT) 強度を測定した。翌日から後発射閾値強度でキンドリング刺激 (60Hz, sine wave, 1sec) を一日一回行い、行動的及び脳波的に、全身けいれん発作 (generalized convulsion : GC, Racine⁴⁰の発作分類によるstage 5) が連続数回出現するまで続けた。この時点を経済キンドリング完成時と見なした。

キンドリング完成直後 (約一時間後, 1 hr group, n=2), 一週間後 (1 wk group, n=4), 一ヶ月後 (1 mo group, n=4) に、脳を0.1%硫化ナトリウム溶液, 8%ホルマリン/0.1M 燐酸緩衝液の順で灌流固定した。脳摘出後、40 μ mの凍結前額薄切片を作製した。これらの連続脳薄切片をスライドガラスに張り付け、乾燥させた。それらの張り付け切片をTimm反応液 (20%アラビアゴム溶液, 10%硝酸銀溶液, 2%ハイドロキノン+3%クエン酸水溶液50:1:10の割合で混合したもの) で3~4時間暗室内で反応させた。最終的にNeutral red でニッス

てんかんモデルラットにおける海馬歯状回神経線維の形態学的変容過程

ル染色し、検鏡、写真撮影した。

キンドリング群とはほぼ日齢を対応させた正常統制群 (n=5) と扁桃核に電極を刺入した手術統制群 (n=2) 及び電気けいれん刺激 (electroconvulsive stimulation : ECS, 両耳間, 10 mA, 1sec) 統制群 (n=2) についても同様の方法で処理し、比較検討した。

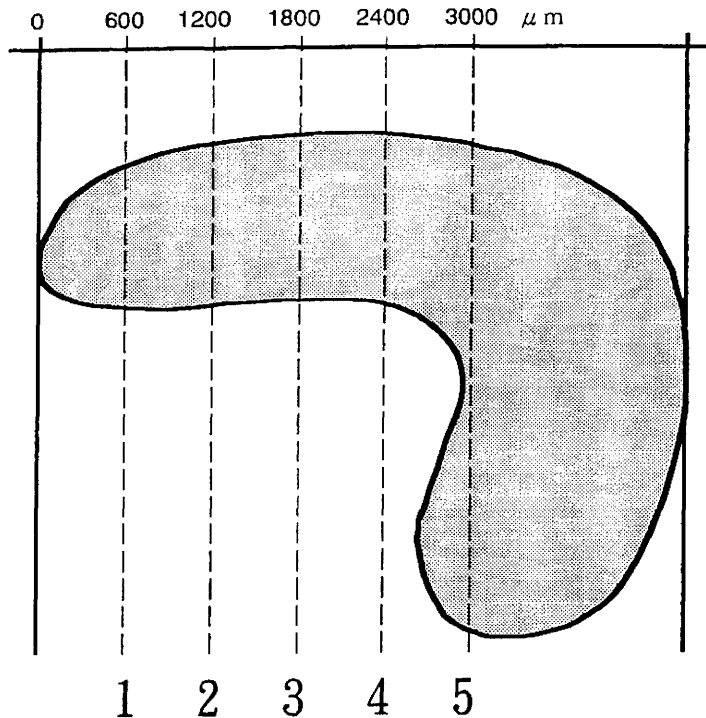


図1 海馬の模式図

海馬の吻側から尾側にかけて、40 μm の連続切片を15枚毎 (600 μm 毎) に5枚選択し、各群で比較検討した。以下の図の各番号はTimm染色を行った切片番号を示す。

今回は、図1に示したように、海馬吻側部から尾側部にかけて600 μm 毎に、5枚の切片 (図の1～5の番号に相当する) を選択し、背側海馬を中心に標識されたmossy fiberの終末分布を特に歯状回顆粒細胞層やHilus及びCA3-CA2領域で、各群の比較分析した。海馬各部位の名称は、Paxinos & Watson⁶⁵⁾ とLorente de No⁶⁶⁾ の分類に従った。

結 果

(1) キンドリング群における扁桃核キンドリング現象の発展過程

キンドリング刺激は一日一回行ったので、表1の中で、キンドリング各群の最初に全身けいれん発作が出現するまでのキンドリング刺激回数 (first GC, これはRacineの発作段階分類によるstage 5に相当する) と全刺激回数 (stim. No.) は日数を意味している。それによれば、キンドリング出現までの刺激日数 (first GC) は、キンドリング群全例 (n=10) の平均及び標準偏差で 10.9 ± 4.0 日で、全刺激日数 (stim. No.) の値は 13.2 ± 4.0 日であった。キンドリング完成一週間後群 (1 hr群) の値がやや多い傾向であるが、これらのキンドリングパラメータ間で各群がほぼ一様の分布になるように被験体を配分した。

表1 キンドリング各群におけるキンドリング刺激回数と後発射閾値

Group	Rat No.	first GC	stim.No.	GC No.	ADT
1 hr群	TMK-5	12	14	3	200 μ A
	TMK-8	6	9	4	260 μ A
1 wk群	TMK-3	14	17	4	80 μ A
	TMK-4	16	18	2	140 μ A
	TMK-9	14	15	2	240 μ A
	TMK-10	14	15	2	400 μ A
1 mom群	TMK-1	14	18	3	120 μ A
	TMK-2	9	12	4	140 μ A
	TMK-6	5	7	3	120 μ A
	TMK-7	5	7	3	120 μ A

first GC:最初の全身けいれん発作 (generalized convulsion;GC)までの刺激回数、stim.No.:全刺激回数、GCNo.:GCの回数、ADT:後発射閾値 (これを刺激強度とした)。

