

# AMCoR

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

神経精神薬理 (1996.06) 18巻6号:465～472.

てんかんと興奮性アミノ酸

田中達也、國本雅之、橋詰清隆、吉田克成、米増祐吉

## てんかんと興奮性アミノ酸\*

田中 達也\*\*, 国本 雅之\*\*, 橋詰 清隆\*\*  
 吉田 克成\*\*, 米増 祐吉\*\*

*key words:* excitatory aminoacid, kainic acid, limbic seizure, focal motor seizure, status epilepticus

## はじめに

グルタミン酸が、興奮性の neurotransmitter であることより、興奮性のアミノ酸と、てんかんとは密接な関係があることが考えられていた。中華料理にグルタミン酸が多く使われたことがあり、グルタミン酸中毒については Reif-Lehrer<sup>6)</sup> が Chinese restaurant syndrome について詳細な報告をしているが、症状は比較的軽微で、てんかん発作に至ったことはなかった。脳内に微量カイニン酸を注入するとてんかん様行動を示すことが1978年に Olney<sup>5)</sup> によって報告されてから、これを契機として、興奮性アミノ酸誘発によるてんかんモデルを用いた研究が多くの研究室で行われるようになった。さらに、カナダの Prince Edward 島で、ムール貝を摂取したあと、けいれんや下痢、健忘をきたした症例報告の中で、中毒はムール貝の中に含まれる興奮性アミノ酸の domoic acid が原因であることが判明し、大きな問題となったことは記憶に新しい事実である。カイニン酸誘発による実験てんかんの研究については、これまでに優れた review があるが、我々は、微量のカイニン酸を扁桃核内に局注することにより、難治性複雑部分発作のモデルが<sup>9,12,13,16)</sup>、大脳皮質の感覚運

動領野内に微量注入すると皮質焦点発作のモデル<sup>20)</sup> ができることを報告してきたので、これらのモデルの特徴について我々の得られた結果をもとに報告する。

## I. 実験的複雑部分発作および二次性全般化発作

成人の難治性てんかんのかなりの比率を占めている、難治性複雑部分発作（いわゆる難治性の側頭葉てんかん）は、薬物治療に抵抗する難病である。二次性全般化発作を示す症例は多くないが、時に複雑部分発作重積状態に陥り、遷延した意識減損と自動症が認められることもあり、社会復帰が困難なことが多い。動物で、難治性でしかも自発性に発作が生じる複雑部分発作のモデルを作成することは困難と考えられていた。我々は、カイニン酸を扁桃核内に1回微量注入することにより急性期には複雑部分発作重積を、慢性期には自発的な複雑部分発作または二次性全般化発作をおこすモデルが作成できることを報告<sup>9,12,13)</sup> し、このモデルを用いて難治化のメカニズムと臨床への応用を検討した。

## 1. 方法

実験には、成ネコまたは Wistar 系ラットを用いた。定位脳手術にて扁桃核にカイニン酸注入用のカニューラを、目的によって双極電極を扁桃核、海馬、視床あるいは脳幹網様体に刺入し、デンタルセメントで頭蓋に固定した。術後、1週間経過してから、安静覚醒時に脳波モニター下にカイニ

\*Epilepsy and excitatory aminoacid.

\*\*旭川医科大学脳神経外科

[〒078 北海道旭川市西神楽4-5-3-11]

Tatsuya Tanaka, Masayuki Kunitomo, Kiyotaka Hashizume, Katsunori Yoshida and Yukichi Yonemasu: Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical College. 4-5-3-11, Nishikagura, Asahikawa Hokkaido, 078 Japan.

ン酸を扁桃核にマイクロインジェクターにて注入した。注入後、約30分経過すると、注入部扁桃核に20-30 c/sの頻度でスパイク放電が持続して出現し、初めは振幅が20 $\mu$ V程度であるが、次第に増大し、100 $\mu$ V程度になった時点で辺縁系発作重積状態となる。辺縁系発作重積は次第に重篤となりカイニン酸注入後6-10時間後には3-5分に1回の頻度で、辺縁系発作が出現する。しかし、この後は次第に頻度が減少し、この発作重積状態は約2-3日間で終息し、動物の行動も普通の状態に復帰する。注入後3週間以上経過すると、自発性の辺縁系発作が時々おこるようになり、1カ月以上経過すると、この自発性の辺縁系発作は常に二次性全般化発作へと進展するようになる(図1)。全身発作時の症状は、無動、瞳孔散大、流涎等の自動症から始まり、次いで顔面のクローヌスや足の間代性けいれんと発展し最終的には転倒して全身性の強直間代性けいれんとなる。この自発性の発作は1週間に1-2回の頻度で出現し、1年以上観察したネコでも自発性の発作を起こすが、発作間歇期はまったく正常で、人と同様にてんかんに罹患した状態になる<sup>13)</sup>。

