

てんかん脳における異所性神経回路の形成メカニズムの解明

小山 隆太

Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Aberrant Network Reorganization in the Epileptic Brain

Ryuta Koyama

Laboratory of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo;
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.

(Received July 13, 2014)

Well-refined wiring of neural circuits is fundamental to proper brain function. Aberrantly formed neural circuits may induce epileptiform discharges of neurons. Therefore, elucidating the cellular and molecular mechanisms that underlie the development of aberrant neural circuitry will advance the understanding and prevention of epilepsy. The dentate gyrus has been suggested to serve as a gate that prevents the propagation of epileptiform activity from the entorhinal cortex to the hippocampus. Within the dentate gyrus is the dentate granule cell layer, which consists of densely packed granule cells that maintain intrinsically low-firing properties and rarely exhibit burst discharges synchronized with other neurons. Additionally, granule cells form abundant synaptic inputs to inhibitory interneurons in the dentate hilus, a fraction of which provide feedback inhibition back to the granule cells. Network reorganization of the dentate gyrus in patients with temporal lobe epilepsy and in corresponding animal models was reported. Specifically, mossy fiber sprouting and the emergence of ectopic granule cells contribute to the observed phenotypes. This paper reviews the expanding literature on the cellular and molecular mechanisms underlying the formation of aberrant hippocampal networks and their role in epileptogenesis.

Key words——dentate gyrus; epilepsy; mossy fiber sprouting; ectopic granule cell; axon guidance; neuronal migration

1. 序論

脳が正常な機能を発揮するためには、精密に形成された神経回路の存在が必須である。しかし、てんかん脳では、神経細胞の局在、神経突起の配線、そしてシナプス形成部位やその数などに異常が生じた結果、神経回路が再編成され、異所性神経回路が形成されることがある。異所性神経回路は神経細胞群の同期した過剰な発火を誘導し得るため、異所性神経回路形成のメカニズム解明によるその阻止は、てんかん発症の抑制や新規の抗てんかん薬の開発につながると期待される。筆者らは「てんかん脳の中で実際に何が起こり、異所性神経回路が形成されてゆくのか」を検証するための適切な実験系の開発及び

その利用に尽力してきた。特に、げっ歯類由来の組織培養切片にてんかん様状態を誘導する方法や、けいれんモデル動物から摘出した組織片の培養方法は、異所性回路形成機構の細胞・分子メカニズムを解明するために大きく貢献した。これらの実験系を利用して、筆者らは、成人の難治性てんかんの大部分を占める側頭葉てんかんにおける異所性神経回路の形成機構の解明を目的とした研究を行ってきた。すなわち、歯状回顆粒細胞の軸索である苔状線維の「異常発芽」と、歯状回門領域における「異所性顆粒細胞」の出現機構の解明である。両者とも、歯状回に異所性の興奮性神経回路を形成し、最終的に海馬を過剰な興奮状態に導くことが示唆されている (Fig. 1)。

2. 歯状回の構造

歯状回は、記憶・学習に関与する脳領域として広く認知されている海馬とともに海馬体の一部を構成する辺縁葉の原皮質である。なお、歯状回の構造に関して、主にげっ歯類の研究から獲得された知見を

The author declares no conflict of interest.

東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

e-mail: rkoyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

本総説は、平成 25 年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

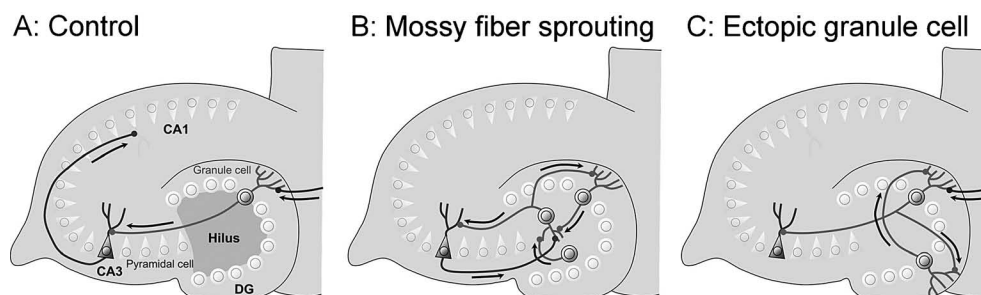


Fig. 1. Schematic Drawing of Control (A) and Epileptic (B and C) Dentate Neural Circuits