また、全身けいれん発作の回数 (GC. No.) の平均及び標準偏差は、 3.0 ± 0.8 回で、キンドリング刺激強度である後発射閾値 (afterdischarge threshold: ADT) は $182.0 \pm 91.0 \mu$ Aであった。これらの値に関しても、分布が同じになるように被験体をキンドリング各群に配分した。

刺激電極部位は、脳の検索の結果、すべての例で少なくとも2本の双極電極のうち1本は右扁桃核の外側基底核に位置していた。数例において、電極部位が扁桃核の外側中心核や内側基底核に及んでいたが、表1に示すように、最終的にキンドリングは全例において形成された。

キンドリングの永続性を確認するための再刺激手続きに関しては、以前²⁰⁾にも述べたが、上述の各キンドリングパラメータの値は従来^{9), 16), 20)}とほぼ一致していた。このことから、今回のキンドリング完成ラットも、てんかんモデルラットと見なし、それぞれキンドリング完成1時間後 (1 hr group), 一週間後 (1 wk group), 一ヶ月後 (1 mo group) に脳を灌流固定し、キンドリング各群に分類して、Timm染色反応を行った。

(2) 統制群における海馬mossy fiberの形態学的特徴

統制群のデータを得るために、キンドリング群と同日齢のナイーブな雄ラットを用い、同様にTimm染色反応を行った。図2は、右側海馬のTimm染色顕微鏡写真像である。これは図1の吻側から1800 μ m尾側部(番号3)の切片に対応する。

写真から明らかなように、黒色に染まった部分が歯状回顆粒細胞の軸索(mossy fiber)及びその終末ボタンである。その特徴は、従来から言われているとおり、顆粒細胞基部から歯状回門(hilus)の多形細胞層に側枝を延ばし、さらにCA3c-CA3a及びCA2の放射状層(錐体細胞先端樹状突起の基部)に分布が集中していた。その他の部位、特に歯状回分子層(顆粒細胞上部)やCA3の上行層(錐体細胞基底樹状突起層)にはほとんどTimm染色像は観察されなかった。写真では、CA1の放射状層と上行層が薄く染まっているが、これらはmossy fiberの側枝とは考えられない。すなわち、Timm法は脳内の金属イオン、特に亜鉛イオンを含む部位を選択的に染色する方法であるから、これらの海馬の部位にも多少亜鉛を含んでいると考えられる。mossy fiberがその中で特に亜鉛濃度が高いと言われている。図3は、別の統制群の例で、Timm染色反応させたすべての左右海馬のmossy fiberのみを、Image Padでコンピュータに画像入力し再構成したものである。

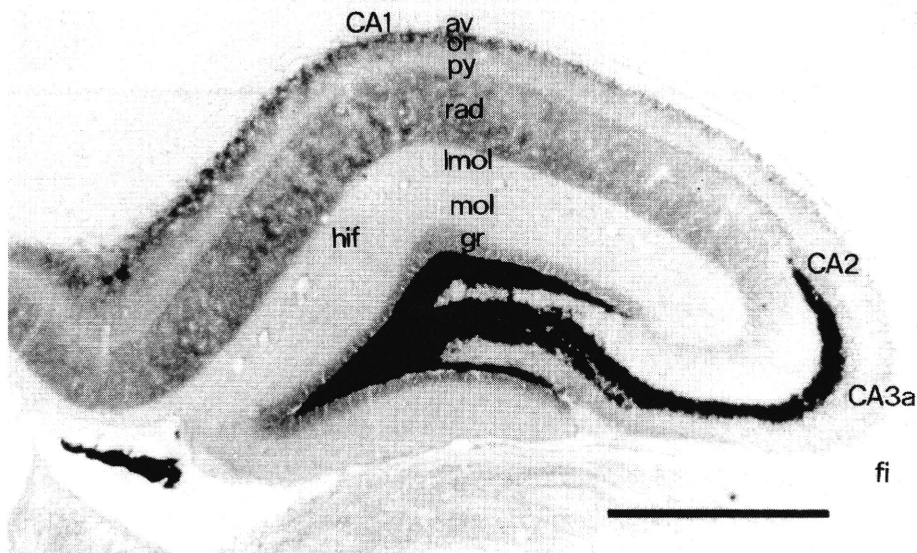


図2 統制群における海馬内Timm染色像

黒色に染まった部分がmossy fiberで、歯状回hilusからCA3a-CA2の錐体細胞先端樹状突起層(放射状層)基部にわたって帯状に現れる。

スケールは1mm。av: alveus, or: stratum oriens, py: stratum pyramidale, rad: stratum radiatum, lmol: stratum lacunosum-moleculare, mol: stratum moleculare, gr: stratum granulosum, hif: hippocampal fissure, fi: fimbria, CA1, CA2, CA3a: hippocampal subfields.

