

CBAマウスの痙攣と脳内モノアミン に関する研究

岡山大学医学部脳代謝研究施設機能生化学部門（主任：森昭胤教授）

津 尾 道 雄

（昭和56年9月9日受稿）

Key words: CBAマウス, 痙攣,
てんかん様スパイク,
脳内モノアミン

緒 言

てんかんは脳の神経細胞の異常な、一過性の、過剰な発作放電に由来するので、てんかんの発現機構の研究対象は当然、脳自体、特に焦点組織となるが、ヒトのてんかん焦点組織についての研究は脳外科手術の際得られる組織片について行われる以外はほとんど期待できない。従って、てんかんの発現機構の研究は主として実験てんかんモデルに依存している。

実際てんかんモデルとしては、森¹⁾の総説に示されるごとく、従来 topical convulsion などによるてんかん源性焦点の作成、薬物などの注射によるけいれん発作、電気刺激痙攣、kindling effect などが使用されているが、その他に遺伝的に痙攣素因を有する実験てんかんモデルとして、DBA/2Jなどの聴原マウスのほか、Elマウス、スナネズミなどが使用されており、これらは薬物や電気刺激により当然生体内に生ずる痙攣以外の随伴現象を考慮することなく痙攣発現機構を解析するために秀れた実験てんかんモデルとして評価されている。

このような遺伝的に痙攣素因を有する実験てんかんモデルのうち従来最もよく使用されてきたのがElマウスであるが、これは1959年今泉ら²⁾が脳水腫IIマウスの床換え中に痙攣発作が起ることを見つけたマウスで、当初 ep マウスと名付けられた。また今泉らは ep マウスに

放り上げ刺激を行なうと痙攣が誘発されることを見出し、放り上げ刺激で容易に痙攣の誘発できるマウス同志の交雑によりこれらのマウスを近交系にした。その後、ep マウスは El 系 F25 優性として、1964年に国際的に登録され³⁾、脳波記録によりてんかん様スパイクが出現することが認められたほか、神経化学的研究によりアミノ酸^{4,5)}、アセチルコリン^{6,7,8)}、カテコールアミン (CA)^{9,10)} 及びセロトニン (5-HT)^{11,12)} などの変化について数多くの研究が行われてきた。

さて、CBAマウスは1920年Strongにより BALB/cマウスの母系であるBagg albinoと、聴原発作の痙攣素因を有する DBA/2 マウスの母系であるdbaの交雫から生まれ、近交系にされたマウスである。CBAマウスは Elマウスと同様に放り上げ刺激によって痙攣を起こすことが今泉らによる Elマウスについての最初の報告²⁾のさい、すでに明らかにされていたが、その後は CBAマウスの痙攣についての報告はわれわれの共同研究者による2、3の報告のほかほとんど見あたらない^{13,14,15)}。

本報告においては、CBAマウスに Elマウスと同様の放り上げ刺激の条件付けを行ない、誘発される CBAマウスの痙攣発作の過程にともなう、脳内ドーパミン (DA)、ノルエピネフリン (NE) 及び 5-HT の変動を部位別に分析し、CBAマウスの痙攣発現機序について検索を行なった。

実験方法

第1節 実験動物

CBA マウスは、岡山大学医学部総合動物共同実験室系統維持部門より入手し、室温24℃、湿度55%、12時間明暗サイクル（1～13時を明期とし、13～1時を暗期とした）の条件で飼育した。飼料は、実験用マウスにはMF（オリエンタル酵母）を、繁殖用にはNMF（オリエンタル酵母）を使用し、水は給水ビンで自由に摂水させた。

第2節 放り上げ刺激による痙攣発作の条件付け

CBA マウスは生後3週令で離乳させ、雌雄別にしたマウスを実験群と対照群とに分け、1ケージ（マウス用、日本クレア）に最高6匹まで入れ、実験群には放り上げ刺激を加えて飼育した。

放り上げ刺激は毎週2回、午前10時より12時までの間にマウスを板の上にのせ、3分間放置後、約20cmの高さに1分間90～100回の速さで70回放り上げることにより行なった。

第3節 安静時脳波の誘導方法

痙攣発作の条件付けを行ない、毎週5週間つづけて痙攣が誘発されるCBA マウスの安静時の脳波を杉生の方法¹⁶⁾に従って記録した。

マウスの固定は、平板上に布片を貼りつけ、この上にマウスの四肢及び尾部を紐で牽引固定した。1%キシロカインで局所麻酔を施したのち、頭皮を切開し、左右に排除して再び糸で牽引固定した。次に附着筋肉及び骨膜を剥離して十分に頭蓋骨を露出し、歯科用ドリルでその前頭部及び頭頂・後頭部に左右対称に4ヶの穴を開け、これに径1mm、長さ5.5mmの螺旋電極を脳表面に接するまで入れ、周囲を合成樹脂接着剤で固定したのち、これらの電極から単極及び双極誘導で脳波を記録した。

第4節 モノアミン測定実験群

CBA マウスを正常無処置群、放り上げ刺激群に分けた。放り上げ刺激群（生後6ヶ月）はさらに、痙攣準備性を獲得した安静時群、痙攣直前期群（痙攣を誘発させる放り上げ刺激回数の2/3の放り上げ刺激を行なった）群、痙攣中期群、痙攣後1時間経過した群に分類した。また長期放り上げ刺激群及びその対照の正常無処置群は

