原 著

TRH analog (DN-1417) および TRH-T の抗けいれん効果

—電撃けいれん閾値に対する作用—

The Anticonvulsant Effect of TRH Analog (DN-1417) and TRH-T

—Their Effect on Electroconvulsive Threshold—

中村 純* 内村直尚* 山田茂人** 堤 哲之*
石橋賢治* 小島秀樹** 稲永和豊*

要旨：ラットの側脳室と交通する慢性植え込みカニューレを作成し、電撃けいれん閾値の変化より TRH analog DN-1417 および TRH-T の抗けいれん効果を検討した。その結果、DN-1417, TRH-T 両者共に対照群との有意なけいれん閾値の差は認めなかった。 α -MT で前処理すると DN-1417 は抗けいれん作用を示した。DBH 阻害剤 FLA-63 前処理ではけいれん閾値は下降しないので α -MT 前処理によるけいれん閾値の下降は主に DA の減少に基づくと考えられた。線条体 DA 含有量の変化からも DN-1417 の抗けいれん効果は DA 神経終末からの DA の遊離によることが示唆された。また DN-1417 の抗けいれん効果は GABA 抑制系とは関連がないと考えられた。

てんかん研究 1984 ; 2 : 76-83

Key Words: anticonvulsant, dopamine, TRH, TRH analog (DN-1417), electroconvulsion.

緒 言

脳内で神経伝達物質 (neurotransmitters) あるいは神経修飾物質 (neuromodulators) としての働きをしていると考えられる各種の神経ペプチドが発見され、コレチストキニン²¹⁾、エンドルフィン²⁷⁾あるいはこれらのアナログの精神分裂病への応用、バゾプレッシン¹¹⁾の記憶系への作用などが検討され、神経ペプチドの精神科領域での応用が

Fig. 1 Structural formulae of TRH-T and new TRH analog (DN-1417)

* 久留米大学医学部精神神経科学教室

** 同 脳疾患研究所

[〒830 久留米市旭町 67]

Jun Nakamura, Naohisa Uchimura, Shigeto Yamada, Tetsuyuki Tsutsumi, Kenji Ishibashi, Hideki Kojima, Kazutoyo Inanaga

Dept. of Neuropsychiatry and Institute of Brain diseases, Kurume Univ. Sch. of Med., Kurume

1984年2月16日受理

試みられている。稲永ら⁵⁾はミオクロースてんかん⁶⁾や Lennox 症候群²⁸⁾などの難治性てんかんの一部のものに神経ペプチド Thyrotropin-releasing hormone (TRH) の analog DN-1417 が脳波の改善と共に表情の活発化, 不機嫌やひねくれの減少などの精神症状にも効果を示すことを報告した。DN-1417 はすでに意識障害などの症状に用いられている TRH-tartrate: TRH-T⁹⁾ より強力かつ持続的な中枢神経作用を有し, その TSH 放出活性は TRH-T の約1/40である¹⁶⁾。

TRH-T および DN-1417 の構造式は Fig. 1 に示したように, DN-1417 は TRH-T の N 末端である pyroglutamyl が γ -butyrolactone に置換されたものである。DN-1417 の抗けいれん作用についての研究は, 森本ら^{19,20)}のネコを用いた Kindling モデル実験や Nakamura ら²²⁾のモルモット海馬錐体細胞を対象とした微小電極法による実験などがある。今回は DN-1417 の抗けいれん効果をより明確にするためラットを用い, DN-1417 および TRH-T を直接脳室内に注入し, これらの電撃けいれん閾値に対する作用を検討した。

