黒質・脚橋核 GABA 投射路のキンドリング 発作に及ぼす影響

The Role of GABAergic Projection from Substantia Nigra to Pedunculopontine Nucleus on Kindled Seizures

永 矢 洋* 岡 田 玲 子

要旨: 黒質・脚橋核 GABA 投射路がキンドリング発作に対しどのような役割を果たしているかを、以下の実験から検討した。

実験 1: ラットの脚橋核へ GABA antagonist である bicuculline を注入して、扁桃核キンドリング発作に及ぼす影響を行動上、脳波上観察した。その結果、キンドリング発作が脚橋核内への bicuculline 注入により有意に抑制されることが明らかとなった。

実験 2: 扁桃核キンドリング完成 3 日後、O-フタルアルデヒド法にて、線状体・黒質・脚橋核の GABA 濃度を測定した。線状体・黒質の GABA 濃度は対照群と有意な差はみられなかったが、脚橋核の GABA 濃度は有意に増加していた。

以上より、けいれん準備状態の獲得に伴い、黒質と脚橋核を結ぶ GABA ニューロン活動が亢進すると推測された。この GABA 活動を bicuculline によって阻害することは脚橋核ニューロンを脱抑制することであり、その結果発作の伝播が抑制されると考えられた。

てんかん研究 1990 ; 8 : 46-53

Key Words: GABA, substantia nigra, pedunculopontine nucleus, kindling, seizure.

(受付: 1989年12月12日, 訂正: 1990年2月6日, 受理: 1990年2月6日)

序 論

抑制性神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸 (GABA) は、ほ乳動物の脳内で黒質・淡蒼球・上丘などに高濃度に存在する。この中で黒質網状層は尾状核・被殻から GABA ニューロンを入力として受ける⁴⁾とともに、視床腹内側核⁷⁾・上丘⁷⁾・中脳橋被蓋の脚橋核⁶⁾に GABA ニューロンを投射している。両側黒質の破壊がキンドリング発作を抑制する¹⁰⁾ことや autoradiographic technique によると、キンドリング発作中黒質内において glucose 代謝が高まる¹⁷⁾ことより、黒質が発作の

制御に関与していることは近年周知のことである。一方、muscimol などの GABA agonist や GABA-T inhibitor である γ -vinyl-GABA (GVG) を黒質内に注入すると、種々のけいれん発作が抑制されることが報告されている^{9,13,14,18)}。これらの事実から、けいれん発作の発現に黒質 GABA システムが関与していると考えられる。そこで、われわれはこれまでにラットの黒質・上丘・脚橋核に muscimol を注入した後、pentylentetrazol (PTZ) 誘発けいれんに及ぼす影響を観察したところ、上丘では変化がなかったが、黒質ではけいれん発作が抑制され、脚橋核ではけいれん発作は

* 順天堂大学医学部精神神経科

[〒113 東京都文京区本郷 2-1-1]

Hiroshi Nagaya, Reiko Okada

Department of Psychiatry, Juntendo University, School of Medicine

促進され、また逆に、GABA antagonist である bicuculline を脚橋核に注入すると発作は抑制された^{18,20)}。

以上のことから、bicuculline が脚橋核へ投射している黒質 GABA ニューロンを競合的に阻害し、脚橋核を脱抑制することにより、発作の波及を抑制していると考えられた。しかし、この仮説が薬物の誘発による急性けいれんモデルだけでなく、扁桃核を焦点とする慢性けいれんモデルであるキンドリリング発作にもあてはまるか否かは未だ明らかにされていない。そこで、黒質・脚橋核 GABA 路がキンドリリング発作の発現と波及のメカニズムにどのような役割を果たしているかを脚橋核内へ GABA antagonist の微量注入と GABA 濃度の定量により検討した。

対象と方法

実験 1: Sprague Dawley 系（日本生物材料センター）成熟雄ラット 7 匹を対象として、両側脚橋核へ GABA antagonist である bicuculline を注入し、扁桃核キンドリリング発作に及ぼす影響を検討した。