生後1年2ヶ月のものを使用した。

第5節 マウス脳内CA及び5-HTの分析

1) 試料の採取

固定は、朝10時から12時の間に液体チッ素で行い、直ちに氷上で大脳皮質、脳幹及び小脳を摘出後、分析解析まで-80℃に保存した。

2) CAの抽出操作

CAの抽出方法は平松らの方法¹⁷⁾に準拠して行なった。脳組織に0.4N 過塩素酸7mlを加え、ポリトロンでホモゲナイズしたのち0℃で10,000回転、10分の遠心分離を行なった。得られた上清にエーテル・ベンゼン（5:2）を等容量加え1分間振盪したのち、再び0℃で6,000回転、6分の遠心分離を行なった。ついで分離した水層を採取し、0.2M EDTA Na₂を1ml加えたのち4N アンモニア水でpHを5～6に調整し、活性アルミナ0.2gを入れて1N アンモニア水でpHを8.4に調整した。ついで5分攪拌して放置後上澄液を捨て、アルミナ溶液をカラムクロマト管に流し込み、水で洗浄したのち、0.2N 酢酸・メチルアルコール4mlで溶出した。この溶出液を凍結乾燥機で乾固させ、0.2N 酢酸500μlで溶解し、その100μlを高速液体クロマトグラフ（HPLC）に注入した。

3) 5-HTの抽出操作

5-HTの抽出はCurzon and Green¹⁸⁾の方法に準拠して行なった。脳組織に酸性ブチルアルコール3mlを加えポリトロンでホモゲナイズしたのち、0℃で3,000回転、5分の遠心分離を行なった。得られた上清にn-ヘプタン5ml、0.1%L-システィン/0.1N 塩酸0.4mlを加え、振盪器で5分振盪したのち、0℃で3,000回転、5分の遠心分離を行なった。得られた水層100μlをHPLCに注入した。

4) CA及び5-HTの測定

装置は、日本分光製のHPLC用カラムとシングルポンプ及び高感度螢光光度計を繰み入れたHPLC MC-540を使用した（図1）。カラムはSS-10-ODS-246250を用い、CA分析用の移動相には0.1Mリン酸カリウム緩衝液（pH 2.0）を用い、5-HT分析用の移動相には、5%アセトニトリル/0.1Mリン酸カリウム緩衝液（pH 3.0）を使用した。カラム温度は25±1℃、分析圧力は

Jasco High Pressure Liquid Chromatograph MC-540

1. Analytical substances
 - catecholamines-----E, DA, NE, DOPA
 - metabolites-----VMA, HVA, MHPG, 5-HIAA, DOMA, DOPAC, VA
2. Analytical method-----natural fluorescence(Ex. 280 nm, Em. 313 nm)
3. Eluent pump-----Model SP-024
4. Sample injection-----loop injector (loop volume 100 μ l)
5. Column-----SS-10-ODS-246250 (4.6 φ x 250 mm) (50 mm pre-column)
6. Circulating water bath-----25±1°C
7. Eluent selection valve-----3-way valve
8. Flow selection valve-----4-way valve
9. Detector-----Model FP-540 high sensitive fluorometer
10. Recorder-----two pen recorder

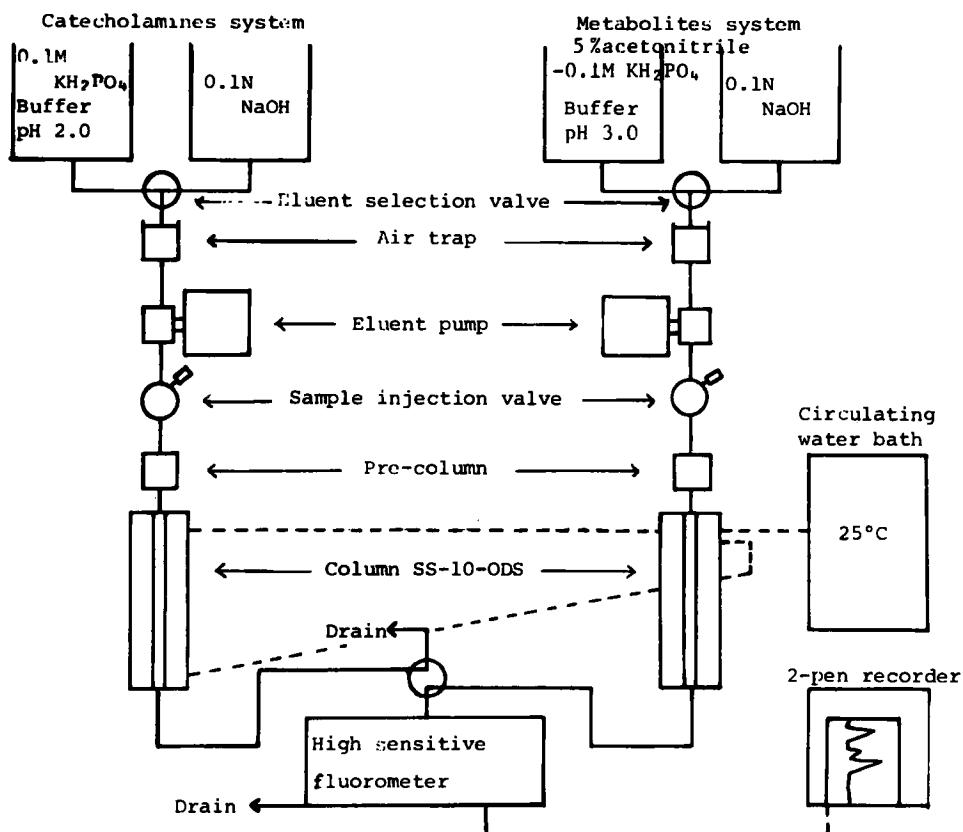


Fig 1. Diagram of high pressure liquid chromatograph MC-540, Jasco.

