

symptomatic localization-related epilepsy. *Brain Dev.* 24: 194-196, 2002.

Haginoya K, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Ishizuka M, **Iinuma K**.

Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. *Brain* 125: 1960-1971, 2002.

Munakata M, Haginoya K, Soga T, Yokoyama H, Noguchi R, Nagasaka T, Murata T, Higano S, Takahashi S, **Iinuma K**.

Metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Epilepsia* 44: 366-371, 2003.

飯沼一字.

特集：てんかん1ー診断治療の進歩 てんかんの機能的画像診断. *小児内科*, 34: 719-724, 2002.

飯沼一字.

非侵襲的脳機能検査法の進歩と小児神経. *脳と発達*, 35: 907-104, 2003.

2、学会発表

Ishitobi M, Nakasato N, Yamamoto K, **Iinuma K**. Rolandic discharges: comparison between EEG and MEG findings. The 4th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. Karuizawa, Japan, Sep. 11-14, 2002.

Iinuma K.

Introduction: focused on functional neuroimaging. In symposium of "Neuroimaging" Joint Congress of 9th International Child Neurology Association and 7th Asian Oseanian Child Neurology Association. Beijing, China, Sep. 20-25, 2002.

Haginoya K, Yokoyama H, Munakata M, Ishitobi M, Kitamura T, Koda M, Togashi N, Nara C, **Iinuma K**. Anticardiolipin antibody and childhood epilepsy. Joint Congress of 9th International Child Neurology Association and 7th Asian Oseanian Child Neurology Association. Beijing, China, Sep. 20-25, 2002.

Iinuma K, Ishitobi M, Nakasato N.

Role of magnetoencephalography on analysis of childhood epilepsy. China-Japan Medical Conference 2002. Beijing, China, Nov. 3-6, 2002.

飯沼一字.

【特】「小児神経(学)における非侵襲的脳検査法ー今、脳はここまでわかるー」第72回日本小児科学会山形地方会. 山形, 2002年6月2日

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

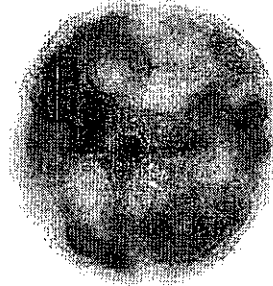
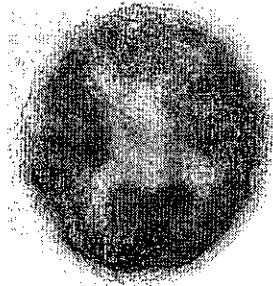
図の説明

- 図1 A群（限局性、非対称性高灌注）の発作時および発作間欠時のSPECT像。
a：症例8、b：症例4、c：症例6、d：症例1、e：症例3、矢印は高灌注領域を示す。
- 図2 B群（非限局性）の発作時および発作間欠時のSPECT像。
a：症例18、b：症例17、c：症例21。

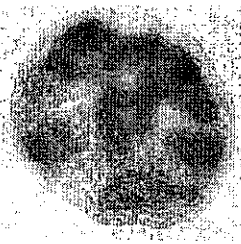
interictal

ictal

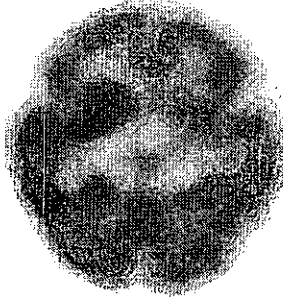
a



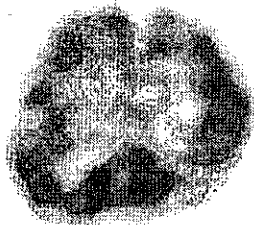
b



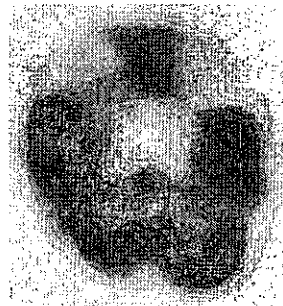
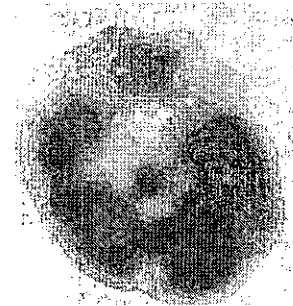
c



