

実験てんかん(Kindling)の生理心理学的研究—扁桃核Kindlingの永続性に及ぼす海馬損傷効果(注)—

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2012-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 吉田, 和典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/5319

実験てんかん (Kindling) の生理心理学的研究

— 扁桃核Kindlingの永続性に及ぼす海馬損傷効果 (注) —

吉 田 和 典

心理学教室

(昭和58年10月14日 受理)

序および目的

Kindling(燃え上がり)現象とは、脳のある部位(特に大脳辺縁系の中で扁桃核)を一定の刺激条件のもとに低強度で毎日一回刺激を続けると、最初はその刺激に対して無反応であったものが徐々にてんかん様反応(顔面播擲や點頭など)が増強し、最終的に全身けいれん発作が出現してくるようになることを言う⁽⁸⁾⁽²⁵⁾⁽³⁴⁾。この言葉は1969年Goddardら⁽⁸⁾によって初めて文献上に記載され、それ以来Kindling現象を用いて、生理心理学的には脳神経の可塑性(例えば記憶や学習など)の実験モデル⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹³⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²³⁾として、また神経精神医学的にはてんかんの実験モデル⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³⁴⁾としてそのメカニズムを探る数多くの研究が行なわれている。本現象の主な研究観点はその発現過程に置かれており、今まで得られた成果をまとめると、神経機序として大脳辺縁系間の神経結合の増強⁽²³⁾や辺縁系—脳幹部間結合の増強⁽¹⁴⁾⁽³²⁾⁽³³⁾などが指摘され、それらが運動系を興奮させると考えられている。すなわち刺激による経シナプス性変化として本現象をとらえることができる⁽¹⁵⁾。一方、神経薬理学や神経化学的立場から脳内モノアミン系の変化、特にカテコラミンがKindlingの発展過程で徐々に減少する⁽⁶⁾⁽²⁴⁾ことから本現象に対してこの系は抑制的に働いていることが言われてきた⁽⁵⁾⁽²⁴⁾。

Kindling現象は一旦形成されると永久的に持続し、もはや電気刺激を与えなくても発作が自発的に生じるようになる⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ことが報告されている。従って最近では完成したKindling現象の永続性に関する研究に注意が向けられている。臨床的には種々の抗てんかん薬の作用効果が評価されている⁽¹⁸⁾が、基礎的には電気生理学及び解剖学的手法を用いて脳の様々の部位の刺激あるいは破壊による本現象の動態をより厳密にとらえる方向に関心が集められている⁽³³⁾。WadaとSato⁽³³⁾はKindlingの完成したネコを用いて中脳網様体(Midbrain Reticular Formation; MRF)を破壊すると、本現象の再出現が全般的に抑制されることを報告し、このMRFが専らKindling現象の永続性のメカニズムに係っていることを示唆した。一方、以前からMRFは大脳辺縁系の一部である海馬(Hippocampus)と密接に結合していることが形態学的⁽⁴⁾⁽¹⁷⁾あるいは機能的⁽¹⁾⁽¹⁹⁾にも言われてきた。すなわち、MRFは視床下部⁽¹⁾や中隔野⁽¹⁹⁾を通じて海馬に影響

響を及ぼしており、海馬がむしろ行動統制⁽²⁾⁽³⁾⁽⁹⁾や感覚情報処理⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾に対して重要な役割を果たしていることが示唆されている。Racine⁽²⁰⁾と森分ら⁽¹⁶⁾によって海馬破壊実験からKindling現象の発展過程を統制しているのが海馬であることを示唆するデータがいくつか報告されている。しかしながら今だ統一した見解には達しておらず、またKindling現象の永続性に対する海馬の働きに関する報告は全くない。従って本実験では、Kindling現象完成後、両側の海馬を破壊しその後の本現象の動態を行動的、脳波的に厳密に観察し、Kindling現象の永続性に及ぼす海馬の働きについて検討した。特に今回は海馬を背側と腹側部位に分けて別々に破壊し、海馬内の部位的差異を吟味した。

方法

(1)被験体

Wistar-Imamichi系雄ラット10匹を用い、うち7匹において海馬破壊を行なった。手術時の体重は300~490gで、実験前及び実験中餌水は ad lib に与え飼育された。

(2)手術

ネンブタール (Pentobarbital Sodium, 35mg/kg, 腹腔内投与) 麻酔下で脳定位固定装置に頭部を固定し電極植込み手術を行なった。扁桃核刺激用電極は先端約0.5mmを除いてガラスで絶縁されたステンレス線 (直径約0.2mm) を2本貼り合わせたもの (電極間距離約1mm) を用い、右扁桃核群の外側基底核 (basolateral nucleus) に刺入した。海馬脳波導出用及び破壊用電極は同じステンレス線を左右の背側海馬 (Dorsal Hippocampus, DHPC) と腹側海馬 (Ventral Hippocampus, VHPC) にそれぞれ1本ずつ刺入した。また同じ電極をそれぞれの海馬上の大脳皮質に刺入 (皮質上から約1mm) し、コントロール破壊用として用いた。電極刺入部位はKönigとKlippelの脳図譜⁽¹¹⁾に従い、扁桃核はLambdaよりAnterior (A) = 4.89mm, 正中線より右Lateral (L) = 4.8mm, Horizontal zero planeよりVertical (V) = -3.7mm, DHPCはA = 4.23mm, L = ±2.5mm, V = +2.4mm, VHPCはA = 2.97mm, L = ±4.4mm, V = -1.8mmにそれぞれ刺入した。他に皮質脳波記録用として前頭部 (Bregmaより前方1mm, 外側に3mm), 後頭部 (Lambdaより外側3mm) 上の頭蓋及び鼻骨 (基準電極用) にステンレスネジを植込み、すべての電極を10ピンミニチュアソケットに半田付けし歯科用セメントで頭蓋に固定した。

(3)手続

手術から1週間の回復期の後、脳波記録及び刺激用ケージに慣化させると同時に予備的脳波記録を行なった。その際、扁桃核Kindling刺激強度を決定した。RacineによりKindling現象の完成には後発射 (Afterdischarge, AD) の出現が必要である⁽²¹⁾と言われており、本実験でも刺激強度をAD閾値とした。まず図1に示した様に2台の電気刺激装置により2相性矩形波パルスを発生させ、アイソレーターを通じてラットの右扁桃核の刺激を行なった。刺激パラメー

実験てんかん (Kindling) の生理心理学的研究

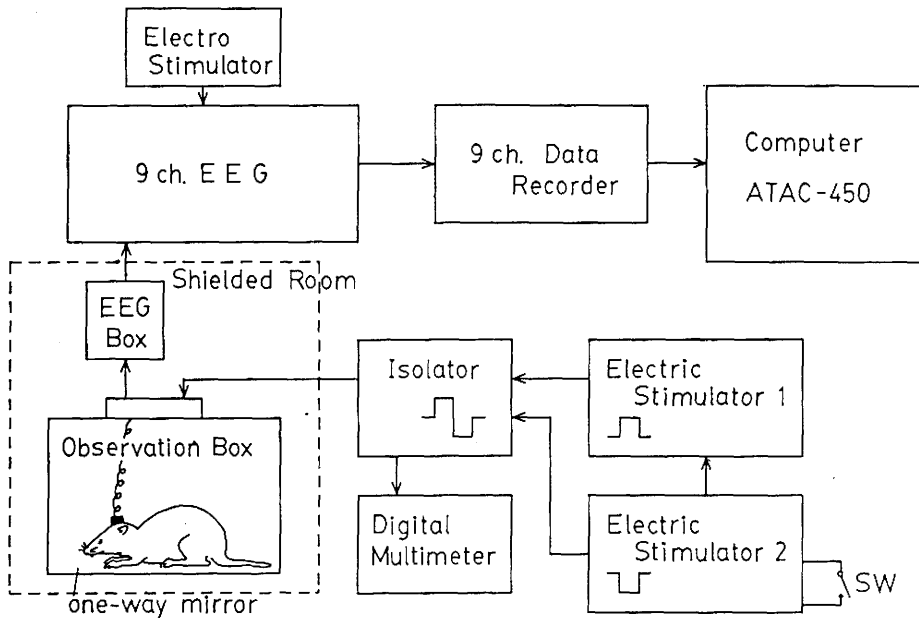


図1 実験ブロックダイアグラム

ターは60Hz, パルス持続時間は4.5msec, 刺激時間は1秒間で, $50\mu\text{A}$ より始め $50\mu\text{A}$ ステップで刺激強度を増し, 初めて刺激部位にのみ約数秒間2~3%棘一徐波すなわちADが出現した強度をAD閾値とした。それを以後Kindling用刺激強度として用いた。すべての被験体でAD閾値は120~350 μA の範囲であった。翌日より毎日一定時刻に1回このAD閾値で扁桃核を刺激し, 全身けいれん発作が数回連続して出現するまで続けた。発作の発展段階は Racine の分類²²⁾に従い表1に示した通りである。まず発作段階0 (Stage 0) は刺激に対して無反応