60kg/ml, 流速は1.0ml/分とし, 融光検出はEx 280nm, Em 313nmとした。

実験結果

第1節 放り上げ刺激による痙攣発作

放り上げ刺激を開始すると, 6~8週間後にはマウス200例中約80%に痙攣発作が誘発され, 毎週の放り上げ刺激により痙攣発作は1年以上

持続して出現することが認められた。また, 痙攣発作は雌雄には相違が認められなかった。

CBAマウスの痙攣発作の経過は前期, 中期, 後期に分類され次の如くであった。

- 1) 痙攣発作前期: マウスに放り上げ刺激を行なうと突如として myoclonus 様行動を示す(図2)とともに, 鳴声を発して横転した(図3)。この横転とともに, 屈曲性強直性痙攣等が認め

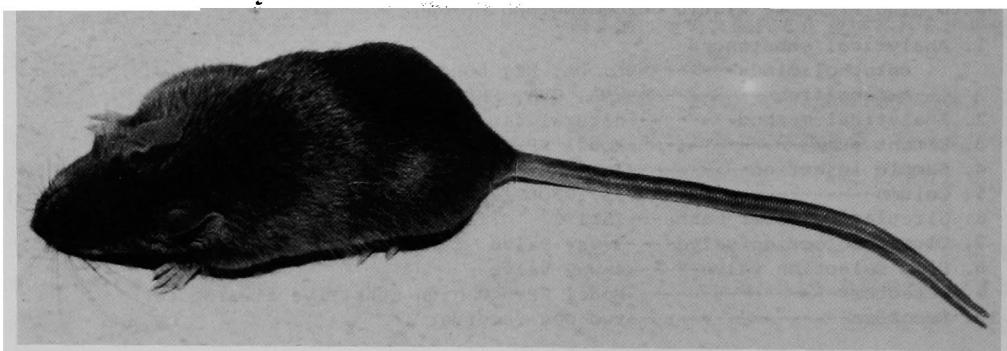


Fig 2. Myoclonus stage of CBA mouse.

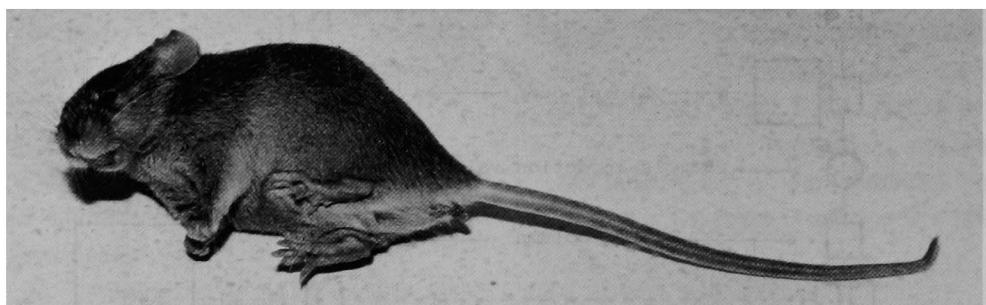


Fig 3. Early stage of CBA mouse convulsion.

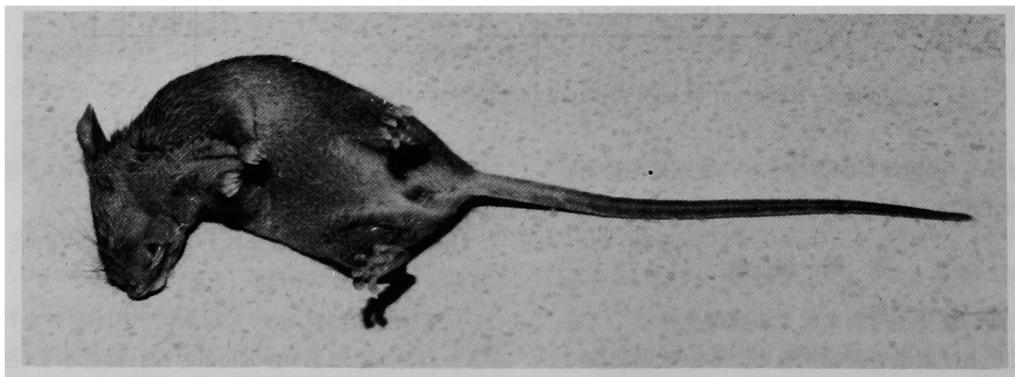


Fig 4. From early stage to middle stage of CBA mouse convulsion.

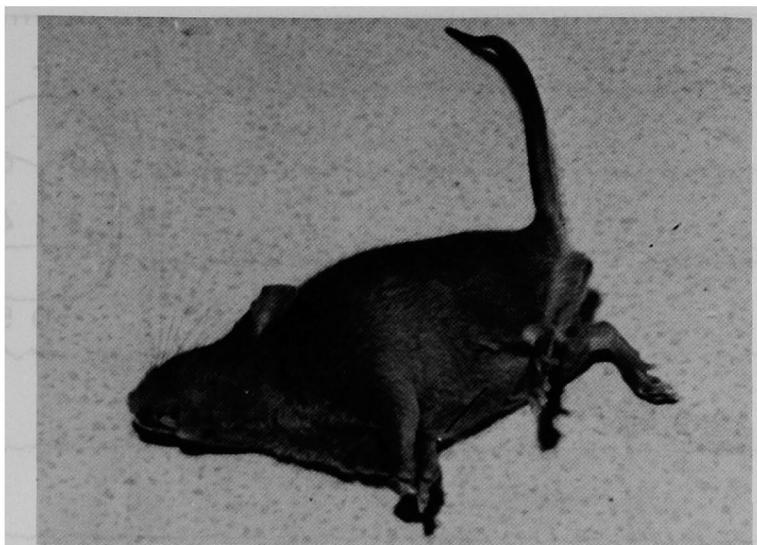


Fig 5. Middle stage of CBA mouse convulsion.



