

光過敏てんかんモデルおよびキンドリング発作におけるセロトニン前駆物質5-ヒドロキシトリプトファンの抑制効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長谷川, 英裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8346

光過敏てんかんモデルおよびキンドリング発作に おけるセロトニン前駆物質 5-ヒドロキシ トリプトファンの抑制効果

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

長谷川 英 裕

(平成3年7月23日受付)

光過敏てんかんに対するセロトニン系の影響を探る目的で、外側膝状体キンドリング形成後のネコを用い、セロトニンの前駆物質である L-5-ヒドロキシトリプトファン (L-5-hydroxytryptophan, 5-HTP) 投与後の光過敏性の変化について検討した。あわせて外側膝状体キンドリング発作ならびに背側海馬キンドリング発作に対する 5-HTP の効果を比較検討した。外側膝状体キンドリングネコにγ-アミノ酪酸合成阻害薬のアリルグリシンを投与した後、閃光刺激によりけいれん反応が安定して惹起された時点で 5-HTP 10 ないし 20mg/kg を腹腔内投与した。その後4時間まで光過敏性けいれん反応の推移について脳波と臨床症状から評価し、5-HTP の抑制効果を判定した。その結果、閃光刺激により誘発されるミオクロニー反応と脳波上のてんかん放電はともに5-HTP 投与後には用量依存的に抑制された。特に 5-HTP 20mg/kg 投与1.5~2時間後には脳波および行動上何らのけいれん反応も誘発されなかった。次に外側膝状体および背側海馬キンドリングネコに 5-HTP 20 ないし 40mg/kg を腹腔内投与し、1時間後に電気刺激を加え、行動上の発作段階と後発射持続時間に対する効果について評価した。その結果、5-HTP 投与により外側膝状体キンドリング発作では発作段階および後発射持続時間が、また背側海馬キンドリング発作では発作段階がそれぞれ用量依存的に抑制された。特に 5-HTP 40mg/kg 投与後には外側膝状体キンドリング群6例中5例で、背側海馬キンドリング群6例中4例で脳波上で後発射は全く誘発されなかった。本研究から 5-HTP は外側膝状体キンドリング形成後の光過敏性、外側膝状体および背側海馬キンドリング発作のいずれに対しても抑制的に作用し、5-HTP がこれらのてんかんモデルにおいて強力な抗けいれん効果を有することが判明した。光過敏てんかんおよびキンドリング発作にセロトニン系神経機構が密接に関与し、光過敏てんかんに対するセロトニン系抑制作用は外側膝状体における発作感受性の抑制を介して発揮される可能性が示唆された。

Key words epilepsy, photosensitivity, kindling, serotonin

てんかん発作には発作発現の誘因が不明なものが多いが、一方で誘因が明らかな発作もあり、断眠、精神的緊張、月経、アルコール、発熱、代謝異常などがその誘因として知られている¹⁾。また、誘因がより直接的に発作発現と結びついた発作として、視覚・聴覚・触覚などの感覚刺激による反射発作が知られ、これを

主徴とするてんかんを反射てんかんという。このうち特に閃光刺激や自然光によって発作症状が起こるものが光過敏てんかんであり、脳波上発作波に一致して、ミオクロニー発作、欠神発作、強直間代発作などが出現する。誘因と発作発現とに緊密な因果関係を有する反射てんかんは、発作発現の神経機構を考える上で好

Abbreviations: ADT, afterdischarge threshold; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; 5-HTP, L-5-hydroxytryptophan; GABA, γ-aminobutyric acid; GST, generalized seizure triggering threshold; LSD-25, D-lysergic acid diethylamide

適な病態と考えられるので、反射てんかんに関して基礎および臨床の両面から多くの研究が行われている²⁾。

光過敏てんかんの動物モデルとしては、Killam ら³⁾により光過敏性を有するセネガル産ヒヒ *Papio papio* が報告され、現在までこのモデルを用いて多くの神経生理学的、薬理学的研究がなされてきた。その結果、光過敏てんかんの薬理学的神経機序として γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 系、ドーパミン系およびセロトニン系の関与が、さらに最近では興奮性アミノ酸の関与が示唆されている⁴⁾。このうちセロトニン系については、Walter ら⁵⁾ が D-lysergic acid diethylamide (LSD-25) は光過敏性を抑制することを報告し、次いで Meldrum ら⁶⁾ は プシロシピン、ジメチルトリプタミン、メチセルジッドが同様に光過敏性に対して抑制効果を有することから、光過敏性へのセロトニン系の関与を示唆した。さらにセロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) の前駆物質である L-5-ヒドロキシトリプトファン (L-5-hydroxytryptophan, 5-HTP) による光過敏性の抑制が報告されている⁷⁾。このようにセロトニン系が光過敏性に対して抑制的に作用することを示唆する報告がいくつかなされているが、いずれも *Papio papio* を用いての成績であり、その他の動物モデルでも同様の抑制効果を示すのかは明らかではない。またセロトニン系の作用部位に関して、刺激-反応系を形成する反射弓、すなわち閃光刺激を中枢に伝える視覚系求心路、発作症状発現と関連する遠心路およびそれらを結ぶ中枢のいずれのレベルに作用して光過敏性に対する抑制効果を発揮するのかについては十分な検討がなされていない。Vuillon-Cacciuttolo ら⁸⁾ はセロトニン作動薬を *Papio papio* に投与した後の視覚誘発電位の変化について検討し、外側膝状体ないしはその他の視覚系求心路の重要性を示唆したが、未だ一定の結論に達していない。

キンドリングとは、Goddard ら⁹⁾ が初めて記載した現象であり、1日1回の頻度で1~2秒間の微弱な電気刺激を一定の脳部位に反復して加えていくと、初めは弱い発作反応を示すが、刺激回数が増加とともに進行性に発作反応が増強し、最終的には全般性けいれん発作が安定して誘発されるに至る現象をさす。このような脳内の電氣的操作によって獲得されたけいれん準備状態は長期にわたり持続することが知られている。Wada ら¹⁰⁾ はネコの外側膝状体キンドリング形成後に長期持続性の光過敏性が獲得され、さらに GABA 拮抗薬であるアリルグリシン (DL-allylglycine) の前処置により強い光誘発性けいれんが安定して惹起される

ことから、外側膝状体キンドリングが光過敏てんかんの新しい実験モデルとなりうることを報告した。この動物モデルではけいれん反応を誘発するための最も適した閃光刺激の頻度は15~20Hz であること、発作症状は主に顔面から四肢、軀幹におよぶミオクローニー反応からなり、脳波上3~5 Hz の棘徐波ないし多棘徐波複合を伴うことなど、ヒトの光過敏てんかんといくつかの類似点を備えている¹¹⁾。さらに種々の薬物の抗けいれん効果を脳波と臨床症状の両面から数時間におたり検討することができること、同時にその間の一般行動と背景脳波の変化および薬物の血中濃度の推移を知ることができることなどから、種々の抗てんかん薬の薬効評価におけるこの動物モデルの有用性も示されている¹²⁻¹⁴⁾。

本研究の目的は光過敏てんかんにおけるセロトニン系の役割について、1) セロトニン系は本モデルの光過敏性に対し抑制的に作用するか、2) その場合、求心路、遠心路そしてそれらを結ぶ中枢からなる反射弓のうちどのレベルで作用するのか、について明らかにすることにある。今回は外側膝状体キンドリングネコを用い5-HTP の投与実験を行い、1) 光過敏性に対する5-HTP の抑制効果、2) 外側膝状体キンドリング発作に対する5-HTP の抗けいれん効果、について検討した。さらに視覚系脳部位と大脳辺縁系のキンドリング発作に対するセロトニン系の役割を比較検討するため、背側海馬キンドリング発作に対しても5-HTP の投与実験を行った。

