

## Groggy ラットにおける原因遺伝子の同定と欠神様発作の発現

徳田智子<sup>1)</sup>、庫本高志<sup>1)</sup>、郷間宏史<sup>1)</sup>、笹征史<sup>2)</sup>、芹川忠夫<sup>1)</sup>  
京大院・医学研究科・動物実験施設<sup>1)</sup>、渚病院<sup>2)</sup>

Groggy ラットは、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所で維持されていた Wistar ラットコロニーから発見され、後肢の伸展と歩行異常、運動失調を特徴とする。これらの表現型は常染色体性劣性の遺伝形質であることが知られていた。今回、Groggy ラットについて、(1)原因遺伝子の同定、(2)行動と脳波の検査、および(3)検出された欠神様発作の抗てんかん薬による抑制効果試験を行ったので、報告する。

### (1) 原因遺伝子の同定

*gry* 遺伝子の連鎖地図上の位置を決定することを目的に、Groggy × (Groggy × BN)<sub>F<sub>1</sub></sub> 戻し交配を行った。全てのラット染色体をカバーする 100 個のマイクロサテライトマーカーを用いた遺伝解析を行い、次いで候補遺伝子のシークエンス解析を行った。戻し交雑子 766 個体による遺伝解析の結果、*gry* 遺伝子はラット第 19 染色体上の *D19Rat122* と *D19Rat120* の間にマップされ、この領域には、電位依存型 P/Q タイプカルシウムチャネルの Cav2.1 サブユニットをコードしている Calcium channel  $\alpha 1A$  subunit (*Cacna1a*) 遺伝子があった。*Cacna1a* の遺伝子変異は、*tottering*、*rolling Nagoya*、*rocker* マウスで見られる歩行異常と運動失調、欠神様発作の原因であることが知られている。シークエンス解析により、Groggy ラットの *Cacna1a* 遺伝子のコーディング領域にミスセンス変異を発見した。このミスセンス変異は、CACNA1A タンパクの第 251 番目のメチオニンをリジンに置換し (Met251Lys)、置換部位はカルシウムチャネルのポアを形成する P-loop の細胞外領域に相当していた。

### (2) 行動と脳波の検査、および(3) 抗てんかん薬による抑制効果試験

7ヶ月齢 Groggy ラットの大脳皮質に電極を埋め込み、60 分間の脳波記録と行動観察を行った。試験中に Groggy ラットは突然動作を停止し、この時脳波上 7-8Hz の棘徐波複合が観察された。この発作回数は 60 分間に平均  $28.8 \pm 15.4$  回 ( $n=5$ )、総持続時間は平均  $279.1 \pm 187.5$  秒であった。さらにこの発作は、ヒトの欠神発作の治療薬であるエトスクシミド (200mg/kg, i.p.) により抑制されたが、強直発作の治療薬であるとフェニトイン (20mg/kg, i.p.) では抑制されなかった。

ヒト CACNA1A 遺伝子の異常は、家族性片麻痺性片頭痛、発作性運動失調症 2 型および脊髄小脳運動失調症 6 型の神経疾患の原因とされ、またてんかんの成因としても考えられている。従って、Groggy ラットは、P/Q タイプカルシウム異常による新たなてんかんモデルラットとして利用価値がある。