

06(4)

脳幹てんかん焦点モデルを用いた
発作全般化機序の基礎的研究

(課題番号 03807068)

平成3、4年度科学研究費補助金
〔一般研究(C)〕研究成果報告書

平成5年3月

研究代表者 田中達也
(旭川医科大学脳神経外科)

は し が き

全般てんかんの機序については、実験てんかんでは薬物の全身投与以外には作成するのが困難と考えられていた。また、難治性の全般てんかんに対しては、薬物療法以外根本的な治療法は開発されていない。本研究では、無麻酔無拘束のネコまたはラットの脳幹網様体（MRP）に微量のカイニン酸を注入することにより、行動上と脳波上では、全般てんかん様の発作が繰り返し出現することと中心脳性てんかんまたは全般てんかんのモデルとして利用できることを合わせて報告し、さらにこのモデルを用いて発作の成熟および発展様式を解明した。

萌芽的な本研究により、MRPの全般てんかんへの関与が明らかにされ、本モデルを研究することにより難治性の全般てんかんの治療に貢献できる可能性を示した。今後、脳橋網様体（PRF）の全般てんかんへの関与を検討するために、PRFにカイニン酸を注入したてんかんモデルの研究が必要である。

研究組織

研究代表者： 田中 達也 （旭川医科大学脳神経外科・講師）

研究分担者： 藤田 力 （旭川医科大学脳神経外科・助手）

研究分担者： 米増祐吉 （旭川医科大学脳神経外科・教授）

研究経費

平成3年度：	1,500	千円
平成4年度：	300	千円
計	1,800	千円

研究発表

1) 学会誌等

- 1) Tanaka T, Fujita T, Tanaka S, Araki T, Yonemasu Y
Secondarily generalization in kainic acid-induced focal seizures in unanesthetized cats.
Jpn J Psychiat Neurol, 145:243-248, 1991
- 2) Tanaka T, Kondo S, Hori T, Tanaka S, Yonemasu Y
Various hippocampal lesions induced by multi-fractional ibotenic acid injections and amygdala kindling in rats.
Brain Research, 559:154-158, 1991
- 3) Fujita T, Tanaka T, Tanaka S, Yonemasu Y
Kainic acid microinjection into a unilateral occipital cortex or lateral geniculate body in unanesthetized cats: Models of generalized epilepsy and photic epilepsy
Jpn J Psychiat Neurol, 45:401-403, 1991
- 4) Tanaka T, Tanaka S, Fujit T, Takano K, Fukuda H, Sako K, Yonemasu Y
Experimental complex partial seizures induced by a micro-injection of kainic acid into limbic structures.
Progress in Neurobiology, 38:317-334, 1992
- 5) 田中達也、藤田 力、田中滋也、高野勝信、米増祐吉
抗てんかん薬の辺縁系発作重積に対する効果と局所脳血流量への影響について
脳と神経, 44:234-240, 1992
- 6) Araki T, Tanaka T, Tanaka S, Yonemasu Y, Kato M, Goto I
Kainic acid-induced thalamic seizure in cats---a possible model of petit mal seizure
Epilepsy Research, 13:223-229, 1992

2) 口頭発表

- 1) 藤田 力、田中達也、高野勝信、福田 博、米増祐吉
ラット腹腔内 Domoic acid 注入によるてんかん誘発作用について
第25回日本てんかん学会、静岡、1991年10月
- 2) 藤田 力、田中達也、高野勝信、福田 博、米増祐吉
後頭葉皮質焦点の脳内グルコース代謝について
第25回日本てんかん学会、静岡、1991年10月
- 3) 藤田 力、田中達也、高野勝信、福田 博、米増祐吉
カイニン酸による中脳網様体発作のグルコース代謝について
第25回日本てんかん学会、静岡、1991年10月
- 4) 田中達也、藤田 力、山本和秀、福田 博、米増祐吉
カイニン酸誘発てんかんモデルに於ける二次性脳障害の機序
第26回日本てんかん学会、名古屋、1992年10月
- 5) 福田 博、田中達也、佐古和広、米増祐吉
カイニン酸誘発てんかんモデル慢性期の脳内 GABA 及び NMDA レセプターの変
化
第26回日本てんかん学会、名古屋、1992年10月
- 6) Tanaka T, Takano K, Fujita T, Fukuda H, Yamamoto K, Yonemasu Y
Experimental partial epilepsy induced by a kainic acid micro-
injection in cats.
International Symposium on The Surgical Treatment of Epilepsy,
Kagoshima, October, 1992
- 7) 田中達也
てんかんの実験的研究
第51回日本脳神経外科学会総会、鹿児島、1992年10月

3) 出版物

田中達也

カイニン酸モデル、J. A. Wada、佐藤光源、森本清（編者）、てんかんの神経
機構、世界保健通信社、（印刷中）

研究成果

研究成果の概要

我々は、脳幹網様体にカイニン酸を微量注入して、脳幹内にてんかん焦点を作成し、その発作は中心脳性てんかんのモデルとなりうることより、脳幹網様体は焦点発作の二次性全般化に密接に関与していることを明らかにした。

1. Nembutal 麻酔下に定位脳手術をおこない脳幹網様体にカニューレを刺入し慢性猫を作成した。術後7日以上経ってからカニューレを介して 1-2 μg のカイニン酸を脳幹網様体内に注入しててんかん発作重積状態を誘発し、ビデオ記録およびデータレコーダーによる脳波記録を連続して行なった。脳波上は、全般化発作の重積状態となり、発作時の行動は両側同期しておこる強直間代性発作であり、全般てんかんの様の発作の発展を示した。

2. 脳幹網様体内に生理的食塩水を注入したコントロール群とカイニン酸を注入したてんかん焦点群で、脳幹網様体と視床と大脳感覚運動領との間で spike-related evoked response を記録した。すると、脳幹のスパイク放電は 1-5 msec の潜伏時で視床および大脳皮質に伝播することより脳幹網様体はてんかんの二次性全般化に密接に関与していることを明らかにした。

3. ラットの脳幹網様体に 0.5 μg のカイニン酸を注入し脳幹網様体てんかん焦点を作成し、発作の発展を 14C-deoxyglucose を用いた autoradiography にて局所脳糖代謝の亢進部位として観察した。すべてのラットに強直性発作を中心とした全身けいれん発作が誘発されたので、この時期に Autoradiogram を検討した。発作は、脳幹網様体から速やかに視床に伝播し、引き続き両側大脳皮質に伝播しててんかん性の興奮を誘発することが確認された。

本研究により、脳幹網様体もてんかん発作に関与していることが明らかになり、全般てんかんや二次性全般化発作の機序の解明および治療を計画する上で、重要な情報が得られた。

以下に、成果の詳細を提示した。