乳児期発症てんかん性脳症原因遺伝子の同定と遺伝子変異マウスを用いた分子病態の解明

理化学研究所・脳化学総合研究センター・神経遺伝研究チーム
荻原　郁夫　博士

　てんかん性脳症とは、重篤な知的障害と運動発達障害を合併するてんかんの総称で、代表的なものとしてWest症候群（点頭てんかん）、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）が挙げられる。我々は、乳児期発症てんかん性脳症患者さんを対象に電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子（*SCN1A*, *SCN2A*）を解析し、ナンセンス変異とミスセンス変異を見出した。*SCN1A*遺伝子については、転写プロモーター領域を含む染色体微小欠失も見出した。

　次に、我々は、Dravet症候群患者さんに見出したナンセンス変異（*SCN1A*-R1407*）を有する*SCN1A*ノックインマウスを作製した。ホモ接合体マウスとヘテロ接合体マウスは正常に生まれたが、それぞれ1週齢、3週齢にけいれん発作を呈した。ホモ接合体マウスは生後3週以内に全例が死亡し、ヘテロ接合体マウスは約半数が生後3週以降に突然死した。行動学的解析は、ヘテロ接合体マウスに空間学習記憶障害と社会性行動異常を認めた。さらに、生後2週齢野生型マウス海馬、大脳皮質の免疫組織学的解析は、*SCN1A*遺伝子産物（Nav1.1）がParvalbumin陽性（PV）抑制性神経細胞の軸索に主に局在していることを明らかにした。また、電気生理学的解析は、ヘテロ接合体マウスの大脳皮質PV抑制性神経細胞に連続発火の低下を認めた。最近、我々は、PV細胞特異的に*SCN1A*遺伝子を破壊したマウスを作製し、ホモ接合体マウス、ならびにヘテロ接合体にけいれん発作を認めた。以上の結果から、我々は、大脳皮質・海馬PV抑制性神経細胞の異常発火による抑制性神経回路の障害がDravet症候群のけいれん発作、知的障害、自閉症様行動の発症機序と考えている。