対象および方法

I. 動物および試薬

1. 動物

実験には体重2.5kg 以上の成熟ネコ12匹を用いた。このうち6匹を一侧の外側膝状体を刺激部位としてキンドリング形成を行った外側膝状体群とし、他の6匹を一侧の背側海馬を刺激部位としてキンドリング形成を行った背側海馬群とした。

2. 試薬

アリルグリシン (Sigma, St Louis, U.S.A.) および L-5-ヒドロキシトリプトファン (Sigma) を使用し、それぞれ生理食塩水 (0.9%) に溶解して用いた。

II. 電極および電極挿入手術

深部電極には直径0.23mm のステンレス鋼線をヘマトクリット毛細管に通し、加熱溶解しながら被覆して先端を0.5mm 露出した。これに先端0.5mm を露出した直径0.05mm の絶縁ステンレス鋼線を露出部が重ならないように先端を約1mm 離して瞬間接着剤 (アロ

ンアルファ[®]、東亜合成化学工業、東京)で貼り合わせ双極電極として使用した。また皮質電極および不閉電極用には直径 2mm のステンレス鋼のネジを用いた。

ペントバルビタール (30mg/kg, ネプタール[®], ダイナボット、大阪) の腹腔内投与による麻酔下で、ネコの頭部を東大脳研型脳定位固定装置 (高橋延雄商店、東京) に固定し、Jasper ら¹⁹⁾ のネコ脳図譜に基づいて深部電極を外側膝状体背側核、背側海馬および中脳網様体に刺入した。キンドリングの刺激部位には双極電極を挿入し、このうち一方を刺激用に、他方を脳波記録用とし、刺激部位以外には単極電極を挿入して脳波記録用とした。また皮質電極は皮質運動領、聴覚領および視覚領の硬膜上に固定し、不閉電極は前頭頂上部の頭蓋上に固定した。なお外側膝状体の深部電極刺入時には脳波上活発な光駆動反応が観察されることを確認した。各電極を24極ソケット (第一電子工業、東京) に接続後、頭蓋骨上に歯科用セメント (三木化学工業、京都) で固定した。

III. キンドリング形成

電極刺入手術後 1 週間以上の回復期間をおいた後、キンドリング形成を行った。電気刺激には定電流刺激装置 (S-9357, 日本光電、東京) を使用し、60Hz、2 秒間の 2 相性正弦波の刺激電流を用いた。

刺激部位は、外側膝状体群では一側の外側膝状体背側核、背側海馬群では一側の背側海馬である。外側膝状体群ではまず刺激強度 500 μ A で一側の外側膝状体背側核を、海馬群では 100 μ A で一側の背側海馬を刺激し、後発射が出現しなければ刺激強度を連日 100 μ A ずつ増し、はじめて後発射が出現した刺激強度を後発射閾値 (afterdischarge threshold, ADT) とした。その後、両群とも ADT で 1 日 1 回回復して電気刺激を行い、初回の全身けいれん誘発後もさらに反復刺激を続け、少なくとも 5 回の全身けいれんが惹起された時点でキンドリングが完成されたと規定した。背側海馬群ではキンドリング完成後、連日 100 μ A ずつ刺激強度を下げいき、全身けいれんが惹起される最小の刺激強度を求め、全身けいれん誘発閾値 (generalized seizure triggering threshold, GST) とした。実験中はネコを行動観察箱 (70 × 45 × 50cm) に入れ、各回の電気刺激前後に行動観察と脳波記録を行った。最終全身けいれんから 1 週間以上の間隔をおいて以下の実験を行った。

IV. 光誘発性けいれんに対する 5-HTP の効果

外側膝状体群 5 匹を用いた。まずアシルグリシンのけいれん誘発閾値下量である 30~40mg/kg を静脈内投与し、その後 1 時間毎に 3 分間の閃光刺激を加え

た。次いで閃光刺激によりけいれん反応が安定して惹起された時点、すなわちアシルグリシン投与 4 時間後の閃光刺激セッション終了直後に 5-HTP (10, 20mg/kg) または対照として溶解液である生理食塩水を腹腔内に投与し、投与 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 時間後に閃光刺激を加えた。薬物の効果は閃光刺激により誘発されるけいれん反応の推移について脳波と臨床症状から評価し、あわせて一般行動と背景脳波の経時的変化を観察した。

閃光刺激には脳波計 (EEG-4214, 日本光電) 付属のストロボスコープを使用した。けいれん反応を最も誘発しやすい 20Hz¹⁰⁾ の閃光刺激頻度を主に用いた。光源を行動観察箱の上端に固定し、下方に向けて照射した。観察箱の前面には一方向ガラスを、両側面と後面の内部にはミラーを取り付け、ネコの位置にかかわらず閃光刺激が一定の効果をもつようにした。閃光刺激により誘発されるけいれん反応は、Wada ら¹⁰⁾ の報告に従い、0, 無反応; 1, 顔面に限局したミオクロニー; 2, 頭部・頸部におよぶミオクロニー; 3, 四肢・軀幹に至るミオクロニー; 4, 全身強直間代けいれん、の 5 段階に区分した。なお今回は全身強直間代けいれん誘発後の影響を排除するため、四肢・軀幹のミオクロニーが惹起された時点で閃光刺激を中止し、それ以外の場合には各セッションの閃光刺激時間は 3 分間とした。各薬物の投与間隔は少なくとも 1 週間以上とした。

V. キンドリング発作に対する 5-HTP の効果

1. 外側膝状体キンドリング発作に対する 5-HTP の効果

外側膝状体群 6 匹を用いた。5-HTP (20,40mg/kg) または対照として生理食塩水を腹腔内に投与し、投与 1 時間後にキンドリング形成側の外側膝状体に電気刺激を加えた。外側膝状体キンドリング形成後に ADT より低い刺激強度を加えることで、初期の発作段階へ逆行することがこれまでに報告されていることから¹⁰⁾、本実験の刺激強度にはキンドリング形成と同様に ADT を用いた。薬物の効果は電気刺激により誘発された行動上の発作段階および後発射持続時間より評価した。

外側膝状体キンドリングの行動上の発作段階は、Wada ら¹⁰⁾ の報告に従い、第 1 段階、先行する自発運動の停止あるいは刺激反対側への頭部回旋; 第 2 段階、點頭あるいは刺激反対側前肢の間代けいれん; 第 3 段階、全身強直間代けいれん、の 3 段階に区分した。

2. 背側海馬キンドリング発作に対する 5-HTP の

効果

背側海馬群 6 匹を用いた。外側膝状体群での実験と同様に 5-HTP (20, 40mg/kg) または対照として生理食塩水を腹腔内に投与し、投与 1 時間後にキンドリング形成側の背側海馬に電気刺激を加えた。背側海馬キンドリング完成後は、電気刺激に GST を用いることで安定して全身けいれんが惹起されるが、それより低い刺激強度ではてんかん反応が惹起されず、GST を境に「全か無か」の性状が認められることが報告されており¹⁰、本実験の刺激強度には GST を用いた。薬物の効果は外側膝状体群での実験と同様に発作段階および後発射持続時間により評価した。