表1 Kindling発展過程における各発作段階 (Stage) の分類

Stage 0	--- <u>No Response, Arrest or Immobility</u>
Stage 1	--- <u>Mouth and Facial Twitching</u>
Stage 2	--- The above as well as <u>Head Nodding</u>
Stage 3	--- <u>Forelimb Clonus</u> in addition to <u>Head Nodding</u>
Stage 4	--- <u>Forelimb Clonus</u> and <u>Rearing</u> onto the hindlegs
Stage 5	--- <u>Rearing</u> onto the hindlegs and then <u>Falling over</u>

アンダーラインが各Stageでの分類基準

(No Response) か不動状態 (Immobility) になることで, 数回刺激を続けると口や顔面の搐搦 (Twitching, Stage 1) が起こり, 次に點頭 (Head Nodding, Stage 2), さらに筋緊張した状態で前肢を持ち上げ (Forelimb Clonus, Stage 3), Stage 4になるとその状態か

ら後肢で立ち上がり (Rearing),最終的に転倒 (Falling) する Stage 5 に達する。これはてんかんの分類で言うと2次性全般化けいれん発作あるいは大発作 (Grand mal) に相当し、この時点でKindlingが完成したと見做す。このStage 5 が数回連続して出現した日の翌日から刺激強度を下げていき、もはや全身けいれん発作が出現しなくなる直前の刺激強度 (Generalized Seizure triggering Threshold; GST) を調べた。

脳波は前頭部、後頭部皮質、両側の背側と腹側海馬、さらに刺激の対側及び同側扁桃核から導出し、刺激前1分から刺激後5分間のすべての脳波はソニー製8チャンネルエルカセットデータレコーダ (FE-39A) に磁気記録し、日本光電製ATAC-450を用いてパワースペクトルを求めた(図1)。個々のパワースペクトルの分析時間は2.56秒、サンプリング時間は10msecで主に海馬脳波を中心に分析した。

その後ネブタールで再び麻酔 (10mg/kg, 腹腔内投与) し、Kindlingの完成したすべての被験体の両側海馬を電気凝固法 (2mA, 20~30秒間) により破壊した。DHPC (背側海馬) 破壊群は2匹、VHPC (腹側海馬) 破壊群は5匹であった。他にコントロール群としてそれぞれの海馬の上に位置する大脳皮質に刺入した電極を通じて同様の手続きで皮質を両側に破壊した。少なくとも1週間の回復期の後、破壊前と同じ刺激パラメータで扁桃核を刺激し行動及び脳波を観察した。行動は破壊前と同様に各発作段階の出現状況やKindlingの再出現の有無を調べた。脳波的にはADの持続時間 (duration) と潜時 (latency) 及びそれらの部位的差異、さらに刺激前1分間の発作間歇時発作性放電 (Interictal discharge, IID) や刺激後5分間に出現した発作後発作性放電 (Postictal spike, PIS) の回数を測定した。

すべての実験終了後、ネブタール深麻酔下で頭部を灌流固定し脳を取り出した後、従来の組織学的検索法³⁵⁾により扁桃核刺激電極部位と海馬破壊範囲を確認した。

結果

(1)扁桃核刺激部位

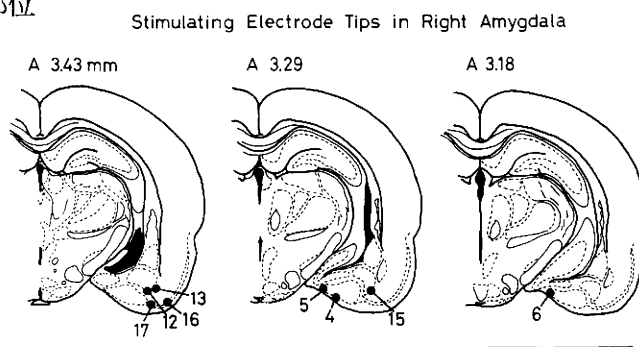


図2 扁桃核刺激電極先端部位

黒丸が電極先端部位、数字は被験体番号。図の上の数字はKönigとKlippel(11)の脳図譜でのLambdaより前(A)への距離。
図右下の1目盛は1mm。

図2の黒点で示したものはすべての被験体の刺激電極先端部位で、2本の刺激電極のうちどちらか一方あるいは両方がすべて右扁桃核群に属し、主に皮質核 (YK-4, 5, 6) と基底核 (YK-12, 13) に位置していた。一部梨状葉皮質や嗅皮質に電極が刺入されていた (YK-16, 17)。これらの部位の刺激によりすべての被験体でKindlingの発展が見られた。またこれらの部位には組織学的に顕著な損傷 (例えば電極や絶縁塗料のもつ毒性, 金属イオン沈着によるてんかん原性変化) は認められなかったことから, Kindling現象がニューロンの電気的な賦活による経シナプス性変化であることを裏づけていた。

(2)海馬破壊前のKindling現象の発展過程

図3は海馬破壊前のKindling現象の発展段階を示したものである。図から明らかな様に, Kindlingが完成する (Stage 5) までの刺激回数 (日数) は7~10日前後の群 (YK-4, 12, 16, 17) と17~20日前後の群 (YK-5, 6, 13, 15) に分けられた。全体の平均値は, 12.6 ± 5.1 日目で従来の報告⁽⁸⁾とほぼ一致していた。速くKindlingが完成した群は刺激に対して無反応であるStage 0 から翌日直ちにStage 1となり, 日毎に発作段階が発展していくのに対して, Kindling完成の遅い群はStage 0やStage 1の発作が比較的長く続き, Stage 2に達しても日数のかかる例が多く見られた。さらにこの群はStage 3から2へ, あるいはStage-4から3への発作の減弱 (退行現象) が見られた。脳波上では海馬脳波のパワースペクトル分析結果を図4と5に示した。扁桃核刺激前と刺激後を比較してみると, 刺激前は7~8%以下の海馬シー