## 2. カイニン酸誘発てんかんモデルの病理学的変化 カイニン酸を、扁桃核内に注入して辺縁系発作

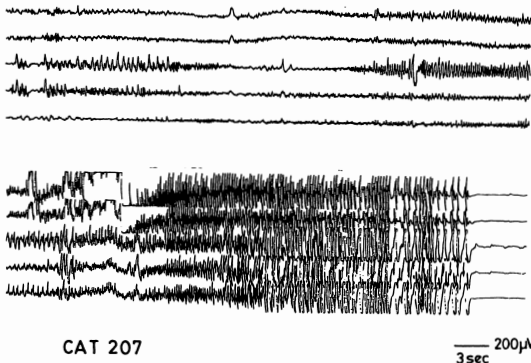


図1 慢性ネコの扁桃核内カイニン酸の注入後、1カ月目に観察された自発性の辺縁系発作に引き続く二次性全般化発作

脳波は上段より、左右の感覚運動領野、左右の扁桃核および左の背側海馬の脳波記録。発作は、カイニン酸注入部の左扁桃核から初発している。

重積を誘発すると、注入後6時間目には、海馬の錐体細胞層のCA3に、細胞脱落と pyknosis が認められることが報告されている<sup>9)</sup>。この変化は、注入後1週間後にはさらに進行し、CA3およびCA4に同様の変化が認められるようになる。さらに、自発性の辺縁系発作または二次性全般化発作を示した動物の病理組織学的検査では、注入部の扁桃核には、カイニン酸の直接の影響による、直径0.5-1.5mmの necrosis が認められるのみであるが、海馬には、海馬全体の萎縮と海馬の錐体細胞層のCA1からCA4にかけて細胞脱落および pyknosis や gliosis が出現する<sup>1,9,13,16,17,18,19,21)</sup>。この変化は人の難治性複雑部分発作の症例に認められる海馬硬化に類似していることより海馬硬化のメカニズムを明らかにするための重要なモデルと考えられている<sup>1,7,11,15,16,17,18)</sup>。さらに、Timm 染色にて、海馬歯状回の亜鉛染色を行うと、苔状繊維(mossy fiber)の著明な発芽(sprouting)が認められる。臨床においても、難治性側頭葉てんかん症例の海馬歯状回にある mossy fiber に sprouting が認められることから、てんかんの難治化と sprouting の関係については今後の研究が必要である。

## II. 辺縁系発作時の脳の代謝 および局所脳血流量

てんかん発作時には、てんかん焦点部の局所脳血流が増加することが報告されている<sup>2)</sup>。我々は、カイニン酸誘発てんかんに認められる海馬変性の発生機序との関連を調べるために、ラットの扁桃核内カイニン酸注入モデルを用いて autoradiography 法により、脳局所の変化を検討した。発作時および発作間欠期の局所脳グルコース代謝(LCGU)と局所脳血流量(LCBF)との相関を検討し<sup>9)</sup>、さらに、脳内の抑制系と考えられている中枢性および末梢性 benzodiazepine receptor (BZD-R)の in vitro autoradiography を行なった。autoradiography 法の手技に関しては、これまでに報告しているので割愛する。

発作急性期には、LCGU 群では、LCGU の増加はカイニン酸注入側の cortex, 外側の caudate nucleus, 海馬, septal nucleus および梨状葉に認