d



e



interictal ictal

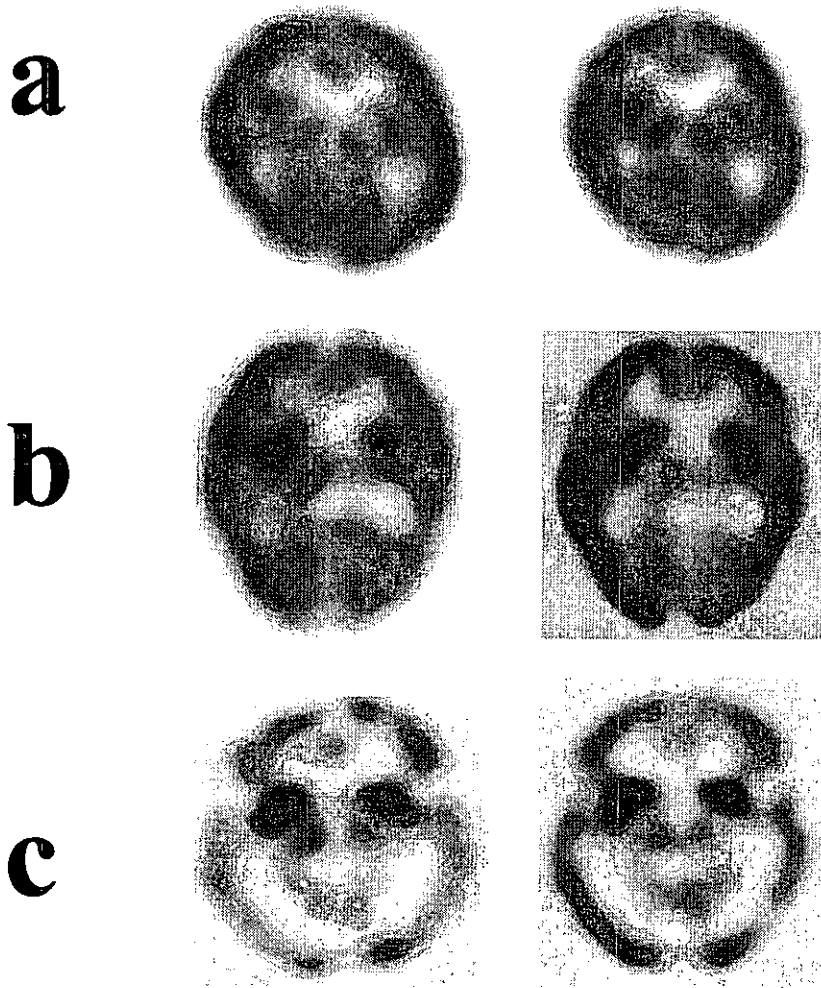


表:患者概要と発作時SPECT

| Patient no. | Sex | Onset (months) | Age at ictal SPECT (months) | CT/MRI | SPECT | | Clinical feature of spasms |
|-------------|-----|----------------|-----------------------------|---|---|-------------------------------|----------------------------|
| | | | | | Interictal | Ictal | |
| 1 | F | 1.5 | 3 | Normal | Normal | Normal | a |
| 2 | F | 4.5 | 6 | Normal | Normal | Multi-focal hypo | A(R-F) |
| 3 | M | 5.5 | 6 | Normal | Normal | L-P hypo | A(L-P hypo-iso) |
| 4 | M | 3.5 | 4 | Multiple tubers | Normal | Normal | A(L-T) |
| 5 | F | 7 | 12 | Multiple tubers | Multiple tubers | Multi-focal hypo | A(R-F) |
| 6 | M | 6 | 7.5 | Normal | Normal | Multi-focal hypo | A(R-F) |
| | | | | | | Bilateral basal ganglia hyper | A(R-T) |
| 7 | F | 3 | 5 | Brain atrophy | Brain atrophy | L-O hypo | A(L-O-T) |
| 8 | F | 2 | 2 | Multiple tubers/ectopic gray matter | Multiple tubers/ectopic gray matter | R-F hypo | A(R-F) |
| 9 | F | 7 | 9 | Normal | Normal | Normal | B |
| 10 | M | 6 | 6.6 | Normal | Normal | Normal | B |
| 11 | F | 4 | 6 | Normal | Normal | Normal | B |
| 12 | M | 7 | 8 | Normal | Normal | Normal | B |
| 13 | F | 6.5 | 11 | Multiple tubers | Multiple tubers | Multi-focal hypo | B |
| 14 | M | 8 | 8 | L-hydrocephalus(post-shunt op.) | L-hydrocephalus(post-shunt op.) | L-TPO hypo | B |
| 15 | F | 11 | 15 | Defect of L-hemisphere hydrocephalus(post-shunt op.) | Defect of L-hemisphere hydrocephalus(post-shunt op.) | R-residual F hyper | B |
| 16 | F | 6.5 | 7 | Normal | Normal | Normal | B |
| 17 | F | 6 | 7 | L-enlarged lateral ventricle, L-thalamus atrophy | L-enlarged lateral ventricle, L-thalamus atrophy | L-T0, L-thalamus hypo | B |
| 18 | F | 4.5 | 4.5 | Enlarged both lateral ventricles | Enlarged both lateral ventricles | Normal | B |
| 19 | M | 7.5 | 10 | L-chronic subdural hemorrhage, atrophy of bilateral O | L-chronic subdural hemorrhage, atrophy of bilateral O | Bilateral P-O hypo | B |
| 20 | M | 5 | 6 | Normal | Normal | Normal | B |
| 21 | F | 12 | 12 | Brain atrophy | Brain atrophy | Diffuse hypo | B |

A, focal asymmetric cortical hyperperfusion; B, diffuse pattern; a, symmetric spasms; a*, symmetric spasms with eyedeviation; b, asymmetric spasms; L, left; R, right; F, frontal area; T, temporal area; P, parietal area; O, occipital area; hyperperfusion; hyper, hyperperfusion.

グリシン脳症モデルマウスの樹立と解析

分担研究者 呉 繁夫

（東北大学大学院医学系研究科小児医学講座遺伝病学分野）

研究協力者 小島加奈子、一戸明子、横山浩之、広瀬三恵子

（東北大学大学院医学系研究科小児医学講座小児病態学分野）

研究要旨 新生児型グリシン脳症モデルマウスを樹立し、詳細に検討した。モデルマウスは生後 2 日以内、多くは生後 12 時間後にけいれん重積状態となり、けいれんが始まってから 1-3 時間で死亡した。また、このマウスの脳全体の大きさは野生型の約半分で小頭症や小脳低形成など脳形成異常を伴っていた。大脳皮質グリシン含量は野生型の約 2.5-3 倍に達し、中枢神経系へのグリシンの蓄積が確認された。これらの所見は新生児発症型グリシン脳症患者の所見と酷似していた。組織学的検索の結果、大脳皮質、小脳、嗅球における神経細胞の密度が低く、脳室周囲の神経細胞層が被薄化していた。昨年度の本研究で、胎生期において GCS は神経幹細胞や幼弱な神経芽細胞に存在することを明らかにした。この結果を考え合わせると、GCS は神経幹細胞の増殖能に重要な働きを演じている事が示唆された。以前の本研究で作成した乳児型モデルマウスに NMDA 受容体グリシン結合部位のアンタゴニストを投与すると、モデルマウスに認められる多動が正常化し、乳児型の治療への示唆が得られた。