ketamine hydrochloride (70 mg/kg) および xylazine (6 mg/kg) の筋注の麻酔下でラットを脳固定装置(成茂科学)に固定し、Paxinos & Watson の図譜²²⁾に従い、guide cannula (C315G, Plastic Products Co) を外側 15° の角度にて両側の脚橋核 (F : 8.0, L : 3.3, H : 7.2) へ、双極電極 (MS 303/3, Plastic Products Co) を前方 10° の角度にて左側扁桃核 (F : 1.2, L : 4.9, H : 8.5) へ定位的に挿入し、デンタルセメントで頭蓋に固定した。その後 7 日間の回復期間において、キンドリリングを完成させた。刺激はキンドリリング群のみを Okada & Moshe らの方法に準じ、1 日 2 ~ 4 回最低 1 時間の間隔をあけた定電流電気刺激装置 (フィジオテック社製) により行い、後発射 (afterdischarge, AD) の出現を脳波計 (Sanei Recti-Horiz-8 k) で記録し、同時に行動の変化を観察した。刺激条件は正弦波・400 μ A・50 Hz・1 秒間とした。キンドリリングの完成は Racine²³⁾ の記載に従い全身けいれんである seizure stage 5 が連続して 3 回出現した時点とした。また、連続

して stage 5 が出現するまでの電気刺激回数を kindling rate とした。続いて刺激電流値を 400 μ A から 50 μ A ずつ下げ、stage 4 または stage 5 の発作が出現しなくなった値に 25 μ A を加え発作発現の有無を確認し、全般性けいれんを誘発するのに必要な最小刺激強度値を求め、全般性けいれん誘発閾値 (generalized seizure-triggering threshold, GST) とした。

その後、無作為にラットを実験群と対象群の 2 群に分けた。Hamilton 社製のマイクロシリンジにポリエチレンチューブを装着し、このチューブの先に internal cannula (C315 It, Plastic Products Co) を接続した。キンドリリングの最終刺激から 24 時間以上の間隔をあけ、internal cannula を guide cannula に挿入し薬物注入実験を行った。実験群には生理食塩水に溶解した bicuculline 50 ng/0.25 μ l/one site をまず一侧の脚橋核に 1 分間かけて注入しそのまま 1 分間留置した。引き続き反対側に同様の注入操作を行った。対照群には生理食塩水 (0.25 μ l) を両側の脚橋核へ同様の操作で微量注入した。注入終了より 10 分後、先に求めた GST 閾値に 50 μ A を加えた電流値で再刺激し、キンドリリング発作に対する bicuculline の効果を判定した。さらに、2 日後実験群と対照群を入れ換えて同様の薬物注入と刺激実験を繰り返した。

実験終了後、全ラットをエーテル麻酔下に断頭し、取り出した脳を 10% ホルマリン溶液中で浸漬固定し、組織学的に電極と cannula の位置を検討し、目的部位にあることを確認した。

実験 2: 成熟雄ラット 17 匹を対象として O-フタルアルデヒド (OPA) 法によりキンドリリング脳の GABA 濃度の測定を行った。

実験 1 と同様の麻酔下でラットを脳固定装置に固定し、双極電極 (MS 303/3, Plastic Products Co) の植え込み手術を行った。Paxinos らの図譜²²⁾に従い、電極を左側扁桃核 (F : 2.8, L : 5.2, H : 7.9) へ挿入し、デンタルセメントで頭蓋に固定した。その後 7 日間の回復期間において、無作為にラットをキンドリリング群と手術対照群に分けた。刺激はキンドリリング群のみを実験 1 の方法に準じ行った。キンドリリング完成から 3 日

Fig. 1 Extraction process of GABA in brain

後に手術対照群とともに無麻酔下で断頭し、取り出した脳を直ちに液体窒素で凍結し生化学的分析のために冷凍保存 (-80°C) した。 -10°C の冷凍庫内でカミソリの刃を用いて脳より約 1 mm の前額断切片を切りだし、各切片より両側の線状体・黒質・脚橋核を直径 1.5 mm のステンレスパイプで punch out し、各試料を採取した。脳内 GABA の抽出過程は Fig. 1 に示した。各試料 (平均重量 10 mg) に 100% アルコール 150 μ l および内部標準物質として 6-amino caproic acid 50 μ l を加え、potter 型 microhomogenizer で homogenize した。次いで、遠心分離 (3000 rpm, 5 分, 4°C) を行い、上清に蒸留水 0.4 ml を加え凍結乾燥した後 0.01 N の HCl 0.5 ml にて pH 2 に補正、水飽和クロロホルム 5 ml を加え再び遠心分離 (3000 rpm, 3 分) し脱脂を行った。得られた水層をサンプルとして使用し、835 Hitachi High Speed Amino Acid Analyzer の

Fig. 2 The location of tips of cannula implanted in pedunculopontine nucleus

Triangular dots represent the location of tips of cannula implanted in the pedunculopontine nucleus. Bicuculline was infused by these cannulae. The coronal sections of rat brain are based on the atlas of Paxinos and Watson.