I. 方 法

雄性 Wistar 系ラット (200~280 g), 155匹を用いベントバル ビタール 40~50 mg/kg で麻酔し, 十分な筋弛緩が得られた後 König と Klippel⁸⁾のアトラスに従ってラット用脳定位固定器 (高橋商店製) を用い側脳室と交通するカニューレを 1/1 カテラン針で作成した。カニューレの位置は Bregma の後方 1.0 mm, 正中線より側方 1.5 mm, 頭蓋骨表面から下方 4.1 mm とした。カニューレにはプラスチック製ロットを挿入しておき頭蓋骨に植え込んだ他の 3 個の小ビスと共にそれを歯科用セメントで固定した。カニューレよりの髄液の排出を確かめ, 髄液あるいは血液などでカニューレが閉鎖しないようにマンドリン弦を内針として挿入留置した。実験は術後 1 週間以上のものを用いその間, 水と固形飼料は自由に与え, 室温は $24 \pm 1^\circ\text{C}$ としてラット用ケージで飼育した。薬物投与にはマイクロシリンジを用い各薬物 10 μl , テフロンチューブを通しカニューレより注入した。電撃けいれん閾値の測定は Bio

convulsive unit (Bio-medical, Ltd.) を用いた。薬物注入 20 分後に両耳介に挟んだクリップより電流を 1 分毎に 5 mA ずつ増加させ強直性間代性けいれんが起こる閾値をそのラットのけいれん閾値とした。電気刺激の持続時間は 1 sec, 振幅 0.8-1 msec, 150 Hz に一定し, 電流のみを増加させた。次に DN-1417 あるいは TRH-T 注入後のドーパミン (DA) 含有量の測定を高速液体クロマトグラフを用い, 線条体を対象に測定した。ラットを断頭した後, 可及的すみやかに脳を取り出し, König と Klippel⁸⁾のアトラスで A7190-A9650 に相当する範囲の前額断スライス (2 mm) を切り出し, 線条体部を内径 4 mm のステンレス製円筒でパンチして試料とした。この試料に 200 ng の Dihydroxybenzyl amine (DHBA), 50 μl の 0.1 M EDTA, 1 M NaHSO_3 を加え, 2 ml の 0.1 M HClO_4 でホモジナイズした。蛋白定量用に 200 μl のホモジネートを分取した後, 12,000 rpm, 10 分間の遠沈をして除蛋白し上清を別の試験管に移し, Kissinger ら⁷⁾の方法に準じて上清中の DA および DHBA をアルミナに吸着させ, 300 μl の 0.1 M phosphate buffer (pH 2.1) で溶出させた。この溶出液 40 μl を HPLC (YANAKO L 2000) に注入し, 流速 0.9 ml/min の 0.04 M citrate buffer (pH 5.1) と共に ODS-T column (YANAPAK 4 mm i.d. $\times$ 250 mm) に流し, 電気化学検出器 (YANAKO VMD-101) で DA, DHBA の検出を行った。検出には Ag/AgCl 電極を使用し, extraction voltage 700 mV で行い full scale 16 nA で記録した。組織蛋白量は Lowry ら¹²⁾の方法によって測定した。

実験はすべて午後 1 時より午後 4 時までの間に行った。使用薬剤は DL- α -methyltyrosine methyl ester hydrochloride: α -MT (Aldrich), picrotoxin (Sigma), bis (4-methyl)-l-homopiperazinyl-thiocarbonyl disulfide: FLA-63 (Ishizu pharmaceutical), L-C-allyl glycine (Sigma), 3-hydroxytyramine hydrochloride: Dopamine (Sigma) FLA-63¹⁰⁾は 0.1 N 酢酸 1 と propylene glycol 9 の割合の溶媒に溶かした。TRH-T および DN-1417 は武田薬品 (大阪) より提供された。対照群は腹腔内投与に Saline 1 ml/kg を用いたが pH を保

Fig. 2 The effect of DN-1417 on the electroconvulsive threshold

No significant difference was observed after DN-1417 alone. DN-1417 significantly increased the convulsive threshold in rats whose convulsive threshold had been lowered by α-MT

つため脳室内注入時には各種薬剤を Krebs 液に溶かした。用いた Krebs 液の組成は、NaCl, 117.0 mM; KCl, 4.7 mM; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2.5 mM; $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.2 mM; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.2 mM; NaHCO_3 , 25.0 mM; glucose, 11.5 mM である。

統計的解析法としては、Student's t-test (two tailed) を適用した。なお、値は $\text{MEAN} \pm \text{S.E.M.}$ で表わした。

