

氏名	石川 崇
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4111 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	ラットの外側膝状体キンドリングにより生ずる光誘発電位の変化および抗てんかん薬の効果に関する研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 准教授 井上 剛 准教授 北村 佳久

学位論文内容の要旨

本研究では、キンドリング現象を応用して、ラットの外側膝状体にてんかん焦点を形成し、キンドリング形成ラットの行動上、脳波上の特性および光誘発電位の変化について検討した。また、外側膝状体キンドリング形成ラットに対する抗てんかん薬の効果についても検討した。

ラット外側膝状体の連日反復電気刺激により、後発射の延長とけいれん症状の加重が見られ、ついには全身けいれん発作へと発展した。また、ラットの外側膝状体キンドリングは、扁桃核および海馬キンドリングと比較して、後発射閾値が高く、キンドリング形成完了までには、多くの電気刺激回数を必要とした。したがって、外側膝状体では辺縁系に比べて、発作感受性が低く、発作の全般化に対して強い抑制機構が存在するものと考えられた。次に、ラットの外側膝状体キンドリング発作に対する各種抗てんかん薬の効果について検討した。その結果、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、クロバザムおよびゾニサミドは、外側膝状体キンドリング発作の Seizure Stage, AD duration および全身けいれんの持続時間を用量依存的に抑制した。したがって、ラット外側膝状体キンドリングは、扁桃核および海馬キンドリングと同様に、抗てんかん薬の薬効を評価する上で優れた動物モデルであることが明らかとなった。

続いて、ラット外側膝状体キンドリングに伴う光誘発電位の変化について検討した。外側膝状体キンドリング形成前および形成後の光誘発電位を比較した結果、光誘発電位の early components の電位の有意な増大および光誘発後発射の持続時間の有意な延長が観察された。一方、扁桃核および海馬キンドリング形成ラットでは、光誘発電位の変化は認められなかった。したがって、光過敏性の発現には、脳部位特異性が存在するものと考えられ、外側膝状体が、単に視覚路中継核としての機能を有するにとどまらず、光過敏性てんかんの発現に関わる重要な脳部位である可能性が示唆された。また、ラットの外側膝状体キンドリングモデルを用いて、光誘発電位に対する各種抗てんかん薬の効果を検討した。その結果、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、クロバザムおよびエトスクシミドは、光誘発電位の late components の電位を有意に減少させ、光誘発後発射の持続時間を有意に短縮させた。したがって、外側膝状体キンドリングモデルの光誘発電位を指標にすることにより、各種抗てんかん薬の視覚経路に対する作用を検出できる可能性が示唆され、前臨床段階で、眼科的副作用を一部予測できる可能性が想定された。

論文審査結果の要旨

本研究は、外側膝状体キンドリングラットの行動上、脳波上の特性および光誘発電位の変化ならびにこれらの変化に対する抗てんかん薬の効果を明らかにする目的で行われた。

ラットの外側膝状体キンドリングは、扁桃核および海馬キンドリングと比較して、後発射閾値が高く、キンドリング形成完了までには、多くの電気刺激回数を必要とした。次に、ラットの外側膝状体キンドリング発作に対する各種抗てんかん薬の効果について検討した。その結果、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、クロバザムおよびゾニサミドは、外側膝状体キンドリング発作の **Seizure Stage**, **AD duration** および全身けいれんの持続時間を用量依存的に抑制した。したがって、ラット外側膝状体キンドリングは、扁桃核および海馬キンドリングと同様に、抗てんかん薬の薬効を評価する上で優れた動物モデルであることが明らかとなった。

続いて、ラット外側膝状体キンドリングに伴う光誘発電位の変化について検討した。外側膝状体キンドリング形成前および形成後の光誘発電位を比較した結果、光誘発電位の **early components** の電位の有意な増大および光誘発後発射の持続時間の有意な延長が観察された。一方、扁桃核および海馬キンドリング形成ラットでは、光誘発電位の変化は認められなかった。また、ラットの外側膝状体キンドリングモデルを用いて、光誘発電位に対する各種抗てんかん薬の効果を検討した。その結果、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、クロバザムおよびエトスクシミドは、光誘発電位の **late components** の電位を有意に減少させ、光誘発後発射の持続時間を有意に短縮させた。

以上、外側膝状体キンドリングモデルの光誘発電位を指標にすることにより、各種抗てんかん薬の視覚経路に対する作用を検出できる可能性を見出した点で新規であり、博士（薬学）の学位に価すると判断した。