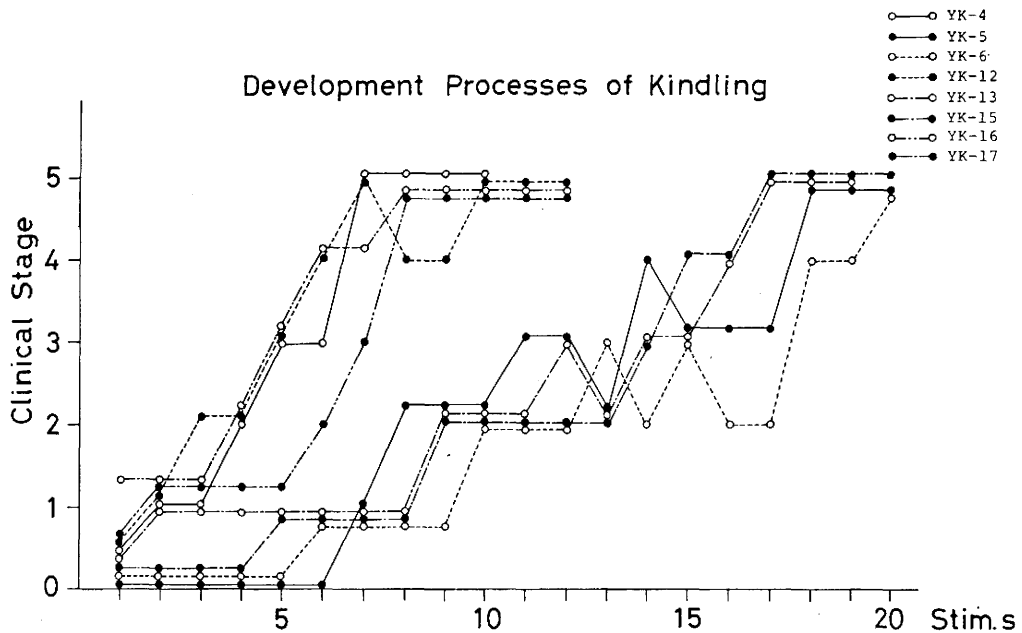


図3 海馬破壊前のKindling発展過程

横軸は毎日1回の刺激回数 (Stim.s)。縦軸は表1に従った各発作段階 (Clinical Stage)。

Kindling完成が10日前後と20日前後の二群に分けられる。

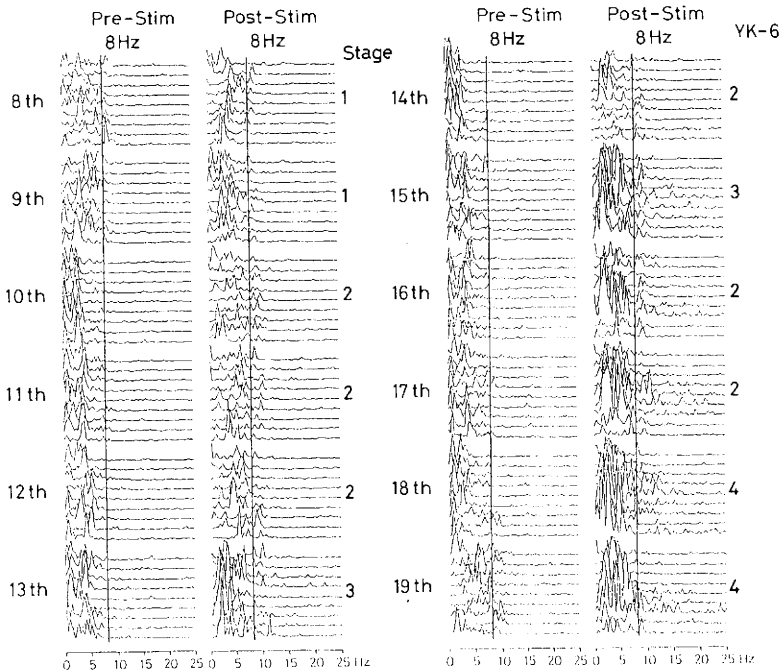


図4 Kindling 刺激前後の海馬脳派のパワースペクトル (YK-6)

各図の左端は刺激前後の海馬脳波のパワー 刺激回数 (8th~19th).
右は各stage (1~4). 縦線は8Hz。

タ波が優勢に出現していたのに対して刺激後は明らかに発作波を反映する2~3%の徐波と15~20%以上の速波成分 (これは棘波成分を含む) とが混在する複雑なスペクトル構造を呈するようになった。図5は3匹のラットでの図右からそれぞれ発作段階 (Stage) 3, 4, 5の例を示したものであるが、発作段階が進むにつれてスペクトル構造が徐波を中心としたパターンから速波の多いより複雑なパターンへと移行していくのが明らかとなった。さらに一旦発作が起きるとこの1次的発作は約2分間程度続き、数分後2次的発作が生じてくることが認められた (図5. YK-4)。従って1回の発作は約4~5分間持続することになり、すべての被験体でほぼ同じ傾向を示した。次に各発作段階での後発射 (AD) の持続時間、潜時及び発作後の発作性放電 (PIS) について分析してみると、AD持続時間とPISの数とは発作段階が進むにつれて共に増大し、これら2つの測度間には有意な相関が認められた (図6, $r=0.24$, $t=2.09$, $df=72$, $p<.05$)。しかしながら図7で各Stage毎に相関係数をみってみると、これら2つの間で相関が高いのはStage 1から4の間 ($r=0.5\sim 0.6$) でStage 5になるとむしろ負の相関となり、AD持続時間 (これは1次性に全身けいれん発作が生じた時間を含む) が長くなるとむしろPISの出現数は少なくなり抑制されたことを示している。他の測度間の相関も同様の傾向を示した (図7)。AD潜時に関しては約1秒前後でStage 3でやや減少する傾向にはあるが有意なStage間での差は認められなかった (図6)。

実験てんかん (k indling) の生理心理学的研究

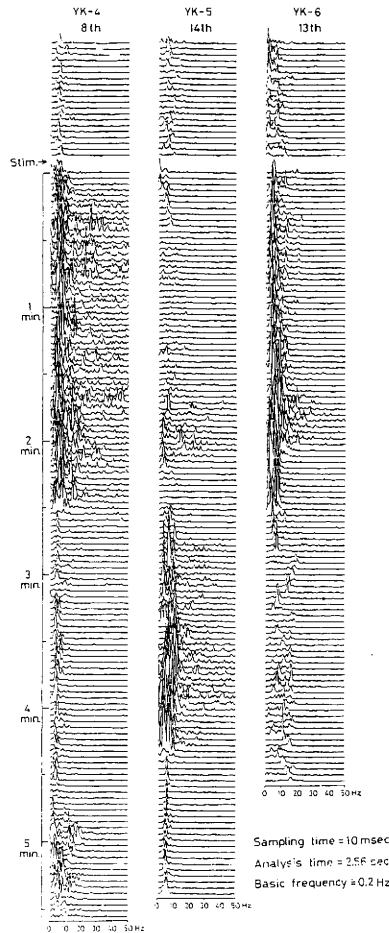


図5 Kindling刺激時のパワースペクトル (YK-4, 5, 6)。

各被験体の8, 14, 13回目の全記録時間内のパワースペクトルの変化。
右図からStage 3, 4, 5。

(3)海馬破壊範囲

図8, 9, 10は各々KönigとKlippelの脳図譜⁽¹⁾に従って破壊範囲を示したものである。まず図8はDHPC破壊群 (YK-4, 6) で、海馬背側部のCA1, CA4, 齒状回が中心で一部大脳皮質, 脳梁, 視床背側部に破壊が及んでいた。VHPC破壊群(図9, YK-5, 13と図10, YK-12, 17)では主に海馬腹側部の海馬支脚, CA1が破壊され, 一部脳幹部位の黒質 (Substantia nigra) にも破壊範囲が広がっていた。これらの破壊後すべての被験体において一般活動性, 摂食行動, 体重等に著明な変化は認められなかった。

(4)破壊後のKindling現象の再出現状況

図11は海馬破壊を行なった被験体すべての破壊前後のKindlingの発展及び再出現過程を示したものである。図の上段はDHPC破壊例で, 明らかに2例ともKindlingの再出現がみられ6~8回目の刺激で再びStage 5に達した。脳波的にも図12に示した通り破壊前のStage 5での

吉田和典

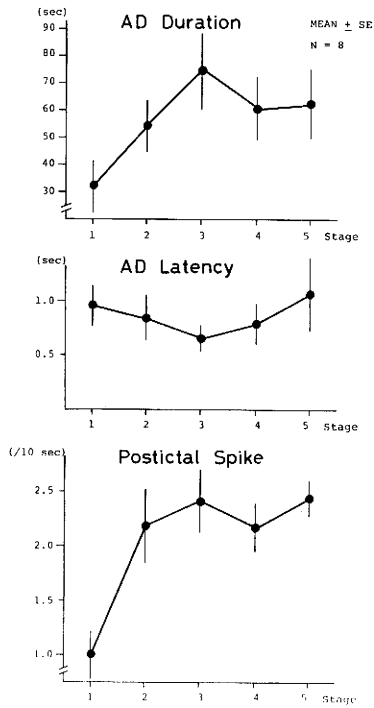


図6 破壊前の後発射 (AD) と発作後発作性放電 (Postictal Spike; PIS) の変化
 MEAN ± SE: 平均値と標準誤差・横軸は各発作Stage。
 Duration: 後発射持続時間, Latency: 後発射出現までの潜時。

