



報道機関 各位

2022年 9月 8日  
国立大学法人信州大学

## 小児てんかん患者の遺伝子異常モデルマウスによる 點頭てんかんの発症メカニズムの解明

### 【研究成果のポイント】

- 小児てんかん患者から見つかった塩誘導キナーゼ 1 (SIK1)の遺伝子変異が導入されたマウスを作成し、點頭てんかんの発症について研究しました。
- SIK1 変異マウスでは點頭てんかんが発症しやすく、重症化しやすいことが明らかになりました。
- SIK1 変異マウスでは點頭てんかんで用いられる治療薬 ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の効果がみられないことが明らかになりました。
- 點頭てんかんで興奮する脳領域には、視床下部など脳の深部が含まれることが明らかになりました。

### 【概要】

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所ニューロヘルスイノベーション部門 田渕克彦教授および森琢磨助教、同大医学部分子細胞生理学教室 白井良憲助教らの研究グループは、英国ストラスクライド大学薬学バイオメディカル研究所、筑波大学顎口腔外科との共同研究で、SIK1 変異マウスを用いて點頭てんかんの発症機序を解析しました。

この SIK1 マウスでは実験的に誘発された點頭てんかんが発症しやすく、そしてその発作が重症化することがわかりました。そして発作をおこしたマウス脳内で、點頭てんかんによって活動した脳領域を同定しました。點頭てんかん治療に用いられる ACTH は、マウスでも點頭てんかんの症状を緩和しましたが、この SIK1 変異マウスでは ACTH による治療効果が見られないことがわかりました。

この研究成果は、科学誌 *International Journal of Molecular Sciences* に 2022 年 7 月 18 日付で掲載されました。

### 【背景】

乳幼児 3000 人に 1 人程度の割合で発症する點頭てんかんは、知的発達の遅れがみられる患者が多いなど、治療予後が決していいとは言えない乳幼児てんかんです。1841 年にウエスト博士によって報告されて以来、ウエスト症候群とも呼ばれる點頭てんかんは、様々な治療薬が試されてきました。人のストレスホルモンでもある ACTH はこの點頭てんかん治療における治療薬として広く用いられてきましたが、點頭てんかん治療における ACTH の作用機序は不明のままでした。

ACTH はストレスに関わるホルモンであるため、點頭てんかんの治療中には血圧上昇や免疫低下などにより治療を中断せざるを得ないこともあります。ACTH 治療の作用機序を明らかにすることで、これら副作用を低減した新しい點頭てんかん治療法が開発できるのではないかと我々は期待しています。

2015 年に SIK1 の遺伝子変異をもつ小児てんかん患者が報告されました。

我々のグループは、2021 年に、この SIK1 遺伝子変異を CRISPR/Cas9 ゲノム編集法で導入したマウスを作成しました<sup>(1)</sup>。そして、このマウスの神経機能と行動を解析したところ、神経結合の興奮性が亢進していることを見出しました。今回の研究では、この興奮性が亢進している SIK1 変異マウスにおいて、人間を対象とした研究で報告されていると同様に、小児てんかんを発症しやすくしているのかどうかに焦点をあて、研究を進めました。

(1) Risperidone Mitigates Enhanced Excitatory Neuronal Function and Repetitive Behavior Caused by an ASD-Associated Mutation of SIK1. M. Badawi, T. Mori, T. Kurihara, T. Yoshizawa, K. Nohara, E. Kouyama-Suzuki, T. Yanagawa, Y. Shirai, K. Tabuchi. *Front Mol Neurosci.* 6;14:706494. (2021) doi: 10.3389/fnmol.2021.706494.

### 【研究手法・成果】

CRISPR/Cas9 ゲノム編集法で作成された SIK1 変異マウスに NMDA という薬剤を投与することで、點頭てんかん発作を誘発し、発作が始まるまでの時間（発作潜時）と発作の回数（発作重症度）を解析しました。その結果、SIK1 変異マウスでは NMDA を投与してからの発作潜時が野生型マウスと比べて短くなっており、點頭てんかん発作が発症しやすいことが明らかになりました。人間の點頭てんかんは、ヒプスアリズムと呼ばれる脳波異常に加えて、体幹を屈曲させる點頭発作で特徴付けられます。この點頭発作はマウスでも類似の発作が観察されるため、NMDA 投与後の點頭発作の回数を計測し、発作重症度として解析し、SIK1 変異マウスでは點頭てんかん発作重症度が亢進していることが明らかになりました。

次に、點頭てんかんを発症したマウスの脳組織を用いて、點頭てんかんで活動した脳領域を検索しました。神経活動によって発現する最初期応答遺伝子 *c-fos* の発現レベルを脳組織で可視化した結果、100 を超える脳領域のうち、大脳皮質、視床、視床下部など13の脳領域を見出しました。そしてこれらの脳領域の多くが、ストレスにさらに大脳新皮質では神経細胞の興奮性が向上していたことから、神経細胞の興奮性の亢進が、てんかん発作が重症化する原因であると考えられました。

最後に我々は、點頭てんかんの治療薬として用いられる ACTH の治療効果について検討しました。NMDA 投与前に ACTH を前投与しておくことで、マウスの點頭てんかんの発作潜時が遅くなり、発作重症度が低下することが野生型マウスで確認されました。しかしながら、SIK1 変異マウスでは、ACTH を前投与しても発症潜時、発症重症度ともに変化しませんでした。SIK1 は ACTH の作用メカニズムにおいて重要な役割を担うとして知られているが、SIK1 遺伝子の変異によって ACTH の薬理効果が低下することが明らかになりました。

### 【波及効果・今後の予定】

點頭てんかんへの ACTH 治療は、およそ60年前に報告されて以来、現在まで中心的な治療法であり続けています。ACTH 治療を改良していくためには、その薬理メカニズムを明らかにする

必要がありますが、ACTH がどのようにして點頭てんかん発作を軽減するのかは不明のままでした。今回の研究によって、ACTH が SIK1 の働きを通しててんかん症状を軽減することが示唆されました。この SIK1 が関わる分子メカニズムを追求することで、點頭てんかんに対する全く新しい治療法の開発につながると期待されます。

#### 【論文タイトルと著者】

タイトル : An epilepsy-associated mutation of salt-inducible kinase 1 increases the susceptibility to epileptic seizures and interferes with adrenocorticotrophic hormone therapy for infantile spasms in mice.

著者 : Pang B, Mori T, Badawi M, Zhou M, Guo Q, Kouyama-Suzuki E, Yanagawa T, Yoshinori Shirai Y, Tabuchi K

掲載誌 : International Journal of Molecular Sciences. 23(14), 7927 (2022);  
<https://doi.org/10.3390/ijms23147927>

#### 【問い合わせ先】

##### 〈研究内容に関する問い合わせ先〉

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 田渕克彦

Tel : 0263-37-3775 Fax : 0263-37-3776 Mail : ktabuchi@shinshu-u.ac.jp

##### 〈報道に関する問い合わせ先〉

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel : 0263-37-3056 Fax : 0263-37-2188