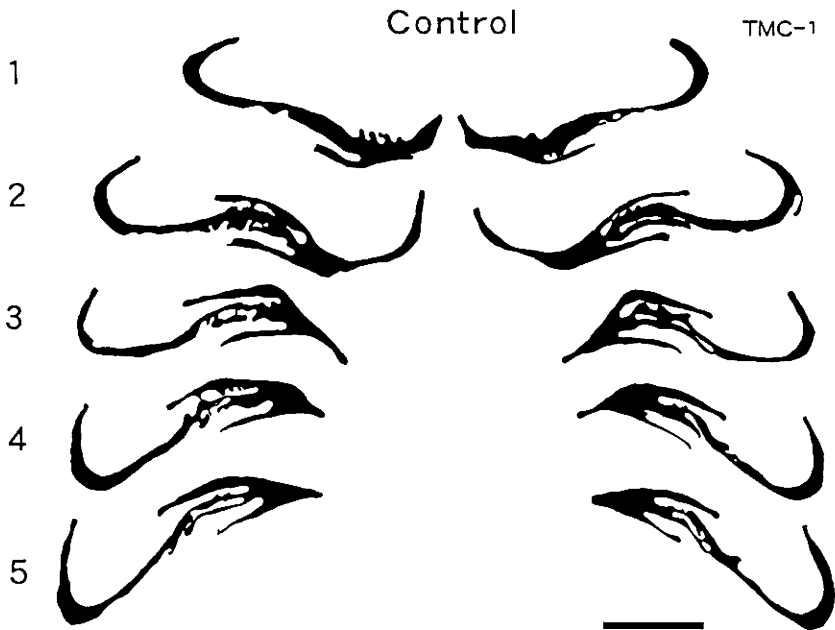


図3 統制群におけるTimm染色されたmossy fiber

Timm染色されたmossy fiberのみをImage Padでコンピュータに入力し、再構築したもので、左数字は図1の番号に対応する。右上番号は被験体番号を示す。スケールは1mm。

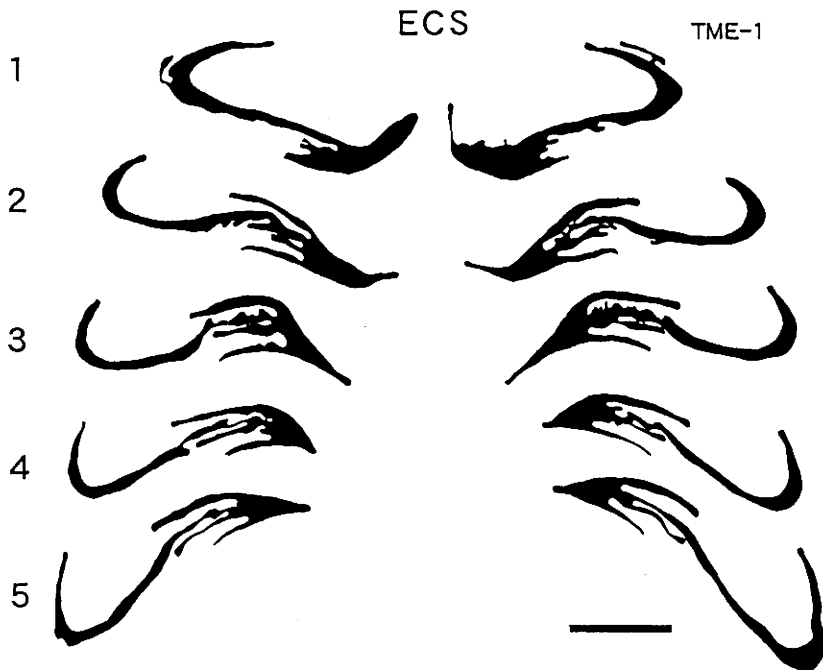


図4 電気けいれん刺激統制群におけるTimm染色されたmossy fiber

ECS: electroconvulsive stimulation, 両耳間で持続時間1秒間、10mA強度で刺激を行った後一週間後の例である。

てんかんモデルラットにおける海馬歯状回神経線維の形態学的変容過程

その他の統制群として、電気けいれん刺激（electroconvulsive stimulation : ECS, 両耳間に、刺激強度10mAで1秒間刺激）を行った（図4のTME-1）結果、正常統制群で見られたものと全く同じmossy fiber系が観察され、全身けいれんそのものによる著明な影響は認められなかった。

また、図には示していないが、手術統制群も比較検討した。この群は、キンドリング群と同様の手術を行い、扁桃核以外の部位（脳梁腹側部あるいは脳室内）に刺激電極を刺入し、キンドリング刺激を行った刺激統制群でもある。結果は正常統制群と同じで、手術や刺激による影響は全く観察されなかった。

(3) キンドリング各群における海馬mossy fiberの変容過程

キンドリング完成直後（約一時間後、1 hr group）に脳を灌流固定し、Timm染色反応を行った結果が図5に示されている。これは図3と同様の方法でmossy fiberのみを再構成したものである。吻側部600 μ m（番号1）で、CA3の上行層にTimm染色像の増大が両側に僅かに観察されるが、その他の海馬各部位では、統制群と比較して顕著な変化は認められなかった。