(A) Axons of the dentate granule cells, *i.e.*, the mossy fibers, normally project to the CA3 region of hippocampus and form synapses on the dendrite of pyramidal cells. (B) In the dentate gyrus of patients with temporal lobe epilepsy and their animal models, the mossy fibers provide robust branching in the hilus and aberrantly project to the molecular layer, forming excitatory synapses on the dendrites of the granule cells. (C) In the epileptic hippocampus, the ectopic granule cells emerge in the hilus and provide excitatory connections with the normal granule cells and the CA3 pyramidal cells. Arrows indicate synaptic inputs.

以下に簡潔に記述するが、その詳細は Amaral らの総説を参照されたい。¹⁾ 歯状回は中隔側頭軸 (septotemporal 軸) において比較的類似した構造をとり、一般的に小領域に分けられない。しかし、異所性神経回路の種類によっては septotemporal 軸に沿って出現頻度が異なるという報告もあり、実験及び観察対照の選定には注意を要する。Septotemporal 軸に対して垂直な面 (transverse 面) を観察すると、歯状回は分子層、顆粒細胞を含む顆粒細胞層、そして歯状回門 (又は多形細胞層) の三層からなる。比較的無細胞な分子層は、顆粒細胞の樹状突起と嗅内皮質由来の貫通線維がシナプスを形成する領域である。顆粒細胞層の大部分は密に詰め込まれた顆粒細胞によって構成されているが、抑制性神経細胞である錐体籠細胞の細胞体が顆粒細胞層と多形細胞層の境界に存在する。錐体籠細胞は顆粒細胞に抑制性シナプス入力を行う重要な細胞である。顆粒細胞層は多種多様な細胞が数多く局在する歯状回門を囲い込んでいる。代表的な細胞は興奮性の介在細胞である苔状細胞であり、顆粒細胞から興奮性入力を受ける一方、その軸索を分子層に投射し、顆粒細胞と抑制性介在細胞の両者に興奮性シナプスを形成する。苔状細胞から錐体籠細胞への興奮性入力は、最終的には強力なフィードバック抑制を顆粒細胞にかける。

顆粒細胞の軸索である無髓の苔状線維は、歯状回とてんかんの関連を考察する上で非常に重要である。苔状線維は歯状回門において側枝を伸ばし、錐体籠細胞を含む多くの抑制性介在細胞や苔状細胞に興奮性シナプスを形成する。歯状回門を出て CA3 野に入った苔状線維はほとんど側枝を出さず、透明層内を束状になって走行する。透明層の中では、苔

状線維は 3–6 μm 径という巨大なシナプス終末を形成し、そこで CA3 野錐体細胞の樹状突起とシナプスを形成している。苔状線維一本あたりの標的の錐体細胞は最大でも 14 個程度とされている。

3. ゲートとしての歯状回とてんかん原生

てんかん原生とは、最初のとてんかん発作が生じる原因となる脳構造や脳機能の変化である。側頭葉てんかんにおいて、歯状回のとてんかん原生獲得は非常に注目されてきた。この理由の 1 つは、側頭葉てんかんでは、海馬が発作起始部となるケースが多いためであろう。海馬は外科手術で摘出されることがあり、比較的標本が入手可能である上、その構造が明解なため、病変を発見し易い。さらに種間での構造学上の類似性が多いため動物実験の結果を臨床での結果と比較しながら検討し易い。特に歯状回の顆粒細胞は、多くの海馬神経細胞が細胞死を起こす中、てんかん発作後も生存するため、てんかん発作に関与すると推察されてきた。²⁾ 本来、顆粒細胞は内在的に発火閾値が高く、同期した発火を起こし難い細胞であることに加え、錐体籠細胞からの強力な抑制入力を受ける。このことから、顆粒細胞層を有する歯状回は、嗅内皮質から海馬へとてんかん性神経活



小山隆太

2001 年に東京大学・薬学部を卒業。2006 年に同大学院薬学系研究科にて博士号を取得し、薬品作用学教室の助教に就任。てんかん発症の細胞生物学的メカニズムの解明に努めてきた。2010–2013 年までは、ハーバード大学医学校・小児病院にてマイクログリアの研究を行い、現在は神経発達障害におけるマイクログリアの関与を研究している。

