

—— 研究助成報告 ——

Zonisamideのアストロサイト開口分泌に対する効果

Antiepileptic mechanisms of zonisamide on astroglial transmission
via astroglial kynurenine pathway

棚 橋 俊 介, 福 山 孝 治, 岡 田 元 宏

要旨：ゾニサミド（ZNS）の作用機序解明を目的に，培養アストロサイトのキヌレン酸（KYNA），キサンツレン酸（XTRA），シンナバリン酸（CNBA），キノリン酸（QUNA）遊離に対する，サイトカイン（IFN γ ，TNF α ）とZNSの効果，超高压液体クロマトグラフ質量分析装置を用い解析した。ZNSは，KYNA，XTRA，CNBA遊離を増加したが，QUNA遊離に効果はなかった。IFN γ 含有培養アストロサイトに対しては，KYNA，XTRA，CNBA遊離を亢進し，QUNA遊離を抑制した。TNF α 含有培養アストロサイトでは，KYNA，XTRA遊離を亢進，QUNA遊離を抑制，CNBA遊離に効果がなかった。ZNSは，サイトカイン活性化の有無にかかわらず，KYNA，XTRA遊離を亢進し，サイトカイン活性化状態では，QUNA遊離を抑制した。これら両作用がZNSの抗てんかん作用機序の一部である可能性が示唆された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015；26：47-54

Key Words : Zonisamide, interferon- γ , tumor-necrosis factor- α , kynurenine pathway, epilepsy

【序論】

多くの抗てんかん薬は，最大電撃けいれん（MES）・ベンチレンテトラゾール誘発性けいれん（PTZ）等の，抗けいれん薬開発スクリーニングにより臨床開発が開始されており¹⁾，厳密には抗けいれん薬に分類される。Levetiracetamは，MES・PTZに対する効果は限定的であるが，自然発症欠神てんかんモデルに対する，発作抑制効果が明らかとなり開発された²⁻⁴⁾。即ち，MES・PTZのスタンダードスクリーニングだけでは，非けいれん性てんかん発作抑制作用を有する低分子化合物を見落としている可能性が高い。

グリア細胞に発現するグルタミン酸トランス

ポーター機能障害が，てんかん病態（てんかん原生・発作原生）に関与していると考えられてきたが⁵⁾，発作焦点領域の，アストロサイトの機能障害・gliosisも報告され⁵⁻¹⁰⁾，神経-グリア-神経間における化学情報伝達（tripartite synaptic transmission）の機能障害が，てんかん病態として注目されつつある^{6,11,12)}。事実，アストロサイト開口分泌機構を介した，tripartite synaptic transmission制御作用を有するONO-2506は，スタンダードスクリーニング非感受性にもかかわらず，強力な欠神発作抑制効果を有していた¹³⁾。

Interferon- γ (IFN γ)，tumor necrosis factor- α (TNF α)に代表される炎症性サイトカインの過活

三重大学 大学院医学系研究科 精神神経科学分野
〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174]

Shunsuke Tanahashi, Kouji Fukuyama, Motohiro Okada

Department of Neuropsychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Tsu, Japan

[Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan.]

動が、てんかん病態成熟過程に重要な役割を果たしている可能性も示唆されている¹⁴⁻¹⁶⁾。また、 $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$ の活性化は、キヌレニン(kynurenine: KYN)代謝系(kynurenine pathway: KP)の代謝回転を亢進する^{17,18)}。このKPは、グルタミン酸受容体に親和性を有する複数の代謝産物を産生するが^{19,20)}、グリアは中枢神経系KPの主体と考えられている^{12,13,21,22)}。しかし、既存抗てんかん薬のtripartite synaptic transmissionに対する効果は十分に検討されていない。

本研究は、抗てんかん薬zonisamide (ZNS)のtripartite synaptic transmissionに対する効果を明らかにする目的で、初代培養ラットアストロサイトを用い、KP代謝産物である、キヌレニン酸(kynurenic acid: KYNA)、キサントレン酸(xanthurenic acid: XTRA)、シンナバリン酸(cinnabarinic acid: CNBA)、キノリン酸(quinolinic acid: QUNA)の、アストロサイト遊離に対する、 $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, ZNSの効果を検討した。

