

# AMCoR

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

てんかんをめぐって (1993.02) 13巻:125~130.

カイニン酸誘発てんかんモデルにおける脳内セロトニンレセプターの研究

福田博、田中達也、米増祐吉、Mirko Diksic、Lucas Y.  
Yamamoto

# カイニン酸誘発てんかんモデルにおける 脳内セロトニンレセプターの研究

旭川医科大学脳神経外科

\* Montreal Neurological Institute

福田 博 田中 達也 米増 祐吉

\* Mirko Diksic \* Lucas Y. Yamamoto

## はじめに

セロトニン (5-HT) は中枢神経系において、睡眠、情動、幻覚、妄想、疼痛、不随意運動、てんかん等において重要な役割を果たすと考えられている<sup>1)</sup>。5-HT はてんかんにおいて抑制的に働くとの報告が多いが、必ずしも結果は一定しておらず、その役割は明確ではない<sup>1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15)</sup>。又てんかん患者はてんかん発作のみならず、情緒、情動、睡眠にも異常が認められることが多く、5-HT の関与が考えられている。5-HT のてんかんにおける役割を研究する目的で、側頭葉てんかんに非常に類似するカイニン酸誘発てんかんによる慢性てんかんモデル<sup>2, 14)</sup> を用いて5-HT receptor の in vitro autoradiography を行なった。

## 方 法

雄ウィスターラットに定位的に左扁桃核に注入用カニューラを植え込み、術後1週間目に無麻酔、無拘束下カイニン酸 (0.8ug/0.4ul) を注入し辺縁系重積発作を誘発し、注入 1ヶ月後、ラットを断頭し直ちに脳を急速凍結しクライオスタットで脳切片を作成し、[3H] 5-HT を用い in vitro autoradiography を行なった。隣接する脳切片の組織学的検討も同時に行なった。

## Autoradiography

Pazos等<sup>11)</sup>の方法に従い、脳切片を室温下、50mM Tris buffer (pH 7.6) 液で30分間preincubation した後、2nMの [3H] 5-HTを加えたTris bufferで室温下、1時間incubation した。続いてTris bufferで5分間洗浄し、乾燥した。乾燥後、脳切片を [3H] standard と共に、X線フィルムに密着させ、8週間後に現像し、画像解析装置で脳内53箇所の5-HT receptor bindingを定量した。

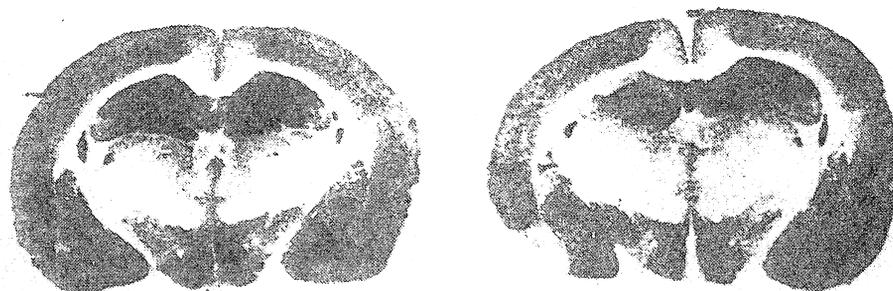
## 結 果

従来報告されている様に<sup>2, 14)</sup> カイニン酸注入群では全例辺縁系発作重積が起り、facial twitching, mastication, head nodding, salivation 等が頻回に起り、時折generalized convulsionも見

られた。生理食塩水注入群では全くてんかんは起こらなかった。Autoradiographyの画像解析では、対照群に比べカイニン酸注入群では注入側扁桃核、海馬錐体細胞層で5-HT receptor bindingが低下し、両側海馬歯状回では逆に上昇していた(図1, 2)、(表1)。