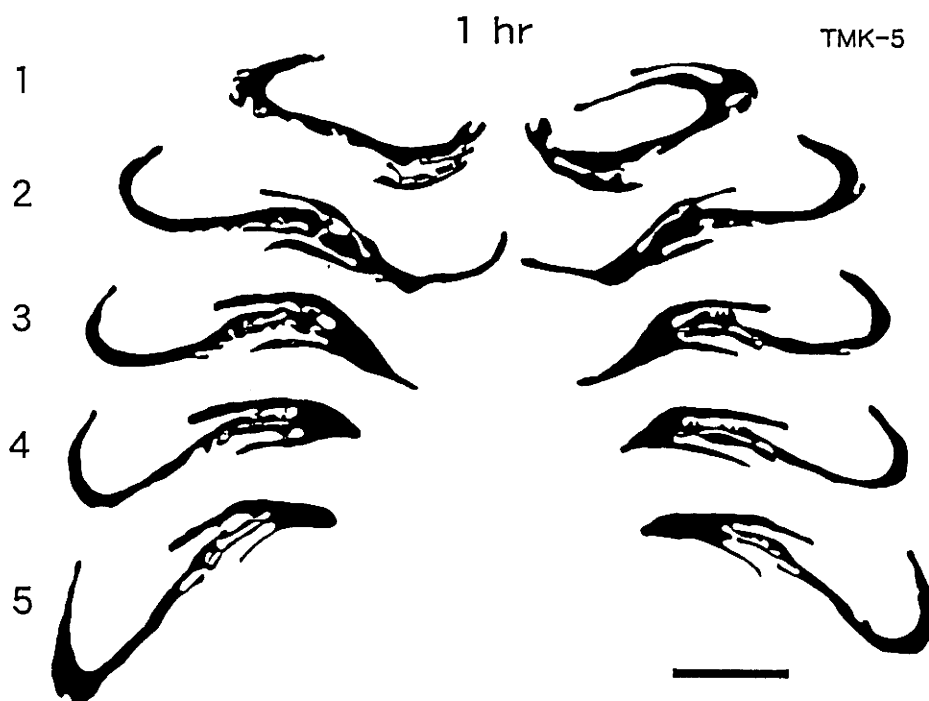


図5 キンドリング1 hr群におけるTimm染色されたmossy fiber

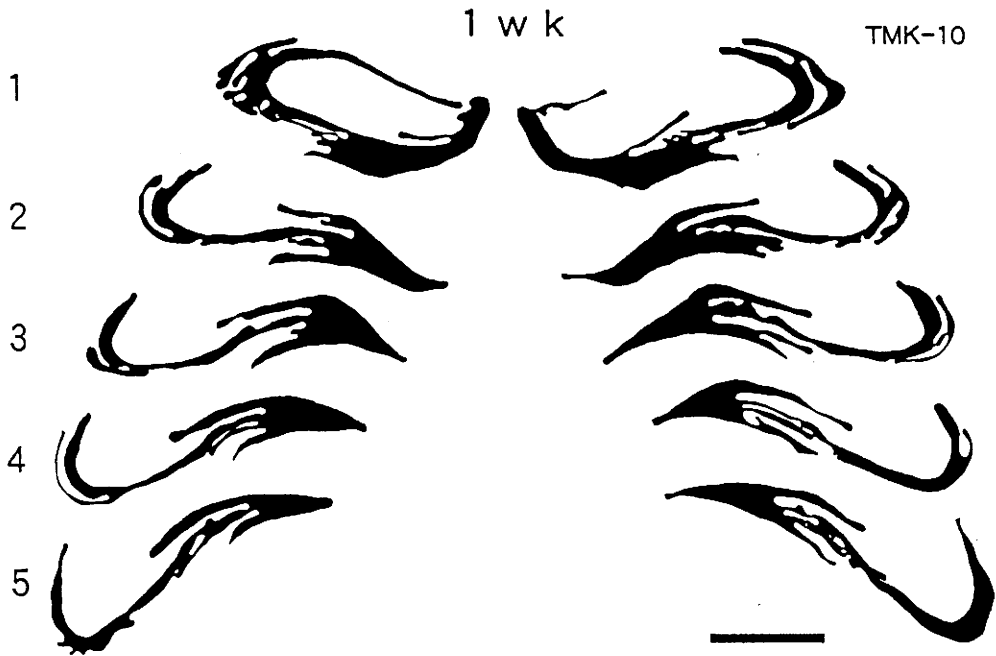


図6 キンドリング1wk群におけるTimm染色されたmossy fiber
両側のCA3aの上行層にTimm染色像の増大が認められる。

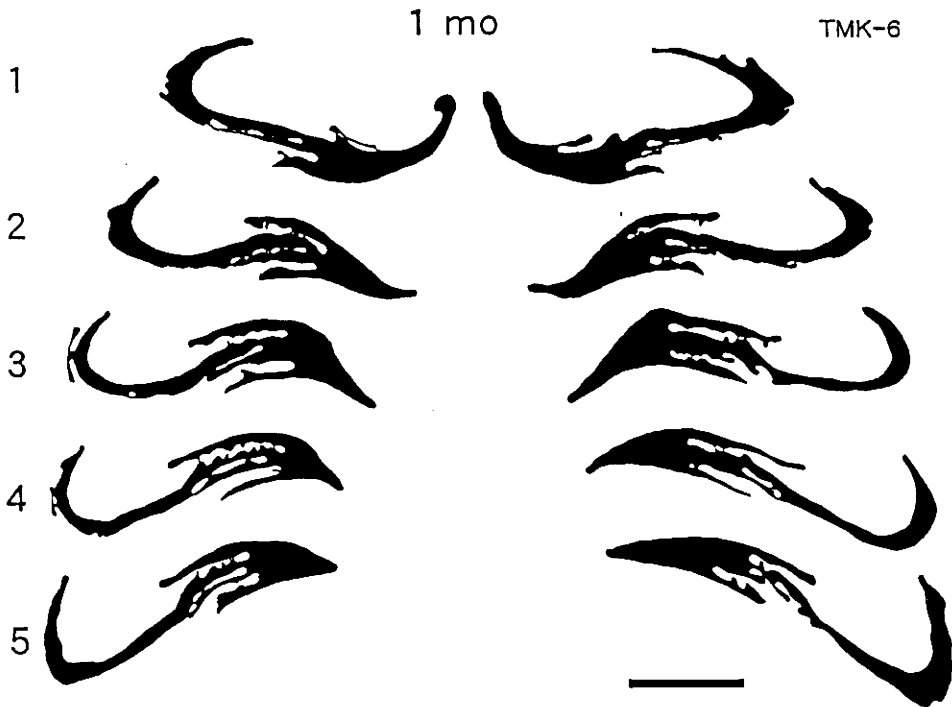


図7 キンドリング1mo群におけるTimm染色されたmossy fiber
歯状回hilus内でTimm染色像の増大傾向が認められる。

てんかんモデルラットにおける海馬歯状回神経線維の形態学的変容過程

キンドリング完成から一週間後のmossy fiberのTimm染色像を調べた結果、図6に示したように、歯状回多形細胞層 (hilus) 内のTimm染色像の増大傾向が見られ、海馬CA3領域では、統制群 (図3や図4を参照) と比較して、明かな違いが観察された。すなわち、CA3の上行層内に統制群ではほとんど見られなかったmossy fiberの終末と思われる染色像が現れていた。この現象はキンドリング刺激部位と同側の右側海馬に限定せず、ほぼ両側に及んでいた。