【方法】

本研究における動物実験は、三重大学動物実験審査委員会の承認を受け、三重大学動物実験取扱規定に従い実施した。

ZNSは大日本住友製薬(Osaka, Japan)から提供を受けた。Synaptobrevin阻害薬(tetanus toxin: TeNT)、グリア阻害薬(fluorocitrate: FLC)、KP中間代謝産物3-hydroxy-kynurenine (3H-KYN)は、Sigma (St. Louis, MO)、電位感受性 Na^+ チャネル阻害薬(tetrodotoxin: TTX)は、Wako Chemicals (Osaka, Japan)、Rat recombinant $\text{IFN}\gamma$ は、Biolegend (San Diego, CA)、Rat recombinant $\text{TNF}\alpha$ は、R&D system (Minneapolis, MN)を用いた。

アストロサイトは、定法に従い調整した^{13, 23)}。0-1日齢のSprague-Dawley rats (SLC, Shizuoka, Japan)の脳皮質を摘出し、氷冷fDMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium containing 10% fetal calf serum)内で懸濁し、神経細胞及びグリア細胞層を抽出・培養した。培養開始14日目(DIV14)に、浮遊性細胞を除去しアストロサイト細胞を精製した。DIV21に、トリプシ

ン処理し、アストロサイトをPET膜(口径 $1\mu\text{m}$)に移し、7日間最終培養した^{13,23)}。最終培養中(DIV21~28)、 $\text{IFN}\gamma$ (100U/ml), $\text{TNF}\alpha$ (100U/ml), 3H-KYN ($1\mu\text{M}$), ZNS ($100\mu\text{M}$)を、重急性投与した^{13,23)}。グリア伝達物質開口分泌機構解析には、TeNT ($3\mu\text{g}/\text{mL}$)含有fDMEMに24時間(DIV27-28)^{13,23,24,25)}、FLC (1mM)含有fDMEMに8時間(DIV28)^{13,23)}、TTX ($1\mu\text{M}$)含有培養液に1時間(DIV28)^{13,23)}の前処理を施した。最終培養終了後、fDMEMから人工脳脊髄液(ACSF, in mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl_2 1.8, MgCl_2 1, glucose 5.5, pH7.3)に変更し、 CO_2 incubatorで 35°C , 60分間incubateした。ACSF内のKP代謝産物の濃度定量には、アルカリ分離法を採用したグラファイトカーボンカラムを装着した超耐圧液体クロマトグラフ(3185-xLC, Jasco, Japan)で分離し、エレクトロスプレーイオン化法質量分析装置(Acquity SQ detector, Waters, MA)で濃度測定を実施した。

【結果】

アストロサイト開口分泌機構解析

fDMEM培養では、KYN, KYNA遊離は検出

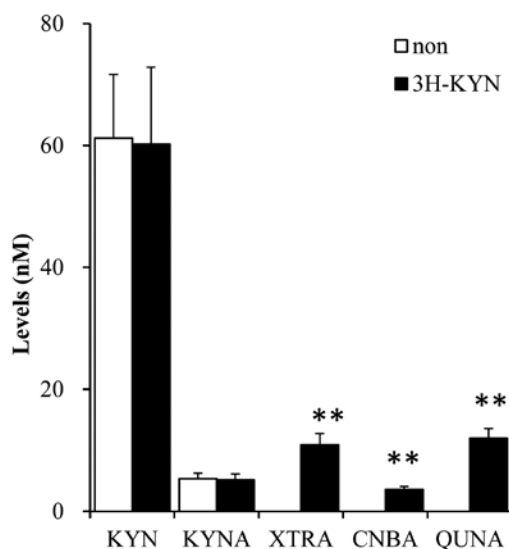


Fig. 1 Effects of 1 week (chronic) administration of $1\mu\text{M}$ 3H-KYN on extracellular levels of KYN, KYNA, XTRA, CNBA and QUNA. Data are mean of KP metabolite levels (nM: N=12). **P<0.01 (student T-test).

