

# AMCoR

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

てんかんをめぐって (1994.02) 14巻:74～79.

脳幹網様体てんかん焦点による全般てんかん発作モデル

田中達也、橋詰清隆、牧原信治、藤田 力、米増祐吉

# 脳幹網様体てんかん焦点による全般てんかん発作モデル

旭川医科大学脳神経外科

田中 達也、橋詰 清隆、牧原 信治

藤田 力、米増 祐吉

## 〈はじめに〉

我々は、興奮性アミノ酸のanalogueであるカイニン酸を慢性猫の一側脳幹網様体 (MRF) に微量注入すると、MRFにてんかん発作波が誘発され、発作時脳波の特徴および行動上の特徴から、全般てんかんのモデルとして有用であることを報告した。本研究では、このモデルを用いてMRFの発作が全般化する機序を解明するために発作時の皮質脳波および皮質下脳波を分析し、さらにラットを用いて、オートラジオグラフィによる発作時の局所脳糖代謝の変化もあわせて検討したので報告する。

## 〈方 法〉

### 実験 1：慢性ネコによる行動、脳波の観察

体重 2.5~3.5kgの成ネコ 10 匹を用いた。Nembutal 麻酔下に定位脳手術をおこない、深部双極電極を中脳網様体 (MRF)、視床の後腹外側核 (VPL) または中心内側核 (CM) または背側海馬 (DH) に刺入した。

右のMRFには、カイニン酸注入のためのカニューラも刺入した。術後1週間以上経過した安静覚醒時にカイニン酸を 5  $\mu$ g 注入し全般けいれんを誘発した。注入後、行動および脳波の変化を2日間観察し、その後は不定期に経過を観察した。注入後1ヵ月以上経過してから、脳を

灌流固定しH. E. 及びcresyl violet染色にて病理学的検討をおこなった。

### 実験 2：ラット MRF てんかん焦点の

#### 局所脳糖代謝

ラット 10 匹を用いた。脳波記録用の 5 匹は、定位脳手術にて、MRF にカニューレを、MRF と海馬に双極電極を刺入し、両側の感覚運動領にビス電極を置き、デンタルセメントで固定した。術後7日目の安静覚醒時に、KAを 1  $\mu$ g 注入して発作を誘発した。残りの 5 匹には、定位脳手術にてMRFにカニューラを刺入した。術後1週間以上経過してから、ハロセン軽麻酔下に大腿動静脈にカニューレーションし、腹部および下腿をギプスで固定した。麻酔から覚醒後MRFに刺入してあるカニューレよりカイニン酸を 1  $\mu$ g 注入して全般けいれん発作を誘発した。全般化発作を確認してから 14C-deoxyglucoseを 100  $\mu$ Ci/kgを静注し、オートラジオグラフィを作成した。さらに、graphic analyzerを用いて、optical densityの絶対値を計算し、t-testにて統計学的処理を行った。

## 〈結 果〉

### 実験 1：

カイニン酸のMRF内微量注入によって、すべ

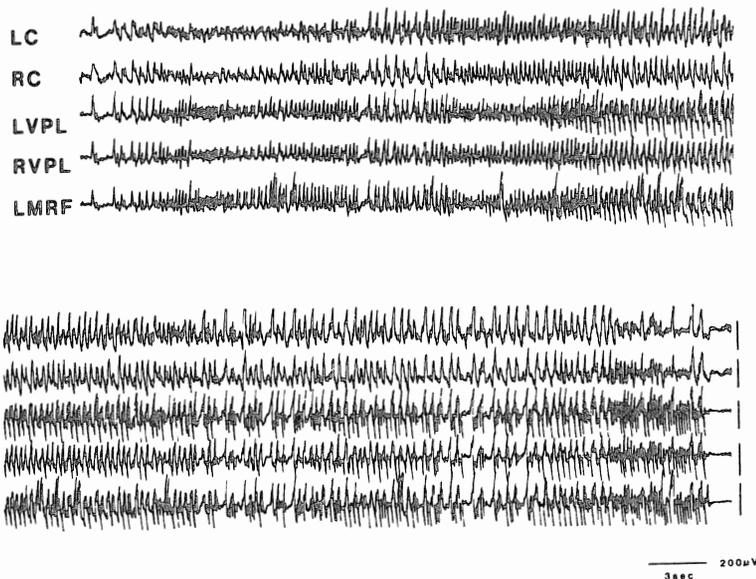


Fig. 1 Generalized tonic seizure 1 hour after KA injection into MRF in a cat.