II. 結 果

1. TRH アナログ DN-1417 の α-MT 前処置ラットに対する抗けいれん作用

Noda ら²⁴⁾は、ラットの直腸温を指標として TRH-T の使用を検討している。それによると TRH-T 投与20分後には TRH-T による直腸温上昇作用があらわれ80分間持続すると報告している。そこで DN-1417, 25 μg, 10 μl を約20秒かけゆっくりと注入し20分後に電気刺激を与えそのけいれん閾値を測定した。その結果、Krebs 液 10 μl 注入した対照群は 43.8 ± 1.7 mA (n=8) の電撃けいれん閾値であった。DN-1417 投与群は

Fig. 3 Anticonvulsant effect of TRH-T

TRH-T caused no significant increase of the convulsive threshold even in animals whose convulsive threshold had been lowered by α-MT

46.2 ± 4.7 mA (n=8) となり、わずかに DN-1417 投与群の方がけいれん閾値は上昇傾向を示したが有意な差は認めなかった。次にカテコラミン合成過程の律速酵素である tyrosine hydroxylase の阻害剤である α-MT (250 mg/kg) を電撃けいれん実験5時間前に腹腔内注射を行うと、けいれん閾値は下降した (25.7 ± 1.2 mA, n=7)。α-MT で前処置したラットは移動行動はほとんど認められず、ケージの隅で身体を丸くし、閉眼したまま全く動こうとしないものが多かった。ところが α-MT 処置を行ったラットに DN-1417 を 25 μg 注入するとけいれん閾値は上昇した (Fig. 2)。

DN-1417 の中枢神経系に対する作用は TRH-T の 2~5 倍であるとの報告¹⁶⁾がある。そこで DN-1417 の濃度依存効果について検討した。α-MT 前処置ラットに DN-1417 を 0.25 μg, 2.5 μg, 5 μg, 12.5 μg を 10 μl 注入し、けいれん閾値をみたところ、それぞれ 20.0 ± 1.2 mA (n=6), 21.0 ± 0.9 mA (n=5), 22.0 ± 1.8 mA (n=5), 24.3 ± 0.7 mA (n=7) となった。濃度が上昇するに従ってけいれん閾値はわずかに上昇傾向を示したものの、25 μg 投与時に認められた程のけいれん閾

値上昇作用はなく、それぞれの値に統計上有意味な差もなかった。125 μg , 10 μl の DN-1417 を注入すると、実験した5匹中3匹が20分以内に死亡し、他の2匹のけいれん閾値は共に 25 mA となり有意な上昇は示さなかった。

2. TRH-T の α -MT 前処置ラットに対する抗けいれん作用

DN-1417 と同様な方法で α -MT 前処置を行い、TRH-T 25 μg を慢性カニューレ植え込みラットに注入し、けいれん閾値を測定した。その結果、値は 27.1 ± 1.7 mA ($n=7$) であった。TRH-T と DN-1417 の中枢神経系への作用の強さの比較より、TRH-T の濃度を5倍、10倍にして、けいれん閾値を検討した。すなわち 125 μg , 250 μg を 10 μl ずつ注入した。125 μg 投与時 22.1 ± 0.9 mA ($n=7$), 250 μg 投与時 20.0 ± 1.7 mA ($n=6$) の電撃けいれん閾値となり、濃度が上昇するに従い、かえってけいれん閾値は下降する傾向を示した。TRH-T 25 μg 注入群と 250 μg 注入群との間には有意な差があり、TRH-T は DN-1417 と異なり、むしろけいれん閾値を下げる作用があった (Fig. 3)。

