

O 1-47

細胞内カルシウム放出機構 (CICR) に対する抗てんかん薬ゾニサミドの効果

Effect of zonisamide on CICR associated exocytosis

弘前大医神経精神¹⁾、シバタ医理科神経科学研究所²⁾、弘前大脳研分子病態³⁾、弘前大脳研機能回復⁴⁾

岡田元宏¹⁾、吉田淑子^{1,2)}、朱 剛^{1,3)}、上野伸哉⁴⁾、兼子 直¹⁾

【緒言】てんかん発作などの神経細胞の過剰発射持続状態では、シナプス間隙内のカルシウムが欠乏しているにも拘わらず神経伝達物質の開口分泌機構は維持されている。この細胞外カルシウム非依存性の開口分泌機構を明らかにすることで、てんかん性細胞障害防止の一端を明らかに出来る。本報告では脳保護作用が確立されているゾニサミドの、細胞内カルシウム放出機構であるイノシトール3リン酸受容体 (IP3R) 関連開口分泌機構に対する効果をマイクロダイアリースで検討した。【方法】8週齢のラット前頭葉にプローブを挿入し、修正リンゲル液 (MRS)・高カリウム修正リンゲル液 (HKMRS)・無カルシウム修正リンゲル液 (FCMRS) を灌流し、各イオン条件下での治療濃度のゾニサミドと IP3R 作動薬・阻害薬の効果を比較検討した。【結果】治療濃度のゾニサミドは脱分極性 GABA・グルタミン酸遊離を抑制したが、カルシウム濃度依存性に GABA 基礎遊離を亢進・グルタミン酸遊離には影響しなかった。細胞外カルシウム欠乏状態でも IP3R 作動薬は GABA・グルタミン酸遊離を亢進した。過剰興奮時では、IP3R の亢進効果をゾニサミドは抑制したが、非興奮時は逆に GABA 遊離を亢進した。【考察】IP3R 関連性 CICR は細胞外カルシウム非依存性開口分泌の制御機構である可能性が示唆された。治療濃度のゾニサミドは IP3R 関連性 CICR 機能を抑制するが、非興奮時は CICR 非関連性開口分泌機構を介した GABA 遊離を亢進する。以上の結果から、ゾニサミドは非興奮時には GABA 基礎遊離を亢進することで発作閾値を上昇し、発作発現時は CICR 機能を抑制することで発作の伝播拡大を抑制すると考えられた。