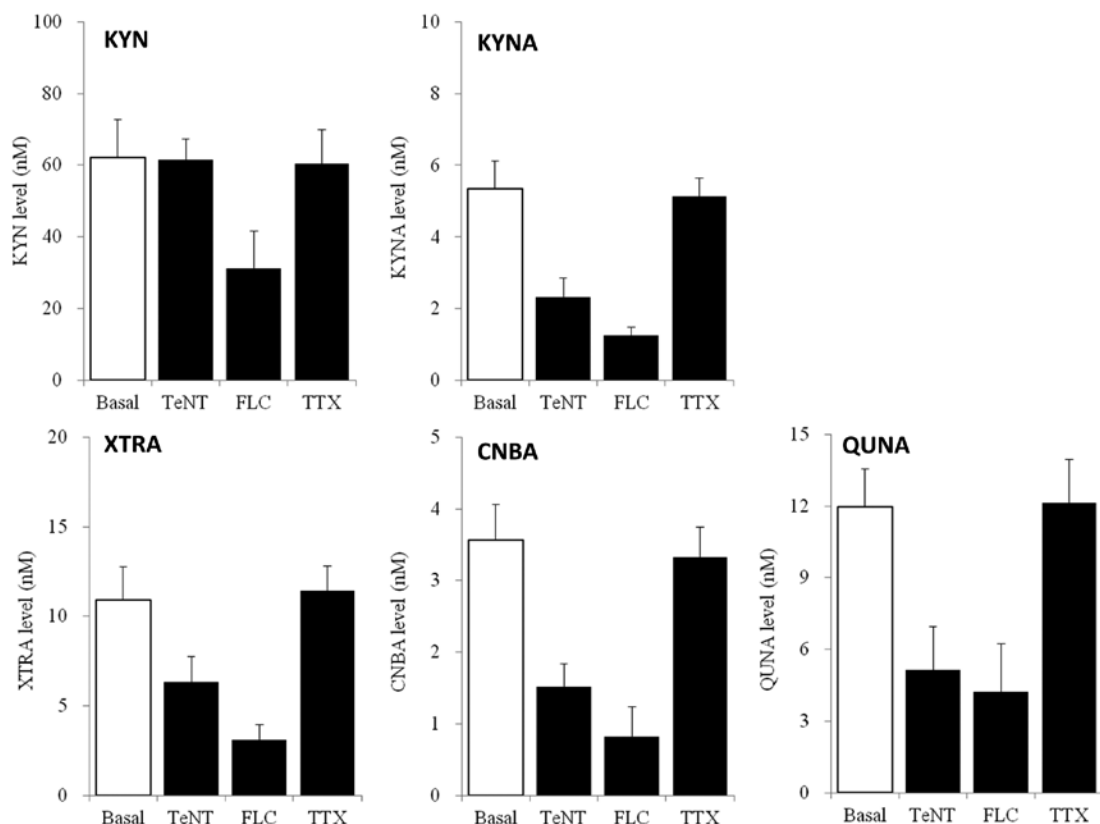


Fig. 2 Effects of 3 μ g/mL TeNT, 1 mM FLC and 1 μ M TTX on extracellular levels of KYN, KYNA, XTRA, CNBA and QUNA. Data are mean of KP metabolite levels (nM; N=12).

されたが、XTRA, CNBA, QUNAは測定限界以下であった (Fig. 1)。しかし、1 μ M 3H-KYN 含有fMEM培養後は、XTRA, CNBA, QUNA遊離も検出された (Fig. 1)。

TeNT, FLCは KYNA, XTRA, CNBA, QUNA遊離を抑制し、TTXは効果がなかった (Fig. 2)。KYN遊離は、FLCにより抑制されたが、TeNT, TTXによる抑制は認められなかった (Fig. 2)。以上より、KYNA, XTRA, CNBA, QUNA遊離は、アストロサイト開口分泌機構により制御されているが、KYN遊離は非開口分泌性と考えられた¹³⁾。

炎症性サイトカイン誘発性KP代謝産物遊離に対するZNSの効果

ZNS (100 μ M) はKYNA, XTRA, CNBA遊離を増加したが、QUNA遊離には効果がなかった (Fig. 3)。IFN γ はKYNA, CNBA, QUNA

遊離を亢進したが、XTRA遊離を抑制した (Fig. 4)。TNF α はCNBA, QUNA遊離を亢進したが、KYNA, XTRA遊離には効果がなかった (Fig. 4)。

IFN γ 含有fMEM培養アストロサイトでは、ZNSはKYNA, XTRA, CNBA遊離を亢進したが、QUNA遊離を抑制した (Fig. 5)。TNF α 含有fMEM培養アストロサイトでは、ZNSはKYNA, XTRA遊離を亢進し、QUNA遊離を抑制したが、CNBA遊離には効果がなかった (Fig. 6)。