背側海馬キンドリングの発作段階は、佐藤¹⁰の報告に従い、第 1 段階、注意反応；第 2 段階、無動；第 3 段階、自律神経微候；第 4 段階、咀嚼様運動；第 5 段階、刺激反対側前肢の挙上；第 6 段階、全身けいれん、の 6 段階に区分した。

VI. 統計解析

光過敏性に対する薬物の効果については、投与量毎に経時的変動について検定を行い、薬物投与前との間で多重比較を行った。また各測定時点毎に投与量間の変動について検定を行い、対照との間で多重比較を

行った。キンドリング発作に対する薬物の効果については外側膝状体群と背側海馬群ともに投与量間の変動について検定を行い、対照との間で多重比較を行った。検定はいずれも Friedman 検定を用い、多重比較は Dunnett 法によりそれぞれ危険率両側 5% 未満を有意差ありとした。成績の数値は平均値±標準誤差で表示した。

成 績

I. キンドリング形成

外側膝状体群の ADT は $1580 \pm 160 \mu A$ であった。初回の全身強直間代けいれんは 4.0 ± 0.9 回の後発射の誘発時点で出現したが、その後は Wada ら¹⁰の報告と同様に発作段階の逆行がみられ、キンドリング完成には 18.0 ± 5.7 回の後発射の出現を要した。一方、背側海馬群の ADT は $420 \pm 100 \mu A$ で、初回の全身けいれんは 30.7 ± 2.5 回の後発射の誘発時点で出現し、その後連日の刺激により全身けいれんが安定して惹起された。GST は $300 \pm 90 \mu A$ で、それより低い刺激強度では行動上の発作症状および後発射は出現しなかった。

II. 光誘発性けいれんに対する 5-HTP の効果

5-HTP および生理食塩水投与後の光誘発性けいれ

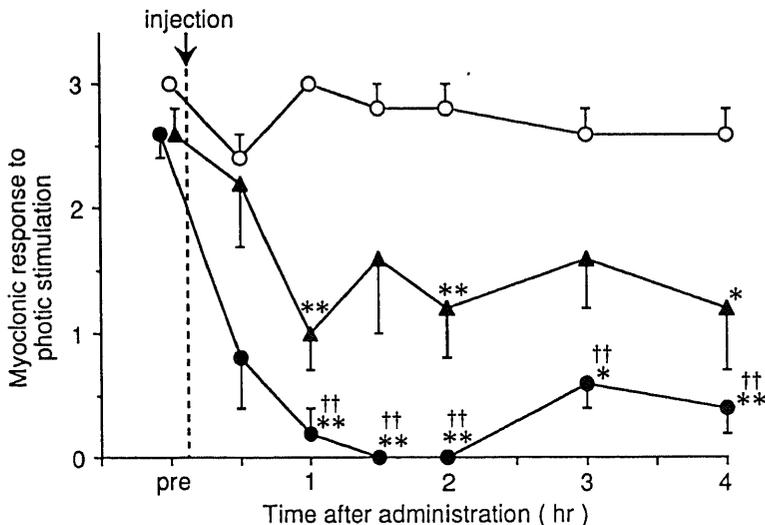


Fig. 1. Effect of L-5-hydroxytryptophan (5-HTP) on the behavioral severity of maximal seizure responses observed in each session with photic stimulation. ▲—▲, 10mg/kg body weight of 5-HTP; ●—●, 20mg/kg of 5-HTP; ○—○, saline. Ordinate indicates grade of photically induced seizures as follows: 0, no myoclonus; 1, myoclonus of the face; 2, myoclonus of the neck; 3, myoclonus of the limbs or trunk. Values represent mean \pm S.E.M. (n=5). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with pre-drug value (Friedman test with post-hoc test of Dunnett). †† $P < 0.01$ compared with saline (Friedman test with post-hoc test of Dunnett).

んの推移を図 1, 2 に示す。図 1 はミオクロニー反応の推移で、各閃光刺激セッション毎にみられた行動上の最大けいれん反応の段階の平均値±標準誤差を示す。閃光刺激により誘発されるミオクロニー反応の発作段階は、5-HTP 10mg/kg の投与後 1, 2, 4 時間で 5-HTP 投与前と比較して有意に減少し (投与 1, 2 時間後で $P < 0.01$, 投与 4 時間後で $P < 0.05$), 20mg/

kg では投与後 1~4 時間のすべての閃光刺激セッションで投与前と比較して有意に減少した (投与 1, 1.5, 2, 4 時間後で $P < 0.01$, 投与 3 時間後で $P < 0.05$)。

次に脳波上のてんかん放電に対する効果を検討した (図 2)。閃光刺激 1 分間当たりの棘波数 (棘波頻度) は、5-HTP 10mg/kg では投与後に有意ではないが減

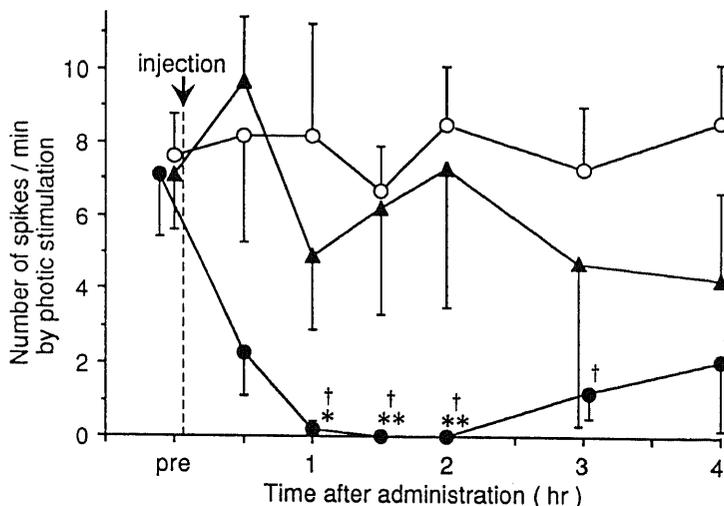


Fig. 2. Effect of 5-HTP on the number of spikes per min observed in each session with photic stimulation. ▲—▲, 10mg/kg body weight of 5-HTP; ●—●, 20mg/kg of 5-HTP; ○—○, saline. Values represent mean±S.E.M. (n=5). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with pre-drug value (Friedman test with post-hoc test of Dunnett). † $P < 0.05$ compared with saline (Friedman test with post-hoc test of Dunnett).

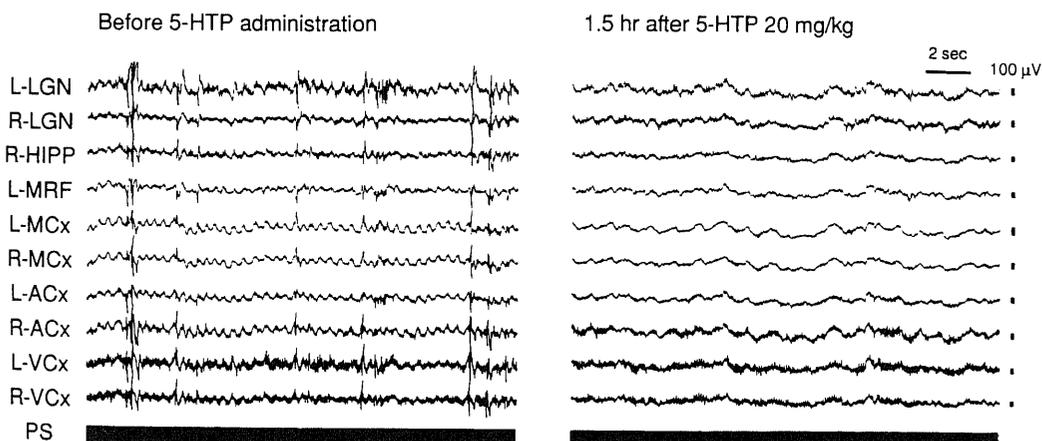


Fig. 3. Electroencephalograms (EEGs) showing the effect of 5-HTP (20mg/kg) on photically-induced seizures in the cat kindled from the left lateral geniculate nucleus (L-LGN). Black bar labeled PS refers to the presence of photic stimulation at 20 flashes/sec. HIPP, hippocampus; MRF, midbrain reticular formation; MCx, ACx, and VCx, motor, auditory, and visual cortices; L, left; R, right.