動が伝播することを防ぐ「ゲート」として機能すると考えられてきた。^{3,4)} このような歯状回において、神経細胞死⁵⁾や異常発芽⁶⁾そして顆粒細胞の局在異常⁷⁾が起こることの発見は、歯状回をてんかん原生に關与する部位として研究者たちに注目させるのに十分な理由となったと考えられる。しかし、てんかん原生の獲得は、最初のとんかん発作が生じるまでの過程と定義されるべきであり、⁸⁾ 発作の慢性化や悪化と区別して考えたとき、歯状回の構造的変化と自発発作発症の時間的關係を注意深く検証することが重要である。

4. 異常発芽概論

苔状線維側枝は正常な条件下でも時々顆粒細胞層に侵入するが、分子層に侵入することはほとんどない。しかし、側頭葉てんかんにおける歯状回では、状況は劇的に変化する。すなわち、苔状線維は歯状回門で過剰な側枝を形成し、これらが分子層に侵入して主に顆粒細胞に興奮性のシナプスを形成する。この現象は苔状線維の異常発芽と呼称される。多くの構造学的及び機能学的研究から、異常発芽が歯状回に興奮性の回路を形成することが強く示唆される。しかし、筆者は異常発芽がかならずしも「てんかん原生獲得」には必要でないと考察する。これは、後述するように異常発芽の形成以前に最初の自発発作が確認されるという報告があるためである。異常発芽はむしろ、てんかんの増悪や慢性化に關与するというのが適切であろう。また、異常発芽した苔状線維は抑制性の錐体籠細胞にも興奮性シナプスを形成することに加え、側頭葉てんかんの歯状回では異常発芽以外にも複数の構造的変化が生じている。これらを俯瞰的にみて、ネットワーク病としてのてんかんを考える必要がある。

5. 異常発芽の性質

電子顕微鏡を利用した研究により、異常発芽した苔状線維が分子層において形成するシナプスのほとんどが顆粒細胞の樹状突起への興奮性シナプスであることが示された。^{9,10)} Buckmaster らの報告によれば、異常発芽した一本の苔状線維が新規に形成するシナプスは 500 個以上で、そのうち抑制性神経細胞に対するものは 25 個以下である。⁹⁾ シナプスの形成個数だけで判断するのは問題があるが、少なくとも構造学的には興奮性優位な神経回路変性がおこる。また、異常発芽を有する海馬切片の分子層や顆粒細胞層にグルタミン酸を局所適用し、遠位の顆粒細胞から興奮性応答やバースト発火が記録されたことは、機能的にも（ある条件下では）興奮性の神経回路が形成されていることを意味する。¹¹⁾ また、貫通線維の刺激により、異常発芽がある場合にのみ顆粒細胞層における過剰な集合発火が確認されている。¹²⁾ 個体動物を用いた研究では、キンドリング誘導発作の頻度^{13,14)}や顆粒細胞の興奮性の上昇^{15,16)}と異常発芽量の増加の間に正の相関が報告されている。総じて、顆粒細胞が同期せずに活動している通常の場合では異常発芽は過剰興奮を誘導しないが、貫通線維から顆粒細胞に強い入力があった場合には、異常発芽は顆粒細胞群の同期発火に寄与すると考察される。このことは、てんかん患者が常にてんかん発作を発症しているわけではない、という事実にも合致するように思われる。