A, 研究目的

グリシン脳症は、グリシン解裂酵素系(以下 GCS) の遺伝的欠損により発症する先天代謝異常症の一つで、基質であるグリシンが体液中に蓄積することを特徴とする。グリシン脳症は臨床症状の発症時期から、新生児型と乳児型とに分類される。患児の大部分は新生児型に分類され、生後数日以内に始まる呼吸障害を伴う意識障害、筋緊張低下、けいれん重積など重篤な中枢神経障害症状を特徴とする。これらの中枢神経症状と共に、新生児型患児には高率に小頭症や脳梁欠損といった脳形成異常を合併する。新生児型は極めて予後が悪く、呼吸不全やけいれん重積などにより死亡することも多く、救命しえても重度の精神神経障害を残す。乳児型は、新生児期は無症状でその後精神発達遅滞、筋緊張低下、有熱時けいれんにより発症する。この型は、生命予後は新生児型より良いが、多動や攻撃性の亢進といった行動異常を高率に伴い情動の発達障害が示唆される。

昨年度までの本研究で、乳児型モデルマウスの作成を行なったが、今回は、新生児型モデルマウスの作成を行い、詳細に検討を加えた。更に乳児型モデルマウスに NMDA 受容体のアンタゴニストを投与する事により、行動異常の実験的治療を試みた。

B, 研究方法

1) 新生児型モデルマウスの作成と解析

loxP 配列の間には含まれた蛍光蛋白質 EGFP cDNA の下流に DN 変異をもつ GLDC cDNA が導入されているトランスジェニック・マウスと、nestin プロモーターの下流に Cre リコンビナーゼを結合したベクターを導入したマウスとを交配した(図 1)。その結果、中枢神経系で GCS 活性が抑制されたグリシン脳症モデルマウスを作成した。このマウスの症状、生存曲線、組織学的検索、及び脳内グリシン含量を検討

した。

2) 乳児型モデルマウスの NMDA アンタゴニストによる実験的治療

乳児型モデルマウス系統#10-4 に NMDA 受容体のグリシン結合部位のアンタゴニスト(1-701324)を 1.25-5.0 mg/kg weight で投与し、多動への影響を検討した。運動量は、赤外線モニター(Hypermex, 室町機械)を使用した。

(倫理面への配慮)

動物実験については、東北大学医学部動物実験施設の動物実験倫理指針に則って行なった。

C, 研究結果

1) 新生児型モデルマウスの樹立

nestin プロモーターの下流に Cre リコンビナーゼ cDNA を繋いだ DNA 断片を導入したマウスとの交配により、2 系統のマウス(#15-1, #14-5) で自発けいれんを認めた。多くは生後 12 時間後にけいれん重積状態となり、その後 1-3 時間で死亡した。生後 37 時間以上生存する産仔は存在しなかった(図 2)。産仔数は、6-10 匹/産で特に減少は見られなかった。

2) 新生児型モデルマウスの解析

大脳皮質グリシン含量は野生型の約 2.5-3 倍に達し、グリシンの蓄積が確認された。これらの所見は新生児発症型グリシン脳症の所見と酷似していた。組織学的検索の結果、著しい小頭症を認め、特に大脳、嗅球、小脳は低形成であった。脳全体に渡り細胞密度が低下しており、特に脳室周囲の神経上皮細胞層が被薄化していた(図 3)。

3) 乳児型モデルマウスの NMDA アンタゴニストによる実験的治療

乳児型モデルマウス系統 10-4 に認められる多動に対する、NMDA 受容体のグリシ

ン結合部位のアンタゴニスト(I-701324)の効果を検討した結果、1.25-5.0 mg/kg weight の投与量では、野生型マウスの基礎運動量は有意な変化を示さないのに対し、#10-4 では著明な多動の改善が認められ、アンタゴニスト投与後その基礎運動量は野生型マウスと同程度になった(図4)。

D, 考察

1) 新生児型モデルマウスに伴う脳形成異常
新生児型モデルマウスには小頭症や小脳低形成などの脳形成障害を伴っている。大脳皮質や小脳の細胞数の減少が著明であり、神経上皮細胞層が被薄化を伴っていることから、胎生期の細胞増殖の異常が示唆された。ラット胎生脳において GCS は神経幹細胞に存在することから、GCS は細胞増殖に関与している可能性が高い。GCS は、グリシン分解の産物として *methylene tetrahydroforate* を生成する。この C1 炭素はプリン骨格の形成に用いられる事から、GCS の欠損は DNA 合成に障害を与える可能性があり、神経幹細胞における GCS の生理的役割は、この DNA 合成の材料の供給に有る事を示唆している。

2) 新生児けいれんを伴うモデルマウスについて

生後間もなくけいれんを自然発症するモデルマウスは世界的に珍しく、新生児けいれんの発症機序の解析に有用である。乳児型と新生児型共に今後の治療実験を行い、けいれんや脳形成異常の予防や治療法の開発にも強力な研究対象になるものと期待される。

3) 乳児型モデルマウスに見られた行動異常の NMDA 受容体拮抗剤による治療

乳児型グリシン脳症患者では、多動や攻撃性の亢進などの行動異常が報告されている。今回作成した乳児型モデルマウスでは、多動、攻撃性の亢進、及び不安様行動の増加が確認された。グリシンの微小注入で不

安様行動の増加が認められ、その効果は NMDA アンタゴニストで減少したとの報告があり、乳児型モデルマウスで見られた不安様行動の増加の機序も NMDA 受容体を介している可能性がある。実際、モデルマウスの多動が NMDA 受容体のグリシン結合部位に対するアンタゴニスト (I-701324) で正常化した事もこれを支持している。この結果は、同種の薬剤による乳児型に伴う多動の治療の可能性を示唆している。現在、この種の薬で市販されている薬剤は無く、今後の展開が期待される。

E, 結論

新生児型モデルマウスでは脳形成障害が認められ、グリシン開裂酵素系が胎生期において脳形成に重要な役割を担っていることを例証した。更に乳児型モデルマウスに伴う多動の治療に NMDA 受容体グリシン結合部位のアンタゴニストが奏効する事を示し、治療への示唆が得た。

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

1. 論文発表

Kure S, Kojima K, Ichinohe A, Maeda T, Kalmanchey R, Fekete G, Berg SZ, Filiano J, Aoki Y, Suzuki Y, Izumi T, Matsubara Y. Heterozygous *GLDC* and *GCSH* gene mutations in transient neonatal hyperglycinemia. *Ann Neurol* 2002;52:643-6