められた(図2)。特に海馬錐体細胞層でのLCGUは、CA1では増加が2.6倍でCA3では4.1倍と高値を示していた。LCBF群では、LCBFの軽度の増加が同側のcortex, caudate nucleus, substantia nigra, 扁桃核および海馬に認められた。海馬のCA1でのLCBFはコントロールに比較して1.2倍の増加であり、CA3は1.4倍の増加が認められた。慢性期すなわち自発性の二次性全般化発作が出現する時期での発作間歇期に行ったLCGUとLCBFのautoradiographyでは、扁桃核や海馬およびその周囲の白質はそれぞれhypometabolismおよびhypoperfusionを示していた。中枢性BZD-Rは海馬歯状回で増強し末梢性BZD-Rは錐体細胞層で増強していた。これは、人の側頭葉てんかんの症例で、interictal時のPETで得られた焦点部およびその周囲に認められるhypometabolismの所見と一致しており、本モデルの根本的な解明が人の難治性側頭葉てんかんの治療につながる可能性を示している<sup>2)</sup>。

### III. 感覚運動領野の難治性皮質てんかんモデル

薬物療法で発作がコントロールされない難治性の皮質てんかんで、しかも、神経生理学的検査や画像診断でBrocaやWernickeの言語中枢あるいは感覚運動領野のようなeloquent cortexにて

んかん焦点が存在する場合、外科的な焦点切除術を行うと重大な機能脱落が生じる。しかも、長期間にわたり多剤の抗てんかん薬を服用することによる精神機能発達障害や肝機能障害を合併するばかりでなく、quality of lifeの面からも悲惨な経過をとることが多い。このように、eloquent cortexに焦点を持つ皮質てんかんの根本的な治療が今後の課題となっている。我々は、ネコまたはラットの大脳皮質の感覚運動領野内にカイニン酸を微量注入すると、反対側の上肢または下肢から発作がはじまる焦点発作が誘発されることを報告した<sup>20)</sup>。本研究では、このモデルを用いて、発作および脳波の特徴を検討した。

#### 1. 方法

実験には、成ネコを用い、ネンプタル麻酔下(35mg/kg, i. p.)に無菌的に定位脳手術を行った。双極電極を左の感覚運動領の脳皮質内に刺入した。カイニン酸注入用のカニューラを中央の双極電極から後方に2 mm離れた感覚運動領野内に刺入した。ソケットを頭蓋骨上にデンタルセメントにて固定した。術後3日間は、cephalosporin(500mg/day/i. p.)を投与した。術後7日以上経過してから、安静覚醒時にマイクロインジェクターにてカイニン酸を注入し、焦点性の皮質てんかんを誘発した。発作症状、脳波の変化はvideo-EEG monitoring systemを用いて記録した。術後1カ月目の実験終了時、ネンプタル深麻酔下に脳を灌流し固定してから脳を取り出して、病理組織学的検討を行った。すべての脳は前額断のスライスとし、hematoxylin and eosin または cresyl violetで染色し、鏡検した。

#### 2. 結果

カイニン酸の脳皮質内注入により、すべてのネコに皮質てんかん焦点が形成された。注入後約20分経過すると、注入した部位の中央の皮質内電極のみに低振幅の30-40c/sのスパイク放電が連続して出現し、次第に振幅が100 $\mu$ Vを越えるようになり、30分目頃から、注入部を中心とした焦点発作が起こるようになる。さらに注入後約1時間で、発作は5-10分間隔で繰り返し出現し、焦点発作の



図2 辺縁系発作重積時の、<sup>14</sup>C-deoxyglucose注入によるautoradiogram

カイニン酸注入部の左扁桃核から、梨状葉皮質、海馬、同側の視床や黒質に高代謝部位が認められ、発作の広がりを示している。

重積状態となった。発作は繰り返し約5分間隔で出現し、注入後4時間以上経過すると二次性全般化発作が出現したが、二次性全般化発作は全経過を通して4-6回出現した。8時間以上経過すると、発作は次第に少なくなり、焦点発作は24時間後には消失した。注入部の感覚運動領野には、高振幅の periodic spike が出現し、この spike に一致して下肢に myoclonic jerking が認められ、epilepsia partialis continua の状態となった。この epilepsia partialis continua は約48時間持続してから消失し、ネコも行動は全く正常になり、脳波上も発作は消失し1カ月間の観察でも発作は認められなかった。