重要なことに、異常発芽した顆粒細胞は抑制性介在細胞である錐体籠細胞にもシナプスを形成する。¹⁷⁾ 先述したように、新規に形成されるシナプスは圧倒的に興奮性シナプスである上、通常状態でも苔状線維のシナプスの 90% 以上が抑制性神経細胞にシナプスを形成していることを考えると、錐体籠細胞へのわずかなシナプスの増加が、どれだけ歯状回回路を抑制するのかわからない。しかし、シナプスの数だけで議論するのはもちろん危険である。特に、歯状回ネットワークの時間的な変容を考慮に入れる必要がある。すなわち、Sloviter らが主張するように、まずは苔状細胞死による（苔状細胞-錐体籠細胞連絡の欠如による）一過的な顆粒細胞の興奮性上昇が、最終的には異常発芽による錐体籠細胞への投射による顆粒細胞のフィードバック抑制が優位になるという考察である。¹⁸⁾ また、てんかん発作は苔状線維での GABA の発現量を上昇させることを考慮に入れると、¹⁹⁾ 異常発芽した苔状線維が GABA を放出することで顆粒細胞を抑制する可能性もあり、異常発芽が生体防御機構として働く可能性も興味深い。しかしながら、現在のところ、これを直接示す生理学的な証拠は得られていない。また、てんかん脳ではいわゆるクロライドホメオスタシスが障害され、本来は抑制性神経伝達物質として機能する GABA が興奮性に働くことも報告されている。²⁰⁾ これは、Cl⁻ を細胞外に排出する KCC2 輸送体の発現が、てんかん脳におけるある種の神経細胞層にグルタミン酸を局所適用し、遠位の顆粒細胞から興奮性応答やバースト発火が記録されたことは、機能的にも（ある条件下では）興奮性の神経回路が形成されていることを意味する。¹¹⁾ また、貫通線維の刺激により、異常発芽がある場合にのみ顆粒細胞層における過剰な集合発火が確認されている。¹²⁾ 個体動物を用いた研究では、キンドリング誘導発作の頻度^{13,14)}や顆粒細胞の興奮性の上昇^{15,16)}と異常発芽量の増加の間に正の相関が報告されている。総じて、顆粒細胞が同期せずに活動している通常の場合では異常発芽は過剰興奮を誘導しないが、貫通線維から顆粒細胞に強い入力があった場合には、異常発芽は顆粒細胞群の同期発火に寄与すると考察される。このことは、てんかん患者が常にてんかん発作を発症しているわけではない、という事実にも合致するように思われる。

重要なことに、異常発芽した顆粒細胞は抑制性介在細胞である錐体籠細胞にもシナプスを形成する。¹⁷⁾ 先述したように、新規に形成されるシナプスは圧倒的に興奮性シナプスである上、通常状態でも苔状線維のシナプスの 90% 以上が抑制性神経細胞にシナプスを形成していることを考えると、錐体籠細胞へのわずかなシナプスの増加が、どれだけ歯状回回路を抑制するのかわからない。しかし、シナプスの数だけで議論するのはもちろん危険である。特に、歯状回ネットワークの時間的な変容を考慮に入れる必要がある。すなわち、Sloviter らが主張するように、まずは苔状細胞死による（苔状細胞-錐体籠細胞連絡の欠如による）一過的な顆粒細胞の興奮性上昇が、最終的には異常発芽による錐体籠細胞への投射による顆粒細胞のフィードバック抑制が優位になるという考察である。¹⁸⁾ また、てんかん発作は苔状線維での GABA の発現量を上昇させることを考慮に入れると、¹⁹⁾ 異常発芽した苔状線維が GABA を放出することで顆粒細胞を抑制する可能性もあり、異常発芽が生体防御機構として働く可能性も興味深い。しかしながら、現在のところ、これを直接示す生理学的な証拠は得られていない。また、てんかん脳ではいわゆるクロライドホメオスタシスが障害され、本来は抑制性神経伝達物質として機能する GABA が興奮性に働くことも報告されている。²⁰⁾ これは、Cl⁻ を細胞外に排出する KCC2 輸送体の発現が、てんかん脳におけるある種の神経細胞

胞群で低下することによる。歯状回の顆粒細胞における Cl^- 濃度の側頭葉てんかんによる変化については知見がないが、同様な現象が生じていれば、錐体細胞による GABA 入力、本来の抑制性入力としての機能を果たしていない可能性もある。