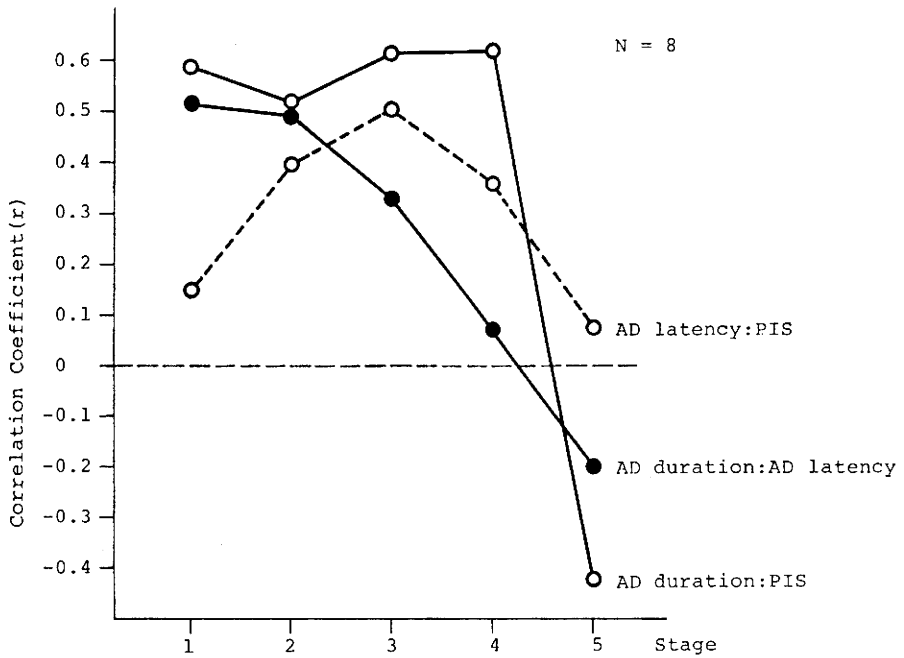


図7 ADとPIS間の各Stageにおける相関係数 (r)。

実験てんかん (Kindling) の生理心理学的研究

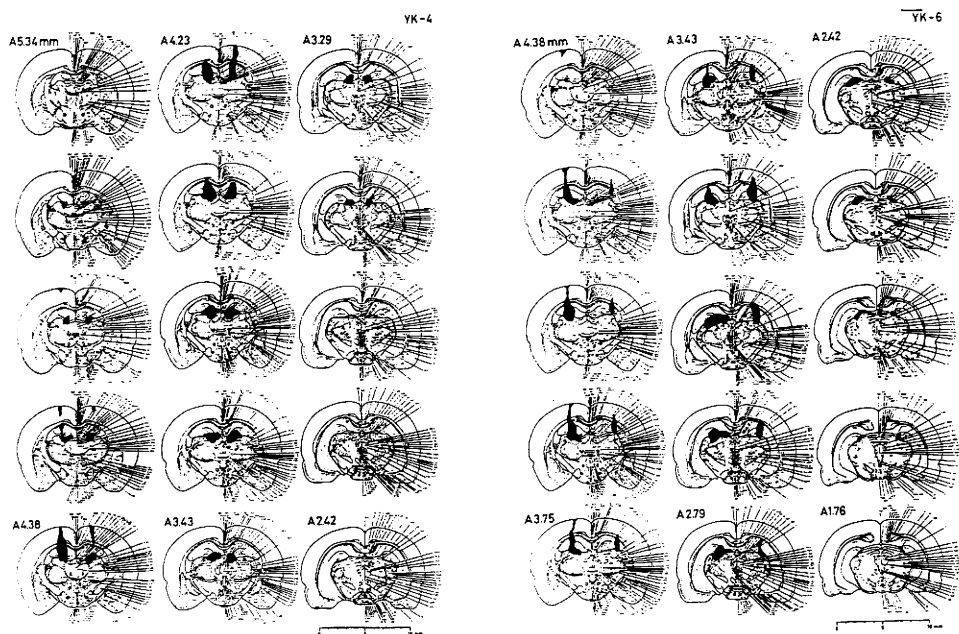


図8 背側海馬破壊範囲 (YK-4, 6)

黒で塗りつぶしたところが破壊された範囲。図の上下の数字は図2と同様，Lambdaより前(A)への距離。

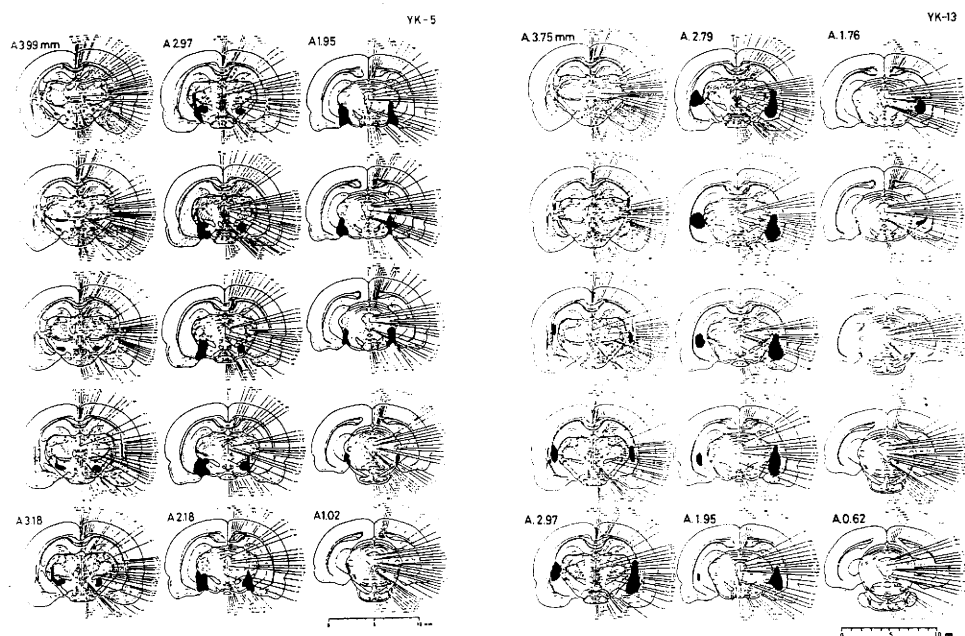


図9 腹側海馬破壊範囲 (YK-5, 13)

これらの被験体はKindling再出現が抑制された (図13参照)。

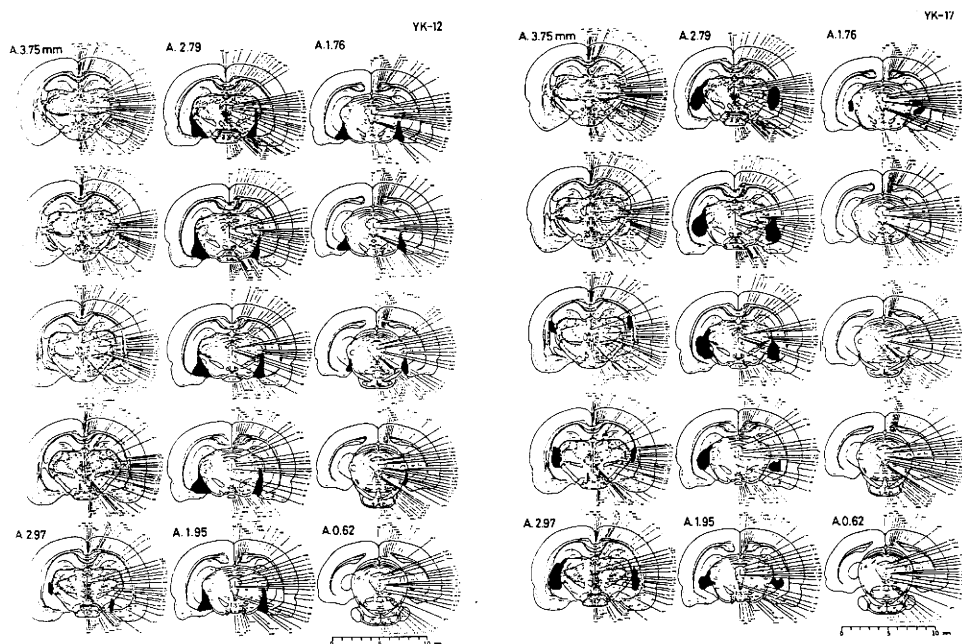


図10 腹側海馬破壊範囲 (YK-12, 17)