【考察】

アストロサイトの開口分泌機構

アストロサイトは、3H-KYN合成酵素 (Kynurenine 3-monooxygenase) を欠損しており²¹⁾、アストロサイト内のKPは、KYNA合成系のみで、XTRA, CNBA, QUNAへの合成系は存在せず、

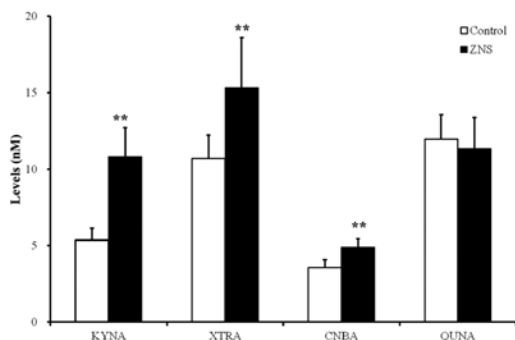


Fig. 3 Effects of chronic administration of 100 μ M ZNS on astroglial releases of KYNA, XTRA, CNBA and QUNA. Data are mean of KP metabolite levels (nM : N=12). **P<0.01 (student T-test).

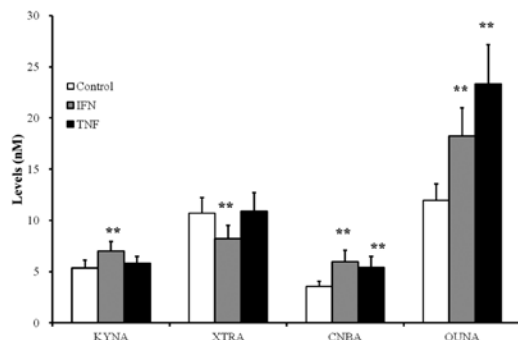


Fig. 4 Effects of chronic administration of 100 U/mL IFN γ and 100 U/mL TNF α on astroglial releases of KYNA, XTRA, CNBA and QUNA. Data are mean of KP metabolite levels (nM : N=12). **P<0.01 (student T-test).

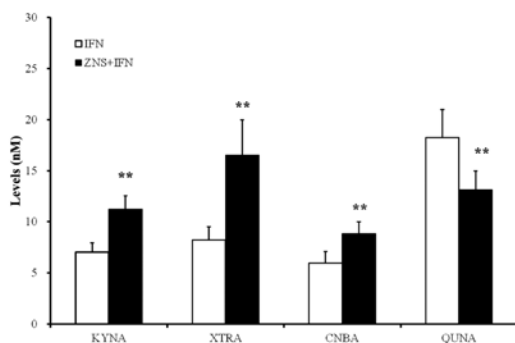


Fig. 5 Interaction between chronic administrations of 100 U/mL IFN γ and 100 μ M ZNS on astroglial releases of KYNA, XTRA, CNBA and QUNA. Data are mean of KP metabolite levels (nM : N=12). **P<0.01 (student T-test).

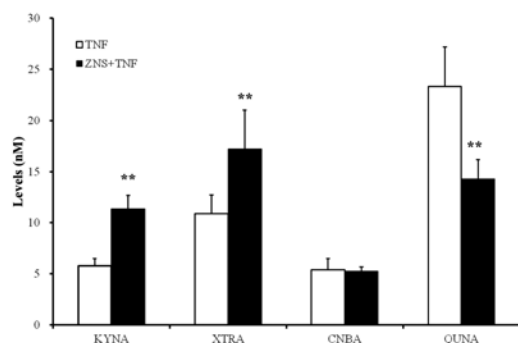


Fig. 6 Interaction between chronic administrations of 100 U/mL TNF α and 100 μ M ZNS on astroglial releases of KYNA, XTRA, CNBA and QUNA. Data are mean of KP metabolite levels (nM : N=12). **P<0.01 (student T-test).

