

遺伝子・iPS 細胞技術からみたてんかん病態生理

廣瀬 伸一¹⁾

(臨床神経 2013;53:946)

はじめに

てんかんは脳神経細胞の電氣的興奮によりおこる疾患である。このため、病態・治療開発研究には患者の脳神経細胞の利用が必須となる。これを可能にしたのが、iPS 細胞である。最近、われわれはてんかん患者から iPS 細胞を樹立し、神経細胞に分化誘導させ、その機能的変化を同定することに成功したので、その一部を紹介する。

てんかんは分子生物学的に多様な疾患を包括する疾患群である。この多様性がてんかんの分子生物学的原因特定を困難にしていたが、最近になり、いくつかのてんかんで遺伝子異常が同定されるにいたった。発見された遺伝子異常がタンパク質レベルで、どのような異常を導くのかも明らかになってきた。さらに、ヒトで発見された遺伝子異常を持つ遺伝子改変動物が作出され、病態研究が行われている。しかしながら、種がことなる遺伝子改変動物だけでは、十分な研究ができない。すなわち、最終的にはてんかん患者の神経細胞をもちいた研究が必要となる。われわれは Na⁺ チャネル Na_v1.1 の遺伝子、SCN1A のナンセンス変異による難治性てんかん、Dravet 症候群の患者から iPS 細胞を樹立し、その分化神経細

胞における機能的変化を同定することに成功した。まず、患者の線維芽細胞から、山中らが確立した 4 種の初期化遺伝子を、レトロウイルスをもちいて線維芽細胞に導入し iPS 細胞を樹立し、次に胚葉体、ニューロスフェア形成を介し、最終的に神経細胞へ分化、成熟させた。この方法で樹立した神経細胞では、Na_v1.1 陽性細胞の多くが GAD67 陽性であった。次に患者由来分化神経細胞と正常人由来 iPS 細胞から分化させた神経細胞の電気生理学的特性を、電流固定法により比較した。その結果、脱分極刺激により誘発される活動電位の発生が、刺激を増強した際に、患者由来細胞で減弱することが明らかとなった。これらの所見は、Dravet 症候群での SCN1A 遺伝子変異による Na⁺ チャネルの異常を反映したものと考えられ、さらに、GABA 性抑制機能の低下によりてんかんを発症するという、げっ歯類動物モデルにおける所見と矛盾しないものであった。てんかんの iPS 細胞研究は、分化神経細胞の未熟性、多様性、質的不安定性から困難が多いが、今回の試みにより、今後のてんかんの研究に応用可能であることが示唆された。iPS 細胞は今後、てんかんの分子病態研究や、新治療開発研究に有望であると期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

Abstract

Central Institute for the Molecular Pathomechanisms of Epilepsies

Shinichi Hirose, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Pediatrics School of Medicine, Fukuoka University

(Clin Neurol 2013;53:946)

¹⁾ 福岡大学医学部医学科小児科学 [〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7 丁目 45-1]
(受付日: 2013 年 5 月 30 日)