

亜鉛を利用した癲癇様発作モデルの作出

西村 昌 数

獣医学科家畜薬理学講座

1. 研究目的

癲癇様発作モデル動物の開発は重要な課題となっている。報告者は塩化亜鉛の水溶液を用いて特徴的な癲癇様間代性発作を認めた。予備実験によれば、その症状は動物種を問わなかった。その作用解析は癲癇発作の間代性発現機構の解明を可能にする。本研究では亜鉛発作に対する薬物感受性を通して、本症状発現に関与するシナプス伝達機構を知ることを目的とした。

2. 方 法

1) 脳室内に投与した亜鉛による発作の発現特性を調べるために以下の実験を行った。塩化亜鉛水溶液 (2-5 $\mu\text{mol/body}$) をマウスの脳室内に投与し、症状発現までの潜時、発作持続、死亡時間を測定し、指標とした。

2) 亜鉛の神経性作用に介在するシナプス化学伝達を解析するために、各種シナプス伝達阻害薬の影響を調べた。用いた薬物は以下の通りである。

sodium pentobarbital (PB, Abbott laboratories), 20 mg/kg, i.p., chlorpromazine (CPZ, Yoshitomi), 5 mg/kg, i.p., reserpine (RSP, Daiichi), 10 $\mu\text{g/kg}$, i.p./day, for 7 days, phentolamine (PTL, Chiba gaigy), 40 mg/kg, i.p., phenoxybenzamine (PBZ, Tokyo Kasei), 16 mg/kg, i.p., p-chlorophenylalanine (PCPA, Tokyo Kasei), 300 mg/kg, p.o., methysergid (MTG, Sand), 10 mg/kg, i.p., trihexyphenyldyl (THP, Nihon Redaries), 20 mg/kg, i.p., propranolol (Prop, Dainippon), 6 mg/kg, i.p., diazepam (DZP, Takeda), 0.5 mg/kg, i.p., atropine (ATR, Wako), 10 mg/kg, i.p., scopolamine (SCP, Wako), 0.5 mg/kg, i.p.

3. 結 果

1) 脳室内投与亜鉛による発作症状

2-5 $\mu\text{mol/body}$ の塩化亜鉛溶液を第3脳室内に投与すると、数分の潜伏期を経て興奮し始め、激しく観察箱内を疾駆した。四肢が伸展すると共に全身は痙攣状態となり、横転した。経時的に症状が緩解すると通常の活動を営み、数分以内に再び発作症状を示した。すなわち、症状には間代性が認められた。投与量の少ない例でも、2度目の発作が発現するとそのまま死亡した。投与量の増加は潜伏期と死亡時を短縮した。

2) 亜鉛の作用によぼす薬物の影響

一定量の亜鉛の脳室内投与による発作発現の潜伏期と死亡までの時間はほぼ一定したので、この時間を測定して薬物の影響を判定した。その結果、PBの処置下で潜伏期と死亡時間が共に遅れ、PTL処置下では逆に潜伏期と死亡時間が短縮した。しかし、両薬物以外に調べた薬物の中で有意に影響する例は認められなかった。

4. 考 察

本発作は間代性を特徴とした。この特徴は神経回路の閾値機構を予測させる。しかし、これが興奮性機構の活性化に関係するものか、あるいは抑制性機構の抑制によるものか確認できなかった。薬理学的にはPBが抑制的に作用したことで、抑制の解除あるいは興奮の亢進のいずれであれ、少なくとも全身性の発作回路が活性化することに誤りはないと考えられる。

一方、交感神経伝達物質であるnorepinephrine (NE)の α 作用を遮断するPTLが本発作を促進したのに対して、同じく α 作用を遮断するPBZが無影響という相反する成績を得た。この成績には本発作を理解する鍵が隠されていると考えられる。

一方のPTLが α_2 受容体に比較的高い親和性を持つのに対して、PBZの α_2 受容体親和性は α_1 受容体に対するそれのおよそ1/100である。この差に有効無効の差を求める中に次の作業仮説が可能である。

すなわち、 α_1 受容体がシナプス後膜上に位置するのに対して α_2 受容体はシナプス前膜上に存在すると考えられていることである。 α_2 受容体を介するNEの作用は、伝達物質NEの放出を抑制すること、すなわち伝達の終了を果たす機能が知られている。その抑制はNE放出の促進を意味する。したがって、この発作発現回路には、少なくともNEを伝達物質とするシナプスが促進的に関与していると考えられる。これを確かめるためには、 α_2 受容体に作動薬として働くxylazineと阻害薬として働くyohimbineの相互作用を調べるべきであり、今後の課題とした。