Toone JR, Applegarth DA, **Kure S**, Coulter-Mackie MB, Sazegar P, Kojima K, Ichinohe A. Novel mutations in the P-protein (glycine decarboxylase) gene in patients with glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia). *Mol Genet*

Kanno K, Suzuki Y, Yang A, Yamada Y, Aoki Y, **Kure S**, Matsubara Y. Lack of evidence for a significant association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the retinoic acid receptor alpha gene in the Japanese population. *J Hum Genet* 2002;47:269-274

Katsuoka, F., Motohashi, H., Tamagawa, Y., **Kure, S.**, Igarashi, K., Engel, J.D., and Yamamoto, M. Small Maf compound mutants display CNS neuronal degeneration, aberrant transcription and Bach protein mislocalization coincident with myoclonus and abnormal startle response. *Mol. Cell. Biol* 2003;23:1163-1174

Kudo T, **Kure S**, Ikeda K, Xia AP, Katori Y, Suzuki M, Kojima K, Ichinohe A, Suzuki Y, Aoki Y, Kobayashi T, Matsubara Y. Transgenic expression of a dominant-negative connexin26 causes degeneration of the organ of Corti and non-syndromic deafness. *Hum Mol Genet* (in press)

Matsubara Y, **Kure S**. Detection of single nucleotide substitution by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. *Human Mutation* (in press)

2. 学会発表

一戸明子、呉 繁夫、松原洋一、飯沼一宇

「グリシン脳症の発症機序解析—グリシン開裂酵素の神経幹細胞における発現」(第44回日本小児神経学会総会、2002年6月27-29、仙台)

呉 繁夫、一戸明子、小島加奈子、青木洋子、鈴木洋一、松原洋一

「非ケトーシス型高グリシン血症の各病型の遺伝学的背景」(第45回日本先天代謝異常学会総会、2002年11月7-9、神戸)

一戸明子、呉 繁夫、小島加奈子、青木洋子、鈴木洋一、松原洋一

「非ケトーシス型高グリシン血症における脳形成異常の発症機序解析—グリシン開裂酵素の神経幹細胞における発現」(第45回日本先天代謝異常学会総会、2002年11月7-9、神戸)

小島加奈子、呉 繁夫、一戸明子、新家利一、横山浩之、廣瀬三恵子、飯沼一宇、青木洋子、鈴木洋一、松原洋一

「高グリシン血症モデルマウスの作成と解析：行動実験とマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析」(日本人類遺伝学会第47回大会、2002年11月13-15日、名古屋)

H, 知的所有権の出願・取得状況
なし

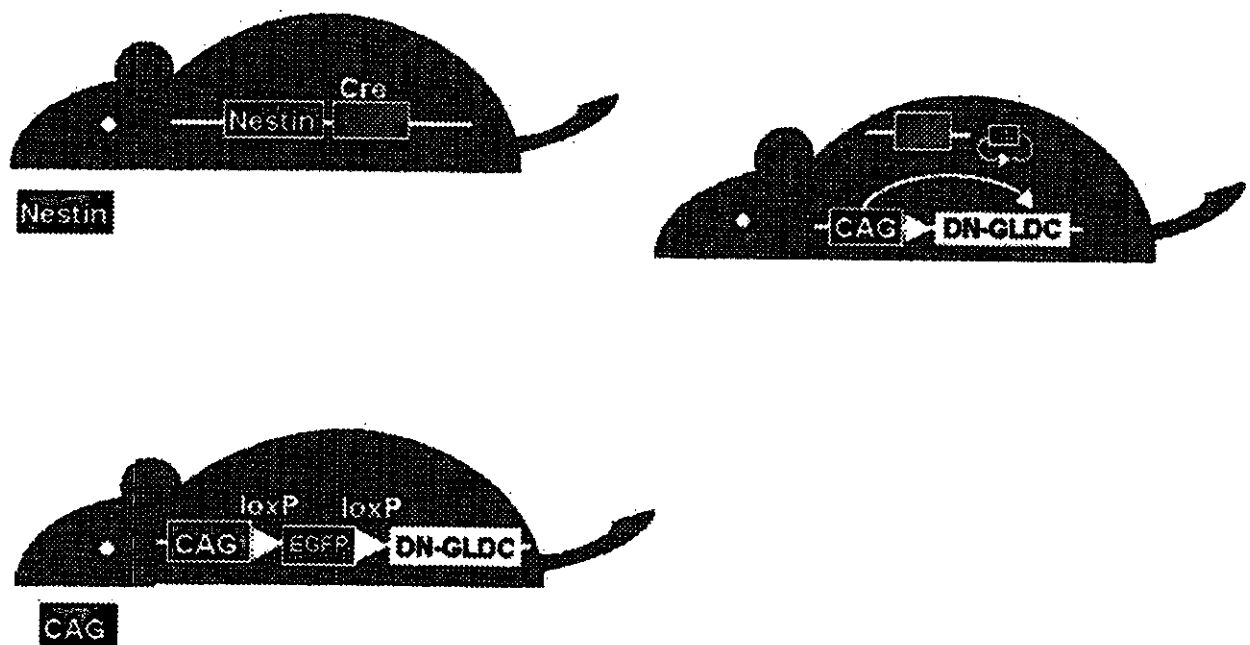


図1 新生児型グリシン脳症モデルマウスの作成法

nestinプロモーターの下流にCreリコンビナーゼをつないだベクターを持つトランスジェニック・マウスと loxP 配列により Cre リコンビナーゼ存在下でドミナント・ネガティブ変異酵素を発現するトランスジェニック・マウスとを交配すると産仔の神経系特異的にドミナントネガティブ変異酵素を発現する。