#### IV. カイニン酸誘発皮質てんかん と局所脳糖代謝

Wistar rat をペントバルビタール麻酔下に定位脳手術を行い、カイニン酸注入用カニューラを右感覚運動領野内に刺入し、ビス電極を両側感覚運動野上の頭蓋骨に固定し硬膜上電極とした。術後8日目の安静覚醒時に、カイニン酸  $2 \mu\text{g}$  を注入し、焦点発作を誘発した。注入3時間目に、確

実に partial seizure status になっているのを脳波および行動で確認してから(図3),  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose  $100 \text{ mCi/kg}$  を静注し、45分後に断頭してクライオスタットにて連続凍結標本を作成し、X線フィルムに曝写させて autoradiogram を作成した。

#### 1. 結果

カイニン酸注入によって誘発された部分てんかん重積時の局所脳糖代謝は、カイニン酸注入部の感覚運動領野の皮質を中心として、注入側の尾状核、淡蒼球、視床の ventral nucleus に明らかな代謝亢進部位が認められた。また、脳梁を介して対側の感覚運動領野にも代謝の亢進部位(図4)が認められた。

#### 2. 考察

てんかんは、ギリシャ時代以前から記載のある、古い疾病であるが、近代的な薬物治療により発作のコントロールが得られるようになった。しかし、てんかん患者の10-15%を占めている難治性のてんかんは、未だに治療法が確立できない難病で、

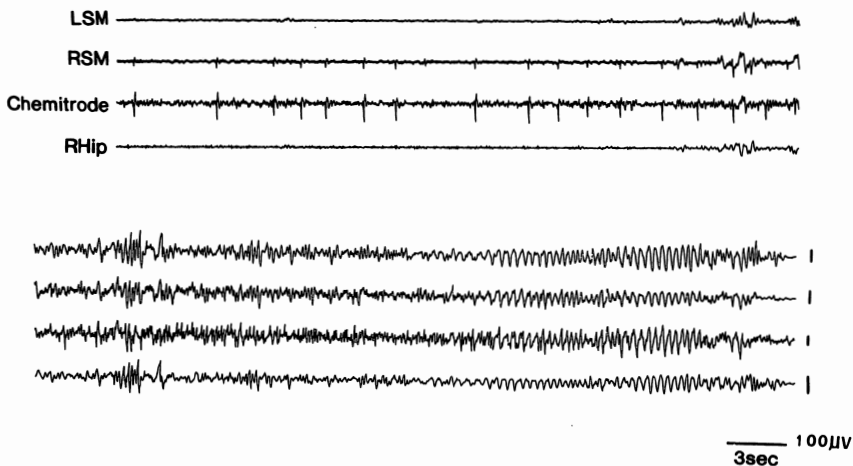


図3 ラット感覚運動領野内にカイニン酸を注入して誘発された、部分てんかんおよび二次性全般化発作

カイニン酸注入部の右感覚運動領野から発作の起始が認められた。LSM, RSM: 左右の感覚運動領, Chemitorode: カイニン酸注入のためのカニューラと脳波電極をかねている。発作は、chemitorode から初発しており、周囲の脳組織への拡散が認められる。

長期にわたって繰り返す発作により、知能障害や性格変化をきたし、悲惨な quality of life に陥ってしまうことが多い。難治性てんかんの機序を解明するためには、動物を用いた実験てんかんの研究が不可欠であり、種々のモデルを用いた基礎的な研究が行われてきた。

興奮性アミノ酸を全身投与して痙攣を誘発した中井ら<sup>4)</sup>の研究では、けいれん誘発作用がカイン酸 > domoic acid > quisqualic acid >  $\alpha$ -allo-kainic acid > D-glutamic acid の順序で認められたとしており、カイン酸が最も強力なけいれん誘発作用を持つことを報告している。本研究では、このカイン酸を扁桃核または感覚運動領野の大脳皮質内に微量注入し、焦点発作を誘発し、発作の特徴について検討した。

成人の難治性てんかんの中では、あらゆる薬物治療に抵抗する複雑部分発作（いわゆる側頭葉てんかん）がほとんどの割合を占めているが、これまでに多くの研究者により動物実験でこの複雑部分発作のモデルを開発し研究することが行われてきた。しかし、人の難治性側頭葉てんかんのモデルとなるためには、次にあげる条件を満足するものでなくてはならない。1) 辺縁系の組織の中にてんかん焦点が存在すること。2) 海馬硬化と同等の組織変化を有すること。3) 自発性の複雑部