Fig 6. Last stage of CBA mouse convulsion.



Fig 7. Depressed stage after CBA mouse convulsion.

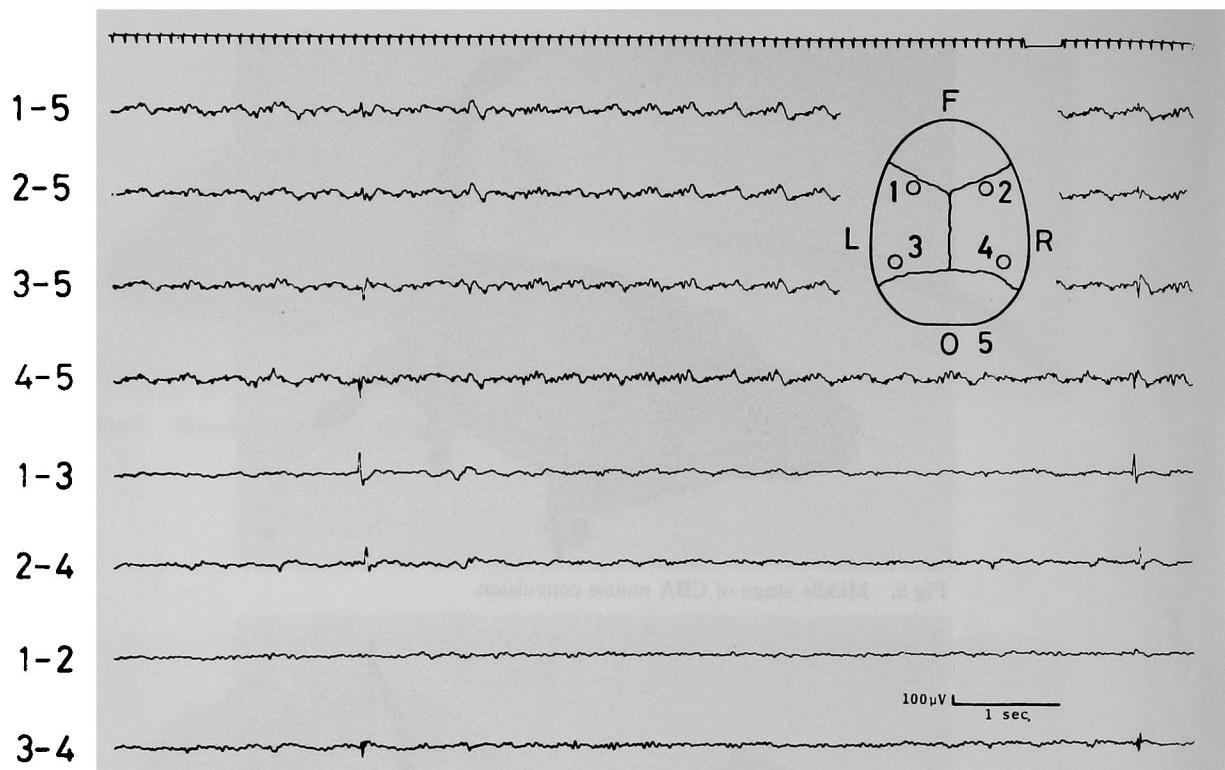


Fig 8. EEG recording of "stimulated" CBA mouse in resting stage.

られた(図4)。

2) 痙攣発作中期：屈曲性強直性痙攣に続き、約1～2秒間間代性痙攣が認められた。ついで前肢を交叉させ、頸を後屈させ、伸展性強直性痙攣へと移行した(図5)。

3) 痙攣発作後期：伸展性強直性痙攣は、極期に達すると、いわゆる opisthotonus の状態を示した(図6)。

4) 痙攣発作が終了すると、直ちに体位を正常に回復させた(図7)。しかし数秒間は無動状態であった。この痙攣発作の全経過は10～15秒であった。

第2節 放り上げ刺激による異常脳波の出現

放り上げ刺激により痙攣発作が誘発されるようになつたCBAマウスの安静時脳波には、両側性に約100～150 μVの散発性棘波が観察された(図8)。なお、放り上げ刺激を行なわなかつた成熟CBAマウスの脳波についても同様の検索を行なつたが、異常脳波は認められなかつた。

第3節 CBAマウスの大脳皮質、脳幹及び小脳

のCAの高速液体クロマトグラム

CBAマウスの大脳皮質、脳幹及び小脳のCAをHPLCで分析した結果、これらの脳組織のNE及びDAは連続分離定量できることが明らかにされた(図9)。

第4節 CBAマウスの大脳皮質、脳幹及び小脳の5-HTの高速液体クロマトグラム

CBAマウスの大脳皮質、脳幹及び小脳の5-HTをHPLCで分析した結果、これらの脳組織から5-HTが分離定量できることが認められた(図10)。

第5節 CBAマウスの痙攣にともなう脳内DAの変動について

痙攣準備性を獲得したCBAマウスの安静時の脳組織DA値は、正常無処置群に対して変化を示さなかつた(表1)。痙攣準備性を獲得したマウスの痙攣直前期においては、大脳皮質及び脳幹のDA値は安静時群に比し有意に減少していた。これらの異常値は痙攣中には回復していた。他方、小脳のDA値は痙攣1時間後には安

