

貫通路一歯状回の急性キンドリングに伴う長期増強様現象に対するMK-801の抑制効果に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Fujimoto, Kimio メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14845

学位授与番号	医博甲第957号		
学位授与年月日	平成2年4月30日		
氏名	藤元君夫		
学位論文題目	貫通路-歯状回の急性キンドリングに伴う長期増強様現象に対するMK-801の抑制効果に関する研究		
論文審査委員	主査	教授	山口成良
	副査	教授	高守正治
		教授	山本長三郎

内容の要旨および審査の結果の要旨

われわれは、急性実験で通常数時間の許容時間内に分単位の短い時間間隔の発作誘発刺激を用いて、慢性実験におけるキンドリングと類似のてんかん様発作波の進行性増強が生じることを報告し、これを急性キンドリングと呼び、キンドリングの微小電極解析に好適なモデルとして提唱した。

本研究は、キンドリング効果の機序を解明する目的で、成熟ウサギ海馬の貫通路 (perforant path) 刺激による歯状回 (dentate gyrus) の急性キンドリングによって、長期増強 (long-term potentiation, LTP) 様現象を誘発した後、興奮性シナプス伝達物質であるグルタミン酸の後シナプスにおけるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の、非競合性拮抗薬である (+)-10,11-dihydro-5-methyl-5H-dibenzo [a;d] cycloheptene-5,10-imine maleate (MK-801) を直接その歯状回に投与し、この薬物の急性キンドリングに伴うLTP様現象に対する効果を検討し、次のごとき結果を得た。

1. 貫通路の単発刺激によって歯状回に誘発される反応波は、比較的小さい集合スパイクとこれに続く陽性緩電位から成り、これらの成分の大きさはキンドリング前の記録中ではほとんど変化しなかった。次に、貫通路の発作発射誘発刺激 (テタヌス刺激) の反復によって生じたキンドリング後、集合スパイクとこれに続く陽性緩電位の大きさの著しい増大がみられ、LTP様現象が誘発された。2. $10\mu\text{M}$ のMK-801は16例全体でLTP様現象によって増大した集合スパイクの振幅の $63\pm 19\%$ (平均値土標準偏差) を抑制した。また $1\mu\text{M}$ では $10\mu\text{M}$ と比べるとその抑制の程度は弱かった。リング液のみを注入した対照実験では抑制効果はみられず、LTP様現象によって増大した集合スパイクはむしろなお増大した。キンドリングを行わずLTP様現象を誘発しないで単発刺激だけを行った対照実験ではMK-801はその通常の反応波に対してはほとんど影響を示さなかった。3. キンドリングを行った29例の実験中7例に、特に $10\mu\text{M}$ のMK-801の注入を行った16例中4例でキンドリング後、単発刺激によって増大した集合スパイクに続いて著しく増大した陽性緩電位の上昇相にキンドリング前の通常の反応波ではみられない高振幅の群発性反応波 (burst response) がみられた。またこれら4例のすべてでMK-801注入の最終時期でLTP様現象による通常の集合スパイク増大は抑制されても完全ではないのに対し、この特異な群発性反応波の成分はMK-801によってほぼ完全に消失した。

以上、本研究は、急性キンドリングによって生じたLTP様現象や群発性反応波がその後のMK-801の注入で抑制されることを明らかにしたものであり、てんかん波の発現に、NMDA受容体の活性化が関与することを示唆したもので、てんかん学ならびに臨床神経生理学に寄与するところの大きい論文と評価された。