分発作（辺縁系発作）が継続して繰り返し出現すること。4) 通常の薬物治療で効果が得られないこと。

本研究で用いた扁桃核内注入モデルは、ラットおよびネコで、再現性をもって発作が誘発され、抗てんかん薬を投与しても焦点部の発作は抑制されず、上記の1) - 4) のすべての条件を満足する優秀なモデルである。

そこで、I および II 章では、このカイン酸誘発てんかんを用いててんかん発作の加重によって誘発される二次性脳障害について、神経病理学的変化と、神経生理学および局所脳代謝の変化との相関を検討した。

カイン酸を、脳内に注入して誘発される発作の機序については、完全に明らかにされているわけではない。カイン酸を注入してから、急性期に誘発される注入部の発作は、1) カイン酸が glutamate receptor に binding するため、glutamate の異常な集積がおこりてんかん性の興奮が持続する。2) カイン酸と presynaptic terminal から遊離した glutamate の相乗効果によるもの。3) presynaps にある KA receptor の刺激により、中毒量の glutamate または aspartate が遊離することなどが考えられている。さらに、扁桃核にカイン酸を注入しているにもかかわらず、海馬の CA3 を中心に認められる distant lesion に関しては、頻回に起こる辺縁系発作重積によって、過剰な興奮が perforant path を介して CA3 に流入することや、カルシウムの錐体細胞内への流入<sup>10)</sup> や、Ben Ari によって指摘されている mossy fiber 内の亜鉛の変化などが関与<sup>11)</sup> していると考えられる。

II 章では、局所の脳代謝の変化から海馬に認められる細胞傷害の機序を検討した。ラットのカイン酸誘発てんかんを用いて、辺縁系発作重積中の LCGU と LCBF を autoradiography 法にて測定した。この結果、急性期の発作中は LCGU は著明に増加するのに比して LCBF の増加は少ないことが分かった。この uncoupling の状態が、相対的な hypoxia を誘発し海馬の錐体細胞の障害を引き起こすことが考えられる。特に CA3 に著明な変化が認められているが、これはカイン酸の注

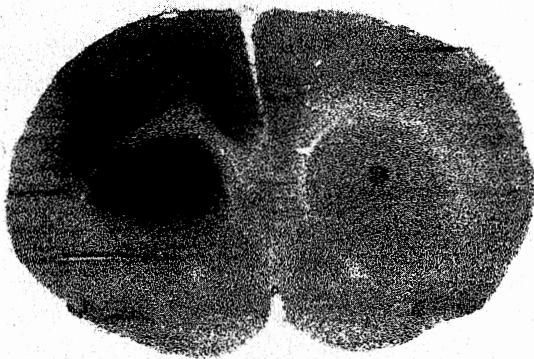


図4 部分発作重積時の、<sup>14</sup>C-deoxyglucose 注入による autoradiogram

カイン酸注入部の右感覚運動領野の大脳皮質から、右尾状核、反対側の大脳皮質内側部に高代謝部位が認められ、発作の広がりを示している。

入によって誘発された扁桃核の発作が perforant path や mossy fiber を介して強力な electrical input を CA3 に送るためと考えられる。さらにこの hypoxia は、局所的な acidosis も引き起こし、細胞膜が break down することにより細胞障害はさらに重篤となり慢性期には gliosis におきかわっていきことが考えられる。難治性複雑部分発作やけいれん重積で死亡した患者の海馬を調べると、錐体細胞に Ca の沈着が認められることが報告されている。さらに、海馬硬化の発生機序には細胞内への Ca の流入が関与しているとの報告もある。Tanaka et al の報告<sup>10)</sup>では、海馬の CA3 に過剰な  $^{45}\text{Ca}$  の集積を認めたのは発作が始まって3時間目の時点であり、辺縁系発作重積状態時には、かなり早期から細胞内に Ca が過剰に流入していることが示唆されている。さらに、辺縁系発作重積時には、海馬に局所的な acidosis や BBB の break down が認められる<sup>10)</sup>ことより、様々な局所の変化によって、錐体細胞の細胞障害が、比較的早期から始まっていることが明らかとなった。これらの事実から、臨床においても難治性側頭葉てんかん発作によって引き起こされる brain damage syndrome 特に海馬障害を予防するためには、根本的な早期治療が必要である。

