

## Episodic ataxia type1 (EA1) のモデルラット ADMS の特性評価

○石田 紗恵子<sup>1</sup>、坂本 雄<sup>2</sup>、西尾 健資<sup>3</sup>、Stephanie Baulac<sup>1</sup>、桑村 充<sup>4</sup>、大野 行弘<sup>5</sup>、滝澤 明子<sup>1</sup>、金子 周司<sup>2</sup>、芹川 忠夫<sup>1</sup>、真下 知士<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>京大院・医・動物実験施設、<sup>2</sup>京大院・薬・生体機能解析学、<sup>3</sup>京大院・医・認知行動脳科学、<sup>4</sup>大府大院・獣医病理学、<sup>5</sup>大薬大院・薬品作用解析学)

Autosomal-dominant myokymia and seizures (ADMS) ラットは、ENU ミュータジェネシス法により、自発的な筋の不随意運動及びてんかん様発作を発症する個体として発見された。遺伝形式は常染色体優性で、原因遺伝子として電位依存性カリウムチャンネル遺伝子 *Kcna1* のミスセンス変異 T925A (S309T) を同定している。ヒト *KCNA1* 遺伝子は、常染色体優性に発作性運動失調と一過性の筋波動症(ミオキミア)、及び高いてんかん発症率を示す Episodic ataxia type1 (EA1) の原因遺伝子として報告されている。本研究では、EA1 モデルとしての ADMS ラットの有用性を評価する目的で、1) 筋不随意運動、てんかん様発作、冷水刺激誘発けいれん等の詳細な特性解析、2) アフリカツメガエル卵母細胞及び HEK 細胞を用いた電気生理学的解析を行った。

1) ADMS ラットは、筋不随意運動を約 6 週齢より、てんかん様発作を約 10 週齢より自発的に示し、進行性の症状を示した。また、2 分間の冷水刺激により、振戦、運動失調、てんかん様発作が誘発された。これらの症状は抗てんかん薬カルバマゼピンの投与により緩和された。

2) 野生型 Kv1.1 cRNA を注入したアフリカツメガエルの卵母細胞は、電位依存的な電流応答を示すのに対し、S309T 変異型 cRNA を注入した細胞では電流応答が認められなかった。また、野生型と変異型を同量注入した細胞では、電流応答が顕著に低下し、S309T 変異型 Kv1.1 による dominant-negative な影響が観察された。

ADMS ラットは、EA1 患者と同様に優性遺伝形式で中枢および抹消の神経症状を示し、電気生理学的にも変異型 Kv1.1 の機能不全が認められたことから、EA1 の新たなモデル動物になると期待される。