

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本薬物脳波学会雑誌 (2002.07) 4巻1号:20～22.

Bicuculline Methiodideのラット赤核注入によって誘発された脳波及び行動変化について

石本隆広, 高崎英気, 田端一基, 石丸雄二, 尾森伸行, 田村義之, 太田秀造, 千葉茂

Bicuculline Methiodide のラット赤核注入によって 誘発された脳波および行動変化について

旭川医科大学医学部精神医学講座¹⁾、札幌太田病院²⁾

石本隆広¹⁾、高崎英気¹⁾、田端一基¹⁾、石丸雄二¹⁾、尾森伸行¹⁾、田村義之¹⁾、
太田秀造²⁾、千葉 茂¹⁾

Convulsive seizures induced by bicuculline methiodide microinjection into the red nucleus in rats

Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College¹⁾

Department of Psychiatry, Sapporo Ohta hospital²⁾

Takahiro Ishimoto¹⁾, Hideki Takasaki¹⁾, Kazuki Tabata¹⁾,
Yuji Ishimaru¹⁾, Nobuyuki Omori¹⁾, Yoshiyuki Tamura¹⁾,
Shuzo Ohta²⁾, Shigeru Chiba¹⁾

はじめに

赤核は、解剖学的に中脳に位置する神経核である。ヒトの運動系では、錐体路の一部が赤核大細胞部を介して赤核脊髄路を形成するとともに、この経路は下行性網様体系として脳幹網様体外側部にも入力している。一方、フィードバック系では、歯状核からの入力が、赤核小細胞部を介して視床外側腹側核に入力し、続いて大脳皮質に投射している。

てんかん発作発現に関して、赤核が果たす役割は現在のところ不明である。そこで我々は、けいれん発作の発現における赤核の役割を解明する目的で、ラットの赤核に bicuculline methiodide (以下、BMI) を微量注入し、その後の 60 分間における行動と脳波所見を観察した。

対象と方法

実験には SD 系雄性ラット 30 匹を使用した。電極の装着は pentobarbital 麻酔下で脳定位固定装置を用いて行い、双極深部電極を Paxinosらの脳図譜⁽¹⁾に従って、一側赤核に刺入した。なお、赤核の電極には 24 G のガイドカニューラを双極電極の先端より 1.0 mm 上方に位置するように貼り付けた。また、大脳皮質運動野に相当する頭蓋骨、および小脳皮質に相当する頭蓋骨にネジ電極を装着し、後者を基準電極として用いた。

ラットは無作為に A、B、C の 3 群に分け、A 群には BMI 10 nmol を、B 群には BMI 2

nmol を、また、C 群には saline を一側 RN に微量注入し、その後 60 分間の行動と脳波変化を観察した。なお、BMI 注入はガイドカニューラの先端から 1.0 mm 下方に突出する 30 G の注入針を用いて注入した。A 群、B 群の BMI はそれぞれ、0.5 μ l の saline で溶解し、これを 60 秒で注入した。なお、C 群に対しては saline 0.5 μ l を 60 秒で注入した。

結果

実験終了後、ラット脳を 10 %ホルマリン液で灌流固定し、その後、厚さ 10 μ m の切片を作成し、深部電極の先端が RN に刺入されていることを確認した。

図 1 は、BMI 10 nmol を注入した A 群の 1 匹の脳波で、ラットは、BMI 微量注入後 22 秒の時点から Hyperactivity を呈し、1 分 10 秒から全身を震わせるようにしながら、BMI 注入側へ回転する Brief Circling を呈した。脳波変化としては、行動変化の出現にほぼ一致して赤核優位に発作波が出現したが、同側の扁桃核、大脳皮質運動野にも発作が観察された。

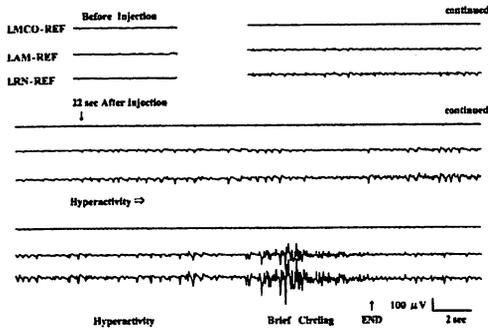


Fig1. EEGs of hyperactivity and brief circling patterns in a Group A rat. BMI, bicuculline methiodide; LMCO, left motor cortex ; LAM ; left amygdala ; LRN, left red nucleus ; REF, reference electrode.

