

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591130

研究課題名（和文） 熱性痙攣の発症分子機構の解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文） Molecular basis of febrile seizure and new treatment

研究代表者

井上 拓志 (INOUE TAKUSHI)

岡山大学・岡山大学病院・医員

研究者番号：80572990

研究成果の概要（和文）：神経細胞の興奮に関わる電位依存性ナトリウムチャンネル SCN1A 遺伝子変異があると、熱性けいれんが起りやすくなる。この遺伝子に変異を持つ熱性けいれんのモデルラットを用いて、熱性けいれんの発症機序の解明と新規治療法の開発を目指した。

モデルラットでは、熱性けいれん発生時に呼吸性アルカローシスになっており、10%に二酸化炭素吸入による血液ガスの補正により、熱性けいれんの持続時間は著明に短縮された。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to assess the anticonvulsant effect of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) on *Scn1a* mutation-related febrile seizures. We examined physiological changes in the blood gas levels after the induction of hyperthermia-induced seizures (HISs), which were associated with the *Scn1a* missense mutation. The *Scn1a* mutant rats demonstrated a higher HISs susceptibility associated with respiratory alkalosis than the WT rats. Inhalation of 10% CO<sub>2</sub> shortened the seizure duration. Blood gas analysis after the inhalation of 10% CO<sub>2</sub> demonstrated an elevated pCO<sub>2</sub> level and respiratory acidosis. Inhalation of 10% CO<sub>2</sub> demonstrated a potent and fast-acting anticonvulsant effect against HISs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：小児神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：熱性けいれん、電位依存性ナトリウムチャンネル、SCN1A 遺伝子、二酸化炭素吸入療法、呼吸性アルカローシス

## 1. 研究開始当初の背景

熱性けいれんは日本人小児の 5-7% に認められ、最も頻度が高い小児の神経

疾患である。遺伝的背景（家族性に発症しやすい）、環境要因（発熱）、脳の未熟性(6ヶ月から6歳までに発症しやすい)

の3要素によって発症すると考えられている。神経細胞に発現している電位依存性ナトリウムチャンネル・1サブユニットをコードする *SCN1A* 遺伝子の異常が家族性熱性けいれん・てんかんで発見された。*SCN1A* 遺伝子の異常をもつと、なぜ熱性けいれんが頻発するのか、その分子メカニズムはまだ全くわかっていない。遺伝的背景をもつ *Scn1a* 変異ラットは、よりヒトの病態に近く、体温上昇でけいれんが惹起される機序の解明が期待される。

## 2. 研究の目的

発熱でけいれんが誘発されるてんかん患者において、電位依存性ナトリウムチャンネルをコードする *SCN1A* 遺伝子変異が高率に検出されている。*SCN1A* 遺伝子変異を伴い発熱誘発けいれんをもつラットが開発された。このラットを用いて、熱性けいれんが発症する分子病態基盤を解明するとともに、新規治療法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

### (材料と方法)

*Scn1a* 遺伝子変異をもつ5週齢のオスラットを用いて、45°C温浴負荷により、熱性けいれんを誘発した。

#### (1) 血液ガス分析

平常時と温浴負荷による熱性けいれん直後に尾静脈より血液を採取し、血液ガス分析を行った。

#### (2) 二酸化炭素吸入療法

二酸化炭素吸入による熱性けいれんの抑制効果を検討した。熱性けいれんを誘発後、直ちに空気または二酸化炭素を5%または

10%含有するガスで充填したチャンバー内にラットを移し、発作の持続時間を測定した。3分後に尾静脈より血液を採取し、血液ガス分析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 血液ガス分析

熱性けいれんが誘発された直後は、アルカローシスと二酸化炭素分圧の低下が認められ、呼吸性アルカローシスが生じていた。野生型と比べ、*Scn1a*遺伝子変異ラットでは、より軽い呼吸性アルカローシスで熱性けいれんが誘発されていた(図1)。

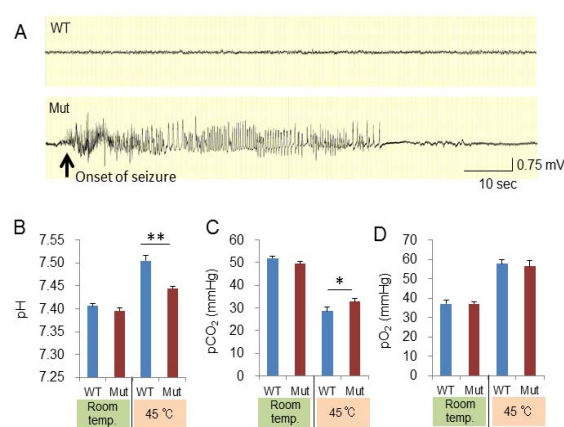


図1

図1 A. 45°C温浴負荷時の野生型ラットの脳波。異常なし一方、*Scn1a*遺伝子変異ラットは熱性けいれんが誘発された。B. pH、C. 二酸化炭素分圧、D. 酸素分圧