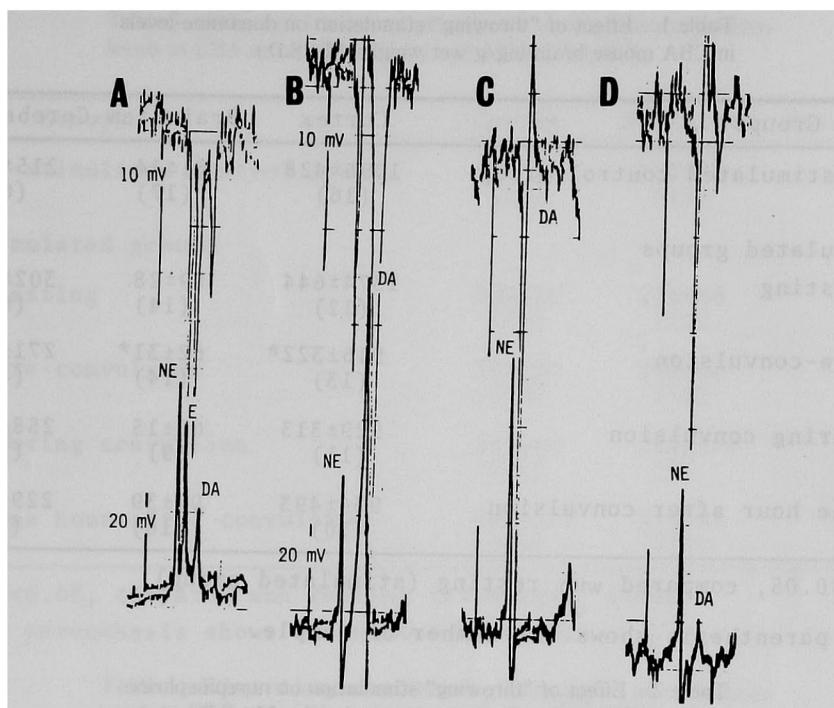


Fig 9. High pressure liquid chromatogram of catecholamine. A. Standard substance, each 1 ng. B. cerebral cortex. C. brainstem. D. cerebellum.

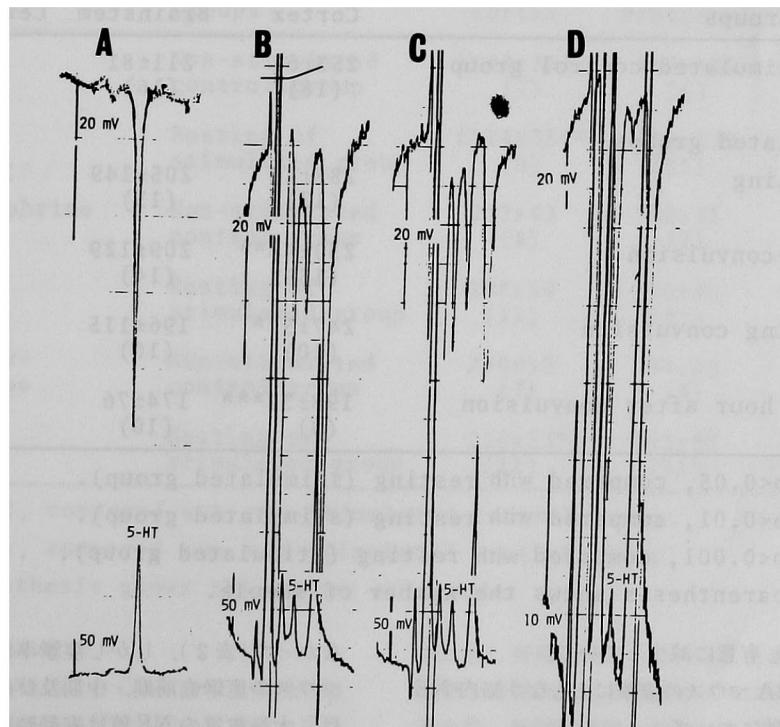


Fig 10. High pressure liquid chromatogram of 5-hydroxytryptamine. A. Standard substance, 3 ng. B. cerebral cortex. C. brainstem. D. cerebellum.

Table 1. Effect of "throwing" stimulation on dopamine levels in CBA mouse brain (ng/g wet weight, M±S.D.)

Groups	Cortex	Brainstem	Cerebellum
Non-stimulated control group	1095±428 (16)	81±44 (17)	215±50 (6)
Stimulated groups			
Resting	1374±644 (12)	89±28 (14)	302±64 (6)
Pre-convulsion	916±322* (13)	62±31* (14)	271±69 (4)
During convulsion	929±313 (11)	68±15 (9)	258±46 (5)
One hour after convulsion	934±493 (10)	90±39 (10)	229±52* (5)

* p<0.05, compared with resting (stimulated group).

The parenthesis shows the number of sample.

Table 2. Effect of "throwing" stimulation on norepinephrine levels in CBA mouse brain (ng/g wet weight, M±S.D.)

Groups	Cortex	Brainstem	Cerebellum
Non-stimulated control group	253±62 (18)	211±81 (16)	74±32 (6)
Stimulated groups			
Resting	288±48 (13)	205±149 (13)	113±30 (6)
Pre-convulsion	239±43** (15)	209±129 (14)	98±29 (4)
During convulsion	247±57* (10)	196±115 (10)	115±10 (5)
One hour after convulsion	198±32*** (9)	174±76 (10)	121±15 (5)

* p<0.05, compared with resting (stimulated group).

** p<0.01, compared with resting (stimulated group).

*** p<0.001, compared with resting (stimulated group).

The parenthesis shows the number of sample.