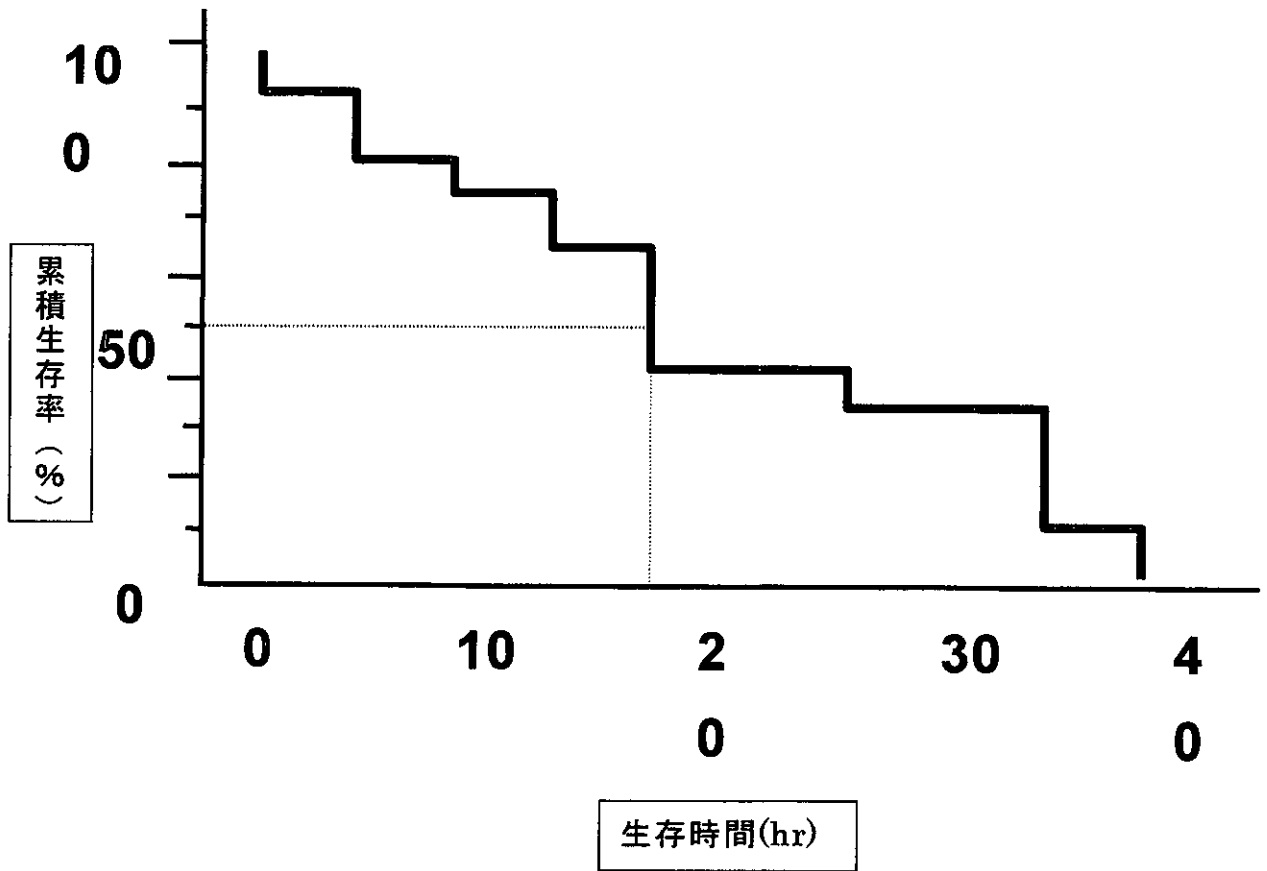
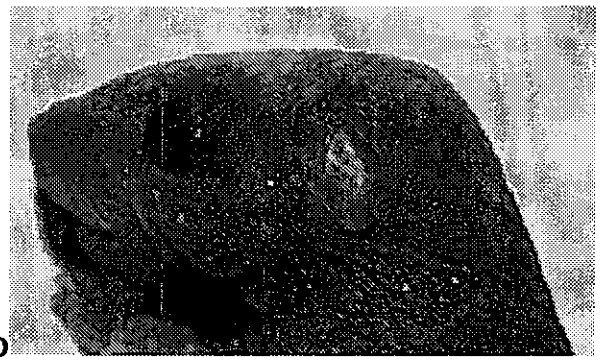
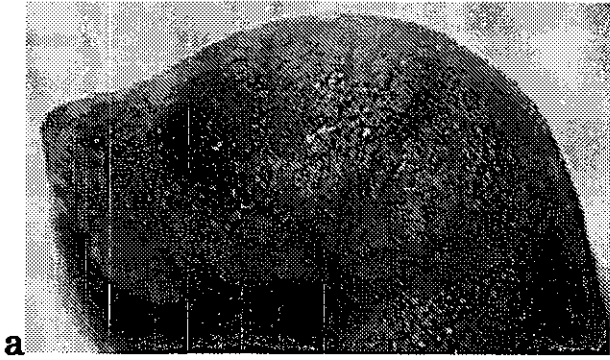
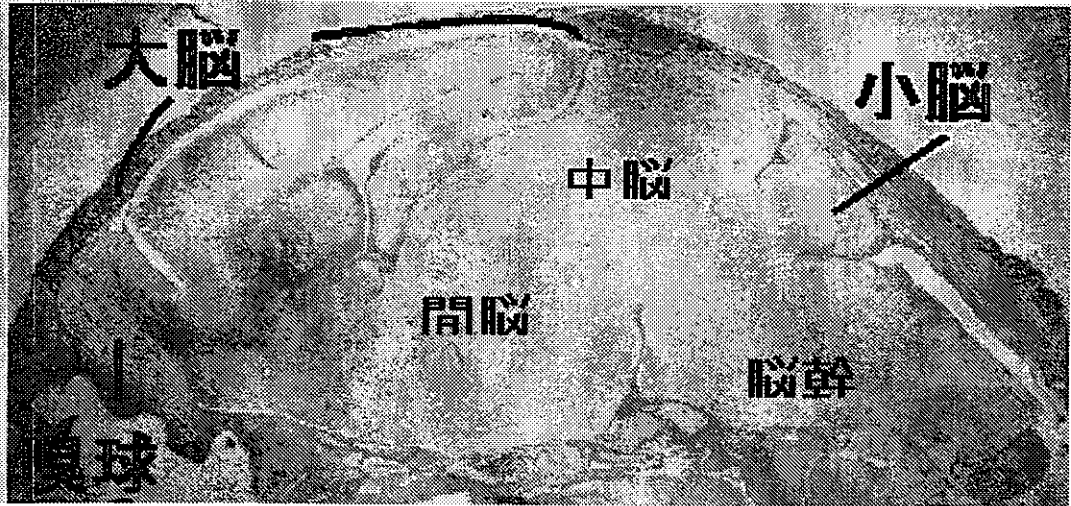