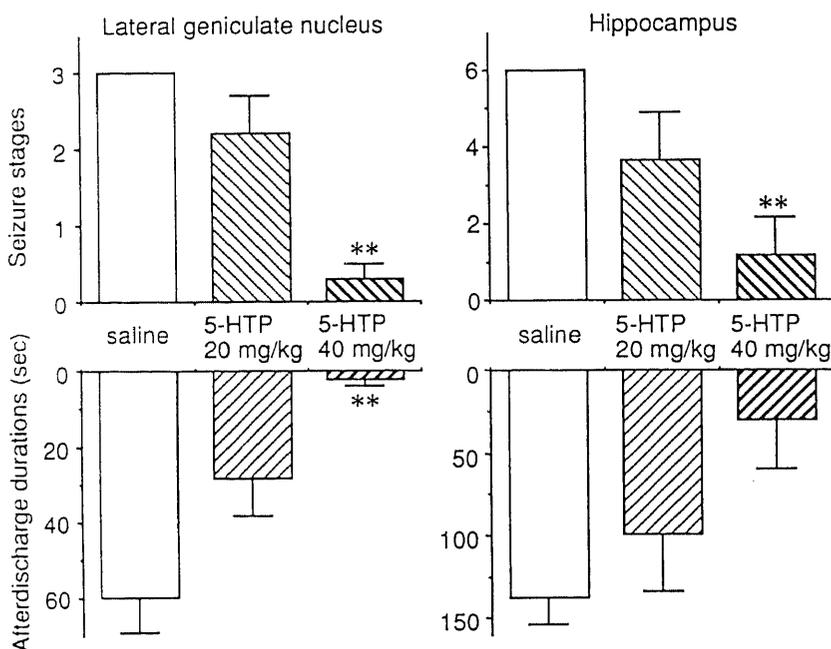


Fig. 4. Effects of 5-HTP on seizure stage and afterdischarge duration of LGN- and HIPP-kindled seizures. Seizure stage of LGN kindling graded as follows: 1, motion arrest or contralateral head turning; 2, head nodding or clonic jerking of contralateral forepaw; 3, generalized convulsion. Seizure stage of HIPP kindling graded as follows: 1, attention response; 2, immobility; 3, autonomic manifestations; 4, facial twitching, head nodding, or mastication; 5, tonic extension of contralateral forepaw; 6, generalized convulsion. Values represent mean \pm S.E.M. ($n=6$). ** $P<0.01$ compared with saline (Friedman test with post-hoc test of Dunnett).

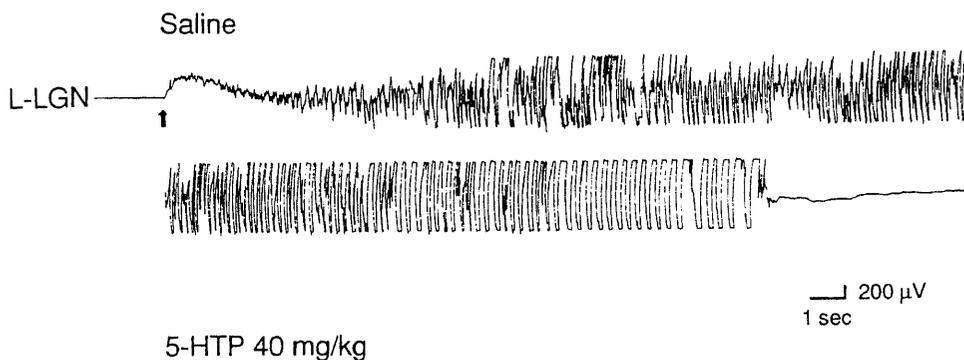


Fig. 5. EEGs showing the effect of 5-HTP on afterdischarge recorded from the kindled L-LGN. The electrical stimulation was applied 1 hr after injection of each drug. Arrows indicate the end of the 2-sec stimulation train.

少傾向を示し ($P=0.30$), 20mg/kg では投与後 1~2 時間に投与前と比較して有意に減少した (投与 1 時間後で $P<0.05$, 投与 1.5, 2 時間後で $P<0.01$). 他方, 対照とした生理食塩水投与の場合には, 行動および脳波上ともに光誘発性けいれんは投与後 4 時間の観察期間終了まで安定して誘発され, 各閃光刺激セッションにおいて投与前と比較して発作段階および棘波頻度に有意差はなかった. 投与量間の比較については投与後 1~4 時間の各時点で 5-HTP 20mg/kg は生理食塩水と比較してミオクローニー反応, 棘波頻度ともに有意に抑制されたが (ミオクローニー反応は投与 1~4 時間後とも $P<0.01$, 棘波頻度は投与 1~4 時間後とも $P<0.05$), 10mg/kg と生理食塩水との間には有意差は認めなかった.

図 3 に 5-HTP 20mg/kg 投与前後の閃光刺激中の脳波を示す. 5-HTP 投与前は閃光刺激により棘徐波, 多棘徐波複合が誘発され, これに伴い顔面頸部のミオクローニー反応が出現したが, 5-HTP 投与 1.5 時間後の脳波では発作液は全く誘発されず, 行動上何らのミオクローニー反応も出現しなかった.

5-HTP 投与後の一般行動の変化としては, 投与数分後に嘔吐 (20mg/kg 投与で 5 例全例, 10mg/kg 投与で 5 例中 3 例), 自発運動低下 (20mg/kg 投与で 5 例中 3 例) および流涎 (20mg/kg 投与で 5 例中 2 例) が観察されたが, これらの中毒症状は投与後約 1~2 時間で消失した. さらに全例で強い縮瞳が 5-HTP 投与 10~20 分後に出現し, 今回の観察期間である投与後 4 時間まで持続した. 背景脳波では, 5-HTP 投与直後より主に棘波からなる自発性てんかん放電の増加傾向がみられ (20mg/kg 投与で 5 例全例, 10mg/kg 投与で 5 例中 4 例), 投与後約 30 分から 1 時間にわたり持続した.

Ⅲ. キンドリング発作に対する 5-HTP の効果

1. 外側膝状体キンドリング発作に対する 5-HTP の効果

外側膝状体キンドリング発作および背側海馬キンドリング発作に対する 5-HTP の抑制効果を図 4 に示す. 外側膝状体キンドリング発作においては, 生理食塩水投与の場合と比較して, 5-HTP 40mg/kg 投与後には発作段階は有意に減少し ($P<0.01$), 後発射持続時間も有意に短縮した ($P<0.01$). 6 例中 5 例において行動および脳波上何らのけいれん反応も出現せず, 残りの 1 例でも第 1 段階の発作症状が誘発されるにとどまった. 5-HTP 20mg/kg 投与では, 発作段階が減少し, 後発射持続時間が短縮する傾向を示したが, いずれも生理食塩水との間に有意差はなかった.