Fig. 3 Effects of microinjection of bicuculline into pedunculopontine nucleus on amygdaloid kindled seizure

A: The seizure stage of bicuculline microinjected group (shaded column) was significantly reduced as compared to control group (open column) ($p < 0.001$).

B: The afterdischarge duration of bicuculline microinjected group (shaded column) was significantly attenuated as compared to control group (open column) ($p < 0.001$).

Fig. 4 GABA concentration in amygdaloid kindled rat brains

GABA concentrations of some brain regions were measured by OPA method. There was no significant difference in GABA concentrations of caudate-putamen and substantia nigra between kindling group and control group. However, GABA concentrations in both side of pedunculopontine nucleus of kindling group increased significantly as compared to control group (RT: $p < 0.05$, LT: $p < 0.01$, respectively).

Lithium Buffer 4 および 5 を使い、順天堂大学中央機器分析室の村山らによる特殊なプログラムを作成し、OPA 蛍光法により GABA 濃度を定量した。

実験 1 と 2 の統計学的有意差の検定には student's t test を適用した。

結 果

1. 脚橋核への bicuculline 微量注入が扁桃核キンドリングに及ぼす影響

cannula、電極の植え込み後およびキンドリングの完成後には特に、行動上の変化は認めなかった。また bicuculline を脚橋核へ注入した直後一過性に turning, impulsive behavior が出現したが脳波上発作波は伴わなかった。

Fig. 2 に示すように、カニューレの先端はすべて中脳橋被蓋の脚橋核内に位置していた。

キンドリングは刺激回数 9～19 回で完成し、全ラットの kindling rate の平均は 14.1 ± 1.4 (SE) であった。また、キンドリング完成時の AD 持続時間は 37.0 ± 4.6 秒であった。対照群では、生食注入後の再刺激で 1 匹のみが stage 4 が出現したのを除いてすべて stage 5 が再現された。一方、bicuculline を注入した実験群では seizure stage が著しく低下した。すなわち、Fig. 3-A で示すように、対照群の seizure stage 4.9 ± 0.1 に対して実験群では 0.8 ± 0.5 と bicuculline の注入により有意に発作は抑制された ($p < 0.001$)。また、AD 持続時間も (Fig. 3-B)、対照群の 71.0 ± 10.5 秒に対し、実験群では 16.3 ± 9.5 秒と bicuculline

の脚橋核注入により有意に短縮した($P < 0.001$)。

2. キンドリング脳における GABA 濃度の定量

線状体, 黒質, 脚橋核における各 GABA 濃度を Fig. 4 に示した。線状体および黒質では両側ともキンドリング群と手術対照群の間に有意な差はみられなかった。一方, 脚橋核の GABA 濃度は手術対照群の右側 1.7 ± 0.1 (SE) nmole/mg, 左側 1.4 ± 0.1 nmole/mg に対し, キンドリング群では右側 2.4 ± 0.3 nmole/mg, 左側 2.7 ± 0.4 nmole/mg と両側ともに有意に増加していた(右側 $P < 0.05$, 左側 $P < 0.01$)。特に刺激半球側において GABA の増加傾向が著しかった。しかし, キンドリング群の脚橋核の左右間では有意な差は認めなかった。

考 察

てんかん発作に際し, 辺縁系内に生じる発作波が黒質に波及すること¹²⁾, また黒質を電気刺激したり²⁾, 破壊すると発作が抑制されること¹⁰⁾ ことから, 黒質はけいれん発作の波及に関与していると考えられる。黒質からの出力路として, 黒質緻密層からドーパミンニューロンが線状体⁴⁾ へ, 黒質網状層から GABA ニューロンが視床腹内側核⁷⁾, 上丘⁷⁾, 脚橋核⁶⁾ へ投射している。しかし, 発作活動が黒質からこれらのどの出力路を経由してどの部位へ伝播するかはまだ明らかではない。しかし, 黒質ドーパミンニューロンを選択的に破壊してもけいれん発作が影響をうけないこと¹⁾ から, ドーパミン黒質線状体路は直接は関係ないようである。一方, 黒質へ muscimol や γ -vinyl GABA など注入すると, 電気けいれん^{9,13)}, PTZ 誘発けいれん^{13,18,20)} およびキンドリング発作が減弱する¹⁴⁾ ことから, 黒質を中心とする GABA システムが発作の全般化を調節していると推測される。上記の黒質 GABA 投射路のうち, 黒質・視床路については視床腹内側核を破壊してもけいれん発作が影響されないことが既に報告¹⁶⁾ されている。