図2 新生児型モデルマウスの生存期間

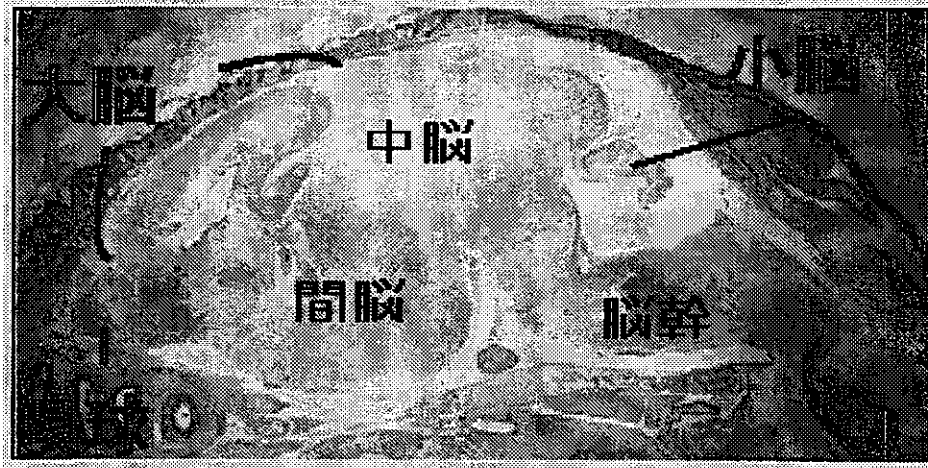
新生児型モデルマウス(#G15-1)の生存曲線をしめす。多くは死亡する 2-3 時間前よりけいれん重積状態となった。(n=38)



c



d



e

図3 新生児型モデルマウスに認められた脳形成異常

a. 生直後の正常マウス(a)と#15-1モデルマウス(b)の頭部外観。モデルマウスで小頭症が認められる。摘出した正常マウス(左)とモデルマウス(右)の全体像。モデルマウスでは、長径、幅、高さとも正常脳の約2分の1程度であった。正常マウス(d)とモデルマウス(e)の矢状断像。モデルマウスでは、間脳、中脳、脳幹に比べ、大脳、嗅球、小脳の発達が著しく悪い。

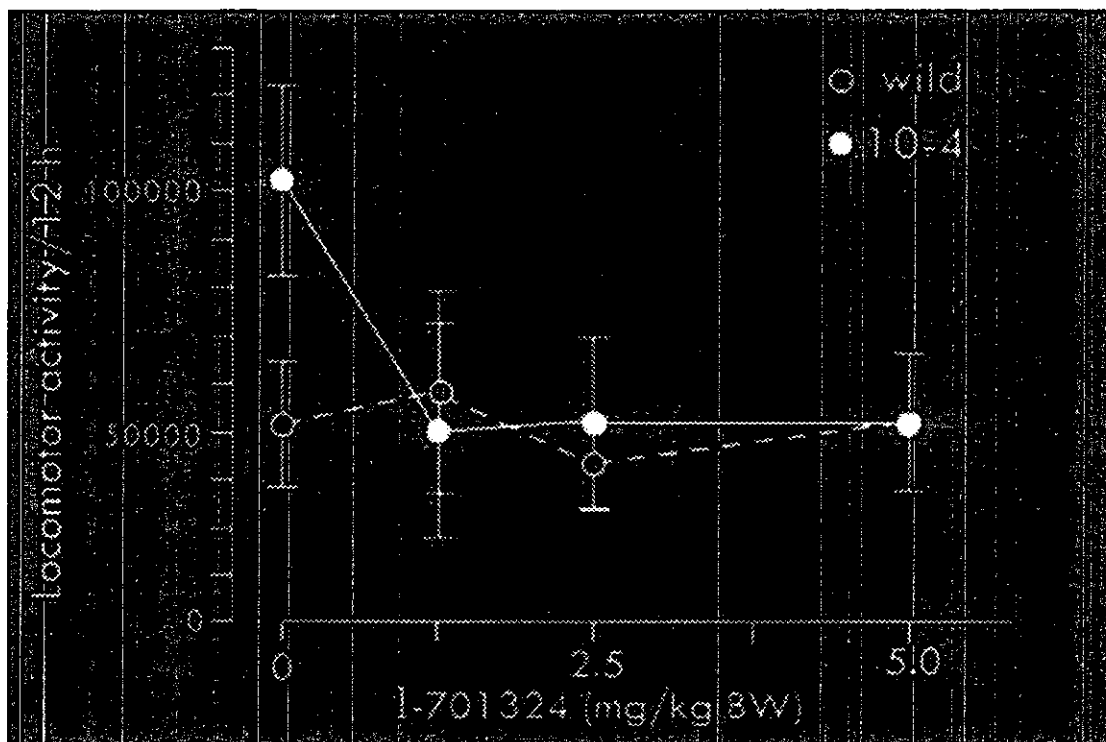


図4 乳児型モデルマウスに伴なう多動に対する NMDA 受容体のグリシン結合部位のアンタゴニスト (1-701324) の効果

乳児型モデルマウス#10-4 系統に種々の濃度の NMDA 受容体のグリシン結合部位のアンタゴニスト (1-701324) を投与し、夜間 12 時間の基礎運動量を測定した。野生型マウスは、アンタゴニストの影響をほとんど受けていないのに対し、乳児型モデルマウスは基礎運動量の減少が認められ、多動が正常化した。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