図 5 に生理食塩水および 5-HTP 40mg/kg 投与後に

刺激部位である左側外側膝状体より記録した後発射の例を示す. 生理食塩水投与後には 39 秒間持続する後発射が誘発され, 行動上は全身強直間代けいれんがみられたが, 5-HTP 40mg/kg 投与後にはこれらの発作活動は全く出現しなかった.

一般行動の変化としては 5-HTP 20mg/kg 投与後には嘔吐, 流涎, 自発運動低下, 縮瞳など光誘発性けいれんに対する実験と同様の中毒症状が出現した. 5-HTP 40mg/kg 投与後には, これらの症状に加えて呼吸数増加, 耳介の攣縮および怒り反応が観察された. 背景脳波の変化としては 5-HTP 40mg/kg で徐波化の傾向がみられた.

2. 背側海馬キンドリング発作に対する 5-HTP の効果

背側海馬キンドリング発作においても図 4 に示すように, 生理食塩水投与の場合と比較して, 5-HTP 40mg/kg 投与後は発作段階は有意に減少し ($P<0.01$), 後発射持続時間も短縮する傾向を示した. 6 例中 4 例において行動および脳波上何らのけいれん反応も出現しなかったが, 1 例では全身強直間代けいれんがみられた. 5-HTP 20mg/kg 投与では, 発作段階が減少し後発射持続時間が短縮する傾向を示したが, いずれも生理食塩水との間に有意差はなかった.

一般行動の変化としては外側膝状体キンドリング発作に対する実験で認めたものと同様であった.

考 察

従来からラットやマウスのペンテトラゾール誘発性けいれん^{17)~19)}, 最大電撃けいれん¹⁷⁾¹⁸⁾, 聴原性けいれん¹⁹⁾などのけいれんモデルに対するセロトニン前駆物質である 5-HTP の抑制効果が報告されており, セロトニン作動薬の多様な抗けいれん作用が示唆されている. 今回は光過敏てんかんおよびキンドリング発作に対するセロトニン系の影響を探ることを目的とし, 5-HTP の投与実験を行った. まず外側膝状体キンドリングネコの光過敏性に対する 5-HTP の急性投与実験を行った結果, 閃光刺激により誘発されるミオクローニー反応の程度および脳波上のてんかん放電の出現頻度が, 5-HTP 投与により用量依存的に減少し, 5-HTP が本モデルの光過敏性に対し抑制作用を持つことが示された. 特に 5-HTP 20mg/kg 投与 1.5 から 2 時間後には脳波および行動上何らのけいれん反応も誘発されず, 強力な抑制効果が認められた.

光過敏てんかんの動物モデルとしては, セネガル産ヒヒ *Papio papio* がよく知られ²⁰⁾, これを用いてこれまでに抗けいれん薬の薬効評価や光過敏てんかんの薬

理学的機序に関する研究などがなされてきた。セロトニン作動系薬物の投与実験から、LSD-25⁹⁾、プシロシビン、N,N-ジメチルトリプタミン、メチセルジッド、メテルゴリン⁹⁾、5-HTP⁷⁾、L-トリプトファンとモノアミン酸化酵素阻害剤との併用²⁰⁾などが *Papio papio* の光過敏性に対し抑制作用を示すことが報告されている。その後、5-HTP、プシロシビン、N,N-ジメチルトリプタミン、LSD-25 は 5-HT₁ 受容体アゴニストとしての作用を、LSD-25、メチセルジッド、メテルゴリンは 5-HT₂ 受容体アンタゴニストとしての作用をそれぞれ有することより、光過敏性の抑制機構には 5-HT₁ 受容体の興奮および 5-HT₂ 受容体の抑制が関与している可能性が示唆されている⁹⁾。5-HTP を用いた研究⁷⁾では、10~35mg/kg 投与後の 1~4 時間に *Papio papio* の光過敏性の抑制が観察され、特に 20mg/kg 以上の投与量では強力な抑制作用が認められている。外側膝状体キンドリングネコを用いた今回の実験でも *Papio papio* を用いた場合とほぼ同様の成績が得られたことから、動物モデルの違いによらず 5-HTP は光過敏性に対して抑制的に作用するものと考えられる。

今回は 5-HTP およびその代謝型であるセロトニンや 5-ヒドロキシインドール酢酸の血中あるいは脳内濃度の測定は行わなかった。この点については Löscher ら²¹⁾ がラットの最大電撃けいれんモデルにおいて 5-HTP 投与後の脳内セロトニン濃度の上昇と抗けいれん効果との相関を報告していることや、本研究では 5-HTP 投与後に縮瞳が出現し観察期間終了後まで持続したが、これはセロトニンの中樞作用に基づくものと考えられる²²⁾ ことから、今回の光過敏性に対する 5-HTP の抑制作用は少なくとも脳内セロトニンレベルの増加に基づくものと考えられる。しかしながら一方で 5-HTP にはドーパミン系やノルアドレナリン系など他のアミン作動系に影響を与え、その活動性を変化させる可能性があることが報告されており²³⁾、今回の成績がセロトニン系単独の作用によるものである可能性以外に、これら他のアミン作動系との複合作用が関与している可能性も残されており、今後の検討が必要であろう。

今回の実験のうち光過敏性に関する実験では 5-HTP 投与後に脳波上の自発性棘波頻度の増加がみられたが、キンドリング発作に関する実験では同一量ないしさらに多量の 5-HTP を投与しても自発性棘波頻度の増加は認められなかった。*Papio papio* の光過敏性に対し 5-HTP を投与した報告⁷⁾でも今回の成績と同様に光過敏性の抑制と同時に自発性棘波頻度の増加がみられている。今回の実験でみられた自発性棘波頻

度の増加は 5-HTP 投与直後から約 1 時間後までに著明で、一方、光過敏性の抑制作用は 5-HTP 投与 1.5~2 時間後に最大であった。したがって 5-HTP は自発性てんかん放電に対するけいれん促進作用と光過敏性の抑制作用との 2 相性作用を有すると思われる、それぞれ異なる機序を介したものである可能性が考えられる。

Wada ら¹⁴⁾ は、外側膝状体キンドリングネコの光けいれん反応が覚醒状態で認められ、睡眠により強く抑制されることを示し、ヒトの光過敏てんかんと同様に睡眠・覚醒レベルの影響を受けることを報告した。睡眠の神経機序については未だ不明であるが、従来のいくつかの報告ではセロトニン系は睡眠発現機構に促進的に関与することが示唆されており²⁴⁾²⁵⁾、セロトニン系作動薬物である 5-HTP を投与した本研究においては、特にこの点についての検討が必要であろう。しかしながら今回の一般行動や背景脳波の観察から、5-HTP 投与後に鎮静や脳波の徐液化はみられるものの、明らかな睡眠時間の増加傾向は認められなかった。さらにネコに 5-HTP 40mg/kg を投与しても睡眠時間の変化はなく、5-HTP に睡眠誘発作用はないと結論する報告²⁶⁾ もあり、今回みられた光過敏性の抑制効果が 5-HTP の睡眠誘発作用に基づく可能性は少ないものと考えられる。