さらに、キンドリング完成から一ヶ月経つと (図7)、hilus内でのmossy fiberの顕著な増大が認められた。また、CA3領域では、上行層での増大は、1hr群と比較してそれほど顕著ではないが、尖端樹状突起層での帯状のmossy fiberの厚みの増大傾向が見られた。

キンドリングによる海馬内mossy fiberに対する影響をより詳細に検討した結果を図8と図9に示した。図8は、1hr群における一例の顕微鏡写真像である。写真から明らかなように、歯状回顆粒細胞層上部に向かってmossy fiberが伸びており、帯状にmossy fiberの終末が観察された。その傾向は、中心部は少なく、特に内側部 (図8A, B, C) と外側部 (図8D, E) で顕著に現れた。

また、CA3領域では (図8F)、図6で示した結果と同様に錐体細胞の基底樹状突起層 (上行層) にmossy fiber及びその終末が黒く点在するのが見られた。CA2領域ではこの傾向は顕著ではなかった。

図9は、図8の例を描画装置で描いた一例である。この図からも歯状回顆粒細胞層上部でのmossy fiber及びその終末増大が明かとなった。しかも内側と外側歯状回でその傾向が特に強く認められた (図9B, Cの矢印)。CA3でも図8で述べた結果と同様であるが、僅かに錐体細胞層内にもmossy fiber終末の存在が認められた。