黒質・上丘路, 黒質・脚橋核路に関しては, PTZ 誘発けいれんにおいて, 上丘・脚橋核へ muscimol を注入したところ, 上丘では影響がみられなかったが, 脚橋核では発作が有意に促進さ

れ, 逆に GABA 拮抗薬である bicuculline を注入すると抑制されたと根岸らが報告¹⁸⁾ している。これらのことから, 黒質と脚橋核では GABA の発作に対する効果が異なり, GABA の働きが必ずしも部位によって同じではないこと, さらに黒質出力系の中でも特に黒質と脚橋核を結ぶ GABA 投射路が下位ニューロンの活動を調節し, 発作の波及に影響を与えている可能性が示唆された。しかし今までのところ, 辺縁系に焦点を有し, 全身けいれんへと発展するてんかん性活動に対する黒質・脚橋核路の働きについては明らかにされていない。

そこで, 本研究では脳に明らかな器質的病変を生じず, 半永久的なけいれん準備状態を獲得するキンドリングモデルを用い, 発作の全般化に対する黒質・脚橋核 GABA 投射路の役割を検討した。その結果, 脚橋核への bicuculline の注入により, キンドリング発作の全身けいれん化のみならず, 扁桃核から生じる発作波も有意に抑制された。この bicuculline による発作波の抑制は脚橋核内における GABA が扁桃核に存在するてんかん性焦点からの発作の全般化機序を調節していることを示すのみならず, 扁桃核からの発作の発現にも影響を与えていることを示唆している。脚橋核は黒質からのニューロンを受け一方, 黒質²⁴⁾・線状体²⁴⁾・前頭葉皮質²⁴⁾・脊髄¹¹⁾などに線維を送っており, 大脳基底核からの情報を次の部位へ中継するループの starting point といわれる部位である。脚橋核の特殊な解剖学的位置からみて, 扁桃核の発作活動とその波及が黒質・脚橋核路によって調節されている可能性がある。これらの結果に対して, Patel らは脚橋核への muscimol 注入でむしろピロカルピン誘発けいれんが抑制されたと報告²¹⁾ している。しかし, ピロカルピン誘発けいれんは辺縁系のみならず線状体や黒質を含む大脳基底核の細胞に広範囲な変性・破壊を生じる。このことが黒質・脚橋核路の GABA 活動自体へ影響を与え, われわれと異なる結果になったのかもしれない。

以上の結果から推定される黒質・脚橋核路の発作活動に対する役割を説明するために, Fig. 5 に模式的に示すような仮説を立てた。すなわち,

Fig. 5 The hypothetical schema of the action of nigral GABAergic output to pedunculopontine nucleus (PPN) on seizure propagation

We assume that the GABAergic neurons from substantia nigra to PPN have proconvulsant action and the target neurons in PPN have anticonvulsant action. Nigral GABAergic neurons inhibit the target neurons in PPN. Therefore, the inactivation of these nigral GABAergic neurons by microinfusion of bicuculline into PPN cause the disinhibition of the neurons of PPN. As a result, the seizure propagation is suppressed.

bicuculline の脚橋核への注入は黒質からの GABA ニューロンと競合して、黒質から脚橋核への GABA 性抑制を阻害、すなわち脚橋核を脱抑制 (disinhibition) すると考えられる。この環境下で発作が抑制されることから、本来脚橋核は発作の波及を抑制 (anticonvulsant) する機能があり、黒質と脚橋核を結ぶ GABA 投射路はこの機能を抑制することによって発作を促進すると思われる。この仮説は PTZ 誘発けいれんにおける根岸らの報告¹⁸⁾と矛盾しない。

もし、キンドリング発作の発展に、このように黒質・脚橋核 GABA 投射路が強く関与しているならば、けいれん準備状態が獲得されたキンドリング完成時、この回路の GABA 動態も変化している可能性がある。この点を明らかにするために、黒質、脚橋核、さらに黒質へ GABA ニューロンを投射している線状体の GABA 濃度を測定した。本結果では、キンドリング群と対照群との間で線状体および黒質の GABA 濃度に有意差はみられなかったが、脚橋核では両側とも GABA 濃度はキンドリング群において有意に上昇していた。GABA の抽出がキンドリング発作後の 3 日目でもあり、キンドリングに伴う GABA の変化には連日の電気刺激や全身けいれん発作自体による影響も否定できない。しかし、もしこの GABA 濃度の増加を Fig. 5 に示した仮説に沿って考えてみると、黒質・脚橋核 GABA 路の活動性がキ

