

## 課題 F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

### 1) 研究課題名

「てんかんに合併する発達障害分子基盤の解明」

### 2) 所属機関名 / 氏名

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 山川 和弘

### 3) 目的

本研究は、てんかんと自閉症およびその辺縁群を合併する疾患・症例について、両疾患に共通する遺伝子、細胞、神経回路レベルの発症基盤を明らかにすることにより、それら疾患の有効な治療法の開発に資することを目的とする。

### 4) 概要

てんかん患者のおよそ3割は自閉症もしくはその辺縁群を発症し、また、自閉症もしくはその辺縁群の患者の3割がてんかンを発症するとされている。てんかんと自閉症のこの重複は、他の精神疾患（統合失調症やそううつ病など）との重複（一般集団に比べれば高いがそれでも10%以下）に比べてもかなり高い（カナー型自閉症に至っては40%以上）。このことから、てんかんと自閉症およびその辺縁群の間には、共通する（遺伝子、細胞、神経回路レベルでの）発症基盤の存在が想定されうる。臨床医や研究者の一部には、これらの合併症例の自閉症状は、頻回なてんかん発作もしくは重積、抗てんかん薬の副作用などにより誘導された後天的な症状であるとする意見もある。確かに一部にはそのような症例もありえようが、たとえばカナー型自閉症の場合、当初自閉症のみを症状としていたものうち、その4割以上が後から（多くが成人期までに）てんかンを発症するという事実からも、多くの症例についてはこの発作・抗てんかん薬誘導仮説は否定されよう。

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、山川チームが10年以上にわたって蓄積してきたてんかん症例約1100例のうち、自閉症もしくはその辺縁群の合併がはっきりと確認され、診断が確定した症例（家族例および散発例）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）を研究代表機関である横浜市立大学・松本直道チームの協力を仰いで行うことにより、当該疾患の発症責任遺伝子・関連遺伝子の同定を目指す。他の多くの自閉症全ゲノム解析研究では自閉症全体を対象としてきているのに対し、本研究ではてんかん合併例を対象を絞ることにより効率が上がり、更に特異な遺伝子グループの同定が可能になると期待される。現状の合併症例サンプルの集積は家族例7例、散発例約40例であるが、これら解析と並行して更なる多くの数の当該合併症例を多数の臨床共同研究機関（静岡てんかんセンター、弘前大学、福岡大学、岡山大学、秋田大学、東北大学など）と協力して集積していく。また、これらゲノム解析により同定した遺伝子について、それらがコードするタンパクの機能解析を、それらが持つと想定される機

能に応じて行う（例えば、チャンネルタンパクであればパッチクランプ解析など）。また、これら解析により同定した遺伝子につき、ノックアウト、ノックイン、コンディショナルノックアウトマウスなどを疾患モデルとして作成し、解析することによりそれらの遺伝子を介した発症カスケードの解明をめざす。疾患モデルマウスの作成は、松本チームで同定された遺伝子についても行う。

課題2)では、Dravet 症候群の原因遺伝子である *Scn1a* のコンディショナルノックアウトマウスを用いた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。Dravet 症候群は重篤なてんかんと精神遅滞、更には自閉的行動を伴う疾患であり、その8割に電位依存性ナトリウムチャンネル遺伝子 *SCN1A* の変異（7割がナンセンス/フレームシフトなどの分断変異で3割がミスセンス）が見られる。また、より症状の軽い GEFS+(熱性痙攣プラス)の一部でも *SCN1A* ミスセンス変異がみられ、それら家系の一部では自閉症やアスペルガー症候群を合併する患者の報告もある。山川チームは以前に、患者由来のナンセンス変異を導入した *Scn1a* ノックインマウスが重篤なてんかん発作を示すこと、*SCN1A* がコードする Nav1.1 チャンネルは野生型マウスにおいてパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞（PV 細胞）の軸索および細胞体にその多くが発現すること、実際に *Scn1a* ノックインマウス的大脑スライス標本パッチクランプ解析で PV 細胞の特異的機能低下が確認されることなどを見だし、これらのことから Dravet 症候群では Nav1.1 ハプロ不全による PV 細胞の機能低下がてんかん発症に繋がっているという仮説を提唱した (ogiwara et al., J Neurosci, 2007)。PV 細胞の数の減少や機能の低下は、自閉症、統合失調症、そううつ病など他の精神疾患でも近年報告があり、この点からも興味深い。現在山川チームは行動解析によりこのマウスが実際に自閉的傾向を示すことを確認しつつあり、Nav1.1 が PV 細胞に加えて限られた別のサブクラスの（ソマトスタチン陽性でもカルレチニン陽性でもない）抑制性神経細胞や低量ながら一部の興奮性神経細胞にも発現がみられることなども見いだしている（未発表）。本項目では、*Scn1a* ナンセンス変異ノックインヘテロマウスで見られる自閉傾向がどの領域のどの神経細胞群の機能不全に依存するのかを *Scn1a* コンディショナルノックアウト (*Scn1a*-floxed) マウスの解析により試みる。

## 5) 実施体制