表1は、実験で各群が示した発作パターンとその出現率を要約した表である。発作パターンはHyperactivity及びBrief Circlingの2つが認められた。A群では、10匹中10匹にHyperactivityおよびBrief Circlingが出現した。B群では10匹中10匹にHyperactivityが認められたが、Brief Circlingはいずれのラットにも認められなかった。C群ではHyperactivity、Brief Circlingともに認められなかった。

	Hyperactivity	Brief Circling	Latency(sec)	Duration(min)
Group A (10 nmol, n=10)	10/10 *	10/10 *	18.0(4-62) †	45.2(22.0-51.9) †
Group B (2 nmol, n=10)	10/10 *	0/10	45.3(22-82)	5.1(1.5-9.2)
Group C (saline, n=10)	0/10	0/10	—	—

Table1. Values are means (numbers in parentheses; range). *P<0.01 by Fisher's exact test; †P<0.01 by Mann-Whitney U test. BMI, bicuculline methiodide,

行動変化が出現したA群とB群において、行動変化の出現潜時と行動変化の持続時間を要約した表である。A群では平均出現潜時は18.0秒、平均持続時間は45.3分であったのに対して、B群では平均出現潜時は45.3秒、平均持続時間は5.1分であった。A群ではB群に比べて、有意に、行動変化の平均出現潜時が短縮し、平均持続時間が延長していることが判明した。

考察

本研究ではラットの一側赤核に10 nmolの用量のBMIを微量注入すると、HyperactivityおよびBrief Circlingがすべてのラットに出現することが明らかになった。これらの行動変化出

現時には、発作波は左側赤核に優位に出現し、同側扁桃核と大脳皮質運動野にも発作波が観察された。また、2 nmolの用量のBMIを赤核に微量注入すると、すべてのラットにHyperactivityは観察されたが、Brief Circlingはみられなかった。また、A群ではB群と比較して、有意に行動変化の出現潜時が短縮し、持続時間が延長することも判明した。以上より、赤核におけるGABA作動性神経伝達の減弱はラットに発作を誘発し、その程度は用量に依存して重症化すること、および発作時には、赤核優位に発作波が出現することが明らかになった。

従来、けいれん発作発現にかかわる赤核の役割について、様々な実験的研究が行われてきたが、必ずしも実験結果は一致していない。Pazら⁽²⁾はネコ両側赤核破壊後の扁桃核キンドリングの発展が遅延することを報告した。彼らは、cerebello cortical pathwayの損傷がcortexの機能低下をもたらし、このために扁桃核キンドリングの発展を遅延させたと推定した。これに対し、Kolasaら⁽³⁾はラットの両側赤核を破壊すると、pilocarpine (PILO)、pentylentetrazole (PTZ)、kainic acid (KA)およびBMIの全身投与や電気刺激に対するラットのけいれん準備性が亢進することを報告し、赤核の破壊はコリン作動性およびGABA作動性の神経機構を介した抑制性神経伝達の減弱を引き起こし、相対的に発作活動の増強に関与すると推定した。また、最近、われわれは、一側赤核に10 nmolのN-methyl-D-aspartate (以下NMDA)を微量注入し、generalized tonic-clonic seizuresが誘発されることを報告し、赤核のNMDA受容体を介した興奮性神経伝達の増強が、けいれん発作の発現に関与することを報告した⁽⁴⁾。

今回の我々の結果と既報⁽⁴⁾から、赤核における興奮性神経伝達の増強のみならず、GABA_A受容体を介した抑制性神経伝達の減弱も、発作症状の発現に関与することが判明した。しかし、BMI注入によって出現する症状は、NMDA微量注入によって出現するgeneralized tonic-clonic seizuresとは異なるものであった。このことから、赤核における、興奮性神経伝達の増強を介した場合と、抑制性神経伝達の減弱を介した場合とでは、てんかん発作発現に関与する神経機構が異なることが推定された。

文献

1. G. Paxinos and C. Watson (Eds.), *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd edn., Academic Press, Sydney, 1986.
2. C. Paz and E. Reygadas, Red nucleus lesions delay the evolution of amygdala kindling in cats, *Brain Res*, 422 (1): 99-105, 1987.
3. K. Kolasa, Z. Kleinrok, S. Consolo, P. Ferrario and L. Zecca, Susceptibility to seizures produced by chemical convulsants and maximal electric shock in rats after electrolytic lesions into the red nucleus, *Pharmacol Biochem Behav*, 41(1): 99-103, 1992.
4. 石本隆広、高崎英気、田端一基、石丸雄二、尾森伸行、田村義之、千葉茂.
N-methyl-D-aspartate のラット赤核注入によって誘発された脳波および行動変化について. 第35回日本てんかん学会プログラム・抄録集, pp105, 東京, 2001.

Abstract

Effects of microinjections of a single 2 or 10 nmol dose of bicuculline methiodide (BMI) into the unilateral red nucleus (RN) on behavior and EEG were examined in rats (n=20) during 15 min period after the injections. The injections of 2 nmol dose of BMI (n=10) induced only hyperactivity (10 of 10 rats). The injections of 10 nmol dose of BMI (n=10) induced not only hyperactivity (10 of 10 rats) but also brief circling (10 of 10 rats). In addition, the seizure patterns were accompanied by electroencephalographic seizure discharges in the RN, the amygdala and the motor cortex. In contrast, the control group rats (n=10) which received a single dose of saline microinjection into the unilateral RN showed no behavioral or electroencephalographic changes. These findings suggest that the RN has an important role in the development of epileptic seizures.