

29【P2】Ⅱ-336

作製に成功したヒト夜間前頭葉てんかんモデルラットの特質

高原 智子¹, ○齋藤 亮¹, 廣瀬 伸一², 岡田 元宏³, 金子 直³, 満留 昭久², 高野 行夫¹(¹福岡大薬,²福岡大医,³弘前大医)

【目的】これまで、多くの研究者によって、てんかんや熱性けいれんの責任遺伝子、あるいは感受性遺伝子変異が発見されてきたが、それらの遺伝子異常を有する真のモデル動物に成功した例はない。以前我々は、日本人常染色体優性夜間前頭葉てんかん患者で、ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 4$ サブユニットをコードする CHRNA4 の点変異 (S284L) を同定した。今回、この S284L 遺伝子を導入したトランスジェニック (TG) ラットの作出に成功したので、このモデル動物の特性について報告する。

【結果・結論】この TG モデルラットはヒトの場合と同様に、睡眠中に二次性全般性けいれん発作を発現した。このラットを用いて、自発運動、Rota-rod による協調運動、ならびにトラクションメーターによる筋力を測定したが、non-TG ラットと比べて有意な変化は認められなかった。ニコチン 4 mg/kg を腹腔内に投与して、けいれんの発現を調べたところ、non-TG ラットはほぼ全例に強直性けいれんが発現したのに対して、TG ラットは有意に抑制された。脳内神経伝達物質含量は TG ラットの前頭葉でアセチルコリンが有意に減少していたが、ドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン含量に差は認められなかった。以上の点から、この TG ラットは夜間前頭葉てんかんのモデル動物として有用であり、今後、本疾患発現の仕組みや治療に大きく貢献すると期待される。今回は、マイクロダイアリスによる脳内伝達物資の遊離や、テレメトリーによる脳波の測定結果もあわせて報告する。