

「てんかんに合併する発達障害分子基盤の解明」

Investigation of the Molecular Pathomechanism of Developmental Disorder Associated with Epilepsy



山川 和弘

理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チーム
シニアチームリーダー、博士(医学)

1984年京都大学理学部卒業。1992年大阪大学大学院医学系研究科修了。博士(医学)。1994年米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士後研究員、1996年同客員助教授を経て、1997年10月より現職。

YAMAKAWA, Kazuhiro, PhD

Laboratory Head, Laboratory for Neurogenetics,
RIKEN Brain Science Institute

1984 Graduated from Kyoto University, Faculty of Science. Ph.D. degree in Medical Genetics from Osaka University, Graduate School of Medicine in 1992, postdoctoral fellow of University of California, Los Angeles from 1994, served as an adjunct assistant professor from 1996, and was transferred to the current position in 1997.

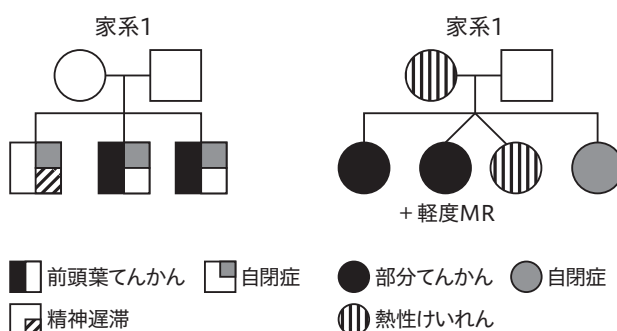
■ 研究内容

自閉症のおよそ30%がてんかんと合併することから、てんかんと自閉症には共通する発症基盤が想定される。本研究では、(1) てんかん合併発達障害患者DNA解析による関連遺伝子同定/機能解析とモデルマウス作成/解析、(2) てんかん/精神遅滞/自閉症様症状を伴うDravet症候群モデルマウス解析による自閉症様行動発症カスケードの同定の2課題について進める。課題(1)では、てんかん/自閉症合併症例約30例について全ゲノムを対象とした解析(全ゲノムDNA配列解読、エクソーム解析、CNV解析など)を横浜市立大学と協力して行うことにより、発症責任遺伝子・関連遺伝子を同定し、さらに、それらがコードするタンパクの機能解析、モデルマウス作成/解析などによりこれらの遺伝子を介した発症カスケードの解明を目指す。課題(2)では、重篤なてんかんと精神遅滞、自閉的行動を伴うDravet症候群の原因遺伝子でありパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞(PV細胞)に多く発現する電位依存性ナトリウムチャンネルNav1.1をコードするScn1aのコンディショナルノックアウトマウスを用いて、自閉傾向に責任を有する細胞種、神経回路の同定を目指す。PV細胞の数の減少や機能の低下は、自閉症、統合失調症、躁うつ病などの精神疾患

でも近年報告があり、本研究は、これら疾患の理解にも寄与することが期待される。

■ Research works

Approximately 30% of patients with autism show epilepsy, and therefore common pathological cascades can be assumed. In this study, we have two projects. In project 1, we will identify genes responsible for autism and epilepsies by whole genome analyses (full genomic DNA sequencing, exome sequencing, CNV analyses) on DNAs from patients with autism associated with epilepsies in a collaboration with Yokohama-City University, will characterize their functions and establish mouse models for those genes, and will pursue the understanding of molecular pathological cascade of autism associated with epilepsies. In project 2, we will investigate the molecular pathological cascade of Dravet syndrome which is an intractable infantile epilepsy associated with autistic features and severe mental decline by using conditional knock-out mice of Scn1a gene that is mutated in patients with Dravet syndrome and encodes voltage-gated sodium channel Nav1.1 dominantly expressed in parvalbumin-positive (PV) inhibitory interneurons. These studies may also contribute to the understanding of autism, schizophrenia, and manic depression those show impairments of PV cells.



図：てんかんと合併した発達障害家系例

Fig. Families with developmental disorder associated with epilepsy.