

海馬内 gabaculine 注入による 扁桃核キンドリング発作の抑制効果

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎教授）

小 川 俊 彦

（昭和59年12月1日受稿）

Key words: amygdaloid kindling
GABA
gabaculine
hippocampus
ventral midbrain

はじめに

てんかんと海馬との関係は古くから論ぜられており、病理学的にはアンモン角硬化などの海馬病変とてんかんととの関係が示唆されている¹²⁾。二次性全汎化発作の動物モデルとされるキンドリングモデルにおいては、海馬は最も後発射閾値の低い脳部位のひとつであり、またネコの背側海馬キンドリングでは、両側の扁桃核や淡蒼球、及び同側の中隔野に強い転移現象を認めるなど、辺縁系キンドリングにおいては重要な脳部位とされている²¹⁾。近年、Tuffら^{19,20)}は、ラットの扁桃核キンドリング後とそれに引き続く歯状回キンドリング後には歯状回における誘発電位の抑制が増強し、それには脳内の γ -アミノ酪酸 (GABA) 系が関与していると述べている。

一方、GABA は脳内抑制性神経伝達物質として知られており、臨床的には従来からビタミン B₆ 欠乏とけいれんとの関係が論じられている。これは、GABA の合成酵素である glutamate decarboxylase (GAD) がビタミン B₆ を補酵素としており、その欠乏で GAD 活性が低下して GABA が減少するためと考えられている⁵⁾。さらに、てんかん患者脳焦点組織²⁴⁾や難治性てんかん患者の髄液²²⁾で GABA 濃度が低下しているという報告もある。また薬物治療の面では、脳内の GABA 濃度を上昇させるバルプロ酸²⁾や γ -vinyl GABA (GVG)¹⁷⁾、あるいは直接的 GABA

受容体 agonist である progabide⁸⁾が、少なくとも一部のてんかん患者には有効とされている。

キンドリングモデルのけいれん準備性に対しても、GABA は抑制的な関与をしているとの報告がある⁹⁾。Myslobodsky¹⁰⁾は、キンドリングラットに GABA-アミノトランスフェラーゼ (GABA-T) 阻害剤である GVG と、それに引き続いて γ -acetylenic GABA (GAG) を全身投与した際、後発射には影響をあたえなかったが、運動発作は抑制される傾向にあったという。また別の報告で¹¹⁾、GAG を連続 4 日間投与した際には、運動発作の抑制に先行して、第 1 日目には後発射持続時間の延長がみられ、それに引き続く 3 日間には運動発作の抑制に伴って後発射持続時間が短縮し、やがて運動発作の抑制の回復に先行して後発射持続時間が回復したという。さらに、キンドリングモデルにおいて、GABA agonist を脳内局所注入した際のキンドリング発作に与える影響も報告されている。McNamaraら⁹⁾は、扁桃核キンドリングラットの黒質に GABA の直接的受容体 agonist である muscimol 50 mg を両側性に注入すると、運動発作の著明な抑制がみられ、注入部よりも数 100 μ m 背側や、皮質、線条体への注入では発作抑制はみられなかったとしている。Le Gal La Salleら⁷⁾は、GVG 20 μ g/0.5 μ l を扁桃核キンドリングラットの両側黒質に注入すると、後発射持続時間を著明に短縮させたが、運動発作に有意な影響を与

えなかったという。またモデルは異なるが、Iadarola ら⁴⁾は、GVGあるいは muscimol を中脳腹側被蓋あるいは黒質に両側性に微量注入すると、最大電気ショックけいれん、pentylene-tetrazole けいれん、あるいは bicuculline けいれんが抑制されるとして、発作の全汎化に黒質が重要な部位であると述べている。

これらの報告を背景に、今回は GABA-T 阻害剤である gabaculine をラットの両側海馬に微量注入し、扁桃核キンドリング発作に及ぼす影響を検討した(実験1)。また、その際の脳内 GABA 濃度の測定を行なった(実験2)。

対象と方法

実験1. 扁桃核キンドリング発作に及ぼす両側海馬内 gabaculine 注入の効果

1. キンドリングモデル動物の作成

対象は280-320gのSprague-Dawley (SD) 系雄ラット12匹を用いた。ペントバルビタール50mg/kgを腹腔内投与してラットを麻酔し、頭部を成重製ラット脳定位固定装置に固定した。