静時群に比し有意に減少していた。

第6節 CBAマウスの痙攣にともなう脳内NEの変動について

痙攣準備性を獲得したCBAマウスの安静時脳組織NEは正常無処置群に対して変化を示さ

なかった(表2)。しかし痙攣準備性を獲得したマウスの痙攣直前期、中期及び痙攣1時間後には、大脳皮質のNE値は安静時群に比し有意に低下していた。

第7節 CBAマウスの痙攣にともなう脳内5-

Table 3. Effect of "throwing" stimulation on 5-hydroxytryptamine levels in CBA mouse brain (ng/g wet weight, M±S.D.)

Groups	Cortex	Brainstem	Cerebellum
Non-stimulated control group	381±90 (13)	221±58 (11)	39±9 (4)
Stimulated groups			
Resting	389±56 (14)	234±48 (12)	33±11 (6)
Pre-convulsion	378±64 (15)	203±44 (12)	29±6 (7)
During convulsion	343±60 (11)	190±37* (9)	38±9 (5)
One hour after convulsion	369±117 (10)	219±46 (10)	31±7 (6)

* p<0.05, compared with resting (stimulated group).

The parenthesis shows the number of sample.

Table 4. Effect of long term "throwing" stimulation on monoamine levels in CBA mouse brain (ng/g wet weight, M±S.D.)

Monoamine	Groups	Cortex	Brainstem	Cerebellum
Dopamine	Non-stimulated control group	1544±313 (7)	269±136 (6)	167±29 (3)
	Resting of stimulated group	1124±354* (9)	256±179 (11)	188±23 (6)
Norepinephrine	Non-stimulated control group	207±43 (8)	340±51 (7)	91±4 (3)
	Resting of stimulated group	193±54 (11)	316±46 (11)	96±16 (6)
5-Hydroxy-tryptamine	Non-stimulated control group	280±53 (7)	294±65 (8)	39±32 (4)
	Resting of stimulated group	220±33** (11)	241±80 (11)	31±20 (5)

* p<0.02, compared with non-stimulated control group.

** p<0.01, compared with non-stimulated control group.

The parenthesis shows the number of sample.

HT の変動について

痙攣準備性を獲得した CBA マウス安静時脳内 5-HT 値は正常無処置群に対して変化を示さなかった (表 3)。しかし痙攣準備性を獲得したマウスの痙攣中には脳幹の 5-HT 値は安静時

群に比し有意に減少していた。またこの変化は、痙攣 1 時間後には安静時レベルに回復していた。第 8 節 長期間痙攣を持続した CBA マウスの脳内モノアミンについて

1 年 2 ヶ月間持続して毎週痙攣を誘発した

Table 5. Monoamine levels in female and male CBA mouse
(ng/g wet weight, M±S.D.)

Monoamine	Sex	Cortex	Brainstem	Cerebellum
Dopamine	male	719±37 (8)	79±40 (9)	59±27 (4)
	female	728±159 (5)	54±20 (7)	77±33 (5)
Norepinephrine	male	193±42 (8)	183±71 (9)	53±21 (4)
	female	156±45 (7)	159±56 (8)	55±42 (5)
5-Hydroxy- tryptamine	male	210±40 (7)	231±108 (8)	48±17 (4)
	female	198±28 (10)	227±74 (10)	47±11 (5)

The parenthesis shows the number of sample.

CBAマウスでは、大脳皮質のDA値及び5-HT値はともに生後同週令のCBAマウス無処置群の値に比し有意に減少していた(表4)。

第9節 CBAマウスの脳内モノアミンの性差について

CBAマウスの大脳皮質、脳幹及び小脳のDA値、NE値及び5-HT値はそれぞれ雌雄間の相違は認められなかった(表5)。

考 按

1959年今泉らは、Elマウスについての報告のさい、CBAマウスをはじめC₅₇BL/6, dbr, C₅₈, SWR, NHの6系統のマウスにもElマウスと同様の放り上げ刺激を行なうと、CBAマウスが痙攣発作を起こすことについても言及している。しかし、その後Elマウスについては痙攣発作発現機序をめぐる研究が多岐にわたってなされてきたが、CBAマウスについてはわれわれ共同研究者による2, 3の報告^{13,14,15)}があるのみである。

著者は、CBAマウスに対して、Elマウスと同様に生後4週目より毎回70回の放り上げ運動を週に2回行ったが、痙攣誘発までに6~8週間の持続した放り上げ刺激が必要であった。これは、Elマウスの場合には刺激開始後4週間目には痙攣を100%誘発できることに比し、痙攣準備

性獲得までの期間が長かった。また、そのさい痙攣発現率は80%で、Elマウスの100%より低かった。これは、CBAマウスのけいれん素因に関する遺伝子が、Elマウスにおけるほど純粹ではないことによると考えられ、今後実験モデルとして使用するにさいしては、けいれん素因についてさらに純化改良が必要であると考えられる。なお、CBAマウスの安静時の脳波記録による棘波の出現率も9例中7例(78%)で、Elマウスの95.6%に比べはるかに低率であった。また、CBAマウスの痙攣発現には雌雄に相違は認められなかったことは、Elマウスと同様であった。

他方、毎週の刺激を継続して行うと、それに対応してCBAマウスでは痙攣発作が1年以上も出現したが、Elマウスでは雌は1年以上も痙攣を持続して出現するのに対して、雄ではほとんどの個体が生後約半年までしか生存しない。この雄性Elマウスの早死の原因についてはまだ不明である。

さて、著者は本論文においてはCBAマウスの痙攣にともなうモノアミンの変動について研究を行ったが、CBAマウスは雌雄両者を混同して使用した。それは、CBAマウス脳内のモノアミンには雌雄間の差が認められなかつたためである。また Hiramatsu¹⁹⁾によると脳内のモノア