今回キンドリング発作に対するセロトニン系の影響を探ることを目的とし、外側膝状体キンドリング発作および背側海馬キンドリング発作に対する 5-HTP の抗けいれん効果について検討し、その結果、5-HTP 投与後には用量依存的に外側膝状体キンドリング発作の発作段階が減少し、後発射持続時間が短縮したことより、5-HTP は外側膝状体キンドリング発作に対し抑制的に作用することが示された。特に 5-HTP 40mg/kg 投与後には、6 例中 5 例で行動・脳波上何らのてんかん様反応も誘発されず、発作の完全抑制がみられた。一方、背側海馬キンドリング発作の場合も同様に 5-HTP 投与後には用量依存的に発作段階が減少し、後発射持続時間も短縮する傾向を示し、5-HTP 40mg/kg 投与後には 6 例中 4 例で発作の完全抑制がみられた。以上よりセロトニン系は外側膝状体および背側海馬キンドリング発作のいずれに対しても、キンドリング部位すなわち発作焦点への関与を通じて、発作発現に抑制的に作用することが示唆された。

キンドリングとセロトニン系との関連についてはこれまでに、セロトニン系関連部位の破壊による内因性セロトニン枯渇の影響を調べた実験²⁷⁾²⁸⁾、脳内セロトニン系投射の主要な起始部位である中脳縫線核の電気

刺激による内因性セロトニン放出の影響を検討した実験²⁹⁽³⁰⁾、セロトニン系に作用する薬物の投与と実験¹⁸⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾³⁰⁻³⁴、セロトニン系関連脳部位の移植実験³⁵、さらにキンドリング形成後の脳内セロトニン濃度³²およびセロトニン受容体数の測定実験³¹などが行われてきた。一般にキンドリングに対する薬物の影響を調べる場合、それがキンドリングが形成されるまでの速さすなわちキンドリング発現に対する影響か、キンドリング形成後の発作に対する影響かを区別しなければならない。これまでの報告からセロトニン系はキンドリング発作の発現に対して抑制的に作用することを示す成績が多い²⁸⁽³²⁾⁽³⁵⁾が、矛盾する報告もある²⁸⁽³⁴⁾。またキンドリング形成後の発作に対しても相反する報告が多く²⁹⁻³¹⁽³³⁾⁽³⁵⁾、いずれに関しても一定の結論に達していない。本研究と同じくキンドリング発作に対する 5-HTP の影響をみた実験では、ラットの扁桃核キンドリングに 5-HTP が影響を及ぼさないとする Löscher らの報告²¹に加え、ラット、ウサギでそれぞれ扁桃核キンドリング発作の持続時間が 5-HTP 投与後に延長するという Ashton ら³⁰、中西³³、Stach ら³⁴の報告があり、5-HTP は扁桃核発作に対してはむしろ促進的効果を有することが示唆されている。セロトニン系の外側膝状体キンドリングに対する影響に関してはこれまでに報告はない。またセロトニン系はラットの海馬キンドリングの発作発現に対し影響しないと報告²⁷があるが、海馬キンドリング形成後の発作に対する効果についての報告はない。今回の実験では 5-HTP は外側膝状体、海馬のいずれのキンドリング発作にも抑制的に作用し、これは先にあげたラットやウサギの扁桃核を一次焦点部位とする成績³¹⁽³³⁾⁽³⁴⁾と矛盾する結果であった。Nishi ら³⁶はウサギで海馬へのカルバコール注入による発作が縫線核の電気刺激により抑制されることから、セロトニン系が海馬発作に抑制的に作用することを報告している。さらに Racine ら²⁸はラットでセロトニン合成阻害薬である P-クロロフェニルアラニンの投与によって扁桃核キンドリング発作が抑制される一方、新皮質発作は増強されることを報告した。これらの報告と今回の結果とを併せ考えれば、セロトニン系薬物の効果は動物の種属差に加えて、キンドリングの一次焦点部位の差異により異なる可能性が示唆される。ラットのセロトニン受容体の各サブタイプの脳内分布の研究³⁷から、外側膝状体や海馬では扁桃核に比べセロトニン受容体のうち 5-HT₁受容体の占める割合が多く、さらに受容体各サブタイプにより中枢神経細胞に対する作用の違いが指摘されており³⁸、今回の成績と扁桃核キンドリングで

の成績との相違には各焦点部位での受容体サブタイプの分布状況の差が影響しているのかもしれない。

免疫組織化学的手法を用いたこれまでの研究³⁹⁽⁴⁰⁾より、中脳の背側縫線核から外側膝状体背側核へのセロトニン系の直接投射の存在が報告され、またラット、モルモットおよびネコを用いた薬物投与や縫線核刺激によるこれまでの神経生理学的研究⁴¹⁻⁴⁶から、セロトニンは外側膝状体の中継細胞の神経活動に対して抑制的に作用することが示されている。しかしながらその抑制機序は複雑で、その後の研究からセロトニンは低濃度では閃光刺激など視神経からの順行性入力による中継細胞の興奮を抑制するが、視覚皮質からの逆行性入力や興奮性アミノ酸などの直接投与による中継細胞の興奮および中継細胞の自発発火を抑制しないこと、一方高濃度ではいずれに対しても抑制作用を示すことが報告されている⁴²⁽⁴³⁾。その機序として前者は外側膝状体中継細胞におけるシナプス前抑制を、後者はシナプス後抑制を反映していると考えられている⁴⁹。今回の実験成績からは光過敏性に対する抑制作用には上記のいずれか一方、あるいは両者の機序が関与しているのか明らかにすることはできない。いずれにせよ本研究において 5-HTP は光過敏性のみならず、外側膝状体起源の発作発現に対し抑制的に作用することが示されたことより、セロトニン系の光過敏性に対する抑制作用が、少なくとも外側膝状体における発作感受性の抑制を介して発揮される可能性が強く示唆された。

外側膝状体背側核は中継細胞とこれを GABA 作動性に抑制する介在細胞とから成り、外側膝状体への入力としては網膜から興奮性アミノ酸作動性と考えられている視神経入力、外側膝状体近傍の視床網様核から GABA 作動性の反回性抑制入力、新皮質から興奮性アミノ酸作動性投射、背側縫線核からセロトニン作動性投射、青斑核から興奮性とされるノルアドレナリン作動性投射、外背側被蓋核からやはり興奮性とされるアセチルコリン作動性投射の存在が知られている⁴¹⁽⁴⁶⁾。さらに外側膝状体の機能分化やその制御機構をめぐる様々な知見が近年報告されている⁴⁷。したがって光過敏でんかんの神経機序とりわけ促進系と抑制系の関連を明らかにするためには、セロトニン以外のこれらの神経伝達物質についても検討を加える必要があり、さらにセロトニン受容体のサブタイプのうちいずれの関与がより重要であるのかは今後に残された課題と思われる。

セロトニン系は運動活動、摂食行動、学習行動、性行動、睡眠、体温などの生体内の諸機能に役割をもつことが示唆されている。本研究で用いた 5-HTP に関

しては、臨床的にはうつ状態⁴⁸⁾、慢性疼痛⁴⁹⁾などに対する有効性が検討されている他、低酸素後の動作性ミオクロームス、進行性ミオクロームスでんかん、本態性ミオクロームスなどで 5-HTP の有効性が多数報告されている⁵⁰⁾。5-HTP の抗てんかん薬としての効力に関して、同様のモデルを用いて抗てんかん薬の投与実験を行った Wada らの成績¹²⁻¹⁴⁾と比較すると、5-HTP 投与後に光誘発性けいれん反応が完全に抑制されたことより、5-HTP はバルプロ酸、フェニトイン、ゾニサミドより優れ、フェノバルビタールに匹敵する強力な抗けいれん作用を有するものと思われる。したがって 5-HTP は従来から用いられてきた一部のミオクロームス発作に加え、ヒトの光過敏てんかんに対しても十分な抑制効果をもつ可能性が考えられ、5-HTP を含むセロトニン系作動薬の今後の臨床的検討が期待される。