大脳皮質形成異常モデルにおける神経伝達物質受容体の変化

分担研究者 田中 達也（旭川医科大学脳神経外科教授）

研究協力者 津田宏重、橋詰清隆、松尾厚子（旭川医科大学脳神経外科）

研究要旨 新生仔ラットの大脳皮質内にカイニン酸を微量注入して作成した大脳皮質形成異常の動物モデルを用いて、異常皮質のてんかん原性メカニズムを解明する目的に、神経伝達物質の受容体の変化を検討した。¹²⁵I-iomazenil autoradiography では同部位にベンゾジアゼピン受容体結合能の低下が観察された。GABA および NMDA 受容体の免疫組織染色では、皮質形成異常部での NMDA 受容体分布は反対側皮質と変化がみられなかった。一方、GABA 受容体は、GABA-A の染色性は NMDA と同様に明らかな変化がみられなかったものの、GABA-B の染色性は明らかに亢進していた。以上より、本動物モデルで観察される局所性の spike burst は、興奮系の変化によるものではなく、抑制系の機能変化によるものであることが推測された。また、けいれん発作が観察されないことも、GABA-A と GABA-B の分布変化が関係している可能性が考えられた。

A, 研究目的

我々は新生児ラットの大脳皮質にカイニン酸を微量注入することで、成熟後（1,2 ヶ月後）に注入部に一致した限局性皮質形成異常を作成することができた。その皮質

形成異常部では病理組織学的に皮質層構造の乱れと異常な神経細胞が認められた。このモデルの電気生理学的研究では、病変部周辺から局所的なスパイク放電が持続性に出現していることが観察、記録されたが、

臨床ではけいれん発作を認めなかった。今回は本モデルの皮質形成異常部における持続性スパイク放電の出現機序を調べる目的に、(1) 中枢性 benzodiazepine 受容体結合能の変化、(2) 免疫染色による GABA および NMDA 受容体分布の変化、を検討した。

B, 研究方法

(1) 中枢性 benzodiazepine 受容体結合能の変化

中枢性 benzodiazepine 受容体のリガンドである ^{125}I -iomazenil を用いた autoradiography 法によって中枢性 benzodiazepine 受容体のイメージングを行い、皮質形成異常部における抑制系の変化を検討した。本モデルのラット 12 匹を用いて、麻酔下に大腿静脈にカニューレーションした後、3.7MBq の ^{125}I -iomazenil を静注した。2 時間後、断頭して脳を取り出し、瞬時に凍結固定した後、直ちに冠状断凍結切片を作成した。この切片を X 線フィルム上に配置し 7 日間曝写して autoradiogram を得た。皮質の benzodiazepine 受容体濃度を定量化するために、脳梁の optical density (OD) に対する皮質の OD の非を求めて、皮質形成異常部と反対側の正常皮質の benzodiazepine 受容体濃度を統計学的に比較検討した。

(2) 免疫染色による GABA および NMDA 受容体分布の変化

本モデル動物 30 匹を用いて、GABA-A、GABA-B、NMDA-R1、NMDA-R2 について同一個体の隣接する切片で免疫染色を行った。免疫染色は、CHEMICON 社製の

GABA-A、GABA-B、NMDA-R1、NMDA-R2 染色のためのキットを用いた。各染色標本は、皮質形成異常部と反対側の正常皮質とで各々の受容体分布を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、旭川医科大学倫理委員会の動物実験倫理指針に則って実験を行った。

C, 研究結果

(1) 中枢性 benzodiazepine 受容体結合能

本モデルで病理組織学的に確認された大脳皮質形成異常の病変部に一致して、皮質の第 3,4 層に benzodiazepine 受容体の分布の乱れが認められた。Autoradiogram 上での benzodiazepine 受容体濃度を、脳梁の optical density (OD) に対する皮質の OD の比として定量すると、皮質形成異常部では反対側の正常な大脳皮質より有意に ($p < 0.04$) 低値であった。

(2) 免疫染色による GABA および NMDA 受容体分布

GABA-A の染色標本では、大脳皮質形成異常部および周囲組織中の GABA-A 神経細胞の染色性の低下と減少が認められ、 ^{125}I -iomazenil を用いた autoradiography の結果と一致した。GABA-B 染色では、大脳皮質形成異常の部分には、染色された細胞は認めなかったが、周囲の神経細胞には、GABA-B 細胞が明らかに増加し、大脳皮質形成異常の周囲に、てんかん性の興奮域があることを示していた。反対側の対称部位には、GABA-B 細胞は、殆ど認められていない。NMDA 受容体分布の変化については、

大脳皮質形成異常部と、対側の対称部位との有意差が認められず、今後さらなる検討を要する。

D, 考察

我々の大脳皮質形成異常のモデルにおいて、大脳皮質の第3,4層に、autoradiogram上で receptor band の断裂があり、benzodiazepine 受容体の分布が乱れており、その病変部の神経抑制系の低下が示唆された。脳波上、皮質形成異常部周辺からスパイク放電が持続性に出現しているのは、同部における神経抑制系の機能低下が原因のひとつとして考えられた。本モデルの異常皮質はてんかん原性を有していることは確かと考えられるが、局所に持続性のスパイク放電が記録されるものの、長期間の観察でも臨床発作は確認できていない。GABA-B 受容体は、ゆっくりした長期間のシナプス後抑制を担っていることを考えると、異常脳波は出現しているものの、発作は起こらないという現象には、GABA 受容体は全体として減少しているものの、GABA-B の染色性は亢進しているという、GABA 受容体サブタイプの変化が関係している可能性も考えられた。

E, 結論

我々の開発した大脳皮質形成異常の動物モデルでは、形態的な皮質形成異常だけでなく機能的にもてんかん原性を有していた。異常皮質からは持続性のスパイク放電が記録されるにもかかわらず、臨床発作は観察されないことは、異常皮質での GABA 受容

体結合能の低下と GABA 受容体サブタイプの分布変化が関係していると考えられた。このことは、大脳皮質形成異常のてんかん原性の機序を解明するための重要な情報と思われた。

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

1、論文発表

Sawamura A, Hashizume K, **Tanaka T**
Electrophysiological, behavioral and
metabolical features of globus pallidus seizures
induced by a microinjection of kainic acid.
Brain Research, 935: 1-8, 2002

Hasegawa D, Orima H, Fujita M, Hashizume K,
Tanaka T
Complex partial status epilepticus induced by a
microinjection of kainic acid into unilateral
amygdala in dogs and its brain damage.
Brain Research, 955: 174-182, 2002

Sawamura A, Hashizume K, Tsuda H, **Tanaka T**
Regional calcium accumulation and kainic
acid-induced substantia nigra seizures in rats.
Epilepsia, 43(Suppl 7): 13, 2002

Hashizume K, Matsuo A, Tsuda H, **Tanaka T**
Antiepileptic effect of electrical stimulation of
unilateral subthalamic nucleus on experimental
neocortical seizures(1): Electrophysiological
study.