カイニン酸を注入してから1カ月以上経過した慢性期になると、病理組織学的には、海馬は萎縮し、錐体細胞層には神経細胞脱落や pyknosis, gliosis が認められるが、焦点の扁桃核や同側の海馬は発作間歇期に LCGU や LCBF がそれぞれ hypometabolism や hypoperfusion に陥っていることから、てんかん焦点は発作を起こしていない状態では代謝や血流が低下していることが示された。これは、人のてんかん焦点でも PET による study で全く同様の観察結果が報告されており、本モデルのてんかん焦点の dynamics の変化を解明していくことも、今後の重要な課題として残されている。我々の日常の臨床で治療に苦慮している難治性の側頭葉てんかんは、薬物療法に抵抗する症例が多く、根本的な治療法の開発が待たれている。特に、海馬硬化の機序に関しては、原因説<sup>7)</sup>、結果説<sup>9)</sup>の大論争が未だに解決されていないが、我々のカイニン酸モデルからは、繰り返す発作の

結果による変性が最も可能性が高いと考えられる。本研究で用いたカイニン酸誘発てんかんモデルは、1回の扁桃核内注入によって長期間観察できる慢性の側頭葉てんかんモデルを作成することが可能で、作成法も簡便である。しかも、自発性の発作が繰り返し出現することと、海馬硬化に類似した組織変化を示すことより、難治性の側頭葉てんかんの動物モデルとしては、最も優れたものであることを強調した。一方、薬物療法で発作がコントロールされない難治性の皮質てんかんで、しかも、神経生理学的検査や画像診断で Broca や Wernicke の言語中枢あるいは感覚運動領野のような eloquent cortex にてんかん焦点が存在する場合、外科的な焦点切除術を行うと重大な機能脱落をおこすので、このような症例にはてんかんの根治術はないと考えられていた。これまでも、ペニシリンの局部塗布やタングステン酸の注入によって皮質てんかんモデルが作成されていたが、発作が不安定という欠点があった。これに比較して、III章で述べたカイニン酸誘発皮質てんかん発作は確実に焦点発作が形成されることより、皮質てんかんの機序を解明するために有用である。ネコでは、脳波上の発作の伝播と臨床症状がよく相関し、Jacksonian march の解明にも利用されるであろう<sup>20)</sup>。特に、IV章では、脳波上は focal seizure を示している時期の、autoradiogram では、大脳皮質感覚領野に限局性の局所脳糖代謝亢進部位を形成した。この代謝の亢進は、てんかん焦点部位から周囲の脳皮質および皮質下組織に広がっており、これらの事実から、カイニン酸誘発皮質てんかんの伝播様式は、1)皮質から皮質へ広がる発作、2)皮質焦点から、同側の尾状核、淡蒼球および視床に伝播する発作、3)脳梁を介して対側の感覚運動領野に伝播する発作の3つの経路が明らかにされたわけで、臨床における焦点てんかんの発作伝播を研究する上でまた臨床で治療困難な皮質の多焦点の難治性皮質てんかんの機序と治療を開発する上で重要である。

## まとめ

興奮性アミノ酸の一つで、けいれん誘発作用の最も強力なカイニン酸を扁桃核又は大脳皮質の感

覚運動領野に微量注入する事により、複雑部分発作および部分発作を誘発して、臨床への応用について研究した。

扁桃核内カイニン酸注入によって誘発された実験的側頭葉てんかんモデルでは、モデルとしての特徴およびその応用および辺縁系発作の二次性全般化発作によって誘発される二次性脳障害の機序について検討した。

辺縁系発作重積時の局所糖代謝、局所脳血流、局所カルシウムの autoradiography では、辺縁系発作時の代謝と血流の uncoupling が細胞障害の原因として重要な現象である。さらに、発作時に認められる背側海馬への細胞内カルシウム流入も細胞障害に関与していることを明らかにした。

一方、大脳皮質内に焦点を形成した部分てんかんモデルでは、局所脳糖代謝の検討から明らかにされたように、てんかん焦点からの発作伝播様式には、cortico-cortical connection, basal ganglia および視床、脳梁を経由して対側の皮質というように3つの異なった経路の存在が示唆された。この事実は、大脳皮質の eloquent cortex に焦点をもつ難治性てんかんの治療に重要な知見であることを強調した。