Pellegrino ら¹⁴⁾の脳図譜を参考に、左扁桃核(bregmaを基点に rostral-caudal, RC:-0.6, medial-lateral, ML:+5.2, dorsal-ventral, DV:-8.0)に電気刺激及び脳波記録用の双極電極を、両側海馬(RC:-4.4, ML:±5.0, DV:-4.0)に脳波記録及び薬物注入用のガイドカニューレを挿入固定した。また両側前頭骨上に不関電極をビスで固定した。双極電極は直径127 μ mの絶縁ステンレススチール線を2本より合わせたものを用いた。ガイドカニューレは直径0.8mmのルンバール針を長さ14mmに切り、先端部以外をワニスで絶縁したものを用いた。ガイドカニューレは、非注入時には感染防止用の内針を留置した。これらの頭蓋骨上への固定には骨セメント(Codman, cranioplastic kit[®])を用いた。

定位脳手術後1週間の回復期間を置き、左扁桃核キンドリングを開始した。電気刺激は前頭骨上の不関電極と左扁桃核に挿入した双極電極間で行なった。刺激条件は、1日1回、60Hz正弦波、通電時間1秒間、300 μ Aの反復刺激とし、

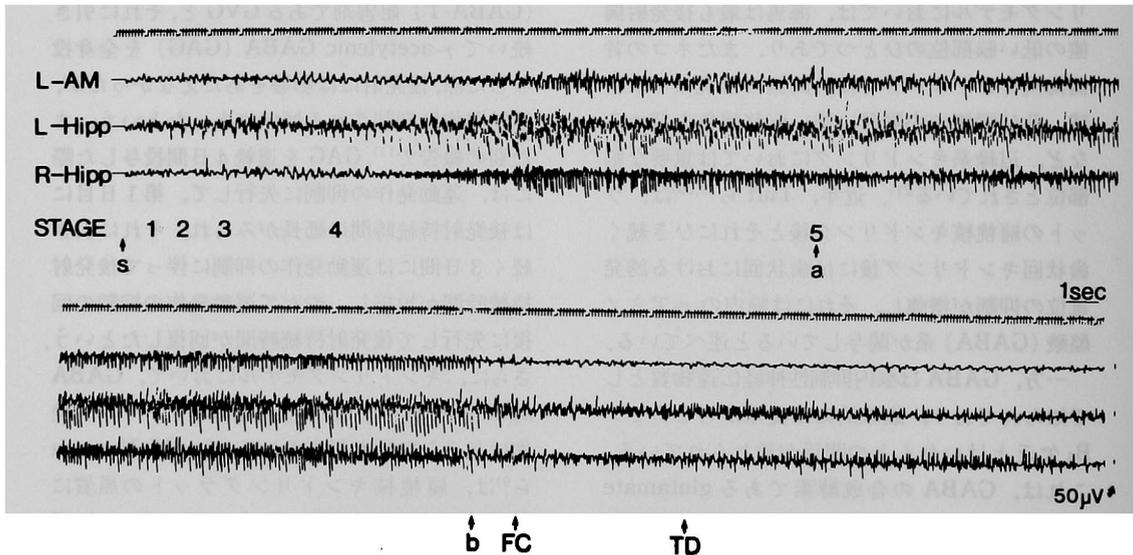


Fig. 1. EEG recording during the generalized convulsion (stage 5).

L-AM: left amygdala, L-Hipp: left hippocampus,

R-Hipp: right hippocampus

s: electrical stimulus

a: appearance of stage 5 seizure

s-b: duration of afterdischarge

FC: end of forelimb clonus

TD: touch down of forelimbs

三栄測器製定電流発生装置を用いて行なった。発作段階の評価には Racine ら¹⁵⁾の5段階評価 (stage 1: mouth and facial movements, stage 2: head nodding, stage 3: forelimb clonus, stage 4: rearing, stage 5: rearing and falling) を用いた。1日1回の反復刺激により stage 5 の全身けいれん発作が5回連続して出現した時点で左扁桃核キンドリングの完成とした。完成後は、毎日刺激強度を25 μ A 刻みで減じ、全身けいれん発作を引き起こすに足る最小の刺激強度、すなわち、全身けいれん発作誘発閾値 (generalized seizure-triggering threshold, GST) を決定した。動物の飼育は、刺激及び脳波記録時を除き、25°C、12時間ごとの明暗サイクル下で行なった。