結 論

外側膝状体キンドリング形成後のネコを用い、5-HTP 投与後の光過敏性の変化について検討した。次いで外側膝状体キンドリング発作ならびに背側海馬キンドリング発作に対する 5-HTP の効果を比較検討し、以下の結果を得た。

1. 閃光刺激により誘発される行動上のけいれん反応は、5-HTP 10mg/kg で投与 1, 2, 4 時間後に、20mg/kg で投与 1~4 時間後に投与前と比較して有意な減少を示した。脳波上の 1 分間当たりの棘波の数は 5-HTP 10mg/kg で有意には減少しなかったが、20mg/kg 投与 1~2 時間後に投与前と比較して有意に減少した。

2. 外側膝状体キンドリング発作の発作段階および後発射持続時間は、生理食塩水に比較して、5-HTP 20mg/kg では有意に低下しなかったが、40mg/kg では有意に低下した。特に 5-HTP 40mg/kg では 6 例中 5 例で行動および脳波上何らのてんかん様反応も出現しなかった。

3. 背側海馬キンドリング発作の発作段階および後発射持続時間は、生理食塩水に比較して、5-HTP 20mg/kg では有意に低下しなかったが、40mg/kg では発作段階は有意に低下し、6 例中 4 例で行動および脳波上何らのてんかん様反応も出現しなかった。

以上より、5-HTP は外側膝状体キンドリングネコの光過敏性を用量依存的に抑制し、さらに外側膝状体および背側海馬キンドリング発作に対しても用量依存的に抑制効果を有することが示された。今回の結果は光過敏てんかんおよびキンドリング発作にセロトニ

ン系神経機構が密接に関与し、光過敏てんかんに対するセロトニン系抑制作用が外側膝状体における発作感受性の抑制を介して発揮される可能性を示唆する。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った金沢大学医学部神経精神医学教室の恩師山口成良教授に深く感謝いたします。また直接御助言、御指導をいただいた教室の和田有司講師、本研究に御協力いただいた中村充彦学士、ならびに教室員各位、および統計処理について御指導いただいた本学衛生学教室の橋本和夫教授に深謝いたします。

なお本論文の一部は第23回日本てんかん学会(東京, 1989)において発表した。

文 献

- 1) 大沼悌一: 発作の誘因と反射てんかん. 精神 MOOK, 7, 83-106 (1984).
- 2) Newmark, M. E. & Penry, J. K.: Photosensitivity and Epilepsy: A Review, 1st ed., p3-21, Raven Press, New York, 1979.
- 3) Killam, K. F., Killam, E. K. & Naquet, R.: An animal model of light sensitive epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 22, 497-513 (1967).
- 4) Naquet, R. & Meldrum, B. S.: Myoclonus induced by intermittent light stimulation in the baboon: neurophysiological and neuropharmacological approaches. *Adv. Neurol.*, 43, 611-627 (1986).
- 5) Walter, S., Balzano, E., Vuillon-Cacciuttolo, G. & Naquet, R.: Effets comportementaux et électrographiques du diéthylamide de l'acide D-lysergique (LSD 25) sur le *Papio papio* photosensible. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 30, 294-305 (1971).
- 6) Meldrum, B. S. & Naquet, R.: Effects of psilocybin, dimethyltryptamine, mescaline and various lysergic acid derivatives on the EEG and on photically induced epilepsy in the baboon (*Papio papio*). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 31, 563-572 (1971).
- 7) Wada, J. A., Balzamo, E., Meldrum, B. S. & Naquet, R.: Behavioral and electrographic effects of L-5-hydroxytryptophan and D,L-parachlorophenylalanine on epileptic Senegalese baboon (*Papio papio*). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 33, 520-526 (1972).
- 8) Vuillon-Cacciuttolo, G., Meldrum, B. S. & Balzamo, E.: Electroretinogram and afferent visual

- transmission in the epileptic baboon *Papio papio*. Effects of drugs influencing monoaminergic systems. *Epilepsia*, **14**, 213-221 (1973).
- 9) **Goddard, G. V., McIntyre, D. C. & Leech, C. K.** : A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, **25**, 295-330 (1969).
- 10) **Wada, Y., Minabe, Y., Okuda, H., Jibiki, I., Yoshida, K. & Yamaguchi, N.** : Lateral geniculate kindling and long-lasting photosensitivity in cats. *Exp. Neurol.*, **91**, 343-354 (1986).
- 11) **Wada, Y., Okuda, H., Yamaguchi, N. & Yoshida, K.** : Effects of allylglycine on photosensitivity in the lateral geniculate-kindled cat. *Exp. Neurol.*, **94**, 228-236 (1986).
- 12) **Wada, Y., Okuda, H., Yoshida, K., Hasegawa, H., Jibiki, I., Kido, H. & Yamaguchi, N.** : A new experimental model for drug studies: effects of phenobarbital and phenytoin in the lateral geniculate-kindled cat. *Epilepsia*, **28**, 667-672 (1987).
- 13) **Wada, Y., Okuda, H., Hasegawa, H., Yoshida, K. & Yamaguchi, N.** : Acute effects of sodium valproate on epileptic photosensitivity in the lateral geniculate-kindled cat. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, **42**, 351-356 (1988).
- 14) **Wada, Y., Hasegawa, H. & Yamaguchi, N.** : Effects of novel anticouvsant, zonisamide (AD-810, CI-912), in an experimental model of photosensitive epilepsy. *Epilepsy Res.*, **7**, 117-120 (1990).
- 15) **Jasper, H. H. & Ajimone-Marsan, C.** : A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat. Nat. Res. Council of Canada, Ottawa, 1954.
- 16) **佐藤光源** : “燃えあがり効果” (Kindling effect) を用いたてんかんの実験的研究. I. 海馬発作の発展過程に関する行動ならびに脳波学的研究. *精神経誌*, **77**, 495-508 (1975).
- 17) **Killan, M. & Frey, H. H.** : Central monoamines and convulsive thresholds in mice and rats. *Neuropharmacology*, **12**, 681-692 (1973).
- 18) **Löscher, W. & Czuczwar, S. J.** : Evaluation of the 5-hydroxytryptamine receptor agonist 8-hydroxy-2-(Di-n-propylamino)tetralin in different rodent models of epilepsy. *Neurosci. Lett.*, **60**, 201-206 (1985).
- 19) **Schlelinger, K., Stavnes, K. L. & Boggan, W. O.** : Modification of audiogenic and pentylenetetrazol seizures with gamma-aminobutyric acid, norepinephrine and serotonin. *Psychopharmacologia (Berlin)*, **15**, 226-231 (1969).
- 20) **Meldrum, B. S., Balzamo, E., Wada, J. A. & Vuillon-Cacciuttolo, G.** : Effects of L-tryptophan, L-3,4-dihydroxyphenylalanine and tranlycypromine on the electroencephalogram and on photically induced epilepsy in the baboon, *Papio papio*. *Physiol. Behav.*, **9**, 615-621 (1972).
- 21) **Löscher, W., Pagiusi, S. R. & Muller, F.** : L-5-hydroxytryptophan. Correlation between anticonvulsant effect and increases in levels of 5-hydroxyindoles in plasma and brain. *Neuropharmacology*, **23**, 1041-1048 (1984).
- 22) **Bogdanski, D. F., Weissbach, H. & Udenfriend, S.** : Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **122**, 182-194 (1957).
- 23) **Sloviter, R. S., Drust, E. G. & Connor, J. D.** : Specificity of a rat behavioral model for serotonin receptor activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **206**, 339-347 (1978).
- 24) **Torda, C.** : Effect of brain serotonin depletion on sleep in rats. *Brain Res.*, **6**, 375-377 (1967).
- 25) **Jouvel, M.** : Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, **163**, 32-41 (1969).
- 26) **Ursin, R.** : The effects of 5-hydroxytryptophan and L-tryptophan on wakefulness and sleep patterns in the cat. *Brain Res.*, **106**, 105-115 (1976).
- 27) **Araki, H., Aihara, H., Watanabe, S., Yamamoto, T. & Ueki, S.** : Effects of reserpine, α -methyl-p-tyrosine, p-chlorophenylalanine and 5, 7-dihydroxytryptamine on the hippocampal kindling effect in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, **33**, 1177-1182 (1983).
- 28) **Racine, R. & Coscina, D. V.** : Effects of midbrain raphe lesions or systemic p-chlorophenylalanine on the developmant of kindled seizures in rats. *Brain Res. Bull.*, **4**, 1-7 (1979).
- 29) **Kovacs, D. A. & Zoll, J. G.** : Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat. *Brain Res.*, **70**, 165-169 (1974).
- 30) **Siegel, J. & Murphy, G. J.** : Serotonergic inhibition of amygdala-kindled seizures in cats. *Brain Res.*, **174**, 337-340 (1979).

