

○ 1-46

IL-1 β のてんかん原性機序：海馬アデノシン遊離に対する効果の検討

Effects of IL-1 on hippocampal adenosine release

弘前大学医学部附属脳神経血管病態研究施設分子病態部門¹⁾、弘前大学医学部神経精神医学講座²⁾、シバタ医理科神経科学研究所³⁾

朱 剛^{1,2)}、岡田元宏²⁾、吉田淑子^{2,3)}、若林孝一¹⁾、
兼子 直²⁾

【緒言】IL-1 β は、種々の免疫関連細胞から産生されるサイトカインの一つであり、発熱物質として知られているが、中枢神経系では神経活動の修飾と正常睡眠の維持などの役割をも果たしている。IL-1 β の遺伝子多型が熱性けいれん及び側頭葉てんかんに有意に関連することが示唆され、IL-1 β の機能過剰亢進はけいれん閾値を低下させ、けいれん発作を誘発すると考えられている。低濃度の IL-1 β は神経細胞保護作用を有することが報告され、高濃度の IL-1 β は神経細胞毒性、さらに神経細胞死に関わることも報告されてきた。本研究では IL-1 β のてんかん原性機序を検討するため、海馬アデノシン (AD) 遊離に対する効果を検討した。【方法】生後 8 週齢のマウスの海馬を Glowinski の方法に従い抽出し、350 μ m \times 350 μ m のミニスライスを作成し、人工脳脊髄液 (ACSF) 内で 5 分間 incubate し、ACSF 内の AD 遊離濃度を UV-HPLC で測定した。【結果】IL-1 β は低濃度で AD の基礎及び K⁺ 刺激性遊離を亢進し、高濃度では AD 遊離の亢進効果がなかった。IL-1 β の AD 遊離亢進効果は阻害薬 IL-1ra で抑制された。また、IL-1 β の AD 基礎遊離亢進は Ca²⁺-free とイノシトール三リン酸受容体 (IP3R) 阻害薬により抑制され、K⁺ 刺激性遊離亢進はリアノジン受容体 (RyR) 阻害薬により抑制された。【考察】本結果は、IL-1 β は AD の基礎遊離、脱分極誘発性遊離に対して、濃度依存性二相性効果を有することを明らかにした。低濃度 IL-1 β が AD 遊離を亢進し、IL-1 β の神経保護作用の主要機序であると考えられている。IL-1 β の AD 遊離亢進作用は Ca²⁺-free、IP3R・RyR 阻害薬で抑制されることから、IL-1 β は細胞外からの Ca²⁺ 流入及び細胞内 Ca²⁺ 放出機構を介して神経伝達機能を制御することが示唆される。一方、高濃度の IL-1 β は細胞内 Ca²⁺ の過剰上昇を惹起し、AD 開口分泌の抑制及び神経細胞毒性に関与すると考えられる。これらの効果が、IL-1 β のてんかん原性機序に関与すると考えられた。