中枢神経系内のXTRA, CNBA, QUNAの合成は、主にミクログリアが担っていると考えられてきた²²⁾。本研究結果も、3H-KYN非含有培養アストロサイトのKYN, KYNA遊離は検出可能であったが、XTRA, CNBA, QUNA遊離は測定限界以下であった。しかし、血液脳脊髄液関門通過能を有する3H-KYN²²⁾含有fDMEM培養アストロサイトから、XTRA, CNBA, QUNA遊離が検出されており、中枢性のミクログリアの3H-KYN合成亢進環境、或いは、末梢性3H-KYN合成亢進環境が誘導された場合、アストロサイトは外来性3H-KYN供給を受け入れることでXTRA, CNBA, QUNAを遊離しうる

可能性が示された。

アストロサイトは、神経細胞に類似した、細胞内Ca²⁺濃度依存性N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor complexによる、化学情報伝達物質開口分泌機構を有しているが^{13,26)}、アストロサイトの開口分泌はTTX非感受性である点が神経細胞の開口分泌機構と異なる特徴である^{13,23)}。本研究でも、KYNA, XTRA, CNBA, QUNAは、TeNT感受性、FLC感受性、TTX非感受性であった。しかし、KYNはTeNT非感受性、FLC感受性、TTX非感受性であった。以上より、KP代謝産物のKYNA, XTRA, CNBA, QUNA遊離

は開口分泌機構による制御を受けているが、KYN遊離は非開口分泌性であると考察された。

IFN γ , TNF α のアストロサイトKP代謝産物遊離に対する効果

KYNAはグルタミン酸NMDA受容体およびAMPA受容体の内在性阻害物質（抗けいれん作用、欠神発作抑制作用）、QUNAはNMDA受容体の内在性作動物質（けいれん誘発作用）である^{13,19}。近年、XTRAは代謝型グルタミン酸受容体group-II（II-mGluR）の内在性作動物質、CNBAはIII-mGluRの内在性作動物質である可能性が示唆された^{27,28}。II-mGluR, III-mGluR作動薬は抗けいれん作用を有するが、欠神発作に対してはII-mGluR作動薬は欠神発作を抑制、逆にIII-mGluR作動薬は欠神発作を増強する可能性が報告されている²⁹。即ち、XTRAは抗けいれん作用に加え欠神発作を抑制する作用を有し、CNBAは抗けいれん作用を有するが、欠神発作を逆に誘発する可能性がある。

炎症性サイトカインの過活動が、てんかん原生に関与する可能性が示されているが¹⁴⁻¹⁶、IFN γ , TNF α のKP代謝回転亢進作用も報告されている^{17,18}。本研究では、IFN γ はKYNA, CNBA, QUNA遊離を亢進し、逆にXTRA遊離を抑制した。一方、TNF α はCNBA, QUNA遊離を亢進したが、TNF α はKYNA, XTRA遊離には効果がなかった。IFN γ がてんかん原生に関与する場合、QUNA遊離亢進とXTRA遊離抑制が重要な役割を担い、欠神てんかん原生に対してはCNBA, QUNA遊離亢進とXTRA遊離抑制が関与する可能性が示された。しかし、IFN γ は抗けいれん作用を有するKYNA遊離を亢進することから、KYNAと他のKP代謝産物遊離の、発作原生に対する相互作用を検討する必要がある。また、TNF α がてんかん原生に関与する場合、QUNA遊離亢進が重要な役割を担い、欠神てんかん原生に対してはCNBA, QUNA遊離亢進が関与する可能性がある。

本研究結果から、IFN γ , TNF α のKP代謝産物遊離に対する効果は、KP代謝回転亢進だけ

では説明できないことから、KP関連性酵素の発現（代謝系）、アストロサイト開口分泌機構関連性蛋白機能（遊離系）に対する炎症性サイトカインの効果を、詳細に検討する必要がある。

ZNSのアストロサイトKP代謝産物遊離に対する効果

ZNSはKYNA, XTRA, CNBA遊離を亢進したが、QUNA遊離には効果がなかった。抗けいれん作用を有するKYNA, XTRA, CNBA^{18,27,28}遊離亢進作用は、ZNSの抗けいれん作用を十分に説明できる結果であった。しかし、欠神発作抑制作用を有するXTRA²⁹の遊離亢進と同時に、欠神発作誘発作用を有するCNBA²⁹の遊離を亢進することから、3H-KYN濃度上昇環境における、ZNSの欠神発作抑制作用に関する考察にはCNBAとXTRAのtripartite synaptic transmissionに対する相互作用を検討する必要がある。少なくとも3H-KYN濃度上昇を伴わない環境では、ZNSのKYNA遊離亢進作用が欠神発作抑制の主要機序である可能性を示す結果と結論付けられる。