2. 薬物負荷試験

gabaculine-HCl (Calbiochem[®])は、蒸留水に溶解後、NaHCO₃にて pH 6.9に調整した。対照として同じ pH の HCl-NaHCO₃ buffer を用いた。GST 刺激により、連続3日間 stage 5 の全身けいれん発作が惹起されることを確認した後、5匹のラットを用い、予備的に gabaculine 9.2 μ g/2 μ l を、両側海馬に刺入したガイドカニューレを通じて注入した。注入には5 μ l 用 Hamilton 社製マイクロシリンジを用いた。注入後6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 240時間毎に GST 刺激を加え、運動発作の段階と脳波の経時的变化を観察記録した。次に、7匹のラットを用い、同一個体に対して、buffer 2 μ l, gabaculine 0.92 μ g/2 μ l, gabaculine 0.23 μ g/2 μ l の順に薬物負荷試験を行なった。各試験の際には、あらかじめ、GST の再確認を行ない、gabaculine 9.2 μ g/2 μ l 注入時と同様に連続3日間 stage 5 の全身けいれん発作が安定して惹起されることを確認した。ついで薬物を注入し、6時間後から240時間後まで行動観察と脳波記録を行った。各試験の間隔は3週間以上とした。運動発作の評価には前述した Racine らの5段階評価を用いた。脳波は、左扁桃核の双極電極及び両側海馬のガイドカニューレと前頭骨上の不関電極の間で単極導出した。図1に stage 5 の全身けいれん発作発現時の脳波記録の一例を示した。図の s-b 間を後発射持続時間として記録した。実

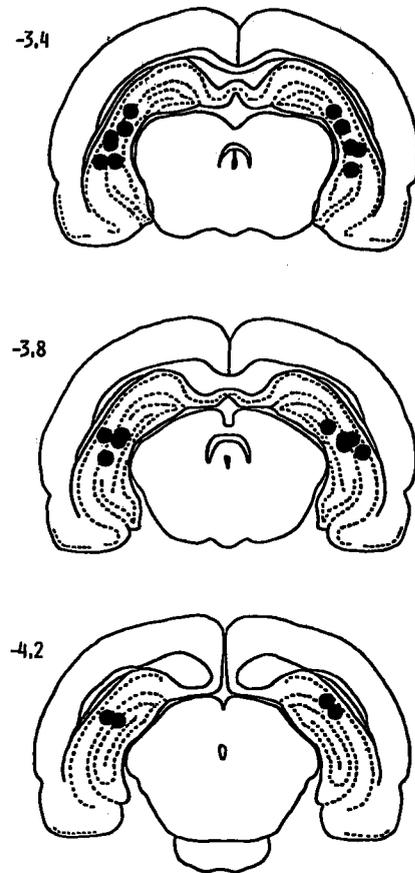


Fig. 2. Sites of guide-cannula tips. Numbers in the figure indicate rostral-caudal distance from the bregma (mm).

験終了後、5—10%ホルマリン液にて脳を灌流固定し、脳切片の HE 染色標本を作成して、電極及びガイドカニューレの挿入部位を確認した。図2にガイドカニューレの先端部の位置を示す。

実験2. gabaculine 注入後の脳内 GABA 濃度の変化

実験1の結果(後述)をもとに、gabaculine 0.92 μ g/2 μ l 両側海馬注入後の脳内 GABA 濃度測定を行った。対象は280—320g の28匹の SD 系雄ラットで、実験1と同様の方法で薬物注入用のガイドカニューレを両側海馬に挿入固定した。手術後は、実験1と同様の条件で飼育し、1週間以上の回復期間を置いて薬物注入を行った。ラットを4群に分け、1群は buffer 注入24