ミンは週令の経過とともに増加し、生後6ヶ月のEl及びddYマウスの脳内DA, NE及び5-HTは生後4週令のものに比し、約2倍も高いことが示されているので、本研究においては常に実験群の対照には同年令のものを使用した。

すでに、痙攣発現機構にモノアミンが関与していることは電気刺激痙攣、ペンチレンテトラゾール痙攣、聴原発作、kindlingなど多くの実験モデルを用いた多くの実験的研究により知られており^{20~22)}、一般に脳内のモノアミンが減少すると痙攣閾値は低下し、逆に脳内のモノアミンが増加すると痙攣閾値は上昇するという説が提唱されているが、Elマウスについては平松ら¹⁰⁾により、痙攣準備性を獲得したElマウスの安静時には脳内のDA, NEは正常無処置群に比し有意に減少していること、痙攣準備性を獲得したElマウスの痙攣直前期にはDA及びNEはさらに減少していたが痙攣中には安静時レベルに回復し、痙攣1時間後には逆にDA, NEは安静時群に比し増加していることが見出されている。

本報告におけるCBAマウスの痙攣にともなうモノアミンの変動についての検索においては、痙攣直前期には大脳皮質のDA, NE及び脳幹のDAが安静時対照に比し減少し、痙攣中には大脳皮質のNEが減少していたこと、また痙攣1時間後には大脳皮質のNEが安静時対照に比し減少していること、及び長期間連続して痙攣を誘発したCBAマウスにおいては、安静時にも大脳皮質のDA及び5-HTが正常無処置群に比し減少していたことを見い出した。これらの諸事実も上記の「痙攣のモノアミン説」を支持するものである。

石田ら²³⁾は、ナイアラマイド投与によりElマウス脳内のNE及び5-HTを増加させると痙攣発作発現率は低下し、痙攣誘発の閾値も上昇するが、レセルビンでNE及び5-HTを低下させる場合には発現率は低下するが閾値は不变であると報告している。Hiramatsuらは、種々の薬物によりElマウス脳内のモノアミンを修飾後、痙攣発作発現率及び閾値を調べた結果、5-ヒドロキシトリプトファンとMK486との併用投与により脳内の5-HTを増加させると痙攣発作発現率は低下し、閾値も低下すること

を認め、Elマウス痙攣には脳内5-HTが重要な役割を演じていることを明らかにした¹²⁾。これらの諸成績を考慮すると、CBAマウスにおいてもElマウスと同様に痙攣にともなって脳内モノアミンが変動するが、Elマウスの痙攣機構には5-HTが重要であるのに対し、CBAマウスではDA及びNEが、特に大脳皮質において、重要であると考えられる。

結論

1. 放り上げ刺激を開始するとさらに6~8週間後にはマウス80%が痙攣を誘発し、毎週の放り上げ刺激により痙攣発生は1年以上も持続して出現することを認めた。

CBAマウスの痙攣発作の過程は次の如くであった。1)放り上げ刺激を行なうと鳴声を発して横転し、屈曲性強直性痙攣が起り、2)つづいて、約1~2秒間間代性痙攣が起るが、やがて伸展性強直性痙攣へと移行した。3)伸展性強直性痙攣は極期に達するといわゆるopisthotonusが認められた。4)痙攣発作が終了すると、直ちに体位を正常位に戻した。ついで数秒間の抑制状態の後、行動時には正常に回復した。この痙攣発作の過程に糞・尿の失禁が認められ、痙攣発作の全経過は約10~16秒であった。

2. 放り上げ刺激を行ない痙攣発作が誘発されるようになったCBAマウスの安静時には約100~150μVの両側性の散発性棘波が認められた。放り上げ刺激を行なわなかった成熟CBAマウスの脳波記録ではこの様な散発性棘波は認められなかった。

3. 痙攣準備性を獲得したCBAマウスの安静時においては、脳組織のDAは正常無処置群に比し変化が認められなかった。痙攣準備性を獲得したCBAマウスを放り上げ刺激により痙攣を誘発せしめると、痙攣直前期においては大脳皮質及び脳幹のDAは、安静時群に比し有意に減少していた。これらの異常は痙攣中には回復していた。他方、小脳のDAは痙攣1時間後には安静時群に比し有意に減少していた。

4. 痙攣準備性を獲得したCBAマウスの安静時には、脳組織のNEは正常無処置群に比し変化が認められなかった。しかし、痙攣準備性を獲得

した CBA マウスを放り上げ刺激により痙攣を誘発さしめると、痙攣直前期、中期及び痙攣 1 時間後の大脳皮質の NE は安静時群に比し有意に低下していた。

5. 痙攣準備性を獲得した CBA マウスの安静時の脳内 5-HT は正常無処置群に比し変化が認められなかつた。しかし、痙攣準備性を獲得した CBA マウスを放り上げ刺激により痙攣を誘発せしめると、痙攣直前期には変化が認められなかつたが、痙攣中には脳幹の 5-HT が安静時群に比し有意に減少していた。また、この変化は痙攣 1 時間後には安静時レベルに回復していた。

6. 1 年 2 ヶ月間持続して毎週痙攣を誘発した CBA マウスの大脳皮質 DA 及び 5-HT は生後同週令の CBA マウス無処置群に比し有意に減少していた。

7. CBA マウスの大脳皮質、脳幹及び小脳の DA、NE 及び 5-HT は雌雄間では相異は認められなかつた。

謝 詞

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わりました森 昭胤教授ならびに、直接御指導、御協力いただきました片山泰人講師及び平松 緑助手に深く感謝の意を捧げます。