6. 異常発芽と発作の関係

異常発芽とてんかん発作との関係を検証した種々の研究から推察されるのは、異常発芽はてんかん原生の獲得ではなく、てんかんの増悪と慢性化に関与する可能性があるということである。これを支持するものとして、てんかん重積後には自発発作が異常発芽に先行して生じるという報告がある。^{21,22)} さらに、異常発芽の強度と自発発作の発現頻度に相関関係がないという報告がある。²³⁾ また、複数の乳幼児期の複雑型熱性けいれんモデルでは異常発芽が誘導されるが、²⁴⁻²⁶⁾ 成体期の自発発作に異常発芽が必要な証拠は得られていない。²⁴⁾ 一方で、異常発芽を有する個体のみが脳波の異常を伴う自発発作を生じたという報告もあり、²⁵⁾ 複雑型熱性けいれん後のてんかん発症に、異常発芽がてんかん原生として関与している可能性については結論が得られていない。

7. 異常発芽の軸索誘導学

異常発芽の形成機構を解明するためには、まず、正常時における苔状線維の軸索誘導機構を解明する必要がある。このため、われわれは、苔状線維の軸索を可視化するための海馬切片共培養系を開発し、CA3 野に存在する誘引因子及び軸索間の束状化によって苔状線維が CA3 野へと誘導されることを発見した。^{27,28)} これら複数の誘導機構によって正常な軸索投射が制御されているにもかかわらず異常発芽が生じるには、てんかん状態で発現が変化する複数の因子が、苔状線維の軸索誘導機構を段階的に攪乱していると推察した。すなわち、異常発芽は、歯状回門における分枝（ステップ 1）、分子層への逆行性投射（ステップ 2）、そして束状化又は維持（ステップ 3）の 3 段階で構成されるとする「異常発芽形成の 3 ステップ仮説」を提唱した。²⁹⁾ これまでに、ステップ 1 には脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor; BDNF）が関与することを、海馬切片培養系にてんかん様状態を誘導する方法や、同系への BDNF 局所的用法を開発することによって解明した。³⁰⁾ ステップ 2 の逆行性投射については、軸索誘導因子である Netrin-1 が関与す

る可能性を明らかにしてきた。³¹⁾ Netrin-1 は、軸索成長円錐上の誘引型受容体（DCC）及び反発型受容体（UNC5）それぞれの発現状況の違いに応じ、軸索を誘引又は反発するタンパク質である。通常の状態では成長円錐における DCC 受容体の発現量が UNC5 受容体の発現量と比較して多いため、苔状線維は Netrin-1 によって CA3 野に誘引される。しかし、てんかん様状態では、顆粒細胞内の cAMP 量の上昇に伴って成長円錐上の UNC5 受容体の発現量が上昇することにより、苔状線維は CA3 野から反発され、逆行性に投射することが明らかとなった。さらに、最終的には神経活動の上昇に伴うミトコンドリアの軸索内への過剰な輸送と、これに伴う側枝へのエネルギー供給により、異常発芽が維持されることを示唆する結果を得た。³²⁾

異常発芽に関与する以上の因子の中で、抗てんかん原生獲得薬の標的となり得る可能性を含むものとして BDNF と cAMP について簡潔に述べる。BDNF は、てんかん発作後に脳内、特に海馬でその mRNA とタンパク質量が上昇することがよく知られている。³³⁾ また、げっ歯類において BDNF-TrkB（TrkB は BDNF の受容体）シグナリングの活性化はてんかん原生獲得に関与することが示され、³⁴⁾ てんかん重積発作を誘導した後に一時的に TrkB の活性化を抑制することでてんかんの発症を抑制することが明らかにされている。³⁵⁾ ただし、これらの報告は異常発芽の詳細な解析を行っておらず、異常発芽の関与は不明である。また、BDNF は神経保護作用も有するため、BDNF-TrkB シグナリングを標的としたストラテジーを組む場合にはその時空間的な制御方法に十分な注意が必要となろう。³⁶⁾ また、顆粒細胞内の cAMP 量については、筆者らの研究グループで興味深い知見を獲得しつつある。すなわち、動物モデルにおいててんかん発作後に cAMP 量が上昇し、この上昇が異常発芽等のてんかん原生獲得に先行するというものである（未発表データ）。われわれは光遺伝学的手法（光活性化アデニル酸シクラーゼ）を利用して神経細胞内の cAMP 量を制御し、てんかんの発症を防ぐことが可能か検討している最中である。

