

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 渡辺慶一郎

本研究は側頭葉てんかんの発作発現に対するセロトニン系調節の役割を明らかにする目的で、低頻度ラット海馬キンドリングによる Stage 1 発作(複雑部分発作に相当)を再現する系にて、セロトニン再取り込み阻害薬やセロトニン合成阻害薬、各セロトニン受容体サブタイプのアゴニスト、アンタゴニストを投与して発作への影響を解析したものであり、下記の結果を得ている。

- ① セロトニン再取り込み阻害剤(Fluoxetine)の投与では、PNT(Pulse number threshold)が有意に延長し、1 次性 AD(afterdischarge duration)が有意に短縮していた。セロトニン合成阻害剤(p-chlorophenylalanine: PCPA)の投与では、PNT の有意な短縮が認められた。

これらの結果から、セロトニン系の賦活は発作の抑制を、抑制は発作の促進をもたらすものと考えられた。

- ② 次にセロトニン受容体サブタイプについて検討した。

5-HT_{1A} アゴニスト(8-OH-DPAT)の投与では変化が認められなかったが、アンタゴニスト(WAY100635)の投与では 1 次性 AD の有意な延長が示された。

5-HT_{2A/2C} アゴニスト(DOI)の投与では変化が認められなかったが、5-HT_{2A} アンタゴニスト(MDL100907)では 1 次性 AD の有意な延長が示された。5-HT_{2C} アンタゴニスト(SKB200646A)では有意な変化が認められなかった。

5-HT₃ アゴニスト(SR57227A)の投与では変化が認められなかったが、アンタゴニスト(Granisetron)では 1 次性 AD の有意な短縮が示された。

これらの結果から、①の発作調節には 5-HT_{1A} と 5-HT_{2A} 受容体が関与し、5-HT₃ 受容体は重要な役割を果たしていないと考えられた。

以上、本論文は複雑部分発作のモデル動物において、セロトニン系が発作調節に関与しており、なかでも 5-HT_{1A} と 5-HT_{2A} 受容体が重要な役割を果たしている可能性を示したものである。本研究は、複雑部分発作に特化したモデルを用いていること、またセロトニン受容体の各リガンドを系統的に検討していることで、側頭葉てんかんの複雑部分発作の病態解析や、合併する精神症状の薬物療法に有益な示唆を与えたと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。