この2例はKindlingの退行現象を示した (図14, 15参照)。

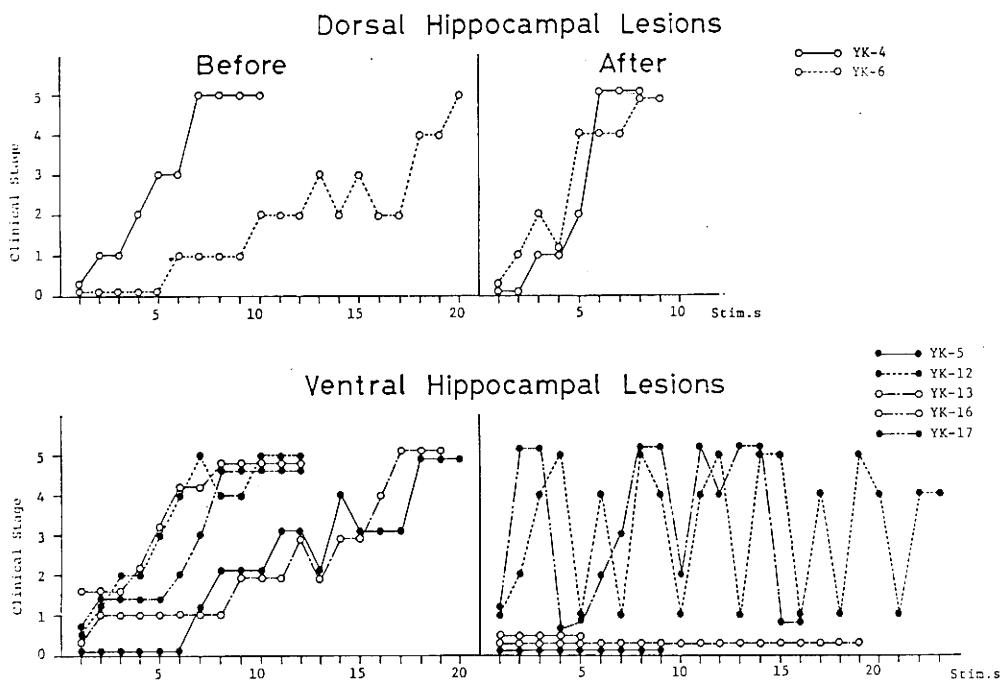


図11 海馬破壊前後のKindling 発展及び出現経過

破壊前の結果は図3と同じ。図の上が背側海馬破壊 (Dorsal Hippocampal Lesions) 群 (YK-4, 6), 下が腹側 (Ventral) 群 (YK-5, 12, 13, 16, 17)。

発作波と全く変わらないパターンを示した。それに対して図11下段に示したVHPC破壊では5例中3例(YK-5, 13, 16)においてKindlingの再出現が全く認められず、刺激に対して無反応か不動状態で脳波的にも明瞭なADは出現しなかった(図13)。またこのうち1例(YK-13)は破壊後19回の刺激を行なったがその間全くADの出現はなく、また図13の下2例(13th trialと17th trial)で示した様に刺激強度を最初のAD閾値である $150\mu\text{A}$ から $250\sim 450\mu\text{A}$ に上げてみてもわずかにAD様のスパイクと約30秒から1分後に全誘導に 1mV 程度のPISが認められたにすぎず、行動的にも明瞭な臨床的発作はみられず不動状態であった。なおこの例では刺激強度を最大 1mV まで高めたが同様の結果であった。これらの結果を示した例は図9に示した範囲の海馬が破壊されていた。VHPC破壊群の残りの2例(YK-12, 17)においては、一旦Kindlingの再出現をみるがその翌日の刺激ではStage 1, 2ないし0になり発作の減弱ないし消失(退行現象)がみられた。それがほぼ2日から5日の周期でリズムに生じていた(図11)。脳波像からみると(図14), VHPC破壊後4回目の刺激で全身けいれん発作(Stage 5)の再出現がみられ、2次的発作波も海馬(この場合は背側海馬)を中心に tonicに出しPISも破壊前と同程度に生じていた。しかし翌日の5回目の刺激ではADが約10秒間出現し行動的にはひげのわずかなけいれん(Stage 1)のみで明らかな発作は生じなくなった。それが6回目になると再び全身けいれんに及び7回目でもまた同様の退行現象がみられた。但し刺激から数分後に出現するPISに関しては破壊による顕著な影響は認められず、破壊前と同程

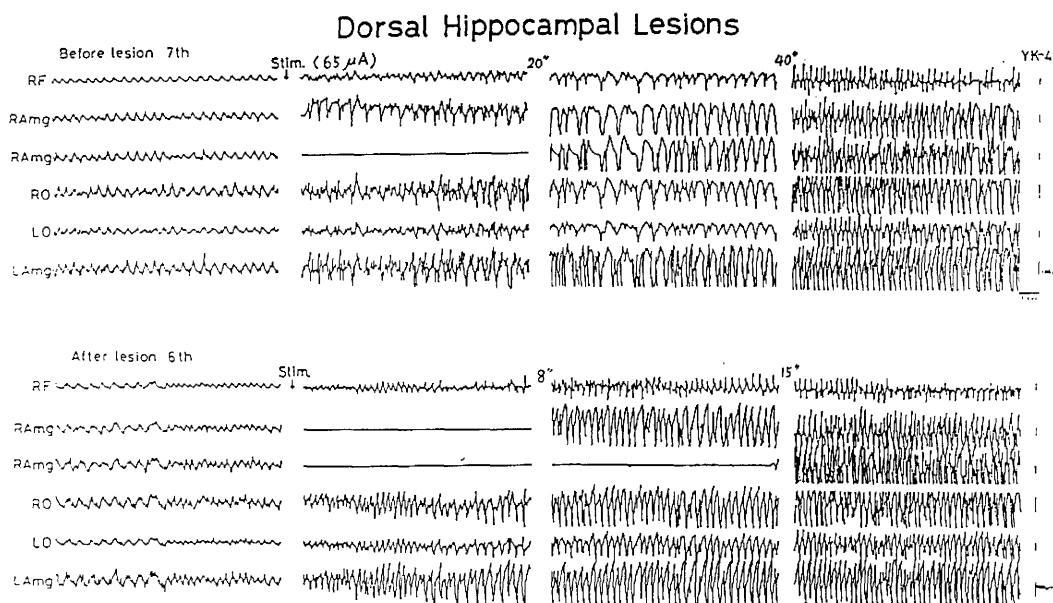


図12 背側海馬破壊前後の全身けいれん発作時の脳波パターン

図の上が破壊前7回目 (Before lesion 7 th), 下が破壊後6回目 (After lesion 6 th) の刺激前後の記録。

Stim: 扁桃核刺激時点, ($65\mu\text{A}$): AD閾値, RF: 右前頭部, RO: 右後頭部, LO: 左後頭部, RAmg: 右扁桃核 (同側), LA mg: 左扁桃核 (対側)

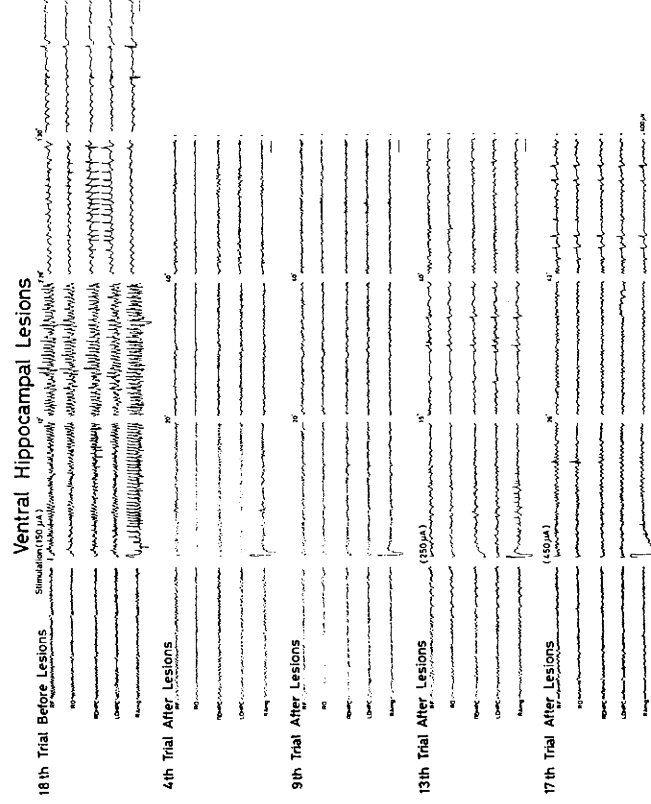


図13 腹側海馬破壊前後の脳波パターン

破壊後Kindling再出現の顕著な抑制を示した。13回目(13th)からA/D閾値を最初の150 μ Aから250 μ Aに上げ7回目(17th)で450 μ A、最終的に1mAまで上げた(これは示していない)。