## 文 献

- Ben-Ari, Y.: Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanism and relevance of human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 14; 375-403, 1985.
- Engel, J. Jr., Kuhl, D.E. and Phelps, M.E.: Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizure. *Science*, 218; 64-66, 1982.
- Makino, K., Tanaka, T., Yonemasu, Y.: Regional cerebral blood flow and kainic acid-induced focal limbic seizures in cats. *Epilepsy Res.*, 2; 260-268, 1988.
- 中井啓文, 田中達也, 米増祐吉, 他: 種々の興奮性アミノ酸による痙攣誘発作用と神経変性作用—ラット扁桃核注入モデルを用いた検討. *脳と神経*, 45: 223-231, 1993.
- Olney, J. W.: Neurotoxicity of excitatory amino acid. In; McGeer, E.G., Olney, J.W. and McGeer, P. W. (eds.): *Kainic Acid as a Tool in Neurobiology*, 95-121, Raven Press, New York, 1978.
- Reif-Lehrer, L.: A questionnaire study of the prevalence of Chinese restaurant syndrome. *Fed. Proc.*, 36: 1617-1623, 1977.
- Sommer, W.: Erkrankung des Ammonshorn als aetiologisches Moment de Epilepsie. *Arch. Psychiatr. Nerv. Krankh.*, 10: 631-678, 1880.
- Spielmeyer, W.: Die pathogenesis des epileptischen krampfer. *Z. Neurol. Psychiat.*, 109: 501-520, 1927.
- Tanaka, S., Kondo, S., Tanaka, T. et al.: Long term observation of the rats after unilateral intraamygdaloid injection of kainic acid. *Brain Res.*, 463; 162-167, 1988.
- Tanaka, S., Sako, K., Tanaka, T. et al.: Regional calcium accumulation and kainic acid(KA)-induced limbic status in rats. *Brain Res.*, 478; 385-390, 1988.
- Tanaka, S., Sako, K., Tanaka, T. et al.: Regional uncoupling of cerebral blood flow and metabolism in the hippocampal CA 3 in kainic acid-induced seizure. *Neuroscience*, 36; 339-348, 1990.
- Tanaka, T., Kaijima, M., Daita, G. et al.: Electroclinical features of kainic acid-induced status epilepticus in freely moving cats. Microinjection into the dorsal hippocampus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 54; 288-300, 1982.
- Tanaka, T., Kaijima, M., Yonemasu, Y. et al.: Spontaneous secondarily generalized seizures induced by a single microinjection of kainic acid into unilateral amygdala in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 61; 422-429, 1985.
- Tanaka, T., Kaijima, M., Tanaka, S. et al.: Ibotenic acid-induced nigral lesion and limbic seizure in cats. *Brain Res.*, 498; 215-220, 1988.
- 田中達也, 田中滋也, 米増祐吉: 実験的辺縁系発作重積とてんかん焦点切除術. *脳と神経*, 41; 1239-1244, 1989.
- Tanaka, T., Tanaka, S., Fujita, T. et al.: Experimental complex partial seizures induced by a microinjection of kainic acid into limbic structures. *Prog. Neurobiol.*, 38; 317-334, 1992.
- Tanaka, T., Fujita, T., Yamamoto, K. et al.: Experimental seizure-induced brain damage: electrophysiological, metabolic and pathological correlation. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 47; 239-244, 1993.
- Tremblay, E., Nitecka, L., Berger, M.L. et al.: Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. I. Clinical, electrographic and metabolic observations. *Neuroscience*, 13; 1051-



- 1072, 1984.
- 19) Wuerthele, S.M., Lovell, K.L., Jones, M.Z. et al.: A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Res.*, 149; 489-497, 1978.
- 20) 山本和秀, 田中達也, 米増祐吉: 一側感覚運動野内カ  
イニン酸微量注入による Jackson てんかんモデルに  
ついて. *脳と神経*, 47: 477-483, 1995
- 21) Zaczek. R. and Coyle, J.T.: Excitatory amino acid analogues: neurotoxicity and seizures. *Neuropharmacology*, 21; 15-26, 1982.