ZNSは、IFN γ 含有培養アストロサイトのKYNA, XTRA, CNBA遊離を亢進し、QUNA遊離を抑制した。即ち、IFN γ 関連性のてんかん原生に対し、ZNSはKPを介し抑制作用を発揮する可能性が示唆される。欠神てんかんに関しては、欠神発作誘発性作用を有するCNBA遊離を亢進するが、欠神発作抑制作用を有するKYNA, XTRA遊離も同時に亢進することから、総じて欠神発作抑制の方向に、グリア伝達機能をシフトしていると考察できる。

ZNSは、TNF α 含有培養アストロサイトのKYNA, XTRA遊離を亢進、QUNA遊離を抑制、CNBA遊離には効果がなかった。IFN γ 同様に、TNF α 関連性のてんかん原生に対し、ZNSはKPを介し抑制作用を発揮する可能性が示唆される。また、欠神てんかんに関しては、欠神発作誘発性作用を有するCNBA遊離には効果がなく、欠神発作抑制作用を有するKYNA, XTRA遊離を亢進することから、ZNSの欠神発作抑制は、TNF α が欠神てんかん原生に関与している

場合には、KPを介した合理的機序を十分に説明できると考えられる。

以上、本研究は、ZNSはアストロサイトKP代謝産物開口分泌を介して、けいれん・欠神発作を抑制する可能性を示唆する結果を得た。炎症性サイトカイン活性化が、てんかん原生に関与する場合、てんかん病態の主要機構となる可能性があり、少なくとも、ZNSはIFN γ 、TNF α に関連した、てんかん原生に対し、グリア伝達を抑制的にシフトする可能性が高く、新たなてんかん治療標的としての、KPの重要性を示唆する結果を得た。

【文献】

- 1) White H, Woodhead J, Wilcox K, Stables J, Kupferberg H, Wolf H (2002). Discovery and preclinical development of antiepileptic drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds). *Antiepileptic Drugs*, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia, PA, pp. 36-48.
- 2) Gower AJ, Noyer M, Verloes R, Gobert J, Wulfert E (1992). Ucb L059, a novel anticonvulsant drug: pharmacological profile in animals. *Eur J Pharmacol* **222** : 193-203.
- 3) Loscher W, Honack D (1993). Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* **232** : 147-158.
- 4) Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, French JA (2005). Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* **28** : 72-78.
- 5) Wetherington J, Serrano G, Dingledine R (2008). Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron* **58** : 68-178.
- 6) Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J et al. (2005). An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* **11** : 973-981.
- 7) Griffin WS, Yeralan O, Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Rovnaghi CR et al. (1995). Overexpression of the neurotrophic cytokine S100 beta in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem* **65** : 228-233.
- 8) Lee TS, Mane S, Eid T, Zhao H, Lin A, Guan Z et al. (2007). Gene expression in temporal lobe epilepsy is consistent with increased release of glutamate by astrocytes. *Mol Med* **13** : 1-13.
- 9) Somera-Molina KC, Robin B, Somera CA, Anderson C, Stine C, Koh S et al. (2007). Glial activation links early-life seizures and long-term neurologic dysfunction: evidence using a small molecule inhibitor of proinflammatory cytokine upregulation. *Epilepsia* **48** : 1785-1800.
- 10) Shapiro LA, Wang L, Ribak CE (2008). Rapid astrocyte and microglial activation following pilocarpine-induced seizures in rats. *Epilepsia* **49** (Suppl. 2) : 33-41.
- 11) Fellin T, Haydon PG (2005). Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures? *Trends Mol Med* **11** : 530-533.
- 12) Halassa MM, Fellin T, Haydon PG (2007). The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med* **13** : 54-63.
- 13) Yamamura S, Hoshikawa M, Kato D, Saito H, Suzuki N, Niwa O et al. (2013). ONO-2506 inhibits spike-wave discharges in a genetic animal model without affecting traditional convulsive tests via gliotransmission regulation. *Br J Pharmacol* **168** : 1088-1100.
- 14) Getts DR, Balcar VJ, Matsumoto I, Müller M, King NJ (2008). Viruses and the immune system: their roles in seizure cascade development. *J Neurochem* **104** : 1167-1176.
- 15) Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* **7** : 31-40.
- 16) Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC (2005). Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* **25**(12) : 3219-3228.
- 17) Aye M, Myint (2012) Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS Journal* **279** : 1375-1385.