ンドリングの完成とともに強化されること、そのため脚橋核の発作抑制機能が減じてけいれん惹起性が高まることを示唆している。扁桃核キンドリングに伴う脳各部位における GABA 濃度の変化についてこれまでもいくつかの報告はあるが、必ずしもそれらの結果は一致していない。Loscher & Schwark¹⁵⁾ は扁桃核においてのみ GABA 濃度が低下し、線状体・黒質では有意な変化を認めていない。しかし、同時に線状体・黒質における GABA 合成酵素の低下、黒質の GABA レセプターの低下がみられたことから、キンドリングには黒質領域の GABA の機能障害があり、そのため黒質出力路の活動性が高まっているとしている。しかし、これまでの研究では脚橋核については報告がなく、本研究が最初の報告である。

本研究における GABA 濃度の変化は脚橋核のみに認められ、黒質および線状体では認められなかった。しかし、黒質の GABA のうち、発作に関係するのは主に神経終末内の GABA と報告⁸⁾されており、本研究において黒質 GABA 濃度に変化がなかったのは単なるみかけ上の問題かもしれない。すなわち、キンドリングに伴い黒質の神経終末内の GABA 濃度が減少すると同時に、細胞内 GABA 濃度が増加している可能性もある。この点をより明らかにするためには Loscher らと同じく GABA 関連酵素やレセプターの測定も加えた多面的検討が必要であろう。一方、黒質の

GABA および GABA 合成酵素がほとんど線状体由来であり、Calvaheiro ら⁵⁾ が線状体への bicuculline 注入がキンドリング発作を抑制することを報告していることから、線状体が黒質の GABA 活動を調節している可能性があり、この点についても今後さらに検討を加える必要がある。

以上のことから、線状体—黒質—脚橋核の神経回路の中でも、少なくとも黒質と脚橋核を結ぶ GABA ニューロンがけいれん発作の全般化に影響を与えていると推測される。脚橋核にはコリンエステラーゼ陽性細胞がみられ、さらに線状体や黒質へコリン作動性ニューロンが投射している³⁾ が、脚橋核が有する anticonvulsant 機能がどの神経伝達物質をもってどの部位へ働いているかは未だ明らかではない。

謝辞：御校閲いただいた順天堂大学精神医学講座飯塚礼二、井上令一両教授に深謝いたします。

GABA の定量測定に際しての、順天堂大学医学部中央機器分析室の村山季美枝博士の御指導、越坂宣子氏、他の室員の方々の御協力に厚く感謝すると同時に、実験にお手伝いいただいた笹村敦子、葛城由香両氏に感謝いたします。

