

グアニジノ化合物誘発けいれん

岡山大学名誉教授

森 昭胤

1962年、すでに岡山大学より大阪大学医学部第二外科教授に転任されていた恩師陣内伝之助先生に招かれて、新たに編成された神経化学研究グループに加わり、岡山ですではじめていた「てんかんの生化学」を継続して行っていた。

当時、てんかんに対する生化学的アプローチはあまり行われていなかったが Donald B. Tower 博士が彼の名著 *Neurochemistry of Epilepsy* (Charles C Thomas, Publisher, 1960; 森他訳: 「てんかんの生化学」 1969年、永井書店) のなかで、われわれが初期に行ったてんかん脳焦点組織の TCA サイクル異常を引用し、特に序文に私の名を記してくれたことなどが励みとなり、日夜実験に精をだしていた。

そのころ、われわれはウサギのペンチレンテトラゾール(PTZ)けいれんの実験をおこなっていたが、PTZ 静注により誘発されたけいれん中に採取した髄液中にグアニジノ化合物(坂口反応陽性物質)が異常生成されることを見だし、それらの一つがガンマーグアニジノ酪酸(GGA)であることを証明した。GGA 誘発けいれんについては Jinnai, Sawai and Mori により *Nature* (1966) に記載されている。それを機にその後、グアニジン基をもつ多くのけいれん誘発物質が発見され、グアニジノ化合物のけいれん機序への係わりに関して数多くの研究成果が集積し、特に内因性けいれん物質であるメチルグアニジンやグアニジノ酢酸などが鉄誘導てんかん焦点組織内に検出されることも明らかになった。また、岡山大学医学部神経精神医学教室のてんかん研究グループにより、これらのグアニジノ化合物は、キンドリングてんかんラット脳においても慢性的に異常増加しているといった報告もなされ、慢性てんかん発作の病態と密接に関係していることが示唆されるようになった。なお、これらは腎不全患者の血中にも異常が認められ、腎透析の指標にもされている物質でもある。

α -グアニジノグルタール酸(α -GGA)はわれわれが 1980 年に、ウサギ大脳のコバルト誘導てんかん焦点組織中に発見したものであるが、その後、横井(現在:大分大学教授)により、 α -GGA は強力な一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤であることが明らかになり、現在アメリカの某試薬メーカーで NOS 阻害剤として発売されている。一酸化窒素(NO)は、けいれんの発現を助長するという報告と、反対に、それを抑制するという報告が、それぞれ多々なされているが、それら相反する成績の理由として、それぞれに用いた実験動物とそのけいれん誘発方法、あるいはけいれんの経過での試料採取の時期などの違いが考えられる。われわれの場合は、 α -GGA 誘発けいれん発作のメカニズムには NOS 活性の抑制が関与していると想定している。

他方、われわれは 1995 年、 α -GGA は水溶液中でその分子自体から活性酸素種(ROS)を発生することを見いだしたが、その後、メチルグアニジン、グアニジノ酢酸、グアニジノコハク酸な

ども高濃度では ROS を発生することを明らかにした。最近,種々のけいれんモデル実験の結果から,ROS および活性窒素種(RNS)の関与が話題になっているが,グアニジノ化合物誘発けいれんのメカニズムにもなんらかの形で ROS と RNS が関与していると思われる。

1998 年,フィンランド,ラハチ市で第 3 回国際病態生理学会が行われた際 4 題の Honor Lecture が企画され,はからずも私のグアニジノ化合物誘発けいれんがその 1 つに選ばれた。アントワープ大学医学部神経学及び神経化学教授 P.P.DeDeyn 博士により私達の長年にわたる研究が紹介され,ついで彼等によりその後,さらに発展した研究の現況が報告され,そのあと,会長の Hanninen 教授より,フィンランド特産の銘石(蛍のように光る石)の重たい記念碑を頂いた。その時,私のしたことは,私の研究の基礎を導いて下さった三人の先生:第六高等学校の化学の師故山岡望教授(日本化学会第一回化学教育賞),岡山大学の生化学の師故清水多栄教授(胆汁酸の研究で学士院賞,学士院会員),そしててんかん学と人生学の師故陣内伝之助教授の思い出と感謝を数枚のスライドを用いて話ただけであった。

DeDeyn 博士の研究室では,現在もグアニジノ化合物に関する研究が続けられており,年々,次々と発表される研究報告を楽しみにしており,また今後のさらなる研究の発展に期待している。