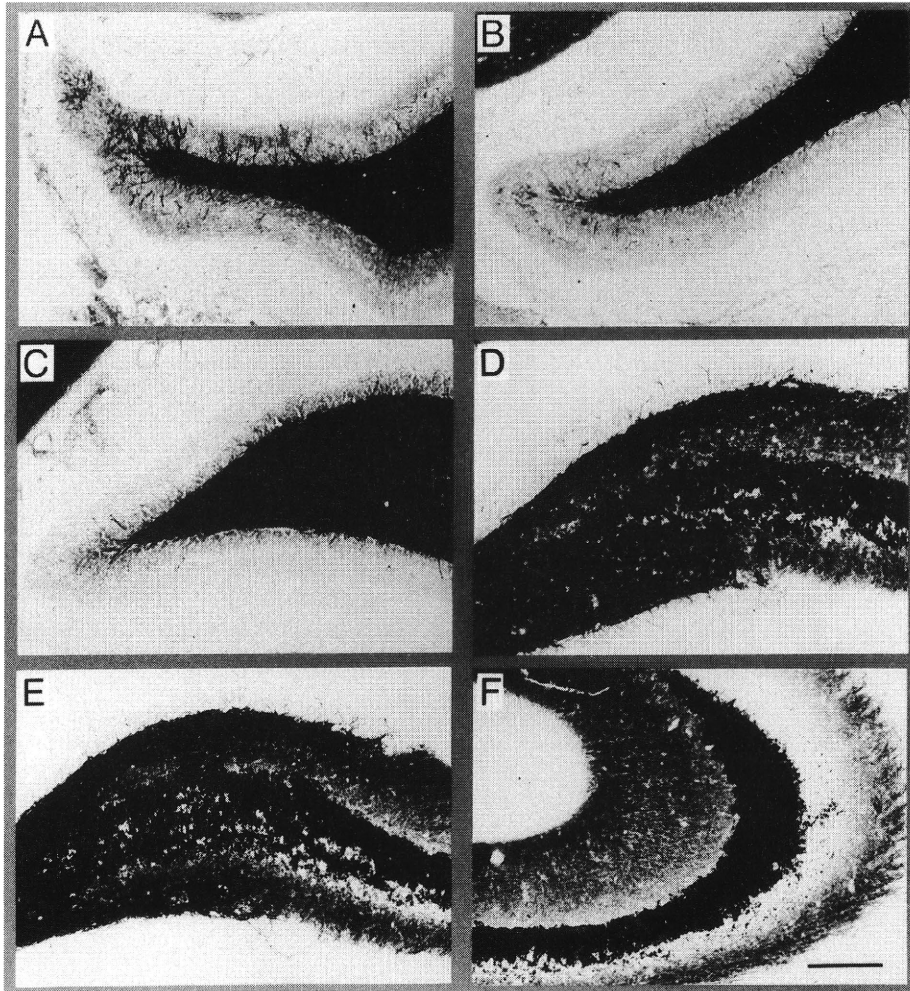


図8 キンドリング1wk群における海馬内mossy fiberの顕微鏡写真

AからCはそれぞれ吻側から尾側に歯状回内側部を示す。D, Eは歯状回外側部, FはCA3aを示す。スケールは200 μ m。歯状回顆粒細胞層上部に帯状にはっきりとmossy fiber終末の増大が認められる。

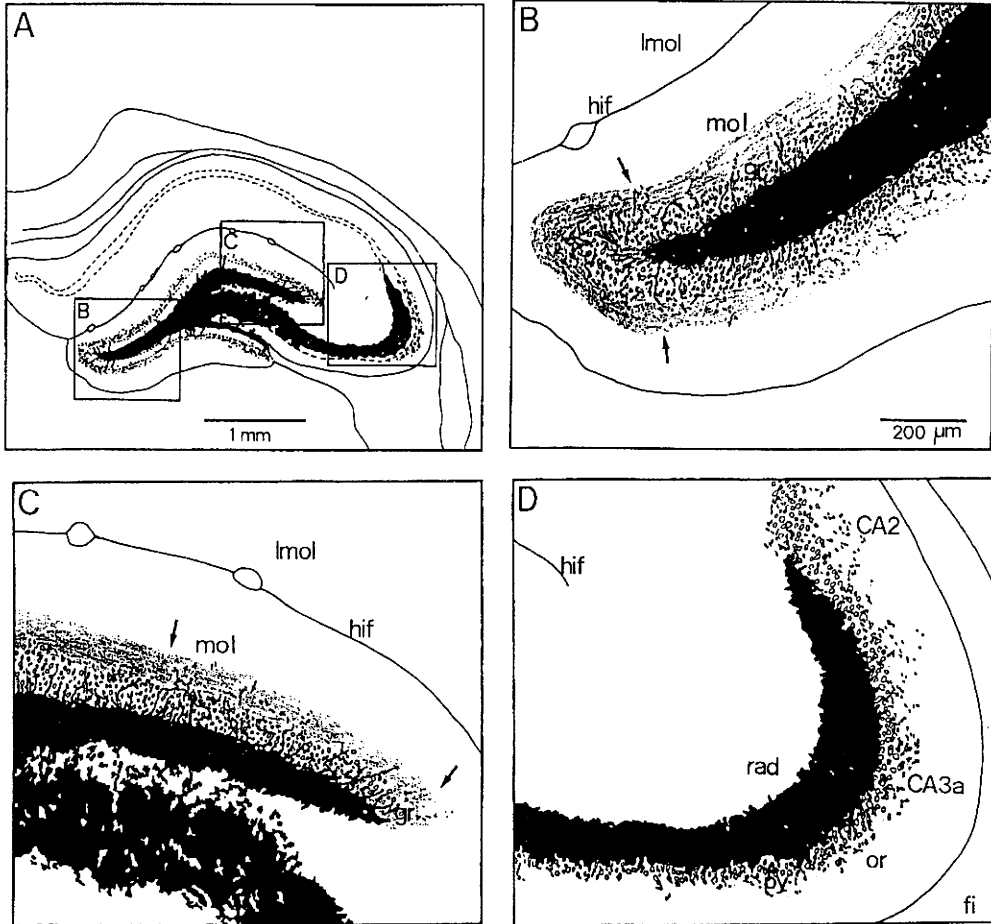


図9 キンドリング1wk群におけるmossy fiberの描画像

図8の例を描画装置を用いて描いたものである。各略語は図2を参照。

C, DのスケールはBと同じである。歯状回顆粒細胞層上部(B, Cの矢印)でmossy fiberとその終末が見られ, CA3a (D)でも上行層(or)にmossy fiber終末が点在している。

考 察

本実験は、扁桃核キンドリング完成後の海馬歯状回顆粒細胞軸索 (mossy fiber) の形態学的変容過程をTimm染色法を用いて明らかにした。すなわち、キンドリング後、正常群では見られなかった歯状回分子層の顆粒細胞層上部とCA3の上行層にmossy fiber終末の新たな増大が観察された。その傾向はキンドリング完成後一週間から1ヶ月後に特に顕著に現れた。また、これらのmossy fiberの変容は、電気けいれん刺激統制群や手術統制群での結果から、電気刺激や手術そのものには影響しないことも明かとなった。