- 31) Ashton, D., Leysen, J. E. & Wanquier, A.: Neurotransmitters and receptor binding in amygdaloid kindled rats: serotonergic and noradrenergic modulatory effects. *Life Sci.*, **27**, 1547-1556 (1980).
- 32) Munkenbeck, K. E. & Schwark, W. S.: Serotonergic mechanisms in amygdaloid-kindled seizures in rat. *Exp. Neurol.*, **76**, 246-253 (1982).
- 33) 中西重雄: てんかんに対するモノアミン療法の研究—Kindling てんかんとてんかん患者における L-DOPA, L-5HTP, Bromocriptine の効果—. *福島医誌*, **31**, 201-214 (1981).
- 34) Stach, R., Lazarova, M. B. & Kacz, D.: Serotonergic mechanism in seizures kindled from the rabbit amygdala. *Nannyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **316**, 56-58 (1981).
- 35) Camu, W., Marlier, L., Lerner-Natoli, M., Rondouin, G. & Privat, A.: Transplantation of serotonergic neurons into the 5,7-DHT-lesioned rat olfactory bulb restores the parameters of kindling. *Brain Res.*, **518**, 23-30 (1990).
- 36) Nishi, H., Watanabe, S. & Ueki, S.: Effect of median raphe stimulation on hippocampal seizure discharge induced by carbacol in the rabbit. *Jpn. J. Pharmacol.*, **30**, 759-762 (1980).
- 37) Pazos, A. & Palacios, J. M.: Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res.*, **346**, 205-230 (1985).
- 38) Petroutko, S. J.: 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Annu. Rev. Neurosci.*, **11**, 45-60 (1988).
- 39) Chan-Palay, V.: Indoleamine neurons and their processes in the normal rat brain and in chronic diet-induced thiamine of 5H-serotonin. *J. Comp. Neurol.*, **176**, 467-494 (1977).
- 40) Fuxe, K.: Evidence of the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine terminals in the central nervous systems. *Acta Physiol. Scand.*, **64** (Suppl. 247), 37-85 (1965).
- 41) Kayama, Y., Shimada, S., Hishikawa, Y. & Ogawa, T.: Effects of stimulating the dorsal raphe nucleus of the rat on neuronal activity in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res.*, **489**, 1-11 (1989).
- 42) Rogawski, M. A. & Aghajanian, G. K.: Norepinephrine and serotonin: opposite effects on the activity of lateral geniculate neurons evoked by optic pathway stimulation. *Exp. Neurol.*, **69**, 678-694 (1980).
- 43) Tebecis, A. K. & Di Maria, A.: A re-evaluation of the mode of action of 5-hydroxytryptamine on lateral geniculate neurons: comparison with catecholamines and LSD. *Exp. Brain Res.*, **14**, 480-493 (1972).
- 44) Yamamoto, C.: Electrical activity recorded from thin sections of the lateral geniculate body, and the effects of 5-hydroxytryptamine. *Exp. Brain Res.*, **19**, 271-281 (1974).
- 45) Yoshida, M., Sasa, M. & Takaori, S.: Serotonin-mediated inhibition from dorsal raphe nucleus of neurons in dorsal lateral geniculate and thalamic reticular nuclei. *Brain Res.*, **290**, 95-105 (1984).
- 46) 香山雪彦: 視床の中継核シナプスの性質と伝達物質. *Clin. Neurosci.*, **3**, 623-625 (1985).
- 47) 福田 淳, 澤井 元, 森際克子, 若桑和夫: 外側膝状体の機能分化. *神経進歩*, **32**, 411-428 (1988).
- 48) Van Praag, H. M.: Management of depression with serotonin precursors. *Biol. Psychiatry*, **16**, 291-306 (1981).
- 49) De Benedittis, G., Di Giulio, A. M., Massei, R., Villani, R. & Panarae, A. E.: Effects of 5-hydroxytryptophan on central and deafferentation chronic pain: a preliminary clinical trial. *Adv. Pain Res. Ther.*, **5**, 295-304 (1983).
- 50) Fahn, S.: Posthypoxic action myoclonus: literature review update. *Adv. Neurol.*, **43**, 157-169 (1986).

Inhibitory Effect of a Serotonin Precursor, L-5-Hydroxytryptophan, in a Model of Photosensitive Epilepsy and Kindling Hidehiro Hasegawa, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **100**, 803—815 (1991)

Key words epilepsy, photosensitivity, kindling, serotonin

Abstract

Epileptic photosensitivity is attained as a result of kindling of the lateral geniculate nucleus (LGN). The LGN-kindled cat pretreated with a subconvulsant dose of DL-allylglycine is a useful epilepsy model for drug studies. For the purpose of clarifying the role of the serotonergic system in photosensitive epilepsy, the effects of a serotonin precursor, L-5-hydroxytryptophan (5-HTP), were studied in this model of photosensitive epilepsy. The effects of 5-HTP on LGN- and hippocampus (HIPP)-kindled seizures were also assessed. The intraperitoneal administration of 5-HTP (10,20 mg/kg) dose-dependently suppressed both the electroencephalographic and behavioral aspects of photically-induced seizures. 5-HTP at 20 mg/kg showed a potent anti-epileptic action on photosensitivity, and no electro-clinical seizure was provoked by photic stimulation applied 1.5~2 hr after injection of 5-HTP. 5-HTP dose-dependently reduced the behavioral stage of LGN-kindled seizures. 5-HTP at a dose of 40 mg/kg completely eliminated the appearance of the behavioral seizure and after-discharge in five of six LGN-kindled cats tested. Similarly, 5-HTP dose-dependently suppressed the seizure stage of HIPP-kindled seizures, and no epileptic activity was induced in four of six HIPP-kindled cats receiving 40 mg/kg 5-HTP. The present results indicate that the serotonergic system plays an inhibitory role in both photically-induced and kindled seizures, and that the suppression of epileptic photosensitivity by 5-HTP is due to its anticonvulsant action on kindled epileptogenesis of the LGN through serotonergic inhibition.