Epilepsia, 43(Suppl 7): 139-140, 2002

Matsuo A, Hashizume K, Tsuda H, **Tanaka T**
Antiepileptic effect of electrical stimulation of
unilateral subthalamic nucleus on experimental
neocortical seizures(1): Metabolic study.
Epilepsia, 43(Suppl 7): 140-141, 2002

2、学会発表

Hashizume K, Matsuo A, Tsuda H, **Tanaka T**
Antiepileptic effect of unilateral suppression of
the subthalamic nucleus for focal neocortical
seizures The 4th Asian and Oceanian
Epilepsy Congress 2002-09-11 Karuizawa

Tsuda H, Hashizume K, Matsuo A, **Tanaka T**
Imaging analysis of benzodiazepine receptors
in the experimental model of focal cortical
dysplasia
The 4th Asian and Oceanian Epilepsy
Congress 2002-09-13 Karuizawa

Hashizume K, Matsuo A, Tsuda H, **Tanaka T**
Antiepileptic effect of electrical stimulation of
unilateral subthalamic nucleus on experimental
neocortical seizures(1): electrophysiological
study 2002-12-6 Seattle

橋詰清隆、松尾厚子、津田宏重、田中達也
「一側視床下核の電氣的、科学的抑制による
焦点てんかん発作の抑制効果」第32回日本
臨床神経生理学学会学術大会 2002-11-14
福島

津田宏重、橋詰清隆、澤村 淳、松尾厚子、
加藤宏一、吉田克成、田中達也
「大脳皮質形成異常の動物モデルとそのてん
かん原性」第30回日本小児神経外科学会
2002-06-06 旭川

H, 知的財産権の出願・登録情報
なし

図表の説明

図 1 :

^{125}I -iomazenil によるオートラジオグラム。コントロールに比較して、大脳皮質形成異常の部分で、 ^{125}I -iomazenil のバインディングが低下している。↓部が、大脳皮質形成異常部を示す。

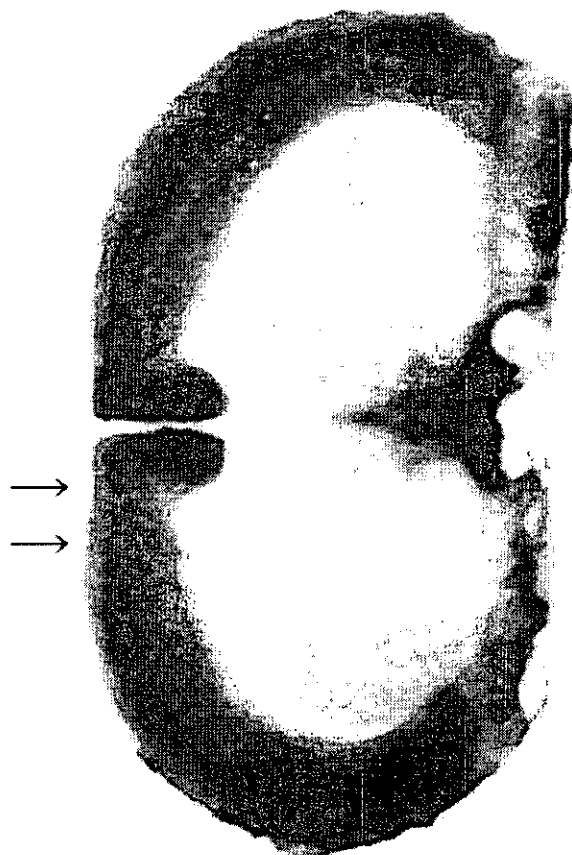
図 2 :

GABA-A 染色による、大脳皮質形成異常とその周囲の脳皮質。抑制系の、GABA-A レセプターの減少が認められる。

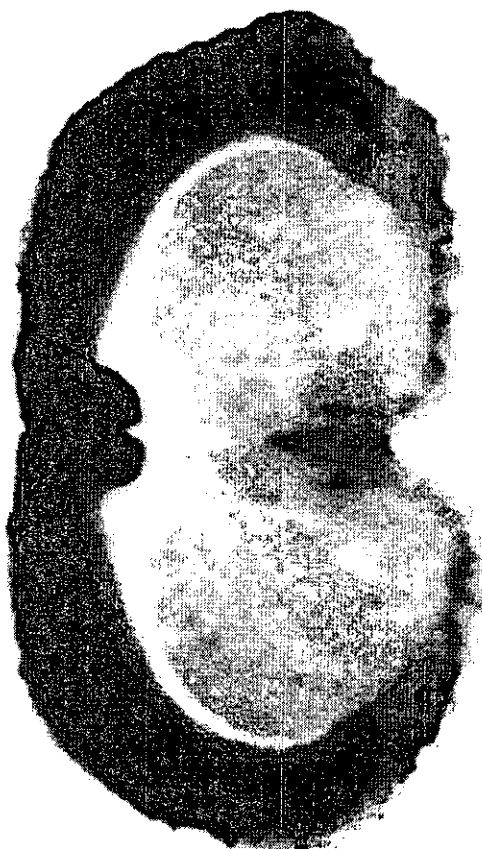
図 3 :

GABA-B 染色による、免疫染色。大脳皮質形成異常の周囲の脳皮質に、GABA-B レセプターの増加がみとめられる。これに対して、反対側の大脳皮質には、GABA-B レセプターは、散見されるのみである。

大脳皮質形成異常モデルと¹²⁵I-*iomazenil*



大脳皮質形成異常ラット



コントロールラット