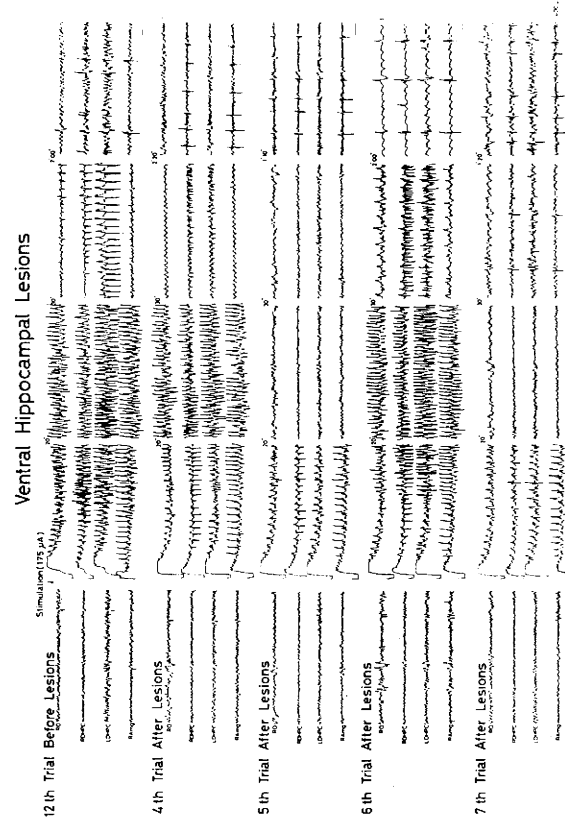


図14 腹側海馬破壊前後の脳波パターン

破壊後4回目(4th trail)から1日後に典型的なKindlingの退行現象を示した。PIS(図の右端)はあまり変化していないことに注意。

Ventral Hippocampal Lesions

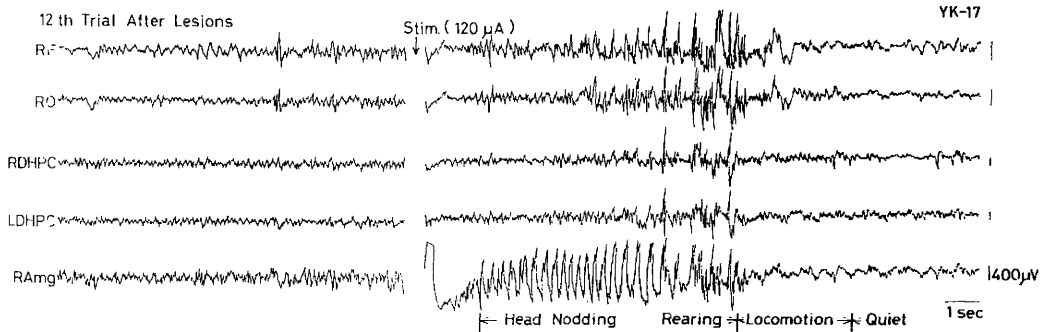


図15 腹側海馬破壊後の発作波パターン

短時間 (約8秒間) で発作 (Stage 4, Rearing) が終了していることに注意。
この被験体 (YK-17) もKindlingの退行現象を示した (図11参照)。

度の 1 mV 以上高電位棘波が出現していた。図15は退行現象の生じた別の被験体 (YK-17) の脳波例を示したもので、破壊後12回目の刺激後約 1.5 秒たってから右扁桃核 (RAMg) 優勢にADの出現と同時に點頭 (Head nodding) が生じ、7~8秒後に急速に後肢で立ち上がる (Rearing) Stage 4 に達しその後突然発作が終了し、もはやスパイクの出現もなく正常と思

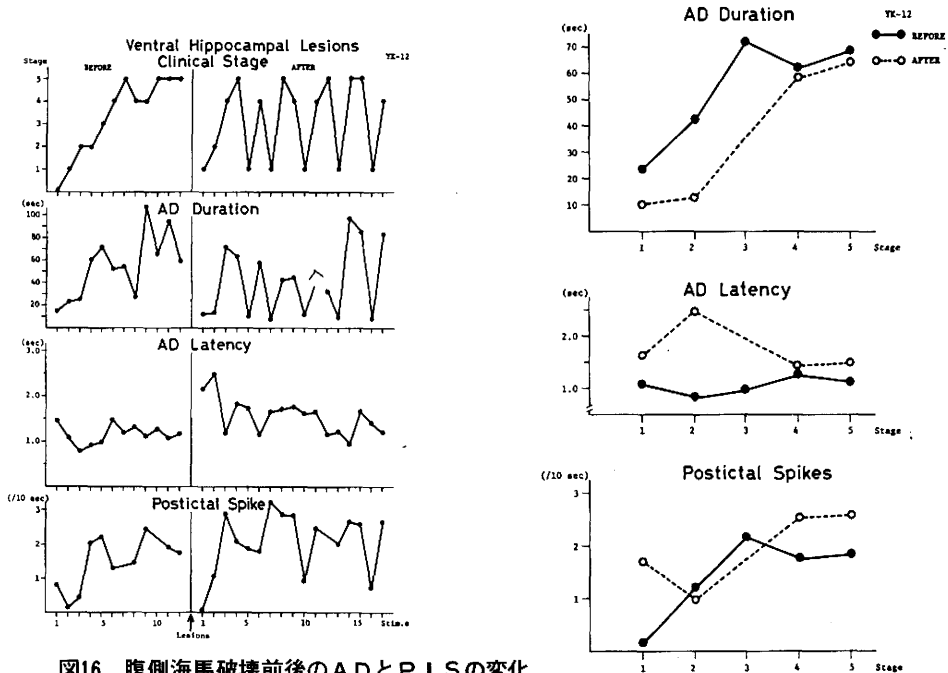


図16 腹側海馬破壊前後のADとPISの変化

退行現象を示した被験体 (YK-12) の日間及び各Stage間での変化。
詳細は本文を参照。

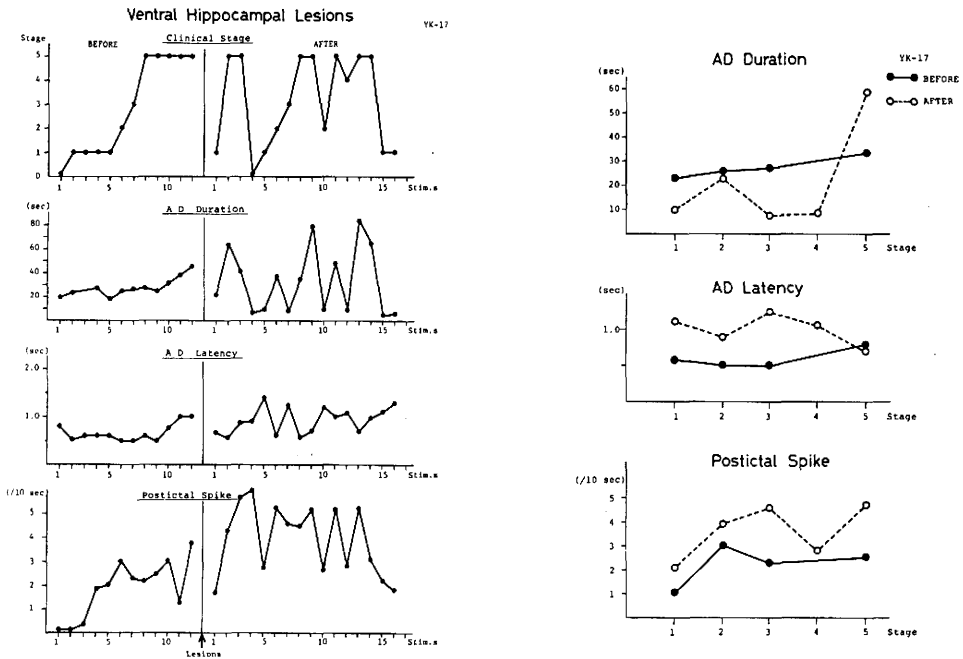


図17 腹側海馬破壊前後のADとPISの変化

図16と同様にもう1例(YK-17)での変化

われる脳波パターンを示した。これはKindlingの発展過程では全く見られない出現様相であった。すなわち通常のKindling現象は一旦発作が出現し全身に及んだ場合、それは約数分間持続する(図5)ことが多い。従ってこのタイプの退行現象も明らかに海馬破壊効果と考えられた。

