

Scn1a 遺伝子変異ラットを用いた抗てんかん薬の熱性けいれん抑制効果

林 桂一郎*, 大守 伊織, 松井 秀樹

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生理学

キーワード : febrile seizures, animal model, *Scn1a* gene, generalized epilepsy with febrile seizures plus, severe myoclonic epilepsy of infancy

Therapy for hyperthermia-induced seizures in *Scn1a* mutant rats

Keiichiro Hayashi*, Iori Ohmori, Hideki Matsui

Department of Physiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

熱性けいれん (febrile seizures : FS) とは, 乳幼児期に発熱に伴って生じる全身けいれんで, 中枢神経系感染症や病理学的異常, 外傷などに起因しないものをいう¹⁾. 熱性けいれんの予後は, 原則として良好で, ほとんどの患者はけいれん発作を1回しか経験しない単純性熱性けいれんである. しかし, 2~7%の患者は, 6歳を超えてなお生じる熱性けいれんとその後の無熱性けいれんを特徴とする全般てんかん熱性けいれんプラス (generalized epilepsy with febrile seizures plus : GEFS+) を発症する^{2,3)}. また, 頻度的には稀であるが, 乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy of infancy : SMEI) も乳幼児期から熱性けいれんを繰り返し, 時に生命の危険を伴うてん

かん重積状態に陥りやすいことから, 熱性けいれんの適切な治療は大変重要である.

熱性けいれん及び GEFS+ の原因遺伝子

熱性けいれん及び GEFS+ の原因遺伝子として電位依存性ナトリウムチャネル (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *SCN9A*) や GABA_A 受容体 (*GABRD*, *GABRG2*) を構成する遺伝子に変異が報告されている²⁾. その中でも電位依存性ナトリウムチャネル $\alpha 1$ サブユニットをコードする *SCN1A* 遺伝子の変異は, GEFS+ 患者の約10%, SMEI 患者の約80%で検出されており^{4,5,6)}, *SCN1A* 遺伝子は代表的な熱性けいれん関連遺伝子であると考えられている.

Scn1a 遺伝子変異ラット

近年, 京都大学の真下らは, ENU ミュータジェネシス法を用いて, *Scn1a* 遺伝子にミスセンス変異 (N1417H) を持つラット (F344/NSlc-*Scn1a*^{Kyo811}) を作製した⁷⁾. この変異は, ナトリウムイオンを透過させるポア形成領域に位置しており, 電気生理学的解析

平成24年4月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話 : 086-235-7105 FAX : 086-235-7111

E-mail : hayashi@md.okayama-u.ac.jp

プロフィール



林 桂一郎

昭和60年8月31日生

平成20年3月 就実大学薬学部生物薬学科卒業

平成22年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修士課程修了

平成22年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 大学院生

現在に至る

から変異型ではチャンネル機能が低下していることが明らかとなっている⁸⁾。このラットは、体温の上昇によってけいれんを起こすことから、熱性けいれん及びGEFS+のモデルと考えられている⁸⁾。

高体温誘発けいれんに対する各種抗てんかん薬の抑制効果

Scn1a 遺伝子変異ラットにおける高体温誘発けいれんに対して、どの抗てんかん薬が有効であるかを明らかにするため、各種抗てんかん薬を経口投与し、45°Cのお湯で熱刺激を与えてけいれんを誘発した。

Scn1a 遺伝子変異ラットにおける高体温誘発けいれんに対し、ジアゼパム (DZP) 及び臭化カリウム (KBr) が特に高いけいれん抑制作用を示した。DZP 及び KBr は、けいれん発作の発症を抑制し (図 1 A)、発作誘発時体温 (けいれん閾値) の上昇 (図 1 B)、発作の持続時間の短縮 (図 1 C) を示した⁹⁾。また、前頭葉皮質及び後頭葉皮質の脳波記録 (図 2 A) でも上記結果と同様、けいれん持続時間の短縮が認められた (図 2 B)⁹⁾。フェノバルビタール (PB) 及びバルプロ酸 (VPA) は、発作の発症は抑制しなかったが、けいれん閾値を上昇させ、けいれん持続時間を短縮させた (図 1)⁹⁾。ガバペンチン (GBP) 及びアセタゾラミド (AZA) は、けいれん閾値を低下させる一方で、けいれん持続時間を短縮させた (図 1)⁹⁾。

ほとんどの抗てんかん薬が少なくとも部分的に有効であった一方で、カルバマゼピン (CBZ) はけいれん閾値を低下させ、逆にけいれんを悪化させる可能性が示唆された (図 1)⁹⁾。

