Osaka University Knowledge Archive

Title	ケトン食の抗痙攣効果と脳内モノアミン代謝との関連についての研究
Author(s)	大谷, 和正
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34992
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【58】

氏名・（本籍）	大谷和正（おおたにかずまさ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7148 号
学位授与の日付	昭和61年3月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**ケトン食の抗痙攣効果と脳内モノアミン代謝との関連についての研究**
論文審査委員	（主査）教授 藪内 百治 （副査）教授 和田 博　教授 西村 健

論文内容の要旨

（目　的）

ケトン食療法は小児の難治性てんかんにしばしば用いられる。この治療法は高脂肪食が抗痙攣効果を示すこと，乳幼児期にのみその効果が著しいことなどの興味ある特徴を有している。しかし，その抗痙攣効果の機序については明確な結論は得られていない。本研究では，幼若マウスを用いてケトン食の抗痙攣効果を検討し，さらにケトン食の抗痙攣効果と神経伝達物質である脳内モノアミン代謝との関連について検討した。

（方　法）

生後21～23日，体重10～13gのddY系雄性マウスを使用し，ケトン食としては市販のケトン食用MCT粉乳にセルロースパウダーを混じて使用した。最大電撃痙攣法，PTZ1回投与法，セミカルバジド投与法，水血症における電撃痙攣閾値法などの誘発痙攣法では，ケトン食投与マウスに有意な抗痙攣効果がみられなかった。このため抗痙攣効果の判定には痙攣閾値下量（45mg／kg)のpentylenetetrazol（PTZ）の連日腹腔内投与法を新しく開発した。PTZの連日投与により惹起された痙攣を最小全身痙攣，間代痙攣，強直痙攣，死亡の4段階に分類，スコア化し，通常食群，ケトン食群それぞれの痙攣発現数，痙攣スコアをPTZ投与毎に算出した。また，通常食，ケトン食によって飼育した幼若マウスにそれぞれ生理食塩水投与，PTZ連日投与，L－DOPA投与，probenecid投与を行い脳内モノアミン代謝の変化を検討した。モノアミンならびにその代謝産物の測定には高速液体クロマトグラフィー・電気化学的検出法を用い，ドーパミン（DA)とその代謝産物の3,4ジヒドロキシフェニール酢酸（DOPAC)，ホモバニリン酸（HVA)，ノルアドレナリン（NA)とその代謝産物の3－メトキシ－4－ヒドロキシフェニール

グリコール（MHPG），セロトニン（5－HT)とその代謝産物の5－ヒドロキシインドール酢酸（5－HIAA)を系統的に分析した。

（成　　績）

1）痙攣閾値下量のPTZ連日投与中にみられた痙攣発現数は通常食群では50匹中47匹（94％），10回目投与時の平均痙攣スコアは1.59であったのに対し，ケトン食群では痙攣発現数は30匹中10匹（33％），平均痙攣スコアは0.50と有意に低値であった。

2）生理食塩水投与では通常食群(n＝33)においてはNA：1.90 ± 0.18 nmol／g，HVA：0.89±0.13 n mol／gであるのに対し，ケトン食群（n＝26）ではNA：2.13 ± 0.25 n mol／g，HVA：1.49 ± 0.34 n mol／gと有意に上昇していた。DA，5－HT，DOPAC，MHPG，5－HIAAには有意差はみられなかった。

3）probenecid投与では生理食塩水投与に対し通常食群（n＝10），ケトン食群（n＝10）ともにDOPAC，HVA，MHPG，5－HIAAの濃度が有意に増加したが，その平均増加量はDOPAC，HVAはケトン食群でより大きく，MHPG，5－HIAAには差はみられなかった。

4）L－DOPA投与では生理食塩水投与に比して，通常食群（n＝11）ではDOPAC，HVA濃度が有意に増加し，ケトン食群（n＝12）ではDA，DOPAC，HVAが有意に増加した。また，その平均増加量はDOPAC，HVAともケトン食群で大であった。

5）PTZ連日投与では生理食塩水投与に比較して通常食群（n＝12）でHVA，MHPGが有意に増加したが，ケトン食群（n＝15）ではMHPGのみが増加した。

（総　　括）

1）痙攣閾値下量のPTZ連日投与法はケトン食の抗痙攣効果を判定する上で有用であった。

2）ケトン食投与群では脳内DA代謝の亢進が示唆された。

3）痙攣閾値下量のPTZ投与法に対するケトン食の抗痙攣効果は脳内のDA代謝の亢進と関連していることが強く示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究はケトン食の抗痙攣効果の作用機序についてモノアミン代謝の面から検討したものである。本研究の意義ある点は幼若マウスにおけるケトン食の抗痙攣効果の判定に新しい実験痙攣モデルとして痙攣閾値下量のペンチレンテトラゾール連日投与法を開発したこと，このモデルを用いてケトン食投与マウスにドーパミン代謝の亢進がみられたこと，およびこのドーパミン代謝の亢進がケトン食の抗痙攣効果と密接に関連していることを明らかにしたことである。このことは小児のてんかんの発症過程や治療法に重要な示唆を与えるものとして注目され，医学博士の学位に値するものである。