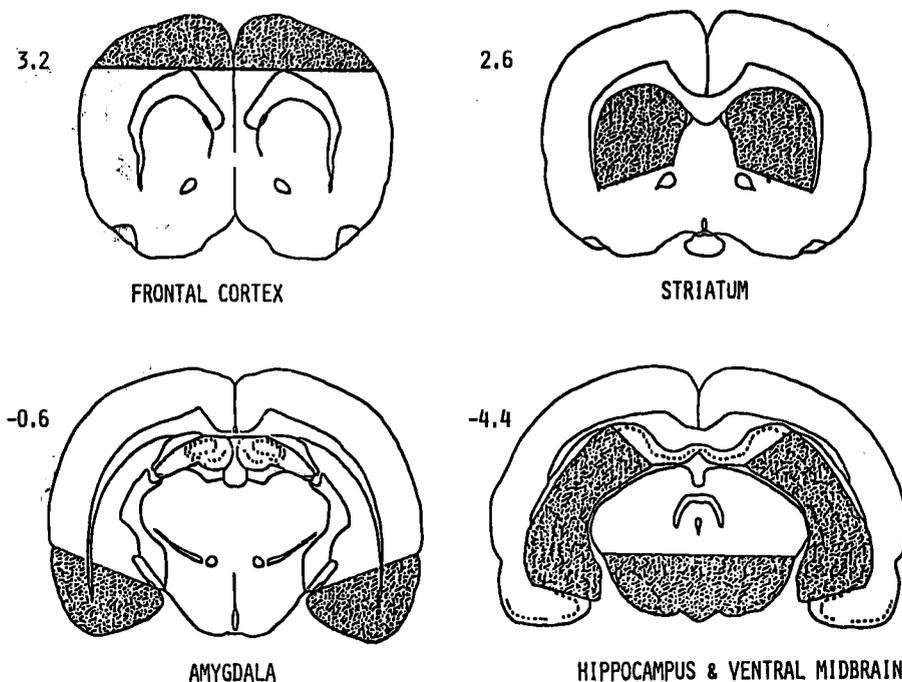


Fig. 3. Brain regions.
Numbers in the figure indicate rostral-caudal distance from the bregma (mm).

時間後に (対照群), 2群は gabaculine 注入6時間後に, 3群は gabaculine 注入24時間後に, 4群は gabaculine 注入240時間後に頭部にマイクロウェーブを照射し, 氷上にて脳を取り出した。マイクロウェーブ照射には東芝マイクロウェーブアプリアケータ TMW-6402A を用い, 照射条件は 5 kw, 2.0秒とした。取り出した脳は速やかにドライアイス-アセトンにて凍結し, 測定まで -80°C にて保存した。脳の切り出しは, -10°C のコールドボックス内で厚さ約 0.5mm の前額断切片より図3のごとく前頭葉皮質, 線条体, 扁桃核 (梨状葉を含む), 海馬 (歯状回を含む), 中脳腹側部 (黒質を含む) を切り出した。切り出した切片は, 湿重量測定の後, 10倍溶の 0.5M 過塩素酸 (1 mM EDTA を含む) を加えて, 東海医理科製 Microhomogenizer M-100にてホモジナイズし, 遠沈 (3000rpm, 10分, 0°C) 後, 上清を同量の KHCO_3 で中和し, さらに遠沈 (3000rpm, 10分, 0°C) した上清を GABA 測定用の試料液とした。GABA の測定は Graham ら³⁾の方法に従い, 酵素的な nico-

tinamide adenine dinucleotide phosphate-H (NADPH) の産生を蛍光測定により定量した。蛍光測定には, Farrand 光学社製 Fluorometer A-4 を用いた。測定法を図4に示す。

結 果

実験 1.

1. 発作段階の経時的变化 gabaculine 注入後の発作段階の経時的变化を

測 定	
測定用サンプル	80 μl
+ reagent 70 μl を加え攪拌	
0.2 mol/l Tris-HCl buffer (pH 8.9)	4.0ml
0.5 mol/l 2-ketoglutaric acid	80 μl
1 % 2-mercaptoethanol	40 μl
0.1 mol/l NADP	40 μl
40 mg/ml GABA-se	60 μl
↓	
インキュベーション, 80分, 87°C	
↓ 攪拌	
蒸留水 1 ml を加える	
↓ 攪拌	
↓ 蛍光測定	

Fig. 4. Method for GABA measurement.

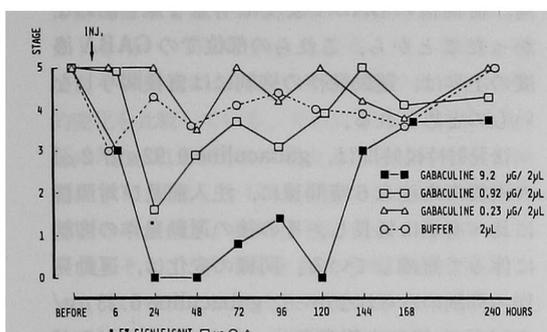


Fig. 5. Chronological changes of seizure suppression by gabaculine microinjection.
 INJ.: microinjection of gabaculine
 Statistical analysis is carried out by Wilcoxon's test.