3. α -MT 前処置群のけいれん閾値変化

α -MT を腹腔内投与し、カテコラミンの生合成を阻害することによってけいれん閾値が下降することは既によく知られている事実である。 α -MT 前処置によってけいれん閾値を下げた場合、どのカテコラミンによってその作用が起こったかを検討する目的で dopamine- β -hydroxylase (DBH) 阻害剤のひとつである FLA-63 のけいれん閾値に対する影響を検討した。その結果、対照とした溶媒のみを投与した群のけいれん閾値は、 37.9 ± 2.2 mA ($n=7$), FLA-63 投与群では、 31.4 ± 1.9 mA ($n=7$) となり、けいれん閾値は対照群に対し 82.8% ($p<0.1$) に下降した。また Saline を腹腔内投与した群のそれは 44.3 ± 3.3 mA ($n=7$), α -MT 投与群では 27.9 ± 1.4 mA ($n=7$, $p<0.01$) であった (Fig. 4)。この事実から α -MT 処置によってけいれん閾値が下降する現象にはかなりの部分 DA が関与していることが示唆された。そこで DA を直接慢性植え込みカニューレより注入し、DA の電撃けいれん閾値に対する作用を検

Fig. 4 Effects of α -MT and a DBH inhibitor, FLA-63 on the electroconvulsive threshold

α -MT, an inhibitor of tyrosine hydroxylase, significantly decreased the convulsive threshold. On the other hand, FLA-63, a dopamine- β -hydroxylase inhibitor, slightly decreased the convulsive threshold

討した。対照群は腹腔内に Saline を投与し、慢性植え込みカニューレより 10 μl の Krebs 液を注入したもので、そのけいれん閾値は 41.9 ± 2.2 mA ($n=8$), α -MT 処置群に慢性植え込みカニューレより Krebs 液を注入したもののけいれん閾値は 27.8 ± 1.4 mA ($n=7$), 腹腔内に Saline を投与し、慢性植え込みカニューレより DA を注入した群のけいれん閾値は 37.5 ± 3.1 mA ($n=6$), α -MT 処置群に DA 50 μg , 10 μl を注入した群のけいれん閾値は 43.1 ± 4.7 mA ($n=8$) となった (Fig. 4)。

4. γ -アミノ酪酸 (GABA) 抑制系に対する DN-1417 の作用

中枢神経系の抑制性伝達物質の候補物質としてカテコラミンことに DA と共に最も示唆されているのは GABA である。Penicillin, picrotoxin および bicuculline など GABA 受容体を活性化する Cl^- チャネルを阻害する薬物²⁾を投与するとけいれん発作が生じてくる。 α -MT 前処置によるけいれん閾値低下に効果がある DN-1417 が DA 抑制系と共に GABA 抑制系にも効果があるかど

Fig. 5 Changes in rats striatum DA content following α -MT and DN-1417 or TRH-T

Left figure: DN-1417 injection into animals pretreated with α -MT resulted in a decrease of DA content of the striatum

Right figure: TRH-T injection into rats pretreated with α -MT resulted in a slight increase of the DA content of the striatum

うかを確かめる目的で picrotoxin を前処置して DN-1417 の注入を行い、けいれん閾値の変化を検討した。対照群として慢性植え込みカニューレに Krebs 液 $10 \mu\text{l}$ 注入し、picrotoxin 0.6 mg/kg を腹腔内投与し25分後、電気刺激を行った。その結果、けいれん閾値の平均は $25.7 \pm 1.2 \text{ mA}$ ($n=7$) であった。一方 picrotoxin を腹腔内投与5分後、DN-1417 を $25 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{l}$ 注入し、その20分後に電撃けいれんを起こした群では、 $26.4 \pm 2.4 \text{ mA}$ ($n=7$) となりわずかにけいれん閾値は上昇した。しかし、両者間に有意な差は認めなかった。また、GABA 合成酵素である glutamic acid decarboxylase の阻害剤 L-C-allyl glycine¹⁵⁾ を前投与し、電撃けいれん閾値を下げた場合、DN-1417 がどのように作用するかを検討した。L-C-allyl glycine 20 mg/kg を Saline に溶解し、ラットに腹腔内投与したものを対照群とした。対照群では電撃けいれんを起こす20分前に慢性植え込みカニューレより Krebs 液 $10 \mu\text{l}$ を注入した。その結果、けいれん閾値は $24.2 \pm 1.4 \text{ mA}$ ($n=6$)、

同じく L-C-allyl glycine 処置を行い DN-1417 $25 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{l}$ 注入した群では $28.1 \pm 2.2 \text{ mA}$ ($n=8$) となった。DN-1417 は GABA を減少させ、けいれん閾値を下げた系でわずかにけいれん閾値を上昇させたが両者間に有意な差は認めなかった。