参 考 文 献

1. 森 昭胤：実験的てんかんモデル。神経研究の進歩, 23, 891-903, 1979.
2. 今泉 清, 伊藤昭吾, 倉掛源次郎, 滝沢隆安, 藤原公策, 土川 清：マウスのてんかん様異常について。実験動物, 8, 6-10, 1959.
3. Imaizumi, K. and Nakano, T.: Mutant stocks, strain. *El mouse News Letter* 31, 57, 1964.
4. Naruse, H., Kato, M., Kurokawa, M. et al: Metabolic defects in a convulsive strain of mice. *J. Neurochem.* 5, 359-369, 1960.
5. 竹内直司：El マウスの痙攣素因ならびに痙攣発作時における脳遊離アミノ酸値の変動に関する研究。阪大医誌, 20, 387-398, 1968.
6. Kurokawa, M., Kato, M. and Machiyama, Y.: Choline acetylase activity in a convulsive strain of mouse. *Biochim. Biophys. Acta* 50, 385-386, 1961.
7. Kurokawa, M., Naruse, H. and Kato, M.: Metabolic studies on ep mouse, a special strain with convulsive predisposition Prog. *Brain* 21A, 112-130, 1966.
8. Fujiwara, M.: Acetylcholine level of mouse brain in preconvulsive states. *Jpn. J. NRA.* 6, 192-202, 1980.
9. Hiramatsu, M., Kobayashi, K. and Mori, A.: Brain catecholamine levels in eleven strains of mice. *I.R.C.S. Med. Sci.* 4, 365, 1976.
10. Hiramatsu, M. and Mori, A.: Brain catecholamine concentrations and convulsions in El mice. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.* 31, 491-495, 1977.
11. Hiramatsu, M. and Mori, A.: Distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in brains of El and ddY mice. *I.R.C.S. Med. Sci.* 8, 84, 1980.

12. Hiramatsu, M. and Mori, A.: El mouse seizure and 5-hydroxytryptamine in the brain. *I.R.C.S. Med. Sci.* **8**, 719-720, 1980.
13. 片山泰人, 松本路子, 森 昭胤, 小林清史, 高坂睦年: CBAマウスのけいれん発作に関する研究. 脳研究会会誌, **2**, 142-143, 1976.
14. 片山泰人, 津尾道雄, 中江 煎, 森 昭胤: CBAマウスの脳内遊離アミノ酸に関する研究(I)一脳内遊離アミノ酸に対するマイクロウェーブ照射法による影響と系統間の相違について一脳研究会会誌, **3**, 142-143, 1977.
15. 片山泰人, 津尾道雄, 中江 煎, 森 昭胤: CBAマウスの脳内遊離アミノ酸に関する研究(II)一発育とけいれん発作にともなうアミノ酸の変動一脳研究会会誌, **4**, 94-95, 1978.
16. 杉生了亮: epマウスの病態生理に関する実験的研究, 第2編 ep系マウスの脳波ならびに各種抗痙攣剤のこれにおよぼす影響について. 岡山医学会雑誌, **75**, 161-178, 1963.
17. Hiramatsu, M. and Mori, A.: Brain catecholamine concentrations and convulsions in El mice. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* **31**, 491-495, 1977.
18. Curzon, G. and Green, A.R.: Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in small regions of rat brain. *Br. J. Pharmacol.* **39**, 653-655, 1970.
19. Hiramatsu, M.: Brain monoamine levels and El mouse convulsions. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* **35**, (3), 261-266, 1981.
20. Kobayashi, K. and Mori, A.: Brain monoamines in seizure mechanism. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* **31**, 483-489, 1977.
21. 森 昭胤: てんかんの生化学. 生化学, **50**, 87-93, 1978.
22. 森 昭胤: 中枢けいれんの生化学的機構—とくに神経伝達物質に關係して. 脳神経外科, **7**, 923-931, 1979.
23. 石田敦郎, 菊池明之: Elマウスのてんかん様痙攣発作と脳内モノアミンについて, 最新医学, **32**, 1809-1813, 1977.

CBA mouse convulsion and brain monoamine

Michio TSUO

Institute for Neurobiology, Okayama University Medical School,

(Director: Prof. A. Mori)

Convulsions were induced in 80% of CBA mice by throwing stimulation six from eight weeks after birth, and continued for more than one year. The procedure for causing a CBA mouse convulsion was as follows: the mouse was rolled over suddenly by throwing stimulation and set in tonic flexion. After a few seconds of clonic convulsion, tonic extension followed, and opisthotonus was observed in this stage. After a convulsion, the mouse rose, seemed stunned for a few seconds, then recovered to a normal state. This convulsive process took about 10-15 seconds for the whole procedure. Urinary incontinence was observed.

Bilateral sporadic spikes of about $100-150\mu\text{V}$ were induced in the resting stage of stimulated CBA mice, but the EEG was not abnormal in normal untreated mice.

Dopamine (DA) in the cortex and brainstem of the CBA mouse at the pre-convulsive stage was significantly decreased compared with the resting stage, and these changes recovered during the convulsion stage. DA in the cerebellum was also significantly decreased one hour after convulsion. Norepinephrine (NE) of CBA cortex was significantly decreased before, during, and one hour after, a convulsion, compared with the resting stage. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) in the CBA brainstem was significantly decreased compared with the resting stage, and this change recovered to the normal level one hour after a convulsion.

DA and 5 HT of the cortex of CBA mice, which convulsions had induced for more than one year, were significantly decreased compared with untreated CBA mice of the same age. There was no difference in the monoamines of CBA mouse brain between females and males.

Key words: CBA mouse, convulsion, epileptic discharges, brain monoamine