これらのほかに、タンパク質合成阻害薬であるシクロヘキシミドを投与することによって間接的に異常発芽の形成を抑制することにより、てんかんの発

症を阻止することを試みた研究があるが、その効果については一致した見解が獲得されていない。^{37,38)}

8. 異所性顆粒細胞概論

細胞局在の異常は発達期における神経細胞移動の制御不全によって引き起こされ、各種てんかん動物モデルにおいて自発発作や発作閾値の低下と関連することが示唆されている。³⁹⁾ 側頭葉てんかん患者及びそのモデル動物の歯状回では、少なくとも2種類の顆粒細胞の局在異常が確認されている。1つは、顆粒細胞が細胞層付近に分散して存在する「顆粒細胞の分散」であり、もう1つは、顆粒細胞が歯状回門に異所的にクラスターを形成して存在する「異所性顆粒細胞の出現」である。^{40,41)} 歯状回門の異所性顆粒細胞は、双極性の樹状突起を有して正常位の顆粒細胞及び貫通線維の入力を受け、軸索である苔状線維をCA3野及び分子層に投射する。重要なことに、異所性顆粒細胞は自発的かつ律動的なバースト活動を有し、CA3野の錐体細胞のてんかん様のバースト発火と同期して発火することが報告されている。⁴¹⁾ このため、異所性顆粒細胞は海馬神経回路の興奮性を上昇させることで、てんかん原生獲得に関与すると推察されてきた。また、海馬依存的な認知機能の障害は側頭葉てんかん患者で報告される重要な合併症だが、⁴²⁾ 異所性顆粒細胞は歯状回依存的な認知行動を障害する可能性が近年示唆されている。⁴³⁾

9. 熱性けいれんと異所性顆粒細胞

熱性けいれんは、生後6ヵ月から5歳までの乳幼児に最も頻繁におこるけいれんであり、世界中のこの年齢の乳幼児の約2-14%に生じる。また、熱性けいれんは多くの場合は良性だが、全体の30-40%は発作時間が15分を超える複雑型熱性けいれんであり、成人の側頭葉てんかん患者の30-70%が幼少期に複雑型熱性けいれんを経験しているという報告がある。⁴⁴⁾ 乳幼児期は顆粒細胞が歯状回門で新生し、顆粒細胞層へと移動する時期である。また、マウスにおいては成体期(6ヵ月齢)に存在する顆粒細胞の圧倒的大部分(概算上80%以上)が生後2週間以内に産生された細胞であること⁴⁵⁾及び、生後14日目における薬物誘導性てんかん重積状態により、異所性顆粒細胞が出現することを筆者らが明らかにしている。⁴⁶⁾ 以上のことから、筆者らは、熱性けいれんによって誘導されたなんらかの変化によ

り、歯状回門における正常な細胞移動が阻害されることで異所性顆粒細胞が出現して、成体期まで維持され、側頭葉てんかんに至るのではないかと仮説を立てた。筆者らは、複雑型熱性けいれんモデルラットを利用して、この仮説を検証した。⁴⁷⁾ まず、熱性けいれんモデルラットにおいて、異所性顆粒細胞が出現することを発見した。また、異所性顆粒細胞の出現は自発発作の発症に先行し、異所性顆粒細胞の密度とてんかん発作の発症頻度には有意な相関関係があることを明らかにした。さらに、顆粒細胞の移動が障害された原因として、顆粒細胞におけるGABA_A受容体の発現量の上昇を介した、幼若神経細胞に特異的な興奮性GABA入力の増強があることをつきとめた。そこで、Cl⁻を細胞内に取り込むことでGABAの興奮性作用を形成するNKCC1共輸送体の阻害薬であるブメタニドを熱性けいれん誘導後に処置した。その結果、成体期における異所性顆粒細胞の出現とてんかんの発症が抑制された。したがって、筆者らの研究は、歯状回の異所性神経回路の形成を阻止することが、てんかんの発症を抑制することを示すとともに、ブメタニドが抗てんかん原生獲得作用を発揮することを実験的に初めて示した。

10. 結論

既存の抗てんかん薬の主な作用はてんかん発作を抑制することであり、基本的に対症療法として利用されている。すなわち、てんかんが発症することを防ぐための、てんかん原生獲得をターゲットとした抗てんかん薬は存在しない(ただし動物実験レベルでは、エトスクシミドやレベチラセタムといった抗てんかん薬が抗てんかん原生獲得作用を有することが示されている)。^{48,49)} 真にてんかんという疾患を克服するためには、てんかん原生獲得における異所性神経回路形成の分子細胞生物学的メカニズムを1つずつ明らかにし、これらをターゲットとした創薬を追求する必要がある。

謝辞 本総説の中で紹介した筆者らの研究は、東京大学・大学院薬学系研究科・薬品作用学教室の前教授・松木則夫先生と現教授・池谷裕二先生の多大なるご指導とご支援の下に行いました。また、当研究室の多くの学生が実験や議論に携わってくれました。この場をお借りして、改めて感謝申し上げます。

す.