本研究の一部は昭和61年度上原記念生命科学財団研究奨励金、および昭和62年度文部省科学研究費（奨励研究A）によって行われた。

文 献

- 1) Albala, B.J., Moshe, S.L., Cubells, J.F., Sharpless, N.S., Makman, M.H. (1986) Unilateral peri-substantia nigra catecholaminergic lesion and amygdala kindling. *Brain Res* **370**, 338-392.
- 2) Amato, G., Sorbera, F., Crescimanno, G., La Grutta, V. (1981) The role of the substantia nigra in the control of amygdaloid paroxysmal activity. *Arch Int Physiol Biochem* **84**, 81-95.
- 3) Beniato, M., Spencer, R.F. (1987) A cholinergic projection to the rat substantia nigra from the pedunculo-pontine tegmental nucleus. *Brain Res* **412**, 169-174.
- 4) Carpenter, M.B. (1987) Core text 神経解剖学. 第3版, 嶋井和世監訳, 廣川書店, 東京.
- 5) Cavalheiro, E.A., Bortolotto, Z.A., Turski, L. (1987) Microinjections of the γ -amino-butyrate antagonist, bicuculline methiodide, into the caudate-putamen prevent amygdala-kindled seizures in rats. *Brain Res* **411**, 370-372.
- 6) Childs, J.A., Gale, K. (1983) Neurochemical evidence for a nigro- tegmental GABAergic projection. *Brain Res* **258**, 109-114.
- 7) DiChiara, G., Porceddu, M.L., Morelli, M., Mulas, M.L., Gessa, G.L. (1979) Evidence for GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. *Brain Res* **176**, 273-284.
- 8) Gale, K., Iadarola, M.J. (1980) Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: Delayed effect of GABA transaminase inhibition. *Science* **208**, 288-291.
- 9) Gale, K. (1985) Mechanisms of seizure control mediated by γ -aminobutyric acid: role of the substantia nigra. *Fed Proc* **44**, 2414-2424.
- 10) Garant, D.S., Gale, K. (1983) Lesions of substantia nigra protect against experimentally induced seizures. *Brain Res* **273**, 156-161.
- 11) Goldsmith, M., Kooy, M. (1988) Separate non-cholinergic descending projections and cholinergic ascending projections from the nucleus tegmenti pedunculo-pontinus. *Brain Res* **445**, 386-391.
- 12) Heath, R.G. (1976) Brain function in epilepsy: midbrain, medullary, and cerebellar interaction with the rostral forebrain. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **39**, 1037-1051.
- 13) Iadarola, M.J., Gale, K. (1982) Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by γ -aminobutyric acid. *Science* **218**, 1237-1240.
- 14) Le Galla Salle G., Kaijima, M., Feldblum, S. (1983) Abortive amygdaloid kindled seizures following microinjection of γ -vinyl-GABA in the vicinity of substantia nigra in rats. *Neurosci Lett* **36**, 69-74.
- 15) Loscher, W., Schwark, W. (1987) Further evidence for abnormal GABAergic circuits in amygdala-kindled rats. *Brain Res* **420**, 385-390.
- 16) Moshe, S.L., Okada, R., Albala, B.J. (1985) Ventromedial thalamic lesions and seizure susceptibility. *Brain Res* **337**, 368-372.
- 17) Moshe, S.L., Ackermann, R.F., Albala, B.J., Okada, R. (1986) The role of substantia nigra in seizures of developing animals: Kindling, 3, 91-104, Raven Press, New York.
- 18) 根岸夏己, 永矢 洋, 岡田玲子 (1988) 黒質・脚

- 橋核 GABA 投射路の Pentylentetrazol (PTZ) けいれんに対する促進効果. てんかん研究 **6**, 144-151.
- 19) Okada, R., Moshe, S.L., Ono, K., Albala, B.J. (1985) Unidirectional interaction between fluoroethyl seizures and amygdala kindling. *Brain Res* **344**, 103-108.
 - 20) Okada, R., Negishi, N., Nagaya, H. (1989) The role of the nigrothalamic GABAergic pathway in the propagation of pentylentetrazol-induced seizures. *Brain Res* **480**, 383-387.
 - 21) Patel, S., Millian, M.H., Meldrum, B.S. (1987) Neurotransmission in the pedunculopontine nucleus and pilocarpine-induced motor limbic seizures in rats. *Neurosci Lett* **74**, 243-249.
 - 22) Paxinos, G., Watson, C. (1982) The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Sydney.
 - 23) Racine, R.J. (1972) Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **32**, 281-294.
 - 24) Saper, C.B., Loewy, A.D. (1982) Projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Res* **252**, 367-372.

Summary

The Role of GABAergic Projection from Substantia Nigra to Pedunculopontine Nucleus on Kindled Seizures

Hiroshi Nagaya, Reiko Okada

In recent years, there has been great interest in the fact that the substantia nigra (SN) closely regulates the initiation and spread of epileptic motor seizures. However, it has not been elucidated which of the nigral efferent connections can influence the limbic motor seizures. To clarify this question, we studied the role of the GABAergic pathway from SN to pedunculopontine nucleus (PPN) in the amygdaloid seizure of rats. Microinfusions of a GABA antagonist, bicuculline, significantly suppressed the kindled seizures. Next, GABA concentrations in the caudate-putamen (CP), SN, and PPN of kindled rats were determined by the O-phthalaldehyde method. The GABA concentration was significantly elevated in bilateral PPN, but there were no significant changes in the GABA concentration in CP and SN.

These results indicate that the GABAergic efferent from SN to PPN appears to be involved in the propagation of limbic motor seizures. The GABAergic neuronal activity between SN and PPN may be intensified in the kindling phenomenon, and this may result in the inhibition of the anticonvulsant function of PPN. Thus, the infusion of bicuculline into SN may disinhibit the neuronal activity of PPN and suppress the seizure propagation.

J. Jpn. Epil. Soc. 1990 ; 8 : 46-53

(received: December 12, 1989, revised: February 6, 1990, accepted: February 6, 1990)