

## ナトリウムチャンネル *Scn1a* 変異ラットの特性解析

○鶴見東志子<sup>1</sup>、真下知士<sup>1</sup>、庫本高志<sup>1</sup>、大野行弘<sup>2</sup>、笹征史<sup>3</sup>、芹川忠夫<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>京大院・医・附属動物実験施設、<sup>2</sup>大薬大・薬品作用解析、<sup>3</sup>渚病院)

てんかん発症機構の解明や新規てんかん薬の開発は、てんかん治療の確立に向けた重要な課題である。近年、てんかん患者家系の遺伝学的解析から複数のてんかん原因遺伝子が報告され、その多くがイオンチャンネルの完全欠失あるいは部分的機能異常に起因していることが明らかとなっている。全般てんかん熱性痙攣プラス(GEFS+)家系においては、ナトリウムチャンネル *SCN1A* 遺伝子におけるミスセンス変異(アミノ酸置換)が多数報告されている。

我々は第92回関西実験動物研究会において、*Scn1a* 遺伝子にミスセンス変異を有するラットを報告した。この変異は、これまで GEFS+患者で報告されている変異と同じチャンネルポア領域に存在することが確認されており、本研究では、この *Scn1a* 変異ラットの誘発性けいれん感受性を調べることを目的とした。

*Scn1a* 変異ラットおよび対照ラット(F344/NSIc)において、1)ペンチレンテトラゾール(PTZ)尾静脈投与によるけいれん誘発実験、2)熱刺激によるけいれん誘発実験を行った。

1)PTZ誘発けいれん感受性を調べた結果、*Scn1a*変異ラットはF344/NSIcより低い濃度でけいれん発作が観察された。2)5週齢のラットに45°Cのお湯で熱刺激を与え熱性けいれん感受性を調べた結果、F344/NSIcは5分間の刺激ではけいれん発作が認められなかったのに対し、*Scn1a* 変異ラットは全ての個体において4分以内にけいれん発作が誘発された。

*Scn1a*変異ラットは、PTZ誘発けいれんおよび熱刺激誘発けいれんに対して明らかに高い感受性を示した。本ラットは、誘発性けいれんにおけるナトリウムチャンネルの機能解析研究、およびヒト全般てんかん熱性痙攣プラスの有用なモデル動物になると考える。