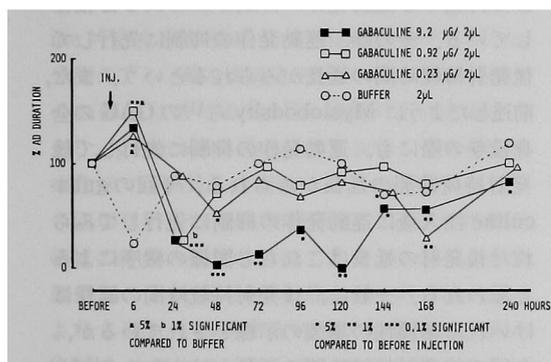


Fig. 6. Chronological changes of AD duration by gabaculine microinjection.
 AD: afterdischarge
 INJ.: microinjection of gabaculine
 Statistical analysis is carried out by paired t test.

図5に示した。9.2 μg/2 μl 注入後には、注入24時間後から120時間後まで著明な運動発作の抑制がみられ、144時間後より回復がみられた。しかし、この際ラットは閉眼し横倒しとなって無動となるなど行動上明らかな鎮静効果が観察されたため、特に対照群との比較を行わず、経過のみを示す。gabaculine 0.92 μg/2 μl 注入時には24時間後のみに、gabaculine 0.23 μg/2 μl 及び buffer 2 μl 注入時に比べ有意な運動発作の抑制がみられた(p<0.05)。gabaculine 0.23 μg/2 μl 注入後には buffer 2 μl 注入時と比べ有意な発作抑制はみられなかった。また、buffer 2 μl, gabaculine 0.23 μg/2 μl, gabaculine 0.92 μg/2 μl

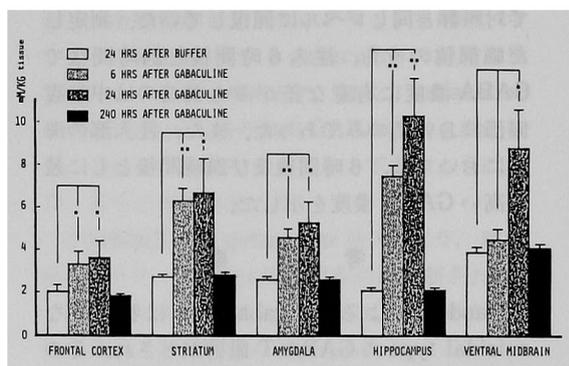


Fig. 7. GABA concentration after 0.92 μg/2 μl of gabaculine microinjection.
 Statistical analysis is carried out by Student's t test.

注入時には行動上明らかな鎮静効果はみられなかった。

2. 後発射持続時間の变化

gabaculine 注入後の後発射持続時間の経時的变化を図6に示す。gabaculine 0.92 μg/2 μl 及び gabaculine 0.23 μg/2 μl 注入6時間後に、buffer 2 μl 注入時に比べ有意な後発射持続時間の延長がみられた。また運動発作の抑制のみられた、gabaculine 0.92 μg/2 μl 注入24時間後には buffer 2 μl 注入時に比べ後発射が有意に短縮した。

注入前との比較では、0.92 μg/2 μl 注入時には6時間後に延長し24時間後に短縮した。また、0.23 μg/2 μl 注入時には、6時間後に延長し、48時間後及び168時間後に短縮がみられた。これらの後発射持続時間の変化は240時間後には回復していた。

gabaculine 9.2 μg/2 μl 注入後には、注入前と比較すると、48時間後から240時間後まで短縮していた。

実験2.

図7に gabaculine 0.92 μg/2 μl 注入後の脳内 GABA 濃度の変化を示す。注入6時間後には、中脳腹側部を除く他の4部位で、対照群に比し有意な GABA 濃度の上昇を認めた。実験1で運動発作の抑制が観察された注入24時間後には測定した全部位で有意な GABA 濃度の上昇が観察された。注入240時間後にはすべての部位におい

て対照群と同じレベルに回復していた。測定した脳部位のうち、注入6時間後と24時間後でGABA濃度に有意な差がみられたのは中脳腹側部においてのみであった。また、注入部の海馬においては、6時間後及び24時間後ともに最も高いGABA濃度を示した。

