

焦点性てんかん原因遺伝子、*DEPDC5* KO ラットの解析

石田 紗恵子

東京医科歯科大 難治疾患研究所 分子神経科学分野

「てんかん」は、神経細胞の過度な放電に由来する反復性発作を特徴とし、人口の約1%に生じる頻度の高い神経疾患である。しかし、多くの場合は根本的な治療法がなく、抗てんかん薬を長期間服用する対症療法に頼らざるを得ない。また、全体の約30%は抗てんかん薬が効かない難治性である。近年、てんかん患者家系より、特定の遺伝子の変異が報告されている。新規原因遺伝子の同定、およびその機能解析が新たな発症機序の解明や治療薬の開発につながることを期待されている。

発作の起始が脳の一部に局限する焦点性てんかんは、成人てんかんの約60%を占める。近年我々は、てんかん患者における全エクソーム解析により、複数の主要な焦点性てんかんに共通する原因遺伝子として、*DEP domain containing 5 (DEPDC5)*を同定した。*DEPDC5*および、*DEPDC5*が形成するGATOR1複合体は、焦点性てんかんの約10%もの発症に関与している。これまで同定されているてんかん原因遺伝子の多くはイオンチャネル関連遺伝子もしくは神経伝達物質受容体のサブユニットであるが、*DEPDC5*の構造はそれらと同一性がなく、その疾患発症機序は既知のものとは異なると推測される。しかしながら、生体内での機能はこれまで不明であった。そこで我々は、*Depdc5*の機能解明を目的に、ゲノム編集技術を用いて*Depdc5*ノックアウト(KO)ラットを作製し、解析を行った。

Depdc5^{-/-}個体はE14.5から発育遅延を呈し、胎生致死を示した。また、*Depdc5*^{-/-}胎仔脳において、細胞の成長・増殖等を制御しているmechanistic target of rapamycin complex1 (mTORC1)経路の亢進が認められ、*Depdc5*がmTORC1の抑制因子であることが明らかになった。さらに、mTORC1抑制物質であるRapamycinを妊娠マウスに投与した結果、*Depdc5*^{-/-}個体の致死が回避された。

Depdc5^{+/-}個体は胎生致死ではなく、自発性てんかん様発作は示さなかったが、大脳皮質において、*DEPDC5*に変異を有する患者から報告されているballoon-like cellやCytomegalic dysmorphic neuronが認められ、それらの出現はRapamycinによって抑制された。

Depdc5 KOラットはmTOR経路障害(mTORpathy)モデルとして、病態解明研究や発症の予防治療法の開発研究に有用である。

第 133 回関西実験動物研究会 講演抄録-2

マウス表現型解析情報を正しく伝えるために

若菜茂晴

理化学研究所バイオリソースセンターマウス表現型解析開発チーム

表現型解析は生物機能そのものを解明する手段であり、その結果を見いだすことは生物学の目的といっても過言でない。表現型と言ってもいろいろあるし、マウスで自分が知りたい解析方法は？といろいろ考えることもあると思う。一般に、表現型(ひょうげんがた)という言葉は、生物学分野では広く捉えがちであるが、疾患のような漠然としたものから、最近では分子表現型という分子まで記されている場合もある。しかしもともと表現型とは遺伝学で生まれた言葉で、遺伝子型によって規定された生物の形態、構造、行動や生理的機能をあらわすものである。しかし、表現型解析を進めるに当たってその情報をどのように扱うべきか、個人研究レベルでなく、ひろく国際標準化したものとして理解してもらう必要があるだろう。我々はこれまで ENU ミュータジェネシス、日本マウスクリック、および IMPC(International Mouse Phenotyping Consortium)の活動を通じてマウスの網羅的表現型解析に取り組んできた。本講演ではこれまでの経験をふまえてマウス表現型解析情報を正しく標記することの難しさ、そしてその重要性について述べてみたい。