5. DN-1417 あるいは TRH-T 注入時の脳内 DA の変化

対照群は、 α -MT 250 mg/kg を腹腔内注射し3時間後に断頭した。断頭20分前に Krebs 液 $10 \mu\text{l}$, DN-1417 あるいは TRH-T $25 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{l}$ を注入し比較検討した。その結果、線条体の DA 含有量は Fig. 5 左に示すように Saline 群 $114 \pm 10.0 \text{ ng/mg protein}$, α -MT 処置群 $61.0 \pm 6.2 \text{ ng/mg protein}$, α -MT 前処置後 DN-1417 を注入した群は $41.3 \pm 3.7 \text{ ng/mg protein}$ となった。Fig. 5 右は TRH-T の線条体 DA 含有量に対する作用を検討したものである。Saline 群 $112.6 \pm 6.5 \text{ ng/mg protein}$, α -MT 処理群 $28.6 \pm 2.5 \text{ ng/mg protein}$, α -MT 前処置後、TRH-T を注入した群は $36.6 \pm 4.9 \text{ ng/mg protein}$ となった。両実験共 Saline 群に対し、 α -MT 処置群の線条体 DA 含有量は有意に減少していた。 α -MT 前処置後、DN-1417 を注入した群はさらに DA 含有量を減少させる傾向を示した。また、TRH-T は逆にわずかではあるが DA 含有量を増加させていた。ただし、これらの差は有意ではなかった。

III. 考 察

TRH analog DN-1417 の中枢神経作用について、Nakamura ら²²⁾はモルモット海馬薄片標本を用いて、DN-1417 が海馬 CA 1 錐体細胞の自発性発火や膜の fluctuation, 焦点刺激により発生する EPSP を抑制させ、また被検錐体細胞の約 25% において過分極電位を誘起することを報告した。すなわち DN-1417 はモルモット海馬ではすべて抑制的に働くことが示唆された。森本ら^{19,20)}は扁桃核キンドリングネコを用いた実験で、DN-1417, TRH-T 共に有効時間帯が狭く、用量依存性を欠き indirect dopamine agonist にみられる急性抗けいれん効果の特徴と一致していると報告

した。今回用いた方法では、TRH-T および DN-1417 共にそれら自身ではけいれん閾値の上昇作用はなく、 α -MT を処理シカテコラミンの生合成抑制をしたラットで DN-1417 のみ抗けいれん効果を示した。そして、森本らの報告と同じく、DN-1417 には濃度依存効果が認められなかった。DN-1417 あるいは TRH-T の DA 含有量に及ぼす作用を検討した実験結果より、DN-1417 は線条体 DA を減少させ、DA 神経終末からの DA の遊離を促進し、抗けいれん効果を示している可能性が示唆された。TRH-T の場合はむしろ DA 含有量は増え DA 遊離は減少している可能性がある。臨床的にもてんかんの既往のある者に TRH を使用し、けいれん発作を起こした例が報告¹⁴⁾されている。

今回の実験でも TRH-T は濃度によってはむしろけいれん発作を起こす傾向を示し、TRH-T とその analog DN-1417 では異なった作用を有することが示唆された。Microiontophoretic に投与した TRH は哺乳動物の大脳皮質²⁵⁾や視床下部ニューロン¹⁾の活動を抑制することが報告されている。これに対し TRH は両棲類の脊髄ニューロン²³⁾に興奮性作用を有し、ラット大脳皮質ニューロン²⁹⁾では細胞外記録を用いて、TRH がアセチルコリンの興奮性を増強することも報告されている。このように実験の対象となった種や部位によって実験結果は異なっているので今後より明確な実験が必要である。

