

TRM ラットにおける欠神てんかんの遺伝要因

○庫本高志、横江繭子、芹川忠夫（京都大院・医・動物実験施設）

TRM ラットは、不妊、被毛異常、本態性振戦、欠神発作を示すミュータント系統である。垂系統の TRMR ラットは、不妊と被毛異常は示すが、本態性振戦や欠神発作を示さない。我々はこれまでに、TRM と TRMR を用いた遺伝解析から、本態性振戦の遺伝要因として、K⁺チャンネルである Hcn1 遺伝子のミスセンス変異（チャンネル機能喪失）とアセチルアスパラギン酸 (NAA) の分解酵素である Aspa 遺伝子の欠失変異を見出した。TRM 系はこの両変異を有するために、本態性振戦を発症するが、TRMR 系は Aspa 変異のみ有するので本態性振戦を発症しない。

今回、欠神発作についても、同様の解析を行った。(TRM x TRMR)F1 x TRM 戻し交雑子 25 頭について、15 週齢時に硬膜上に埋め込んだ電極から脳波を測定(30 分間を 2 回)した。脳波上の spikes-and-waves discharge (SWD) を欠神発作発症の指標とし、出現回数と持続時間を測定した。

欠神発作を示す個体は 14 頭、示さない個体は 11 頭であり、欠神発作の有無と Hcn1 変異の有無は完全に一致していた。また、Aspa/Hcn1 ダブル KO マウスを作製し、その脳波を測定したところ、SWD が観察された。以上のことから、Aspa 変異のみ、Hcn1 変異のみでは欠神発作は発症せず、両者が組合わさることで、欠神発作が発症すると結論した。TRM ラットでは、欠神発作は 2 つの遺伝子変異の組み合わせで発症するオリゴジェニック疾患であることが示された。

ヒトの欠神てんかんの発症においても、オリゴジェニックモデルが提唱されている。今後、TRM 系とは異なる遺伝的背景を持つ系統に、Aspa 変異、Hcn1 変異を交配や遺伝子改変技術を用いて導入することで、欠神てんかんの発症に係る遺伝子の探索を進めていくことができる。