Effects of antiepileptic drugs on afterdischarge generation in rat hippocampal slices

著者	Ohno Koji
著者別名	大野, 耕嗣
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成14年7月
page range	52
year	2002-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15718

学位授与番号	医博甲第1534号
学位授与年月日	平成14年3月31日
氏名	大野耕嗣
学位論文題目	Effect of antiepileptic drugs on afterdischarge generation in rat hippocampal slices (ラット海馬スライスにおいて誘発されるてんかん様後発射に対する抗てんかん薬の効果)
論文審査委員	主査 教授 越野好文 副査 教授 狩野方伸 教授 山田正仁

内容の要旨及び審査の結果の要旨

脳スライスを用いた電気生理学的研究の多くは発作間欠期突発波のモデルを用いたものであり、臨床的により重要な発作期異常律動波のモデルを用いた研究は少なく、発作期異常波の発生機序については十分に解明されていない。そこで本研究では、ラット海馬スライスに高頻度刺激を加えることにより誘発される、キンドリング類似の後発射が側頭葉てんかん発作期の *in vitro* モデルとして妥当であるか否かを検討するため、本モデルに対する抗てんかん薬の効果調べ、側頭葉てんかんに対する臨床的な効果と比較した。

ラット海馬スライスを作成し、刺激電極を CA1 領域の放線層に、記録電極を錐体細胞層にそれぞれ配置して場の電位を記録し、高頻度刺激により発作期放電様後発射を誘発した。また、灌流液に GABA 拮抗薬ピククリンを添加し、単一刺激を加え、発作間欠期様放電を誘発した。フェニトイン、カルバマゼピン、エトサキシミドをそれぞれ人工灌流液に添加し、後発射と発作間欠期様放電に対する薬理効果を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

1. フェニトインおよびカルバマゼピンは後発射のスパイク数を濃度依存的に減少させ、両薬剤とも治療域濃度でスパイク数をほぼ半減させた。
2. エトサキシミドは欠神発作に対する治療域濃度では後発射のスパイク数を変化させなかった。
3. ピククリン誘発性の発作間欠期様放電に対してフェニトイン、カルバマゼピン、エトサキシミドはいずれも無効であった。

以上から、海馬スライスで誘発される後発射モデルに対する抗てんかん薬の効果と、側頭葉てんかんの臨床効果の薬剤感受性が一致することが示され、本モデルが側頭葉てんかん発作異常波のモデルとして妥当であることが示唆された。

本研究は、側頭葉てんかん発作期異常波の発生機序を細胞レベルおよびシナプスレベルで解明するうえで大いに貢献するモデルを開発したものであり、学位授与に値する労作と評価された。