今までに、キンドリングに対する海馬mossy fiberに及ぼす影響に関する研究は数多く行われている^{(1), (2), (3), (6), (7), (12), (14), (17), (21), (22), (23)}。しかしながらそのほとんどは、海馬と直接結合している貫通路 (perforant path), 角帯 (angular bundle) あるいは嗅球のキンドリングによる結果^{(1), (2), (3), (14), (21), (22)}で、特に貫通路キンドリング後、本実験結果とほぼ同様に歯状回分子層の顆粒細胞層上部にmossy fiberのシナプス再構成 (synaptic reorganization) すなわち軸索側枝発芽 (sprouting) が観察されている^{(1), (2), (21), (22)}。また、カイニン酸投与による発作後も、本実験結果で見られた歯状回分子層とCA3での海馬内mossy fiberの変容過程が同様に報告されている⁽²⁾。

扁桃核キンドリングとの関連に関する研究は僅かで、Kasarskisら⁽⁹⁾は、扁桃核キンドリング後の海馬内Znを測定した。その結果、キンドリング完成後、刺激と同側の海馬内Znが統制群と比較して2.6倍増大し、反対側でも1.6倍のZnが観察され、これは海馬に特異的であった。また、Represa & Ben-Ari⁽¹⁰⁾は扁桃核キンドリング後のCA3でのmossy fiberの新たなシナプス形成を報告している。これは本実験結果と同様であるが、歯状回顆粒細胞層上部でのシナプス再構成は報告されていない。

一方、Fredericksonら^{(6), (7)}は、Znを含むシナプス終末を選択的に染色する蛍光組織法を用いて、カイニン酸投与による発作後のmossy fiber終末分布を調べた。その結果、発作後3時間からmossy fiber終末の減少が始まり、12-24時間で最大になり、48時間後まで観察されその後回復傾向を示した。本実験でのキンドリング一時間後群では、上記のような逆説的結果は観察されなかった。これはカイニン酸投与後の発作に限定した減少である可能性も考えられる。彼らによれば、カイニン酸投与による発作中、海馬mossy fiberのZnはカルシウム依存性に急速に放出され、その後、Zn結合タンパクによって封鎖されるか、循環系に運ばれ代謝される結果、mossy fiber終末でのZnが減少することになる。残りは細胞内金属酸素と結合する。発作が長引くと、Znが脳内に蓄積し、それが神経毒となりニューロン死の引き金となる⁽⁶⁾。

一般的に、ヒトの側頭葉てんかんで海馬CA3からCA4 (これはhilusに相当する) のニューロン死が観察されているが、これらの背景に海馬内Znの異常な放出、蓄積が考えられる。しかも、GABAニューロン^{(5), (8), (11), (18), (19)}がZnに対して特異的に感受性が高い可能性も考えられる。これらのニューロン死が新たな側枝発芽 (sprouting) を促進し⁽⁹⁾、興奮性回路を形成する⁽¹⁴⁾。

そのことがキンドリングの永続性を維持する一因となっている可能性を強く示唆している。

扁桃核キンドリングに関しても上述の可能性が、今回の実験結果から示唆された。その背景には当然、海馬との中隔核を介した間接的な神経結合^{23, 24, 25}が重要な役割を果たしていることが考えられる。

要 約

本実験は、ラット扁桃核キンドリング後の海馬歯状回顆粒細胞軸索 (mossy fiber) に及ぼす影響をTimm染色法を用いて検討した。その結果、キンドリング完成から一週間後に歯状回顆粒細胞層上部とCA 3の上行層に新たなmossy fiber終末が観察され、扁桃核キンドリングにおいても海馬mossy fiberの軸索側枝発芽 (sprouting) の可能性が示唆された。これらの背景には、海馬内のZnの異常蓄積によるニューロン死 (おそらくGABA作動性ニューロン死) が生じ、それがキンドリングの永続性の一因となっていると考えられる。

参 考 文 献

- (1) Cavazos, J., E., Golarai, G. and Sutula, T. P. Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling: time course of development, progression, and permanence. *J. Neurosci.*, 1991, 11(9), 2795-2803
- (2) Cavazos, J. E. and Sutula, T. P. Morphological evidence for synaptic reorganization induced by kindling in the stratum moleculare of the CA1/subiculum transitional region of the rat hippocampal formation. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1989, 15, 454.
- (3) Clusmann, H., Stabel, J., Stephans, D. N. and Heineman, U. Alterations in medial perforant path and mossy fiber induced field potentials in amygdala and β -carboline (FG7142) kindled rats. *Neurosci. Lett.*, 1992, 146, 65-68.
- (4) Danscher, G. Histochemical demonstration of heavy metals: a revised version of the sulphide silver method suitable for both light and electronmicroscopy. *Histochemistry*, 1981, 71, 1-16.
- (5) de Lanerolle, N. C., Kim, J. H., Robbins, R. J. and Spencer, D. D. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.*, 1989, 495, 387-395.
- (6) Frederickson, C. J., Hernandez, M. D., Goik, S. A., Morton, J. D. and McGinty, J. F. Loss of zinc staining from hippocampal mossy fibers during kainic acid induced seizures: a histofluorescence study. *Brain Res.*, 1988, 446, 383-386.
- (7) Frederickson, C. J., Hernandez, M. D. and McGinty, J. F. Translocation of zinc may contribute to seizure-induced death of neurons. *Brain Res.*, 1989, 480, 317-321.