考 察

Rando¹⁶⁾によると、gabaculineは特異的な suicidal type のGABA-T阻害剤とされ、その効果発現には標的酵素であるGABA-Tとの接触が必要であり、同じピリドキサルリン酸を含む酵素である aspartate aminotransferase, ornithine, decarboxylase, alanine aminotransferase, glutamate decarboxylase には殆んど影響を与えないといわれている。今回の成績では、gabaculine投与後、行動的には、24時間後より可逆的な運動発作の抑制が観察され、また生化学的には、6時間後（中脳腹側部を除く）及び24時間後に脳内GABA濃度の上昇が観察された。しかし、これらの変化は240時間後には観察されなかった。これは、gabaculineがGABA-Tを不活化させ、そのために脳内GABA濃度の上昇が生じ、gabaculineが消費されてGABA-Tの活性が回復するにつれ、脳内のGABA濃度も正常に戻ったものと考えられる。可逆的な運動発作の抑制はこういったGABA濃度の変化によると考えられる。また、gabaculine 0.92 $\mu\text{g}/2\mu\text{l}$ の両側海馬注入の24時間後のみに行動上有意な運動発作の抑制がみられたが、そのときの脳内GABA濃度は、注入部の海馬をはじめ、測定したすべての部位で対照群に比べ有意に上昇していた。gabaculine注入6時間後には運動発作の抑制はみられなかったが、前頭葉皮質、線条体、海馬、扁桃核では対照群に比べ有意なGABA濃度の上昇がみられた。しかし、中脳腹側部のGABA濃度には対照群の間に有意な差はみられなかった。今回の結果と、脳内局所注入の報告から、中脳腹側部でのGABA濃度の上昇が運動発作の抑制に深く関与しているものと思われる。また、発作抑制の見られなかったgabaculine注入6時間後と発作抑制が観察された24時間後で、前頭葉皮質、線条体、海

馬、扁桃核のGABA濃度に有意な差を認めなかったことから、これらの部位でのGABA濃度の上昇は、運動発作の抑制には直接関与しないものと思われる。

後発射持続時間は、gabaculine 0.92 $\mu\text{g}/2\mu\text{l}$ の両側海馬注入6時間後に、注入前及び対照群に比べ有意に延長し、その後の運動発作の抑制に伴って短縮している。同様の変化は、運動発作の抑制のみられなかったgabaculine 0.23 $\mu\text{g}/2\mu\text{l}$ 注入後にも観察され、さらに9.2 $\mu\text{g}/2\mu\text{l}$ 注入後にもその傾向がみられる。Okamotoら¹³⁾は、扁桃核キンドリングラットの無名質に片側性にgabaculine 19.2 $\mu\text{g}/3\mu\text{l}$ を注入した後に、後発射は消失しないが、48時間後から108時間後まで持続する運動発作の抑制がみられると報告している。その際、運動発作の抑制に先行して後発射持続時間の延長がみられるという。また、前述したようにMyslobodskyら¹¹⁾のGAGの全身投与の際にも、運動発作の抑制に先行して後発射持続時間の延長がみられる。今回のgabaculine注入後に運動発作の抑制に先行してみられた後発射の延長はこれらと同様の機序によると思われる。一般に、後発射持続時間の延長はけいれん準備性の増強の示標とされているが、今回の後発射持続時間の延長がけいれんの起り易さを反映しているとは考えにくい。Okamotoら¹³⁾は、運動発作の抑制に先行してみられる後発射持続時間の延長時には、行動上stage 3の前肢間代性けいれんまでの潜時が延長すると述べている。gabaculineの注入により運動発作の抑制が出現しないまでも、発作の全汎化に対する抑制機構が増強し、全汎化に時間がかかるためにみかけ上の後発射持続時間の延長が起こると推測される。

一方、gabaculine注入後に海馬、前頭葉皮質、線条体、扁桃核では6時間後からGABA濃度の上昇がみられるのに対し、距離的に最も注入部に近い中脳腹側部で、24時間後でなければGABA濃度の上昇がみられないことは注目する必要がある。中枢神経内のGABAは、GABA作動性線維の神経終末部のみならず、グリア内にも多量に存在することが知られている¹⁸⁾。Galeら¹¹⁾は、前脳から中脳へ至る高密度のGABA

