

氏 名 岡 田 尊 司
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 論 医 博 第 1706 号
 学位授与の日付 平 成 12 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 Li^+ and muscarine cooperatively enhance the cationic tail current in rat cortical pyramidal cells
 (ラット大脳皮質錐体細胞における, 陽イオン選択性電流に対する, リチウム及びムスカリンの協同的増強効果に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
 教 授 川 口 三 郎 教 授 中 西 重 忠 教 授 大 森 治 紀

論 文 内 容 の 要 旨

(目的, 研究の背景): リチウムは, コリン作動性の刺激(ピロカルピン等)によって誘発されるてんかん重積状態の発現を促進することが知られている。リチウムを与えた後, ピロカルピンを腹腔内に注射することで, ラットにおいては, てんかんを引き起こすことができ, リチウム-ピロカルピン・モデルと呼ばれる。これは, てんかんの代表的な疾患モデルの一つであるが, その基盤となるメカニズムは明らかでない。

正常ラットの脳切片標本において, 塩化セシウムをベースとする電極内液を用いて, 全細胞記録を行うと, 大脳皮質錐体細胞は, 短いパルス電流の注入に反応して, 緩徐な脱分極性スパイク後電位(DAP)を伴うプラトー状のスパイクを生じる。ところが, 同じ強度のパルス電流をリチウム(2 mM)及びムスカリン(10 μM)の投与後に与えると, プラトー状スパイクの連続発火が引き起こされる。プラトー状スパイクの連続発火は, 細胞外カリウムイオン濃度の上昇によるDAPの増強によっても, 同様に引き起こされる。また, 抗てんかん薬のフェニトインはDAPを抑制した(姜ら, 1998年)。そこで, DAPの本体であるカルシウム依存性カチオン電流に対する, リチウムとムスカリンの効果を調べた。

(方法): ラットの脳皮質より冠状断スライス切片を作成し, 皮質第5層の錐体細胞よりパッチクランプ法を用いて, 全細胞記録を行った。リチウム, ムスカリンは細胞外の還流液に投与し, IP_3 受容体の遮断薬であるヘパリンは細胞内液に加え, その効果を調べた。DAPの持続とテール電流の持続との間に強い相関が認められるので, 効果の評価は, 脱分極性電位パルスのオフセット後に生じる, 緩徐なテール電流の大きさを, 100 msec及び500 msec後において測定することにより行った。

(結果): リチウム(2 mM)は, テール電流の遅い成分(500 msec後)を, わずかに増強したが, 速い成分(100 msec後)にはほとんど効果を示さなかった。一方, ムスカリン(10 μM)はテール電流の速い成分及び遅い成分を, 各々38% ($p < 0.001$), 68% ($p < 0.01$)増強した。ところが, リチウム存在下で, ムスカリンを投与すると, その効果は, 各々91% ($p < 0.0001$), 253% ($p < 0.0001$)に達した。これは, リチウムとムスカリンの効果を加えたものとして予想される2倍以上であった。

IP_3 受容体の遮断薬であるヘパリン(0.5–1 mg/ml)の細胞内投与により, リチウム存在下でのムスカリンのDAPに対する増強効果は容量依存的に抑制された。

(考察): リチウムはイノシトール1リン酸(IP_1)の分解を抑制する一方, ムスカリンは, ホスホリパーゼC(PLC)の活性化を介して, IP_3 の産成を増加させる。これら両者による, IP_3 の増加が, IP_3 誘発性カルシウム放出(IICR)を増大させ, 細胞内カルシウム濃度を高め, その結果, テール電流の本体であるカルシウム依存性カチオン電流を協同的に増大させていると考えられた。

(結論): リチウムとムスカリンは, カチオン性テール電流を協同的に増強した。この協同的増強効果は, ヘパリンにより

抑制され、IICR の関与が示唆された。このテール電流に対する協同的増強効果がムスカリンとリチウムによる、てんかんの発現促進メカニズムの一つであると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、リチウム-ピロカルピン・モデルとして知られる、リチウムとコリン作動性薬によるてんかんの発現促進のメカニズムの解明を目的として、リチウムとムスカリンのカルシウム依存性カチオン電流に対する効果を解析したものである。本研究によれば、パッチクランプ法により記録されたラット大脳皮質第5層の錐体細胞において、リチウム (2 mM) はカチオン性テール電流の遅い成分をわずかに増強したが、速い成分に対してはほとんど影響しなかった。一方、ムスカリン (10 μ M) は、テール電流の速い成分及び遅い成分を、各々 38%, 68% 増強した。ところが、リチウム存在下でムスカリンを投与すると、その効果は、各々 91%, 253% に達した。これは、リチウムとムスカリンの効果を加えたものとして予想される2倍以上であった。また、IP3 受容体の遮断薬であるヘパリンの細胞内投与により、リチウム存在下でのムスカリンの効果は容量依存的に抑制された。

以上の研究は、リチウムとムスカリンのカルシウム依存性カチオン電流に対する協同的増強効果が、IP3 誘発性カルシウム放出 (IICR) を介したものであることを示しており、リチウム-ピロカルピン・モデルにおけるてんかんの発現促進メカニズムの解明に寄与するところが大きいと考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認められる。

なお、本学位授与申請者は、平成12年1月11日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。