

新規てんかん原因遺伝子の発見

文責：広報室
監修：脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チーム
チームリーダー 山川和弘

てんかん・熱性けいれんのより良い診断／治療への新たな一歩

(2001年5月18日、文部科学省においてプレスリリース)

当研究所は、福岡大学医学部と共同で新規てんかん原因遺伝子を同定した。脳科学総合研究センター(BSI)神経遺伝研究チームの山川和弘チームリーダー、菅原 隆研究員、福岡大学医学部小児科学教室の広瀬伸一助教授らの研究グループによる研究成果。本研究では、熱性痙攣から非熱性のてんかん発作に進展する特定の型の“てんかん”を有する患者において、神経膜タンパク質である“ α サブユニット2型ナトリウムチャンネル”の突然変異を同定し、さらにこの変異を有するタンパク質が電気生理学的機能異常を示すことを確認した。この異常がナトリウムイオンの流入量の増加をもたらし、神経の過剰興奮、ひいてはてんかん発作につながるものと考えられる。これらの知見は、てんかん発症の分子機構の理解、さらにはオーダーメイド治療など、より良い診断・治療法の開発に寄与するものである。

痙攣、強直発作、失神発作などの症状で知られる“てんかん”は、全人口の1~2%が罹患する病気である。こういった発作は、繰り返し起こる急激で過剰、かつ無秩序な中枢神経細胞群の放電により引き起こされると考えられるが、分子レベルでの発症メカニズムはいまだ不明な点が多い。最近の遺伝学、分子生物学の進展にともない、てんかん原因遺伝子の存在が予想され、60を越える染色体領域が今までに報告された。さらに、遺伝子そのものの同定も相次いでいる。

研究グループでは、“特発性てんかん”の多くにはイオンチャンネルやその関連分子の異常が関係しているとする「チャンネル病仮説」に基づいて研究を進めた。同研究グループ

は、滋賀県立小児保健医療センターの伊藤正利博士らとともに、熱性痙攣から非熱性のてんかん発作に進展する特定の型の“てんかん”を有する家系で、神経細胞膜に存在するナトリウムチャンネルの変異を検索した。さらに、BSI記憶学習機構研究チームの永田啓一研究員らの協力を得て、チャンネル機能を解析し、疾患との関係を探った。

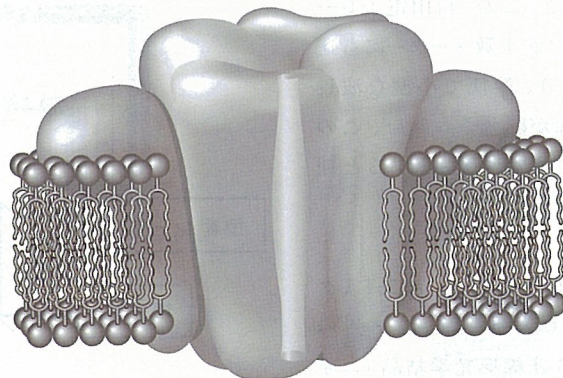
19家系の解析の結果、複数種のナトリウムチャンネルサブユニットのうち、 α サブユニット2型では、3種類のアミノ酸変化をともなう変異が見出された。このうち、187番目のアミノ酸の突然変異(R187W)のみが患者だけに発見され、ほかの2種の変異(R19K、R524Q)は少数だが、患者でない人においてもその存在が確認された。また、187番目のアルギニンが機能的に重要であり、R187Wが機能異常につながり疾患の原因となっていることを突き止めた。

さらに、これらの変異を導入したチャンネルを培養細胞で発現させ、イオンチャンネルの機能を検討した結果、先に述べた突然変異R187Wを有する“ α サブユニット2型ナトリウムチャンネル”のみで、チャンネル不活化の遅延、定常時不活化曲線の過分極側へ

のずれなど特有の異常が確認された。これらの結果から、“ α サブユニット2型ナトリウムチャンネル”の異常がてんかんの発症につながりうるということが世界で初めて示された。

本研究成果は、“特発性てんかん”の原因遺伝子として10番目の報告となるものであり、てんかんの新しい診断・治療法の開発につながる非常に重要な発見である。原因遺伝子が明らかになった結果、この遺伝子にコードされるタンパク質に特に注目した薬理学的実験や、この遺伝子を改変したてんかんモデル動物の作成・解析も可能になる。今後、この遺伝子に関する突然変異の報告が増え、変異型と表現型(症状)との関連まで検討できるようになり、さらには個人個人に合った最適な治療(オーダーメイド治療)の開発にも結びつく事が期待される。

本研究は、「てんかん遺伝子共同研究グループ(代表：兼子直・弘前大学教授)」の活動の一環として行われ、米国の科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Sciences USA: PNAS (5月22日号)』で発表された。



てんかんの原因変異が見つかったナトリウムチャンネル(模式図)