

2 D - 11

Islet Activating Protein (IAP : 百日咳毒素) によるカイニン酸誘発けいれんの抑制について

福島県立医科大学神経精神科

○東城雄二 ○黒河内 彰 ○森 則夫 ○熊代 永

GTP-結合蛋白(G蛋白)は細胞膜レセプターと細胞内セカンド・メッセンジャーを仲介する系で、複数の種類が明らかにされつつある。百日咳毒素(Islet Activating Protein: IAP)はイノシトール燐脂質代謝を促進するタイプのG蛋白、あるいはcAMP産生を阻害するタイプのG蛋白をともにADPリボシル化してG蛋白の作用を抑制するとされる。一方、てんかん発作の発現に果たす興奮性アミノ酸の重要性についてはすでに確立された事実であるが、興奮性アミノ酸のレセプターとG蛋白との関連性についてはなお不明の点が多い。本研究では、興奮性アミノ酸のレセプターのアゴニストの例としてカイニン酸(KA)を用い、KAの扁桃核(AM)注入により誘発されるけいれん重積状態に与える同部位へのIAPの前処置の効果について検討するとともに、IAPの効果とADPリボシル化の関連性をオートラジオグラフィーを用いて解析した。

ウイスター系雄性ラット10匹を用い、あらかじめ左側AMに留置しておいたガイド・カニューラを通じ、IAP 50 ng(n=5)またはvehicle (saline) (n=5)を1 μ lの容量で注入した。その48時間後に、同部位にKA 0.3 μ gを0.5 μ lの容量で注入し、脳波と行動を3時間以上にわたって観察した。更に、5匹のラットの左側AMにIAP 50 ngを注入し、48時間後に注入部位を取り出し、電気泳動法によりIAP感受性G蛋白を分離し、オートラジオグラフィーを用いてADPリボシル化の有無を解析した。

vehicleによる前処置を受けた5例全例で、KA注入により3時間以上続くけいれん重積状態が誘発された。これに対し、KA注入に先だててIAPで処置すると、5例中2例ではAMに局限した連続性棘波が一過性に、他の2例では散発性棘波が一過性に認められたに留まった。一方、オートラジオグラフィーにより明らかなG蛋白のADPリボシル化が確認された。

以上の結果から、KAレセプターの刺激により誘発されるAM発作の発現にはイノシトール燐脂質代謝を促進するタイプのG蛋白が関与することが示唆され、今後更に詳細な検討を行なう必要があると考えられた。

2 D - 12

けいれん発作発現機序に關与する興奮性アミノ酸

奈良県立医科大学脳神経外科

○中瀬裕之 ○多田隆興 ○江口隆彦 平林秀裕
○榊 寿右

けいれん準備状態にある脳にけいれんが発現する機序として、けいれん発作促進性と抑制性神経伝達機能のアンバランスが考えられている。興奮性アミノ酸は、けいれん準備性及びけいれん発現機序との関連が示唆されているが、けいれん発現時のアミノ酸系神経伝達機構の貯蔵や放出の様式の詳細は明かでない。今回我々は、猫扁桃核てんかんモデルにmicrodialysis systemを用いて、てんかん焦点内(扁桃核内)組織間質液中のGlutamate(Glu)とAspartate(Asp)の経時的变化について検討した。2.5 kgから4.5 kgの雑種成猫20匹を使用。右扁桃核に60 Hz, 2相性矩形波, 1日1回刺激を行い、これらをWada & Satoらの臨床分類の第4段階の部分けいれん群(P群)と第6段階の全身けいれん群(C群)の2群に分類した。ハロセン麻酔下にprobeを右扁桃核に刺入1時間後、電気刺激(けいれん発作)前15分から刺激後30分まで5分間ずつ2 μ l/minの流速で灌流した。灌流液は人工髄液(MOS-4)を用い、これら透析液に回収されたGluとAspをHPLCにより測定した。【実験1】P群及びC群のけいれん前後の経時的变化につき検討した。結果は、P群において、Gluは刺激後有意に上昇し、5分後には基礎値にもどる一過性上昇を示した。Aspも一過性に上昇するが有意ではなかった。C群では刺激後、Asp及びGluがともに有意に上昇し、5分後には基礎値にもどった。【実験2】各群において、部分及び全般けいれん誘発域値を求め、その前後の刺激強度にて刺激し、刺激後のAspとGluの上昇を比較検討した。結果は両群においてけいれん誘発域値より50 μ A低い電気刺激をおこなうと発作はおこさないが、P群ではGlu、C群ではAsp及びGluがともに有意に上昇した。誘発域値前後の刺激後のgluとaspの上昇を比較すると、P群のGlu、C群のAsp及びGluの上昇には有意差がみられた。

【考察】猫扁桃核てんかんモデルにおいては、けいれん発現時に、部分けいれんではGluの、全身けいれんではasp及びGluのreleaseが促進され、またそのreleaseの程度によりけいれん発作発現が決定されることより、興奮性アミノ酸はけいれん発現に深く関与していることが示唆された。