- 18) Yeung AW, Wu W, Freewan M, Stocker R, King NJ, Thomas SR (2011). Flavivirus infection induces indoleamine 2,3-dioxygenase in human monocyte-derived macrophages via tumor necrosis factor and NF- κ B. *J. Leukoc. Biol.* **91** : 657-666.
- 19) Vamos E, Pardutz A, Klivenyi P, Toldi J, Vecsei L (2009). The role of kynurenines in disorders of the central nervous system: possibilities for neuroprotection. *J Neurol Sci* **283** : 21-27.
- 20) Severino PC, Muller Gdo A, Vandrezen-Filho S, Tasca CI. (2011). Cell signaling in NMDA preconditioning and neuroprotection in convulsions induced by quinolinic acid. *Life Sci* **89** : 570-576.
- 21) Montana, V., Malarkey, EB, Verderio C, Matteoli M., Parpura, V (2006). Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia* **54** : 700-715.
- 22) Allison DJ, Ditor DS (2014). The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. Allison and Ditor *Journal of Neuroinflammation* **11** : 151.
- 23) Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M (2011). Clozapine, but not haloperidol, enhances glial d-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *Br J Pharmacol* **165** : 1543-1555.
- 24) Okada M, Nutt DJ, Murakami T, Zhu G, Kamata A, Kawata Y et al. (2001). Adenosine receptor subtypes modulate two major functional pathways for hippocampal serotonin release. *J Neurosci* **21** : 628-640.
- 25) Mothet JP, Pollegioni L, Ouanounou G, Martineau M, Fossier P, Baux G (2005). Glutamate receptor activation triggers a calcium-dependent and SNARE proteindependent release of the gliotransmitter d-serine. *Proc Natl Acad Sci USA* **102** : 5606-5611.
- 26) Guillemín GJ, Kerr SJ, Smythe GA, Smith DG, Kapoor V, Armati PJ et al. (2001). Kynurenine pathway metabolism in human astro-cytes: a paradox for neuronal protection. *J. Neurochem* **78** : 842-853.
- 27) Copeland CS, Neale SA, Salt TE (2013). Actions of Xanthurenic Acid, a putative endogenous Group II metabotropic glutamate receptor agonist, on sensory transmission in the thalamus. *Neuropharmacology* **66** : 133-142.
- 28) Fazio F, Lionetto L, Molinaro G, Bertrand HO, Acher F, Ngomba RT et al. (2012). Cinnabarinic Acid, an Endogenous Metabolite of the Kynurenine Path-way, Activates Type 4 Metabotropic Glutamate Receptors. *Mol Pharmacol* **81**: 643-656.
- 29) Alexander GM, Godwin DW (2006). Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Research* **71** : 1-22.

Summary

Antiepileptic mechanisms of zonisamide on astroglial transmission via astroglial kynurenine pathway

Shunsuke Tanahashi, Kouji Fukuyama, Motohiro Okada

To clarify antiepileptic mechanisms of zonisamide (ZNS), this study determined the effects of ZNS on astroglial transmission associated with kynurenine (KYN) pathway of cultured astrocytes. Interaction between cytokines [interferon- γ (IFN γ) and tumor-necrosis factor- α (TNF α)] and ZNS on astroglial releases of KYN metabolites, kynurenate (KYNA), xanthurennate (XTRA), cinnabarinic acid (CNBA) and quinolinic acid (QUNA) were determined by extreme liquid chromatography with mass spectrometry. Chronic ZNS administration increased astroglial releases of KYNA (endogenous NMDA/AMPA agonist), XTRA (endogenous II-mGluR agonist) and CNBA (endogenous III-mGluR agonist), but did not affect QUNA (endogenous NMDA agonist). Under chronic IFN γ treatment, ZNS increased astroglial releases of KYNA, XTRA and CNBA, but decreased QUNA release. Under the chronic TNF α treatment, ZNS increased astroglial releases of KYNA and XTRA, but decreased QUNA release without affecting CNBA release. These results suggest, at least partly, that enhanced astroglial releases of KYNA, XTRA with reduced QUNA release induced by ZNS are involved in the mechanisms of antiepileptic action of ZNS.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 47-54