ての猫の一侧MRFにてんかん焦点が作成された。注入後30分経過すると、注入部のMRFに連続した低振幅のスパイク波が出現し、focal seizureを起こすようになった。

発作は、約7-10分間隔で繰り返し出現した。脳波上は、MRFに生じた発作は速やかに両側感覚運動領野に波及して、全般てんかんと同じように脳波記録をおこなったすべての部位でてんかん発作波が同時に出現するようになった。臨床的には、focal seizureに一致して、無動発作からすぐに注入側の強直性発作と反対側の間代性発作が誘発された。しかし脳波が全般化するようになると、無動から全般化した強直性発作となり発作の終わりに短時間の間代性発作が認められた。注入後約6時間は、全般化発作 (Fig. 1) が10-15分ごとに出現したが、その後は次第に回復し24時間以内に発作は消失した。以後、inter-ictal discharge (IID) が注入部のMRFに認められるのみで、このIIDも48時間以

内に消失しネコは正常な行動にもどった。病理組織学的診断では、カニューラの先端は、MRFにあることを確認すると同時にKAによる小さな変性病変をMRF内に認めた (Fig. 2)。背側海馬には pyknosis や neuronal cell loss を認めず、本モデルは、KA誘発による辺縁系発作とは異なる機序の発作であることを示した。

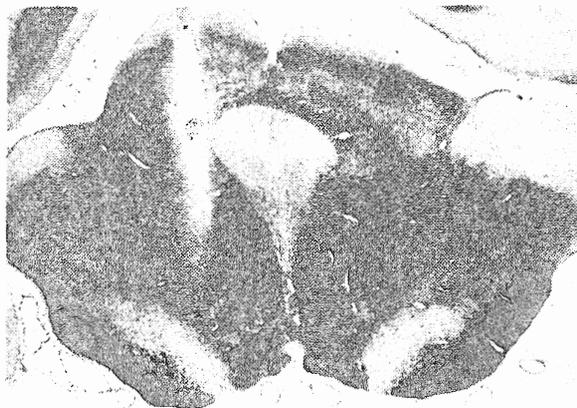


Fig. 2 Histopathological study of MRF 1 month after KA injection into MRF in a cat. Note focal degeneration of the right MRF at the tip of the injection cannula.

## 実験 2 :

ラットのMRFにKAを注入しててんかん焦点を形成すると、ネコの場合と同様に、注入部MRFに低振幅の連続したスパイク波が出現するようになる。注入後30分以上経過すると、脳波記録をおこなったすべての部位で同時に初発する全般化発作の重積状態となる。発作時の行動上の変化としては、ipsilateralへのrotation、miosis、tachypneaと全身の強直性発作が誘発

される。両側感覚運動領 (SMC) への発作の進展は同期して認められ (Fig. 3)、ラットでもMRFから両側SMCへ直接の発作伝達経路が存在していることが明らかになった。

ラットを用いた発作時のオートラジオグラフィーでは、局所脳糖代謝が注入部のMRFで焦点性に著明に亢進し、代謝亢進部は両側視床、両側大脳皮質に認められ、全脳を巻き込んだてんかん発作であることを明らかにした。