- (8)Gamurani, H., Onteniente, B., Seguela, P., Geffard, M. and Calas, A. Gamma-aminobutyric acid immunoreactivity in the rat hippocampus : a light and electron microscopic study with anti-GABA antibodies. *Brain Res.*, 1986, 364, 30-38.
- (9)Goddard, G. V., McIntyre, D. C. and Leech, C. K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 295-330.
- (10)Itagaki, S. and Kimura, H. Retardation of resynthesis of GABA-transaminase in some brain regions of amygdala-kindled rats. *Brain Res.*, 1986, 381, 77-84.
- (11)Kamphuis, W., Wadman, W. J., Buijs, R. M. and Lopes da Silva, F. H. The development of changes in hippocampal GABA immunoreactivity in the rat kindling model of epilepsy : a light microscopic study with antibodies. *Neuroscience*, 1987, 23(2), 433-446.
- (12)Kasarskis, E. J., Forrester, T. M. and Slevin, J. T. Hippocampal zinc during amygdalar kindling in the rat. *Epilepsia*, 1985, 26(5), 513.
- (13)Lorente de No, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J. Psychol. Neurol.*, 1934, 46, 113-177.
- (14)Okazaki, M. M. and Nadler, J. V. Stimulation-induced status epilepticus reliably provokes hippocampal mossy fiber sprouting. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1989, 15, 454.
- (15)Paxinos, G. and Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd edition. Academic Press, New York, 1986
- (16)Racine, R. J., Gartner, J. G. and Burnham, W. H. Epileptiform activity and neuronal plasticity in limbic structures. *Brain Res.* 1972, 47, 262-268.
- (17)Represa, A. and Ben-Ari, Y. Kindling is associated with the formation of novel mossy fiber synapses in the CA3 region. *Exp. Brain Res.*, 1992, 92, 69-78.
- (18)Sloviter, R. S. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science*, 1987, 235, 73-76.
- (19)Soriano, E. and Frotscher, M. A GABAergic axo-axonic cell in the fascia dentata controls the main excitatory hippocampal pathway. *Brain Res.*, 1989, 503, 170-174.
- (20)Sundstrom, L. E., Mitchell, J. and Wheal, H. V. Bilateral reorganization of mossy fibres in the rat hippocampus after a unilateral intracerebroventricular kainic acid injection. *Brain Res.*, 1993, 609, 321-326.
- (21)Sutula, T. P. and Cavazos, J. E. Regional variation in the distribution of mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling : evidence for a relationship of synaptic reorganization to patterns of neural activity. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1989, 15, 454.
- (22)Sutula, T., Xian, H. X., Cavazos, J. and Scott, G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science*, 1988, 239, 1147-1150.

てんかんモデルラットにおける海馬歯状回神経線維の形態学的変容過程

- ②3 Swanson, L. W. and Cowan, W. M. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1977, 172, 49-84.
- ②4 Wise, R. A. and Chinerman, J. Effect of diazepam and phenobarbital on electrical induced amygdaloid seizures and seizure development. *Exp. Neurol.*, 1974, 45, 355-363.
- ②5 Woodson, W., Nitecka, L. and Ben-Ari, Y. Organization of the GABAergic system in the rat hippocampal formation: a quantitative immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.*, 1989, 280, 254-271.
- ②6 吉田和典, 実験てんかん (kindling) の生理心理学的研究—扁桃核kindlingの永続性に及ぼす海馬損傷効果—, 福井医科大学一般教育紀要, 1983, 3, 25-44.
- ②7 Yoshida, K. influences of bilateral hippocampal lesions upon kindled amygdaloid convulsive seizure in rats. *Physiol. Behav.*, 1984, 32, 123-126.
- ②8 吉田和典, kindling現象の永続性と中隔—海馬損傷効果, 昭和59・60年度文部省科学研究費補助金, 総合研究A研究成果報告書, 1986, 33-39.
- ②9 吉田和典, ラットの扁桃核キンドリング現象に対する辺縁系の役割, 昭和62・63・平成元年度文部省科学研究費補助金, 総合研究A研究成果報告書, 1991, 29-38.
- ③0 吉田和典, ラット扁桃核キンドリングに伴う海馬歯状回ニューロンの脱落現象, 福井医科大学一般教育紀要, 1994, 14, 27-36.
- ③1 吉田和典, ラット扁桃核キンドリングの海馬GABAニューロンに及ぼす影響, 福井医科大学一般教育紀要, 1995, 15, 23-34.
- ③2 Yoshida, K. and Oka, H. Topographical distribution of septohippocampal projections demonstrated by the PHA-L immunohistochemical method in rats. *Neurosci. Lett.*, 1990, 113, 247-252.
- ③3 Yoshida, K. and Oka, H. Topographical projections from the medial septum-diagonal band complex to the hippocampus: a retrograde tracing study with multiple fluorescent dyes in rats. *Neurosci. Res.*, 1995, 21, 199-209.
- ③4 吉田和典, 岡 宏, 山崎捨夫, 扁桃核キンドリングと中隔—海馬系の役割 (第4報), 第16回日本脳波・筋電図学会抄録, 1986, 241.