作動性線維を含む線維束を片側性に切断したラットを用い、GAGを全身投与して、健側と破壊側での黒質におけるGABA量の増加の時間的变化を比較している。それによると、総GABA量の増加は12時間後に最大となるのに対し、神経終末に関連したGABA量の増加は、36時間後までみられず、60時間後にピークに達するという。そして、GAG全身投与後の最大電気ショックけいれんに対する抑制効果の時間経過が、神経終末に関連したGABA量の増加の時間経過と一致することから、黒質の神経終末由来のGABA量の増加が抗けいれん効果の発現に重要であると述べている。今回の測定では神経終末部とグリアのいずれのGABAが増加したのかを区別することはできない。しかし、gabaculineの全身投与後にラット脳のシナプトゾーム分画のアミノ酸を測定したWoodら²³⁾は、種々の脳部位におけるGABA濃度の上昇を認めており、gabaculine投与により少なくとも神経終末由来のGABAは増加するものと思われる。今回切り出した中脳腹側部は、GABA作動性線維の終末の豊富な部位であることから、中脳腹側部におけるGABA濃度の上昇が他の部位よりも遅れて出現するのは、神経終末由来のGABAの増加を反映しているのかもしれない。あるいはまた、中脳腹側部以外の部位でのGABA濃度の上昇が後発射持続時間の延長に関与し、中脳腹側部のGABA濃度の上昇が運動発作の抑制に関与するものとも推測される。いずれにせよ、この点に関しては今後の検索が必要であろう。

おわりに

二次性全汎化発作の動物モデルとして確立さ

れている扁桃核キンドリングラットを用い、キンドリング発作に対するgabaculineの両側海馬微量注入の影響を検討した。また、gabaculineの両側海馬注入後の脳内GABA濃度を測定した。これらの結果をまとめると下記のようになり、若干の考察を加えた。

(1)両側海馬へのgabaculine注入により、扁桃核キンドリング発作は用量依存的に抑制された。

(2)gabaculine 0.92 μ g/2 μ l 注入後の抗けいれん効果は、24時間後のみにみられた。

(3)中脳腹側部におけるGABA濃度の上昇は、gabaculine 0.92 μ g/2 μ l 注入24時間後のみにみられた。

(4)両側海馬へのgabaculine注入による扁桃核キンドリング発作の抑制は、海馬におけるよりも中脳腹側部でのGABA濃度の上昇と深い関係があると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を戴いた大月三郎教授に感謝致します。

また、本研究に対し、直接御指導、御校閲を戴いた佐藤光源助教授、ならびに実験に対し絶えざる御援助を戴いた森分 隆氏、さらに岐阜大学医学部神経精神医学教室の貝谷壽宣講師、犬山病院の近藤俊英、三瓶文義の両氏に深く感謝致します。

尚、本研究は昭和59年度厚生省神経疾患研究「難治性てんかんの成因と治療に関する研究」(84-05-04, 幹事 佐藤光源)の研究委託費による。また、本研究の一部は第2回 Australasian Winter Conference on Brain Research (Queenstown, New Zealand, 1984. 8), 第18回日本てんかん学会(宇都宮, 1984. 10)にて発表した。

文 献

1. Gale K. and Iadarola M.J.: Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: Delayed effects of GABA transaminase inhibition. *Science*. 208, 288-291, 1980.
2. Godin Y., Heiner L., Mark J. and Mandel P.: Effects of DI-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism. *J. Neurochem.* 16, 869-873, 1969.
3. Graham L.T. Jr. and Aprison M.H.: Fluorometric determination of aspartate, glutamate, and γ -aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods. *Anal. Biochem.* 15, 487-497, 1966.