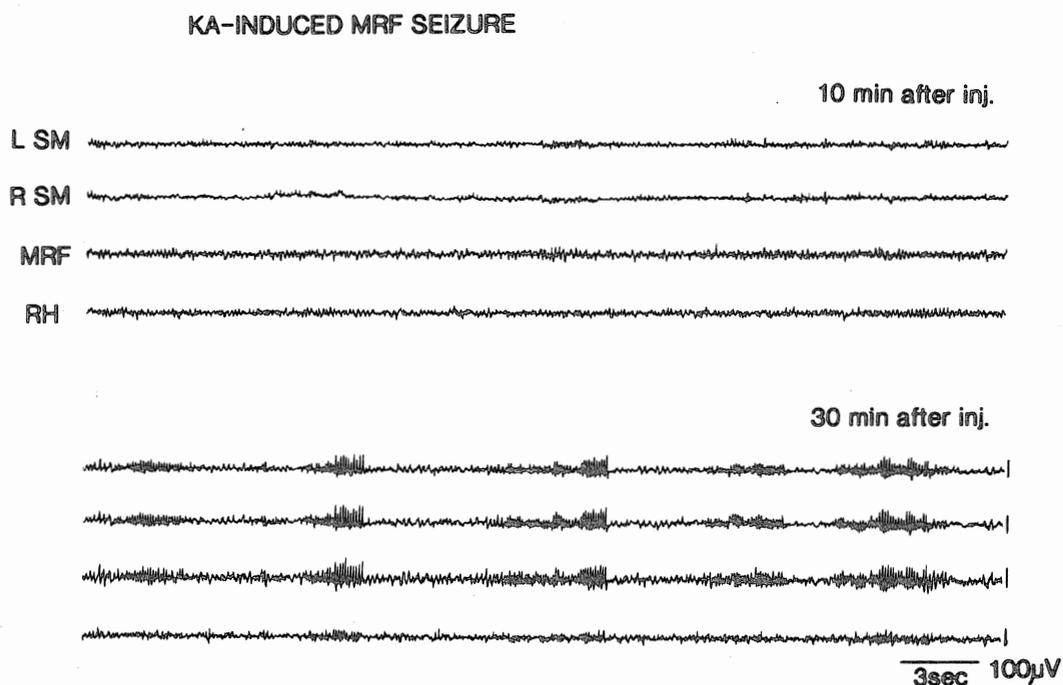


Fig. 3 Generalized tonic seizure status induced 30 minutes after KA injection in rats. Seizure propagations to the bilateral sensorimotor cortex is preceded to the propagation to the hippocampus.

## 〈考 察〉

微量のカイニン酸 (KA) を一側の脳幹網様体 (MRF) に注入し、全般化発作を誘発し、その発作の発展を行動、脳波および局所脳糖代謝から検討した。発作の特徴は、無動に引き続く全身

の強直発作であり発作終了時には数秒間の間代性発作が認められた。脳波では、記録部位のすべてから発作が初発する、全般てんかんと同じ様な発作の起始を示した。

Moruzzi and Magoun<sup>7)</sup> は、MRFから脳へ

の経路を研究し、MRF から脳へ diffuse pathway があることと、MRF は脳のすべての機能をコントロールしていることを明らかにした。その後の研究でも、MRF からの ascending pathway と MRF への descending pathway は、脳に広範に分布していることが明らかにされている。同時に、視床、黒質等との関係も注目され、MRF のニューロンは、neuronal synchronization を起こしやすいと考えられ、てんかん発作の全般化にも関与していると考えられている<sup>8)</sup>。Siegel<sup>9)</sup> は、無拘束の動物では、MRF neuron の firing により筋肉の収縮が起こることを示して、motor behavior との関連を明らかにしている。この事実は、反復性の MRF neuron の firing が、全般化発作時の反復性の筋肉収縮いわゆる間代性の筋肉収縮にも関与している可能性を示している。また、Siegel は、MRF がいくつかの reciprocal pathway との解剖学的連絡を持つことより、てんかん発作時の self-sustaining activity にも関与していると述べている。Grovesら<sup>4)</sup> や Kootzら<sup>6)</sup> は、MRF neuron が反復する novel stimuli または intense stimuli に対して反応性が増強する sensitization を示すことを報告している。以上の知見に加えて、MRF neuron は relay neuron としてばかりでなく、てんかん性興奮の input にたいして integration や adaptation を行っていることより<sup>2,5)</sup>、全般化発作の起始、維持およびコントロールに重要な役割を果たしていることが考えられる。