ところで生化学的検索によると、脳内アミンが減少するとけいれん閾値が低下し、逆に増加すると閾値は上昇するという一応の結論が得られている¹⁷⁾。DA の代謝産物である homovanillic acid (HVA) が老年てんかん患者や側頭葉てんかん患者の脳室髄液において対照に比し低下していることが報告¹⁸⁾されている。Shaywitz ら²⁶⁾や Hiramatsu ら⁴⁾は小児の難治性てんかんを対象に同様な結論を得ている。しかし、一方ではてんかん患者群と対照群の間には有意差はないとする報告も多い。森¹⁸⁾はこのような実験結果の相違が起こったことに対し、ある種のてんかん患者では HVA 値の低下が起こるものがあると考えらるべきだとしている。 α -MT 処置を行ってけいれん閾値が下が

るのは DA が主に減少させられたことによることは今回の実験で示したが、他のアミン類、例えば、noradrenalin や adrenaline なども減少している可能性がある。また、けいれん閾値に対し興奮性伝達物質と考えられている acetylcholine, glutamate, 抑制性を示す serotonin など作用を示すことが示唆されているので、今後より細かくこれら脳内の神経伝達物質の変化について検討がなされねばならない。

臨床的に DA が減少しているある種のてんかん発作には DN-1417 が有効である可能性がある。DN-1417 が GABA 抑制系を抑制した状態では、抗けいれん効果を示さなかったことは、従来の抗てんかん剤^{3,13,15)}と異なった作用を有することを示唆しており、今後 DN-1417 とこれら薬剤との作用を比較検討する必要がある。

本論文の要旨は第5回日本生物学的精神医学会(津市)において発表した。この研究の一部は1981-1983年度文部省科学研究費の援助を受けた。DN-1417, TRH-T を提供して戴いた武田薬品中央研究所に感謝いたします。実験に際しての当教室技術員桑納直子さんの御協力に感謝いたします。

文 献

- 1) Dyer RG, Dyball REJ. Evidence for a direct effect of LRF and TRH on single unit activity in the rostral hypothalamus. *Nature* **1974**; 252: 486-488.
- 2) Gallagher JP, Higashi H, Nishi S. Characterization and ionic basis of GABA-induced depolarizations recorded in vitro from cat primary afferent neurons. *J Physiol (Lond)* **1978**; 275: 263-282.
- 3) Higashi H, Nishi S. Effects of barbiturates on the GABA receptor of cat primary afferent neurons. *J Physiol* **1982**; 332: 299-314.
- 4) Hiramatsu M, Fujimoto N, Mori A. Catecholamine level in cerebrospinal fluid of epileptics. *Neurochemical Res* **1982**; 7(10): 1299-1305.
- 5) 稲永和豊. TRH 誘導体の抗けいれん作用と治療効果. *臨床精神医学* **1983**; 12(6): 689-695.
- 6) Inanaga K, Inoue Y. Effect of a thyrotropin releasing hormone analog in a patient with myoclonus epilepsy. *Kurume Med J* **1981**; 28: 201-210.