患者の80%以上が *SCN1A* 遺伝子に変異を有する SMEI では、DZP などのベンゾジアゼピン系薬剤や VPA が有効であるといわれている¹⁰⁾。また KBr が SMEI 患者のけいれんを改善させたとの報告もある¹¹⁾。一方、CBZ やラモトリギンなどのナトリウムチャンネル阻害作用を有する薬剤では、逆にけいれんを増悪させるという報告もあり¹²⁾、これらの臨床報告は、本研究の結果と一致している。

疾患モデル動物には、表現的妥当性 (人と同様の症状をもつこと)、構造的妥当性 (人と同様の病因をもつこと)、予測的妥当性 (人と同様の薬物に対する反応が認められること) が求められている。*Scn1a* 遺伝子変異ラットでは、表現的妥当性と構造的妥当性を満たすことが確認されていたが⁸⁾、本研究において、さらに予測的妥当性も有することが明らかになった。もちろん、*Scn1a* 遺伝子変異ラットで得られた結果をそのままヒトの疾患に当てはめることに慎重でなければならないが、少なくとも新規治療薬の臨床試験をする前に、*SCN1A* 遺伝子変異に起因する熱性けいれんの抑制効果をスクリーニングする上で、このラットは非常に有用であると考えられる。

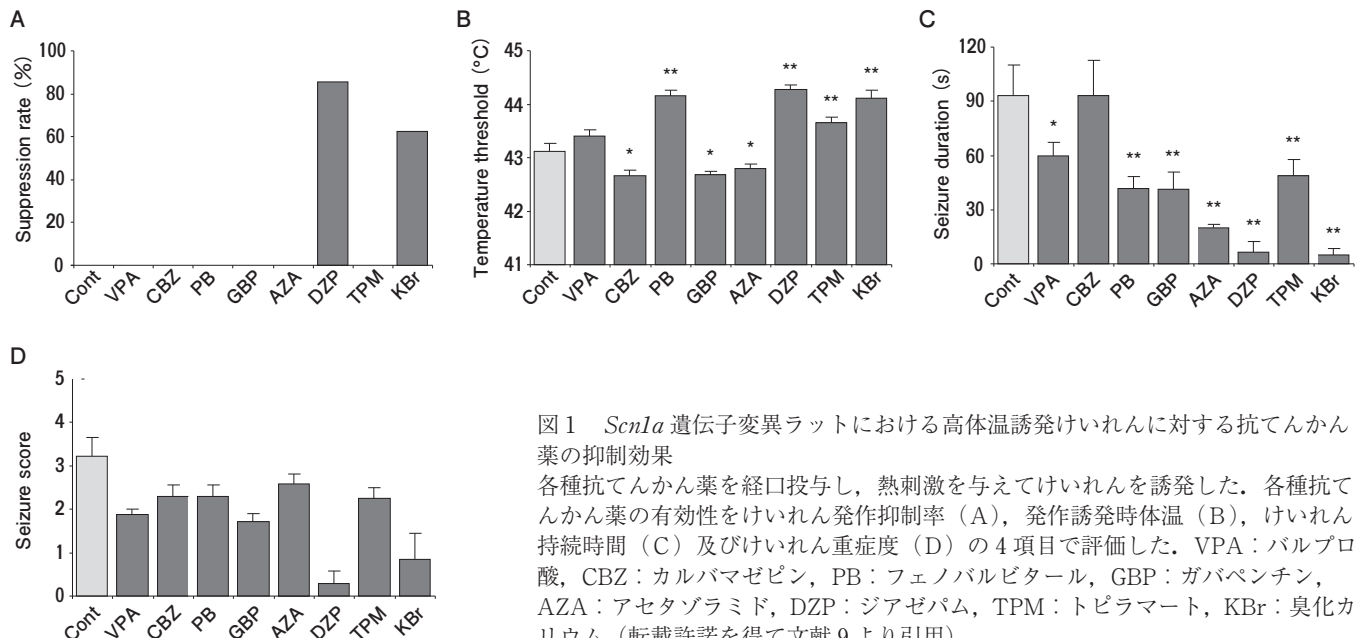


図1 *Scn1a* 遺伝子変異ラットにおける高体温誘発けいれんに対する抗てんかん薬の抑制効果

各種抗てんかん薬を経口投与し、熱刺激を与えてけいれんを誘発した。各種抗てんかん薬の有効性をけいれん発作抑制率 (A)、発作誘発時体温 (B)、けいれん持続時間 (C) 及びけいれん重症度 (D) の4項目で評価した。VPA:バルプロ酸, CBZ:カルバマゼピン, PB:フェノバルビタール, GBP:ガバペンチン, AZA:アセタゾラミド, DZP:ジアゼパム, TPM:トピラマート, KBr:臭化カリウム (転載許諾を得て文献9より引用)。