図2 各被験体のAD持続時間、潜時及びPIS間の相関係数

Sub.	n	AD duration:latency	AD duration:PIS	AD latency:PIS
YK-4	6 (5)	0.0469 (0.7878)	-0.8107° (0.8688)°	0.0223 (0.8454)°
YK-5	11	-0.3671	-0.2418	0.1142
YK-6	12 (8)	-0.2991 (0.2037)	-0.2977 (0.0261)	-0.2229 (0.2958)
YK-12	10 (15)	-0.8178*** (-0.4415)°	0.8279** (0.5209)*	-0.0732 (-0.2500)
YK-13	12	0.5341	-0.1934	0.2631
YK-15	13	-0.8413***	0.8978***	-0.6873**
YK-16	8	-0.1214	0.8741**	0.0071
YK-17	12 (16)	0.2011 (-0.6407)**	-0.1587 (0.4853)°	0.1047 (-0.4594)°

***: $p < .001$, **: $p < .01$, *: $p < .05$, °: $0.1 > p > .05$

カッコ内は破壊後の値を示す。

次にADとP I Sの破壊前後の出現状況をより詳しく比較してみると図16, 17の通りであった。これらはV H P C破壊後発作の退行現象を示した例をそれぞれ個別に図示したものである。まず図16の例では図左の刺激回数(日数)による変化からみて明らかに発作の退行現象が見られ、それに応じてAD持続時間がほぼ1対1で変化していた。しかし潜時やP I Sとは明白な対応関係は認められなかった。図右の各発作段階毎にみると、AD持続時間は破壊後減少する傾向であった。しかしStageが進むにつれてその差はほとんどなくなった。潜時についても同様にStage 1, 2の早い発作段階ではADの遅い潜時のものが多いがStage 4や5になると破壊前とほぼ同じ値を示した。P I Sに関しては個体内変動が大きく一定した傾向は認められなかった。破壊後わずかにP I Sの増加する傾向がみられたが、破壊による効果というよりもむしろ扁桃核を刺激した回数に比例していると考えられる。図17の別の例でも同様の結果を示しており、海馬(特にV H P C)破壊により刺激直後に出現するADに対してはある程度抑制的效果を及ぼしたが、発作後数分たってから出現するP I Sに対してはそれほど効果を持たないことがうかがえた。すべての被験体で破壊前後のAD持続時間、潜時、P I Sとの間の相関係数を求め表2に示した。特にV H P Cを破壊したY K-12のラットに注目すると、AD持続時間とP I Sとの間の正の相関が破壊後有意ではあるが低くなっていた。またAD持続時間と潜時との負の相関が有意でなくなるのが目立った。しかしながら退行現象を示したもう1例(Y K-17)では逆にV H P C破壊後AD持続時間と潜時との間の負の相関が有意な方向に変化した。またD H P C破壊群でも個体差が大きく一定した傾向とは考えられなかった。

コントロール群としてそれぞれの海馬の背側に位置する大脳皮質を破壊した結果については、ここで示していないが、Kindling再出現に対する明らかな破壊による影響はなく、ほぼD H P C破壊群と同様の結果であった。

考察

本実験で得られた結果をまとめると、海馬破壊によりKindlingの再出現が抑制された。つまり海馬(特に腹側海馬、V H P C)はKindlingの再出現に対して促進的あるいはKindlingの永続性を維持する働きを持っていると考えられた。この結果は従来示唆されてきた報告^{16,20)}とは矛盾するようであるが、海馬はKindling発展過程に対しては抑制効果を持ち²⁰⁾、Kindlingの再出現あるいはKindlingの永続性に対しては促進的に働いていると考えたほうが妥当であろう。すなわち、Kindlingが形成されていく過程で働く脳内メカニズムと形成された後の永続性に関与するメカニズムとは全く異なることを示唆しているかも知れない。しかしながら本実験と同様にKindling完成後海馬を破壊した実験¹⁶⁾で逆の結果が報告されている。この実験はネコを用いてKindling完成後海馬(特に海馬後部から腹側部位)を両側に破壊した。その直後から扁桃核刺激を行ない1回目の刺激で全身けいれん発作が再出現し徐々に発作の程度が増強し数日目で死に至った。このことから海馬はKindling現象の再出現を抑制していたと彼らは考えた。本

実験との相違は海馬破壊から再び扁桃核を刺激するまでの時間経過である。海馬を破壊するとその最中からKindlingに似たけいれん発作が誘発され、その後数分から数10分発作後抑制(postictal depression)があり回復する。これは通常のKindling形成過程で見られる現象と全く同じで、海馬破壊そのものがKindling刺激効果であったことを示している。従って海馬のKindling再出現に対する働きを検討する場合海馬破壊による上述の直接的効果をできるだけ少なくする(本実験では破壊から1週間後に再刺激した)ことが望ましいと考えられる。この1週間の回復期間中に海馬のてんかん原性⁽²⁶⁾による自発けいれんの出現等は観察しなかったが、少なくともKindlingの再刺激直前の脳波や行動を見る限り発作間歇時発作性放電(IID)や発作後抑制など発作を反映した脳波及び行動パターンは全く示していなかった。このことから海馬破壊の直接的影響はほとんど消失していたものと考えられた。

海馬破壊によりいかにしてKindlingの再出現が抑制されたかを示唆するいくつかの報告⁽⁶⁾⁽²⁴⁾⁽²⁷⁾がある。まず通常のKindling形成過程では脳内モノアミンのうちドーパミンの濃度が脳辺縁系あるいは前脳(forebrain)領域で有意に減少する⁽⁶⁾⁽²⁴⁾ことが知られている。一方, SpringerとIsaacson⁽²⁷⁾はラットの海馬(背側から腹側のほぼ全域)を両側に破壊し1週間後に脳内(特に側坐核)ドーパミンの濃度を測定したところ統制群と比較して有意に高くなっていることを報告している。これらのことから本実験でのKindling再出現に対して海馬破壊は脳内モノアミン、特にドーパミン系の2次的変化をもたらしたのではないかと考えられる。すなわち脳内ドーパミンの線維経路は最終的に扁桃核群に投射しており⁽²⁸⁾、そこから海馬支脚(subiculum)の腹側部位への線維結合も報告されている⁽¹²⁾。従って海馬特に腹側海馬がKindlingにより賦活された神経回路と脳内ドーパミン線維系両方に対して積極的に働きかけていたことが推測される。

本実験結果を別の観点からとらえることもできる。以前から海馬の記憶メカニズムに対する役割が注目されている⁽¹⁰⁾⁽²⁶⁾一方で、Kindling手続も同様に記憶や学習の背景となる脳内過程の変化と同義と考えられる点が多い⁽⁷⁾⁽¹³⁾。このことから本実験結果を脳内記憶過程の障害として考えることもできる。しかしながらその詳細については今後の研究に委ねなければならないが、少なくとも海馬特に腹側海馬は、Kindlingされた神経回路を再賦活するのに対して持続的ないし一過性に促進したりそれを維持する働きを持っており、その背景に脳内カテコラミン系(特にドーパミン系)あるいは脳内記憶メカニズムが重要な位置を占めていることが示唆される。