病理組織学的には注入側扁桃核及び海馬錐体細胞層の神経細胞脱落、変成が認められた(図3)。

<sup>3</sup>H]5-HT autoradiograms

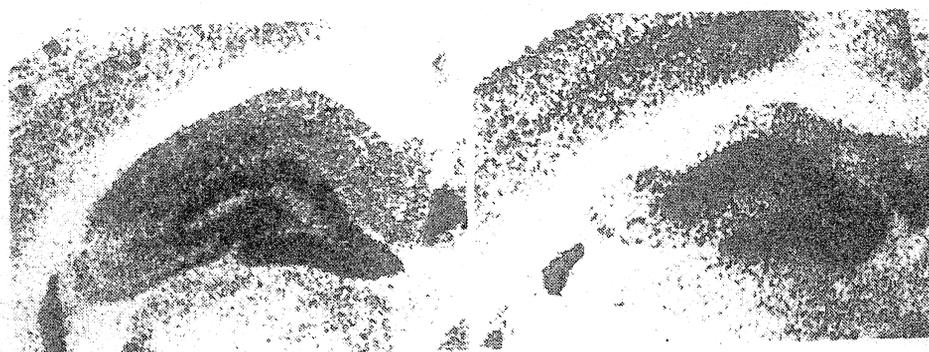


Control

Kainic acid

図 1

<sup>3</sup>H]5-HT autoradiograms



Control

Kainic acid

図 2

## 5-HT receptor binding

Brain regions		Control (n = 9)	Kainic acid (n = 9)		
Frontal cortex	I - III	Lt	2.39(0.45)	2.55(0.73)	
		Rt	2.46(0.50)	2.57(0.68)	
	IV - VI	Lt	3.87(0.57)	3.93(0.69)	
		Rt	4.07(0.61)	4.05(0.78)	
Parietal cortex	I - III	Lt	1.48(0.54)	1.78(0.58)	
		Rt	1.50(0.43)	1.86(0.58)	
	IV - VI	Lt	2.47(0.41)	3.08(0.50)	
		Rt	2.52(0.34)	3.02(0.66)	
Entorhinal cortex		Lt	4.39(0.97)	3.80(1.46)	
		Rt	4.15(0.86)	4.18(1.20)	
Cingulate cortex		Lt	2.32(0.37)	2.70(0.45)	
		Rt	2.33(0.37)	2.72(0.45)	
Olfactoru tubercle		Lt	3.38(1.24)	4.36(0.67)	
		RT	3.86(0.96)	4.46(0.52)	
Nucleus accumbens		Lt	4.27(0.98)	4.14(0.80)	
		Rt	4.50(1.02)	4.46(0.81)	
Caudate-putamen		Lt	1.98(0.40)	2.06(0.69)	
		Rt	2.22(0.40)	2.39(0.45)	
Lateral septal nucleus		Lt	5.34(0.74)	4.46(0.99)	
		Rt	5.48(0.76)	4.86(1.07)	
Amygdala		Lt	3.04(0.27)	1.19(0.98)	* *
		Rt	3.19(0.40)	3.47(0.36)	
Hippocampus, Subiculum		Lt	3.15(0.77)	1.54(1.06)	* *
		Rt	3.59(0.80)	2.55(1.61)	
CA1		Lt	4.84(1.01)	1.28(1.35)	* *
		Rt	4.92(0.96)	2.78(2.04)	*
CA2		Lt	4.85(1.47)	2.29(1.66)	* *
		Rt	4.53(1.36)	2.65(1.68)	*
CA3		Lt	1.09(0.54)	0.66(0.44)	
		Rt	0.97(0.46)	0.96(0.67)	
CA4		Lt	2.34(0.76)	0.96(0.48)	* *
		Rt	2.42(0.66)	1.75(0.64)	
FD(upper)		Lt	5.43(0.70)	7.33(1.15)	* *
		Rt	5.53(0.65)	7.30(1.32)	* *
FD(lower)		Lt	6.17(0.89)	7.63(1.38)	*
		Rt	6.34(0.92)	7.97(1.22)	*
Thalamus(VE)		Lt	0.33(0.22)	0.49(0.36)	
		Rt	0.32(0.23)	0.55(0.37)	
Thalamus(MD)		Lt	1.05(0.33)	1.32(0.47)	
		Rt	1.08(0.33)	1.35(0.43)	
Hypothalamus		Lt	3.29(0.69)	3.70(0.52)	
		Rt	3.44(0.64)	3.86(0.57)	
Substantia nigra		Lt	8.21(1.03)	9.49(1.03)	
		Rt	8.44(1.11)	9.28(0.77)	
Periaqueductal gray matter		Lt	3.80(0.54)	4.24(0.35)	
		Rt	3.67(0.53)	3.96(0.53)	
Superficial gray of superior colliculus		Lt	3.74(0.50)	4.24(0.34)	
		Rt	3.95(0.67)	4.53(0.49)	
Dorsal raphe nucleus			6.55(1.05)	6.37(1.22)	
Cerebellar hemisphere		Lt	0.27(0.23)	0.47(0.51)	
		Rt	0.21(0.20)	0.46(0.46)	
Lateral cerebellar nucleus		Lt	2.20(0.63)	2.65(0.27)	
		Rt	2.09(0.70)	2.75(0.16)	

Values are means (SD) ; nCi/g tissue

\* P &lt; 0.05

\* \* P &lt; 0.01

表 1

## Histology

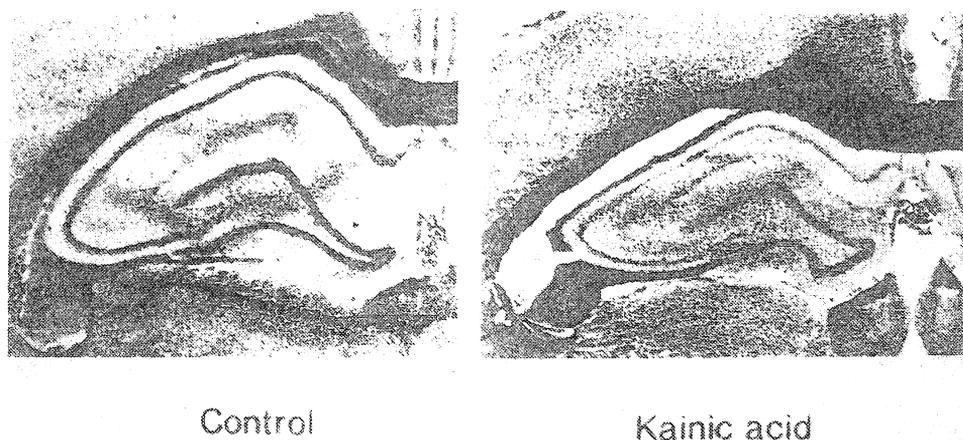


図 3

## 考 察

古くからセロトニンは大脳において重要な役割を果たすと考えられ、各種実験大脳モデルを用いた研究が行われてきた。多くの研究はセロトニンが抑制的役割を果たすとしているが<sup>1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 15)</sup>、セロトニンが促進的に働く場合も有り<sup>9)</sup>、その結果は必ずしも一致していない。