- 7) Kissinger PT, Refshauge C, Dreiling R, Adams RN. An electrochemical detector for liquid chromatography with picogram sensitivity. *Anal Lett* **1973**; 6: 465-477.
- 8) König JFR, Klippel RA. The rat brain A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: The Williams and Wilkins Company, **1963**.
- 9) 小柏元英, 竹内一夫: Thyrotropin releasing hormone tartrate (TRH-T) の中枢刺激作用に関する臨床的研究. *臨床神経学* **1977**; 17: 655-664.
- 10) Ladisky H, Consolos Tirelli AS, Forloni GL. Evidence for noradrenergic mediation of the oxotremorine-induced increase in acetylcholine content in rat hippocampus. *Brain Res* **1980**; 187: 494-498.
- 11) Legros JL, Gilot P, Seron X, et al. Influence of vasopression on learning and memory. *Lancet* **1978**; 1: 41-42.
- 12) Lowry OH, Rosebrough NH, Farr A, Randall RL. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* **1951**; 193: 265-276.
- 13) Macdonald RL, McLean, MJ. Cellular bases of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia* **1982**; 23(Suppl 1): S7-S18.
- 14) Maeda K, Tanimoto K. Epileptic seizures induced by thyrotropin releasing hormone. *Lancet* **1981**; No 8228: 1058-1059.
- 15) Meldrum B. Pharmacology of GABA. *Clinical Neuropharmacology* **1982**; 5(3): 293-316.
- 16) Miyamoto M, Fukuda N, Narumi S, Nagai Y, Saji Y, Nagawa Y. γ -butyrolactone- γ -carbonyl-histidyl-prolinamide citrate (DN-1417): A novel TRH analog with potent effects on the central nervous system. *Life Sci* **1980**; 28: 861-869.
- 17) 森 昭胤, 小林清史. 痙攣 とくに脳内アミンとの関係について. *蛋白質・核酸・酵素* **1977**; 22: 810-814.
- 18) 森 昭胤. てんかんの臨床生化学 特に神経伝達物質について. *脳神経* **1982**; 34(12): 1129-1136.
- 19) 森本 清, 森分 隆, 秋山孝子, 佐藤光源, 大月三郎. TRH analog (DN-1417) の抗けいれん効果: 第1報 キンドリングモデルを用いた研究. *脳神経* **1983**; 35(2): 189-195.
- 20) 森本 清, 森分 隆, 佐藤光源, 大月三郎. TRH analog (DN-1417) の抗けいれん効果 第II報, TRH・T との比較 キンドリングモデルを用いた研究. *脳神経* **1983**; 35(5): 501-504.
- 21) Moroji T, Aoki N, Itoh S. Antipsychotic effects of ceruletide(caerulein) in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **1982**; 39: 485-486.
- 22) Nakamura J, Inokuchi H, Nishi S, Inanaga K. Effects of a TRH analog (DN-1417) on hippocampal neurons in vitro. *Kurume Med J* **1982**; 29: 85-91.
- 23) Nicoll RA. Excitatory action of TRH on spinal motoneurons. *Nature* **1977**; 265: 242-243.
- 24) Noda Y, Tanaka M, Kojima H, Inanaga K. Hyperthermia induced by thyrotropin-releasing hormone (TRH, protirelin) in rat. *Kurume Med J* **1979**; 26: 107-112.
- 25) Renaud LP, Martin JB. Thyrotropin releasing hormone (TRH): Depressant action on central neuronal activity. *Brain Res* **1975**; 86: 150-154.
- 26) Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB Jr. Reduced cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in children with epilepsy. *Neurology (Minneapolis)* **1975**; 25: 72-79.
- 27) 渋谷治男. エンドルフィンと精神分裂病. *臨床精神医学* **1983**; 12(6): 713-724.
- 28) 植田清一郎, 中村 純, 稲永和豊. TRH analog (DN-1417) の Lennox 症候群における治療効果. *てんかん研究* **1983**; 1: 31-39.
- 29) Yarbrough GG. TRH potentiates excitatory actions of acetylcholine on cerebral cortical neurons. *Nature* **1976**; 263: 523-524.

Summary

The Anticonvulsant Effect of TRH Analog (DN-1417) and TRH-T —Their Effect on Electroconvulsive Threshold—

Jun Nakamura, Naohisa Uchimura, Shigeto Yamada, Tetsuyuki Tsutsumi,
Kenji Ishibashi, Hideki Kojima, Kazutoyo Inanaga

A cannula communicating with the rat ventriculus lateralis was chronically implanted, and the anticonvulsive effect of the TRH analog (DN-1417) and TRH-T was studied on the basis of changes in the convulsive threshold of electrically induced convulsion. Neither DN-1417 nor TRH-T had a significant effect on the convulsive threshold. DN-1417 showed an anticonvulsant effect in animals pretreated with α -MT. When rats were pretreated with FLA-63, a DBH inhibitor, the convulsive threshold was not significantly different from control, suggesting that the decrease of the convulsive threshold caused by α -MT is primarily due to the decrease of DA content.

The present biochemical data that DN-1417 increase DA disappearance after α -MT suggests that DN-1417 has a DA releasing action that could be responsible for the anticonvulsive effect. The anticonvulsive effect of DN-1417 seemed to have no relation with the inhibitory activity of GABA.

J. Jpn. Epil. Soc. 1984 ; 2 : 76-83