

氏名	大 月 健 郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3320号
学位授与の日付	平成11年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Effects of lamotrigine and conventional antiepileptic drugs on amygdala-and hippocampal-kindled seizures in rats (ラット扁桃核および海馬キンドリング発作における、ラモトリギンおよび従来の抗てんかん薬の効果)
論文審査委員	教授 小川 紀雄 教授 阿部 康二 教授 岡 錠二

### 学位論文内容の要旨

ラット扁桃核および海馬キンドリング発作に対するlamotrigine(LTG)の抗けいれん効果と行動上の副作用を実験し、既存の抗てんかん薬valproate、phenobarbital、carbamazepine、phenytoin、diazepamと比較検討した。また、抗けいれん作用を得られる用量のLTGによる海馬長期増強に与える影響を実験した。LTGは用量依存性に辺縁系キンドリング発作を強力に抑制し、行動上の副作用を認めなかった。LTGの抗けいれん効果は投与24時間後まで持続した。LTGの抗けいれん効果は刺激強度を全身けいれん誘発閾値の2倍、3倍と増やすことで減弱した。今回実験した抗てんかん薬の中ではLTGとvalproateだけが、行動上の副作用を伴わずに抗けいれん効果を示し、その他の薬物は有効治療用量で鎮静作用や運動失調などの副作用を示した。さらに、有効治療量のLTGは海馬長期増強の発現と維持に影響を与えなかった。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、ラットの扁桃核および海馬キンドリング・モデルを用いて、電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネルの抑制を介して興奮性アミノ酸放出を抑制するとされる新規薬剤ラモトリギンと既存の代表的な抗てんかん薬5種類について効果と副作用を比較検討したものである。ラモトリギンは行動上の副作用が出ない低用量で強力かつ持続的な抗けいれん効果を示し、その機序として発作誘発閾値の上昇による可能性が明らかにされた。さらに、ラモトリギンは海馬の長期増強作用には影響せず、記憶などの高次神経機能への悪影響を持たないことも明らかにされた。このように本研究は、ラモトリギンが効果と副作用の両方の点から有用性の高い抗てんかん薬の候補であることを明らかにしたもので、てんかん治療に貢献する価値ある業績だと認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。