REFERENCES

- 1) Amaral D. G., Scharfman H. E., Lavenex P., *Prog. Brain Res.*, **163**, 3–22 (2007).
- 2) Margerison J. H., Corsellis J. A., *Brain*, **89**, 499–530 (1966).
- 3) Lothman E. W., Stringer J. L., Bertram E. H., *Epilepsy Res. Suppl.*, **7**, 301–313 (1992).
- 4) Heinemann U., Beck H., Dreier J. P., Ficker E., Stabel J., Zhang C. L., *Epilepsy Res. Suppl.*, **7**, 273–280 (1992).
- 5) Sloviter R. S., *Science*, **235**, 73–76 (1987).
- 6) Tauck D. L., Nadler J. V., *J. Neurosci.*, **5**, 1016–1022 (1985).
- 7) Haas C. A., Frotscher M., *Exp. Brain Res.*, **200**, 141–149 (2010).
- 8) Wasterlain C. G., Mazarati A. M., Shirasaka Y., Thompson K. W., Penix L., Liu H., Katsumori H., *Adv. Neurol.*, **79**, 829–843 (1999).
- 9) Buckmaster P. S., Zhang G. F., Yamawaki R., *J. Neurosci.*, **22**, 6650–6658 (2002).
- 10) Cavazos J. E., Zhang P., Qazi R., Sutula T. P., *J. Comp. Neurol.*, **458**, 272–292 (2003).
- 11) Lynch M., Sutula T., *J. Neurophysiol.*, **83**, 693–704 (2000).
- 12) Patrylo P. R., Schweitzer J. S., Dudek F. E., *Epilepsy Res.*, **36**, 31–42 (1999).
- 13) Sutula T., He X. X., Cavazos J., Scott G., *Science*, **239**, 1147–1150 (1988).
- 14) Cavazos J. E., Golarai G., Sutula T. P., *J. Neurosci.*, **11**, 2795–2803 (1991).
- 15) Okazaki M. M., Molnar P., Nadler J. V., *J. Neurophysiol.*, **81**, 1645–1660 (1999).
- 16) Wuarin J. P., Dudek F. E., *J. Neurophysiol.*, **85**, 1067–1077 (2001).
- 17) Sloviter R. S., *Neurosci. Lett.*, **137**, 91–96 (1992).
- 18) Sloviter R. S., Bumanglag A. V., Schwarcz R., Frotscher M., “Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet],” 4th ed., ed. by Noebels J. L., Avoli M., Rogawski M. A., Olsen R. W., Delgado-Escueta A. V., Bethesda, National Center for Biotechnology Information (US), 2012: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98207/>, cited 17 September, 2014.
- 19) Gómez-Lira G., Trillo E., Ramírez M., Asai M., Sitges M., Gutiérrez R., *Exp. Neurol.*, **177**, 276–283 (2002).
- 20) Miles R., Blaesse P., Huberfeld G., Wittner L., Kaila K., “Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet],” 4th ed., ed. by Noebels J. L., Avoli M., Rogawski M. A., Olsen R. W., Delgado-Escueta A. V., Bethesda, National Center for Biotechnology Information (US), 2012: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98162/>, cited 17 September, 2014.
- 21) Goffin K., Nissinen J., Van Laere K., Pitkanen A., *Exp. Neurol.*, **205**, 501–505 (2007).
- 22) Bumanglag A. V., Sloviter R. S., *J. Comp. Neurol.*, **510**, 561–580 (2008).
- 23) Nissinen J., Lukasiuk K., Pitkanen A., *Hippocampus*, **11**, 299–310 (2001).
- 24) Bender R. A., Dube C., Gonzalez-Vega R., Mina E. W., Baram T. Z., *Hippocampus*, **13**, 399–412 (2003).
- 25) Kwak S. E., Kim J. E., Kim S. C., Kwon O. S., Choi S. Y., Kang T. C., *Brain Res.*, **1216**, 1–15 (2008).
- 26) Notenboom R. G., Ramakers G. M., Kamal A., Spruijt B. M., de Graan P. N., *Eur. J. Neurosci.*, **32**, 749–758 (2010).
- 27) Koyama R., Yamada M. K., Nishiyama N., Matsuki N., Ikegaya Y., *J. Physiol.*, **539**, 157–162 (2002).
- 28) Koyama R., Yamada M. K., Nishiyama N., Matsuki N., Ikegaya Y., *Dev. Biol.*, **267**, 29–42 (2004).
- 29) Koyama R., Ikegaya Y., *Curr. Neurovasc. Res.*, **1**, 3–10 (2004).
- 30) Koyama R., Yamada M. K., Fujisawa S., Katoh-Semba R., Matsuki N., Ikegaya Y., *J. Neurosci.*, **24**, 7215–7224 (2004).
- 31) Muramatsu R., Nakahara S., Ichikawa J., Watanabe K., Matsuki N., Koyama R., *Brain*, **133**, 60–75 (2010).
- 32) Tao K., Matsuki N., Koyama R., *Dev. Neurobiol.*, **74**, 557–573 (2014).
- 33) Binder D. K., Croll S. D., Gall C. M., Scharfman H. E., *Trends Neurosci.*, **24**, 47–53 (2001).
- 34) Scharfman H. E., Goodman J. H., Sollas A. L., Croll S. D., *Exp. Neurol.*, **174**, 201–214 (2002).