#### (2) 二酸化炭素吸入療法

5%二酸化炭素含有ガスでは、有意な発作持続時間の短縮を認めなかったが、10%二酸化炭素含有ガスでは、強力な抑制効果を認めた(図2)。

発作抑制後の血液ガス分析では、10%二酸化炭素含有ガスの場合に、有意な二酸化炭素分圧の上昇、pHの低下が認められた(図3)。

本研究課題によって、*Scn1a*遺伝子変異に関連した熱性けいれん感受性は、呼吸性アルカ

ローシスに対する高感受性に基づく神経の過剰興奮である可能性が示唆された。この病態を補正する二酸化炭素の吸入で発作が抑制できることを示した。

SCN1A遺伝子変異をもつてんかん患者では、頻繁に熱性けいれんが誘発され、かつ遷延しやすいため、小児救急医療を要請することが多い。コメディカルや家族が使用できる安全かつ即効性のある治療法の確立が望まれており、二酸化炭素吸入療法は、新たな治療法として期待される。

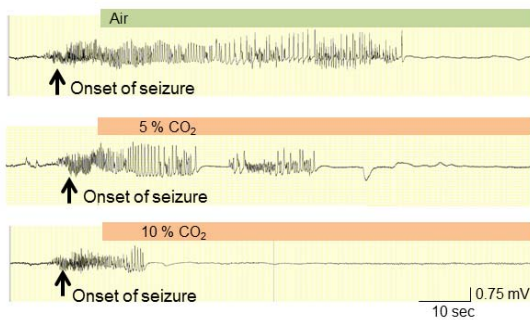


図2 熱性けいれんに対する二酸化炭素吸入療法による脳波の変化。上段から、空気ガス、5%二酸化炭素含有ガス、10%二酸化炭素含有ガス。

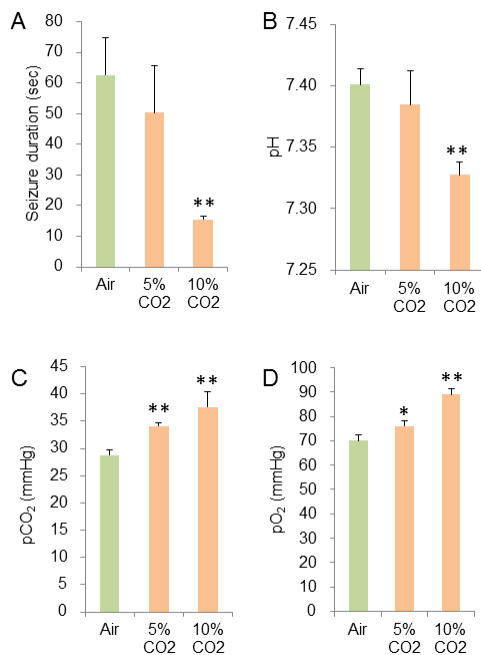


図3 A. 発作持続時間, B. pH, C. 二酸化炭素分圧, D. 酸素分圧

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Ohmori I, Hayashi K, Wang H, Ouchida M, Fujita N, Inoue T, Michiue H, Nishiki T, Matsui H. Inhalation of 10% carbon dioxide rapidly terminates Scn1a mutation-related hyperthermia-induced seizures. *Epilepsy Res.* 査読有 2013 Jan 30. doi:pii: S0920-1211(13)00016-8. 10.1016/j.epilepsyres.2013.01.003.

② Kobayashi K, Ohmori I, Hayashi K, Kitagawa Y, Ouchida M, Inoue T, Ohtsuka Y. High-frequency EEG oscillations in hyperthermia-induced seizures of Scn1a mutant rats. *Epilepsy Res.* 査読有 2012 Aug 21.

[学会発表] (計 3 件)

①井上拓志、岡牧郎、吉永治美、大塚頌子  
「乳児期の外的脳障害により West 症候群を発症した 3 例」  
第 43 回中国・四国點頭てんかん研究会  
2013 年 3 月 23 日 岡山

②井上拓志、竹内章人、岡牧郎、吉永治美、大塚頌子  
「ミトコンドリア DNA 13513G>A 変異を有する Leigh 脳症の 1 例」第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 21 日 福岡

③大守伊織、大内田守、Wang Haijiao、林桂

一郎、松井秀樹

「*Scn1a* 遺伝子変異による熱性けいれんの二酸化炭素吸入療法」第 45 回日本てんかん学会 2011 年 10 月 6 日－7 日 新潟

〔その他〕

ホームページ

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/cneuro/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

井上 拓志 (INOUE TAKUSHI)  
岡山大学・岡山大学病院・医員  
研究者番号：80572990

### (2) 研究分担者

大守 伊織 (OHMORI IORI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：20403488