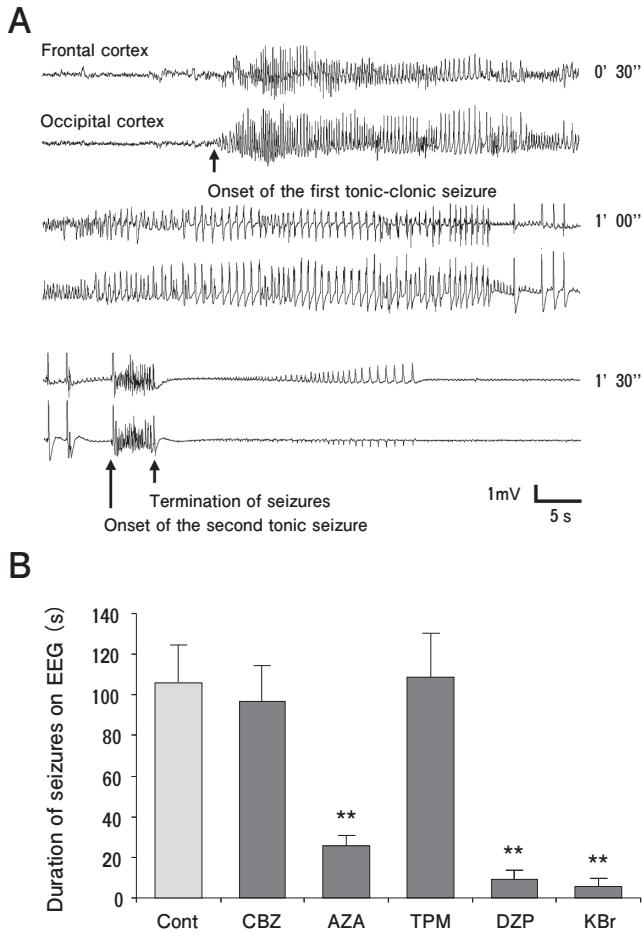


図2 発作時脳波の解析
前頭葉皮質及び後頭葉皮質に慢性電極を埋め込み発作時脳波 (A) を測定し、けいれん発作スパイクの持続時間を解析した (B) (転載許諾を得て文献9より一部改変して引用)。

おわりに

現在、けいれん性疾患の治療は、発作型や脳波所見などをもとに行われているが、将来は、患者の遺伝子情報やそれから推測される分子病態に基づいて最適な治療薬を選択する個別化治療に進む可能性がある。遺伝子改変モデル動物において知見を重ねていくことが今後益々重要になってくると思われる。

文 献

1) Verity CM, Butler NR, Golding J : Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I-Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin*

Res Ed) (1985) 290, 1307-1310.

- 2) Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M : Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* (2004) 3, 421-430.
- 3) Scheffer IE, Berkovic SF : Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* (1997) 120, 479-490.
- 4) Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, Brice A, LeGuern E, Moulard B, Chaigne D, Buresi C, Malafosse A : Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS + 2. *Nat Genet* (2000) 24, 343-345.
- 5) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P : De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* (2001) 68, 1327-1332.
- 6) Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K : Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* (2002) 295, 17-23.
- 7) Mashimo T, Yanagihara K, Tokuda S, Voigt B, Takizawa A, Nakajima R, Kato M, Hirabayashi M, Kuramoto T, Serikawa T : An ENU-induced mutant archive for gene targeting in rats. *Nat Genet* (2008) 40, 514-515.
- 8) Mashimo T, Ohmori I, Ouchida M, Ohno Y, Tsurumi T, Miki T, Wakamori M, Ishihara S, Yoshida T, Takizawa A, Kato M, Hirabayashi M, et al. : A missense mutation of the gene encoding voltage-dependent sodium channel (Nav1.1) confers susceptibility to febrile seizures in rats. *J Neurosci* (2010) 30, 5744-5753.
- 9) Hayashi K, Ueshima S, Ouchida M, Mashimo T, Nishiki T, Sendo T, Serikawa T, Matsui H, Ohmori I : Therapy for hyperthermia-induced seizures in *Scn1a* mutant rats. *Epilepsia* (2011) 52, 1010-1017.
- 10) Ceulemans B, Boel M, Claes L, Dom L, Willekens H, Thiry P, Lagae L : Severe myoclonic epilepsy in infancy : toward an optimal treatment. *J Child Neurol* (2004) 19, 516-521.
- 11) Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, Umezumi R, Izumi T, Hara M : Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* (1994) 35, 1140-1145.
- 12) Horn CS, Ater SB, Hurst DL : Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* (1986) 2, 340-345.