-
- 35) Liu G., Gu B., He X. P., Joshi R. B., Wackerle H. D., Rodriguez R. M., Wetsel W. C., McNamara J. O., *Neuron*, **79**, 31–38 (2013).
- 36) Koyama R., Ikegaya Y., *Neuroscientist*, **11**, 282–287 (2005).
- 37) Longo B., Covolan L., Chadi G., Mello L. E., *Exp. Neurol.*, **181**, 57–67 (2003).
- 38) Toyoda I., Buckmaster P. S., *Epilepsia*, **46**, 1017–1020 (2005).
- 39) Chevassus-au-Louis N., Baraban S. C., Gaïarsa J. L., Ben Ari Y., *Epilepsia*, **40**, 811–821 (1999).
- 40) Houser C. R., *Brain Res.*, **535**, 195–204 (1990).
- 41) Scharfman H., Goodman J., McCloskey D., *Dev. Neurosci.*, **29**, 14–27 (2007).
- 42) Bell B., Lin J. J., Seidenberg M., Hermann B., *Nat. Rev. Neurol.*, **7**, 154–164 (2011).
- 43) Myers C. E., Bermudez-Hernandez K., Scharfman H. E., *PLoS One*, **8**, e68208 (2013).
- 44) Koyama R., Matsuki N., *J. Pharmacol. Sci.*, **113**, 14–22 (2010).
- 45) Muramatsu R., Ikegaya Y., Matsuki N., Koyama R., *Neuroscience*, **148**, 593–598 (2007).
- 46) Muramatsu R., Ikegaya Y., Matsuki N., Koyama R., *Exp. Neurol.*, **211**, 503–510 (2008).
- 47) Koyama R., Tao K., Sasaki T., Ichikawa J., Miyamoto D., Muramatsu R., Matsuki N., Ikegaya Y., *Nat. Med.*, **18**, 1271–1278 (2012).
- 48) Blumenfeld H., Klein J. P., Schridde U., Vestal M., Rice T., Khera D. S., Bashyal C., Giblin K., Paul-Laughinghouse C., Wang F., Phadke A., Mission J., Agarwal R. K., Englot D. J., Motelow J., Nersesyan H., Waxman S. G., Levin A. R., *Epilepsia*, **49**, 400–409 (2008).
- 49) Russo E., Citraro R., Scicchitano F., De Fazio S., Di Paola E. D., Constanti A., De Sarro G., *Epilepsia*, **51**, 1560–1569 (2010).