本実験ではKindlingに対する海馬内の部位的差異が指摘された。このことは刺激した扁桃核と腹側海馬とは直接線維結合を持ち背側海馬はそうではない⁽⁴⁾⁽¹²⁾という形態学的差異がある程度反映されたものかも知れないが、本来これらの海馬の部位は機能的に全く異なっていることも考えられる。そこで今後は海馬の入出力系を部位的に別々に考慮した上で海馬と密接に線維連絡を持つ他の脳辺縁系や脳幹部の働きについても吟味し、Kindlingに対する海馬本来の役割をより詳細に検討していく必要がある。

要約

本実験はてんかんの実験的モデルであるKindling現象の永続性に対する海馬の働きを検討するために扁桃核Kindlingの完成したラットの海馬を破壊しその後のKindling再出現様相を脳波的及び行動的に観察した。得られた結果をまとめると、まず背側海馬破壊によりKindlingの再出現が見られ、何んら著明な変化は認められなかった。それに対して腹側海馬を破壊した数例において10数回再刺激を行っても後発射 (A D) 等の発作を反映する脳波パターンを示さず行動的にも不動状態でKindling再出現が全般的に抑制された。また残りの腹側海馬破壊例では一旦Kindlingの再出現を示したが約数日周期で発作の退行現象が見られた。これらの海馬破壊効果の背景には脳内カテコラミン系や記憶メカニズムの変容が考えられた。

References

- 1) Anchel, H., and Lindsley, D. B. Differentiation of two reticulo-hypothalamic systems regulating hippocampal activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1972, 32, 209-226.
- 2) Bennett, T.L., and Gottfried, J. Hippocampal theta activity and response inhibition. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1970, 29, 196-200.
- 3) Douglas, R. J. The hippocampus and behavior. *Psychol. Bulletin*, 1967, 67(6), 416-442.
- 4) Elul, R. Regional differences in the hippocampus of the cat. : II Projection of the dorsal and ventral hippocampus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 16, 489-502.
- 5) Engel, J., and Katzman, R. Facilitation of amygdaloid kindling by lesions of the stria terminalis. *Brain Res.*, 1977, 122, 137-142.
- 6) Engel, J., and Sharpless, N. S. Long-lasting depletion of dopamine in the rat amygdala induced by kindling stimulation. *Brain Res.*, 1977, 136, 381-386.
- 7) Goddard, G. V., and Douglas, R. M. Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory? In Wada, J. A. (Ed) : *Kindling*. New York Raven Press, 1976, 1-18.
- 8) Goddard, G. V., McIntyre, D. C., and Leech, C. K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 295-330.
- 9) 岩崎庸男, 反応抑制に関する海馬の役割 東京教育大学教育学部紀要 1976, 77-87
- 10) Klemm, W. R., Landfield, P. W., McGaugh, J. L., and Tusa, R. J. Theta rhythm and memory. *Science*, 1972, 176, 1449
- 11) König, J. F. R., and Klippel, R. A. *The Rat Brain*. The Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
- 12) Krettek, J. E., and Price, J. L. Projection from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *J.*

- Comp. Neurol., 1977, 172, 723-752.
- 13) Leech, C. K., and McIntyre, D. C. Kindling rates in inbred mice : An analog to learning? Behav. Biol., 1976, 16, 439-452.
 - 14) McCaughram, J. A., Corooran, M. E., and Wada, J. A. Role of the forebrain commissures in amygdaloid kindling in rats. Epilepsia. 1978, 19, 19-33.
 - 15) McIntyre, D. C., and Goddard, G. V. Transfer, interference and spontaneous recovery of convulsions kindled from the rat amygdala. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1973, 35, 533-543.
 - 16) 森分 隆, 森分 清, 佐藤光源, ネコの扁桃核キンドリングに対する海馬の役割 第12回日本脳波筋電図学会抄録集 1782, 131.
 - 17) Nauta, W. J. H. Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain the cat. Brain. 1958, 81, 319-340.
 - 18) 奥田 宏, 和田有司, 三辺義雄, 山口成良, 吉田和典, 外側膝状体キンドリング猫に対する閃光-Thiosemicarbazide 賦活の効果第17回日本てんかん学会抄録集1983
 - 19) Petsche, H., Stumpf, Ch., and Gogolak, G. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus : I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1962, 14, 202-211.
 - 20) Racine, R. Kindling : The first decade. Neurosurg., 1978, 3, 234-252.
 - 21) Racine, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation : I. After-discharge threshold. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1972, 32, 269-279.
 - 22) Racine, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation : II. Motor seizure Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1972, 32, 281-294.
 - 23) Racine, R. J., Gartner, J. G., and Burnham, W. H. Epileptiform activity and neuronal plasticity in limbic structures. Brain Res., 1972, 47, 262-268.
 - 24) Sato, M., and Nakashima, T. Kindling : Secondary epileptogenesis, sleep and catecholamines. In Wada, J. A. (Ed) : Kindling. New York Raven Press, 1976, 103-116.
 - 25) 佐藤光源, Wada, J. A. 新しい実験てんかんモデルとしての "Kindling" preparation : 展望, 脳と神経, 1975, 27, 257-276
 - 26) Scoville, W. B., and Milner, B. Loss of recent memory after bilateral lesions. J. Neurol. Neurosurg. psychiat., 1957, 20, 11-21.
 - 27) Springer, J. E., and Isaacson, R. L. Catecholamine alterations in basal ganglia after hippocampal lesions. Brain Res., 1982, 252, 185-188.
 - 28) Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta. Physiol. scand. Suppl., 1971, 367, 1-48.

実験てんかん (Kindling) の生理心理学的研究

- 29) Wada, J. A. Kindling. New York Raven Press, 1976.
- 30) Wada, J. A., and Osawa, T. Generalized convulsive (or spontaneous recurrent) seizure state induced by daily electrical amygdaloid stimulation in Senegalese baboons (papio papio). *Neurol.*, 1976, 26, 273-286.
- 31) Wada, J. A., and Sato, M. Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats : Correlative electrographic and behavioral features. *Neurol.*, 1974, 24, 565-574.
- 32) Wada, J. A., and Sato, M. The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. *Epilepsia*, 1975, 16, 417-430.
- 33) Wada, J. A., and Sato, M. Effects of unilateral lesion in the midbrain reticular formation on kindled amygdaloid convulsion in cats. *Epilepsia*, 1975, 16, 693-697.
- 34) Wada, J. A., 佐藤光源. 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—創造出版, 1981.
- 35) 吉田和典, 海馬シータ波と視覚誘発電位との関連. 福井医科大学一般教育紀要, 1981, 第1号, 31-42.
- 36) 吉田和典, 海馬ニューロン活動と視覚情報処理について. 福井医科大学一般教育紀要, 1982, 第2号, 9-23.

脚注

(注) 本研究は昭和57年, 58年度文部省科学研究(奨励研究A)の一環として行なったもので, 一部はすでに第29回国際生理科学会議(シドニー, オーストラリア)で発表し, *Physiology & Behavior* (1984) に印刷中である。

吉田和典

Bulletin of Liberal Arts, Fukui Medical School No. 3 (1983)

The Effect of Bilateral Hippocampal Lesions on Kindled Amygdaloid Convulsion in Rats.

Kazunori Yoshida

Department of Psychology

Abstracts

In the present study, rat hippocampus was lesioned bilaterally after completion of amygdaloid kindling, in order to examine how hippocampus affects reappearance of kindling phenomenon. The obtained results were summarized as follows; (1) The kindled rats with dorsal hippocampal lesions again reached the generalized convulsion (kindling) within several days after the recovery period from lesions. Afterdischarge (AD) duration and latency were somewhat changed in direction to the inhibition of rekindling, but no remarkable change was observed in the feature of convulsive behavior as compared with that before lesions. (2) The ventral hippocampal lesions of some kindled rats inhibited the reappearance of any kindled seizures. No electrographical discharge was provoked by restimulation of the original focus (amygdala) for a maximum of several weeks, even when stimulus intensity was heightened over AD threshold (to 1 mA). And the other rats of this group showed the regression of generalized convulsion at two to five day cycle which was not seen in the usual process of amygdaloid kindling. (3) These results suggest that hippocampus, especially ventral parts of hippocampus, would have rather facilitatory or maintaining role on the kindled neural circuits, relating to the rat forebrain.