我々の実験では、MRF に一過性ではあるが直接てんかん焦点を作成したことで、興味ある事

実が明らかとなった。MRF に焦点性に作成した発作は反復して発展し、速やかに全脳に伝播することより、上述した sensitization, self-sustaining activity をすでに示している。また、強直性と間代性の発作が認められることも MRF neuron の特徴を示している。局所脳糖代謝でも、全脳に発作がすみやかに広がっていることは、MRF が全脳に密接なコントロールをおこなっていることが証明されたことになる。この他、辺縁系発作<sup>10,11)</sup>、皮質焦点発作<sup>3)</sup>や視床の発作<sup>1)</sup>でも二次性全般化には MRF の関与が指摘されており、発作の中継核としても重要な働きを示している。

## 〈結 論〉

MRF にてんかん焦点を作成すると、速やかに両側大脳皮質のてんかん性興奮を誘発することを示し、行動の変化、脳波および局所脳糖代謝の分析をおこない、それぞれの相関について検討を加えた。これまでにも、KA の微量注入により、慢性猫の脳の皮質、辺縁系または視床にてんかん小焦点を形成すると、初期には focal seizure を、後期には二次性全般化発作が誘発されることが報告されているが、いずれも MRF が二次性全般化に関与していることが示されている。本研究では、MRF は単に中継核としての働きのみでなく、てんかん性興奮の input にたいして integration や adaptation を行い、全般化発作の起始、維持およびコントロールに重要な役割を果たしていることを明らかにした。このモデルは、中心脳性てんかんの機序を明らかにするための重要なモデルであることを強調した。

## 文 献

- 1) Araki T, Tanaka T, Tanaka S, Yonemasu Y, Kato M, Goto I (1992) Kainic acid-induced thalamic seizure in cats — a possible model of petit mal seizure. *Epilepsy Res* 13 : 223-229
- 2) Burnham WM (1985) Core mechanisms in generalized convulsions. *Federation Proc* 44 : 2442-2445
- 3) Fujita T, Tanaka T, Tanaka S, Yonemasu Y (1991) 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
- 4) Groves PM, Miller SW, Parker MV (1972) Habituation and sensitization of neuronal activity in the reticular formation of the rat. *Physiol Behav* 8 : 589-593
- 5) Hobson JA, Scheibel AB (1980) The brain stem core : sensorimotor integration and behavioral state control. *Neurosci Res Program Bull* 18 : 1-142
- 6) Kootz JP, Sinnamon HM (1978) Neuronal activity in the midbrain reticular formation related to behavioral habituation and sensitization. *Brain Res Bull* 3 : 533-539
- 7) Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1 : 455-473
- 8) Penfield W, Jasper H (1954) *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, Little Brown, pp1-896
- 9) Siegel JM (1967) Behavioral functions of the reticular formation. *Brain Res Rev* 1 : 69-105
- 10) Tanaka T, Fujita T, Tanaka S, Araki T, Yonemasu Y (1991) Secondly generalization in kainic acid-induced focal seizures in unanesthetized cats. *Jpn J Psychiat Neurol* 45 : 243-248
- 11) Tanaka T, Tanaka S, Fujita T, Takano K, Fukuda H, Sako K, Yonemasu Y (1992) Experimental complex partial seizures induced by a microinjection of kainic acid into limbic structures. *Prog Neurobiol* 38 : 317-334

## Summary

The Role of the Mesencephalic Reticular Formation in the Mechanism of Generalized Epilepsy.

Tatsuya Tanaka, Kiyotaka Hashizume, Shinji. Makihara, Tsutomu Fujita,  
Yukichi Yonemasu

Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078

A microinjection of kainic acid (KA) into unilateral mesencephalic reticular formation (MRF) resulted in recurrent generalized seizures in unrestrained cats and rats.

On EEG, a focal seizure status was elicited at the injected site of the MRF about 30 minutes after the KA injection in cats. Initially, behavioral changes during seizures were behavioral arrest. These seizures developed and generalized seizure status was induced about 2 hours after KA injection. The characteristics of these seizures were generalized tonic seizures followed by short clonic seizures. Autoradiographic study of the MRF seizure in rats also demonstrated rapid propagation of the MRF seizure to bilateral thalamus and bilateral cerebral cortex. The results demonstrated that MRF closely involved in the generalization of the seizures.