4. Iadarola M.J. and Gale K.: Substantia nigra: Site of anticonvulsant activity mediated by γ -aminobutyric acid. *Science* **218**, 1237—1240, 1982.
5. 仮屋哲彦: 興奮と痙攣. 懸田克躬編 現代精神医学大系 21 A pp.315—341, 中山書店, 東京, 1978.
6. Le Gal La Salle, G.: Inhibition of kindling-induced generalized seizures by amino-oxyacetic acid. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **58**, 7—11, 1980.
7. Le Gal La Salle, G., Kaijima, M. and Feldblum, S.: Abortive amygdaloid seizures following micro-injection of γ -vinyl-GABA in the vicinity of substantia nigra in rats. *Neurosci. Lett.* **36**, 69—74, 1983.
8. Loiseau P., Bossi L., Guyot M., Orofiamma B. and Morselli P.L.: Double-blind crossover trial of progabide versus placebo in severe epilepsies. *Epilepsia* **24**, 703—715, 1983.
9. McNamara, J.O., Rigsbee, L.C., Galloway M.T. and Shin, C.: Evidence that activation of substantia nigra is necessary for limbic seizures. In *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy*, ed, R.G., Fariello, P.L., Morselli, K.G., Lloyd, L.F., Quesney, and J. Engel Jr., Raven press, New York, pp.49—56, 1984.
10. Myslobodsky, M.S., Ackermann, R.F. and Engel, J.: Effects of Gamma-acetylenic GABA and gamma-vinyl GABA on metrazol-activated, and kindled seizures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **11**, 265—271, 1979.
11. Myslobodsky, M.S. and Valenstein, E.S.: Amygdaloid kindling and the GABA system. *Epilepsia* **21**, 163—175, 1980.
12. Nieto D. and Escobar A.: Epilepsy. In *Pathology of the Nervous System*. ed, J. Minckler, McGraw Hill, New York, pp.2627—2634, 1972.
13. Okamoto M. and Wada J.A.: Reversible suppression of amygdaloid kindled convulsion following unilateral gabaculine injection into the substantia innominata. *Brain Res.* **305**, 389—392, 1984.
14. Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S. and Cushman, A.J.: *Second Edition of a Stereotaxic Atlas of The Rat Brain*. Plenum Press, New York, 1979.
15. Racine R., Okujava V. and Chipashvili S.: Modification of seizure activity by electrical stimulation: II Motor seizure. *Electroencephalogr, Clin, Neurophysiol.* **32**, 281—294, 1972.
16. Rando, R.R.: Specific inhibitors of GABA metabolism. In *GABA Neurotransmitters*. ed, P. Krogsgaard, J. Scheel-Kruger, and H. Kofod, Munksgaard, Copenhagen, pp.228—235, 1979.
17. Schechter, P.J., Hanke, N.F.J., Grove, J., Huebert, N. and Sjoerdsma, A.: Biochemical and Clinical effects of γ -vinyl GABA in patients with epilepsy. *Neurology* **34**, 182—186, 1984.
18. 岡田安弘: 生体における GABA の分布と機能. 代謝 **15**, 327—340, 1980.
19. Tuff L.P., Racine R.J. and Adamec R.: The effect of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the rat. I. Paired-pulse depression. *Brain Res.* **277**, 79—90, 1983.
20. Tuff L.P., Racine R.J. and Mishra R.K.: The effects of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the rat. II. Receptor binding. *Brain Res.* **277**, 91—98, 1983.
21. Wada JA 監修, 佐藤光源編集 燃え上がり現象—てんかんと精神病への新しいアプローチ「新樹会」創造出版, 東京, 1981.
22. Wood, J.D., Hare, T.A., Glaeser, B.S., Ballenger, J.C. and Post, R.M.: Low cerebrospinal fluid γ -aminobutyric acid content in seizure patients. *Neurology* **29**, 1203—1208, 1979.
23. Wood, J.D. and Kurylo, E.: Amino acid content of nerve endings (Synaptosomes) in different regions of brain: Effect of gabaculine and isonicotinic acid hydrazide. *J. Neurochem.* **42**, 420—425, 1984.
24. Yamamoto, Y., Mori, A. and Jinnai, D.: Amino acid in the brain. Alteration of amino acids in rabbit brain caused by repetitive convulsive fits and comparison of amino acid contents in epileptic and non-epileptic human brain. *J. Biochem.* **49**, 368—372, 1961.

**Suppression of amygdaloid kindled seizure by
intra-hippocampal gabaculine administration**

Toshihiko OGAWA

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School

(Director: Prof. S.Otsuki)

Effects of intra-hippocampal administration of gabaculine, a GABA aminotransferase inhibitor, on kindled amygdaloid seizure were examined in rats. In addition, changes in regional brain GABA content after gabaculine administration were determined. Intra-hippocampal administration of gabaculine has a dose-dependent anticonvulsant effect on kindled amygdaloid seizure. The anticonvulsant effect of gabaculine ($0.92\mu\text{g}/2\mu\text{l}$) was observed within only 24 hours of the gabaculine administration. Further, a significant increase in the GABA level in the ventral midbrain region was observed within only 24 hours of the gabaculine ($0.92\mu\text{g}/2\mu\text{l}$) administration. The suppression of amygdaloid kindled seizures after intra-hippocampal administration of gabaculine may be due to the elevation of the GABA level in the ventral midbrain rather than in the hippocampus.