



Suppression of Hippocampal and Amygdaloid Kindling with Low Frequency Stimulation.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: ガウタム, アール ウラール メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1321

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 4 号	学位授与年月日	昭和 6 3 年 3 月 1 9 日
氏 名	Gautam R. Ullal		
論文題目	Suppression of Hippocampal and Amygdaloid Kindling with Low Frequency Stimulation. (低頻度刺激による海馬および扁桃核キンドリングの抑制)		

論文題目

Suppression of Hippocampal and Amygdaloid Kindling with Low Frequency Stimulation.

(低頻度刺激による海馬および扁桃核キンドリングの抑制)

論文の内容の要旨

キンドリング現象は、実験動物にてんかんを作成する方法で脳の辺縁系に慢性電極を植え込み、それを介して毎日 60 Hz の弱い電流を 1 秒与えることで局所てんかんが全般てんかんに発展して行く過程を意味する。刺激局所に病理学的変化を来すことなくてんかんを作成できる動物のてんかんモデルである。一方この現象を刺激局所の電気生理学的な性質から見ると、局所の後発射閾値が刺激を繰り返すことで低下していく事であり、てんかん準備性を獲得していく過程と考えられる。過去に抗てんかん薬の検定に利用されてきたが、電気生理学的な修飾をしてこの現象を抑制した試みはほとんどなかった。

そこで通常のキンドリング刺激に 4 Hz の刺激で前処置して、刺激局所の発射閾値を連日測定してみると、海馬において 12 日間、扁桃核において 5 日間上昇した。これはただ 1 回の低頻度刺激が局所のてんかん準備性の獲得を抑制したと解釈される。しかし一度キンドリングが完成すると、この効果の持続は 24 時間以下であった。薬物によらないてんかんの抑制として興味ふかく今後の研究の発展が期待される。

論文審査の結果の要旨

ネズミ、ネコ、ヒヒ等の前脳に短い電気刺激を繰り返し与えるるとてんかん様のけいれん発作が発生しやすくなるが、これは kindling 現象として知られている。臨床的にも部分てんかんの二次全般化のモデルとして、或いは一度完成したてんかんが長期にわたり消失しないことから記憶の、また大脳皮質や辺縁系のニューロン群でこの現象が見られることから中枢神経の可塑性のモデルとして関心を呼んでいる。

この現象を発現させるのに重要な因子として刺激の間隔と周波数があり、動物実験では 24 時間の間隔と 60 Hz の周波数が最適とされている。けいれん発作のほか、脳に刺入した電極から電気刺激後の後放電 (after-discharge, AD) が記録され、その持続時間、波形の複雑化を指標として kindling 化の程度を知ることができる。また、後放電をひき起こす刺激の強さは AD 閾値として、kindling 発生機序とその進展過程の分析に用いられる。

本論文は、従来 kindling 現象を起こさないとされていた低い刺激周波数を用いて、しかも一回の刺激で AD 閾値を上昇させることができる事を明らかにしたものである。

実験には Wistar 系ラットを用いた。ネンブタール麻酔下に定位脳手術を行い、電極間距離 0.25 mm の双極電極を右腹側海馬、右扁桃核に設置した。術後 10 日の回復期間をおいて次の測定を開始した。kindling 刺激としては 60 Hz、パルス幅 1 msec の 2 相性電気刺激を 1 sec 与えた。低周波刺激としては、4 Hz、パルス幅 125 msec の 2 相性波形を用い、刺激時間は 1 分とした。

まず測定群では、AD 閾値の 50 % の強さで低周波刺激を与え、30 分後、24 時間後、2 日後と順次 AD 閾値を測定し、連続 5 回てんかん発作が出現したとき、AD 閾値の測定を終了した。kindling 完成後、再び低周波刺激を与え、30 分後と 24 時間後に AD 閾値の測定を行った。対照群では低周波刺激を与えずに、AD 閾値のみ測定した。実験に際して測定項目としたのは、AD 閾値、kindling rate (てんかん発作を 5 回連続して発生させるのに要する刺激回数)、AD 閾値測定時の脳波、AD の持続時間等である。

主要な実験結果は次の通りである。

- (1) 海馬および扁桃核において、4 Hz、1 分間、1 回の電気刺激により AD 閾値を上昇させることができた。
- (2) 上記部位において AD 閾値の上昇は、kindling 過程の初期では 60-80%、kindling 完成後では 50

%であった。つまり kindling 初期に閾値の上昇が著しい。

(3) AD閾値上昇の持続期間については、海馬、扁桃核共、kindling 過程の初期では5-12日、kindling 完成後では僅かに1日以下であった。

(4) 海馬および扁桃核でのkindling 持続期間の相違は、kindling 過程の初期において、前者では12日であったのに対し、後者では5日であり、海馬で長い事が明らかとなった。

今後の問題点としては

- 1) 低周波刺激が刺激局所のAD閾値を上昇させる機序
- 2) 低周波刺激がkindling rateに与える影響
- 3) 刺激部位やkindling 化過程で異なる効果を観察することがあるがその理由などが挙げられる。

以上のように本論文は、kindling 現象における低周波電気刺激について今まで知られていなかった効果について述べ、さらに海馬と扁桃核という異なる脳部位でkindling 現象を観察し比較した。てんかん発生の抑制機序について興味ある新知見を加えたものといえる。よって医学博士の学位授与に相応しいものと全員一致で判断された。

論文審査担当者	主査	教授	森	田	之	大	
	副査	教授	大	原	健	士	副査 教授 川 名 悦 郎
	副査	教授	野	末	道	彦	副査 助教授 佐 藤 愛 子