本研究はカイニン酸大脳モデルにおける 5-HT receptor binding を autoradiography で研究した最初の報告であり興味深い結果が得られた。カイニン酸注入2ヵ月後の慢性期、発作間欠期に注入側扁桃核、海馬錐体細胞層で 5-HT receptor の低下、両側海馬歯状回で paradoxical な上昇がみられた。5-HT receptor の低下は抑制系の低下につながり、大脳源性に重要な役割を果たすと考えられた。逆に海馬歯状回では 5-HT receptor の上昇が見られたが、病理組織学的には海馬歯状回に明らかな異常は認められないため、何等かの機能的変化が起っていると推測された。今後更に研究が必要であるが、この所見は昨年度の大脳懇話会で発表したカイニン酸大脳モデルにおける Benzodiazepine receptor の研究結果<sup>4)</sup> と類似しており興味深い。

## 文 献

- 1) Ashton, D., Leysn, J. E. and Wauquier, A. (1980) Neurotransmitters and receptor binding in amygdaloid-kindling: serotonergic and noradrenergic modulatory effects. *Life Sci.* 27, 1547 - 1556.
- 2) Ben-Ari, Y., Lagowska, J., Tremblay, E. and Le Gal La Salle, G. (1979) A new model of focal status epilepticus: intra-amygdaloid application of kainic acid

elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. *Brain Res.* 163, 176 - 179.

- 3) Camu, W., Marlier, L., Lerner - Natori, M., Rondouin, G. and Privat, A. (1990) Transplantation of serotonergic neurons into the 5, 7 - DHT - lesioned rat olfactory bulb restores the parameters of kindling, *Brain Res.* 518, 23 - 30.
- 4) 福田 博、田中達也、米増祐吉、Yamamoto, L. Y. (1991) カイニン酸誘発てんかんモデルにおける中枢性及び末梢性ベンゾジアゼピンレセプターの研究. てんかんをめぐって: 第30回北海道てんかん懇話会記念大会号 12, 47 - 54.
- 5) Green, A. R. (1984) 5 - HT mediated behavior. *Neuropharmacol.* 23, 1521 - 1528.
- 6) Hiramatsu, M., Ogawa, K., Kabuto, H. and Mori, A. (1987) Reduced uptake and release of 5 - Hydroxytryptamine and taurine in the cerebral cortex of epileptic El mice. *Epilepsy Res.* 1, 40 - 45.
- 7) Kokaia, M., Kalen, P., Bengzon, J. and Lindvall, O. (1989) Noradrenaline and 5 - Hydroxytryptamine release in the hippocampus during seizures induced by hippocampal kindling stimulation: an in vivo microdialysis study. *Neurosci.* 32, 647 - 656.
- 8) Lerner - Natoli, M., Rondouin, G., Malafosse, A., Sandillon, F., Privat, A. and Baldy - Moulinier, M. (1986) Facilitation of olfactory bulb kindling after specific destruction of serotonergic terminals in the olfactory bulb of the rat. *Neurosci. Lett.* 66, 299 - 304.
- 9) Loscher, W., Pagliusi, R., Muller, F. (1984) L - 5 - Hydroxytryptophan. Correlation between anticonvulsant effect & increases in levels of 5 - hydroxyindoles in plasma & brain. *Neuropharmacol.* 23, 1041 - 1048.
- 10) Munkenbeck, K. E. and Schwark, W. S. (1982) Serotonergic mechanisms in amygdaloid - kindled seizures in the rat. *Exp. Neurol.* 76, 246 - 253.
- 11) 小川紀男 (1989) 新脳のレセプター, 世界保健通信社, 大坂.
- 12) Pazos, A. and Palacios, J. M. (1985) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. serotonin - I receptors. *Brain Res.* 346, 205 - 239.
- 13) Ropert, N. (1988) Inhibitory action of serotonin in CA1 hippocampal neurons in vitro. *Neurosci.* 26, 69 - 81.
- 14) Tanaka, S., Kondo, S., Tanaka, T. and Yonemasu, Y. (1988) Long - term observation

of rats after unilateral intra - amygdaloid injection of kainic acid. Brain Res. 463, 163 - 167.

- 15) Wada, Y., Hasegawa, H., Nakamura, M. and Yamaguchi, N.(1991) Suppressive effects of L - 5 - hydroxytryptophan in a feline model of photosensitive epilepsy. Brain Res. 552, 8 - 12.