

= 総 説 =

てんかんと自閉スペクトラム症の本態を探る

山 川 和 弘

要旨 てんかんや自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) の発症には遺伝的背景が大きく寄与することは一卵性双生児研究や子どもでのリスク、同定された多くの原因遺伝子などからも明らかであり、遺伝子診断・遺伝子治療が急速に普及する近年においては、臨床医と患者、家族間での正しい遺伝学的知識の共有が更に強く求められる。本稿では、このことについての議論とともに、我々が現在までに得たてんかんや ASD の発症に関わる *SCN1A*, *SCN2A*, *STXBPI* などの電位依存性ナトリウムチャンネルやシナプス蛋白をコードする遺伝子の機能解析、マウスモデル解析による大脳基底核を介した新規てんかん発症回路の発見や遺伝子治療法開発の試みなどについて紹介する。

見出し語 てんかん, 自閉スペクトラム症, ナトリウムチャンネル, *SCN1A*, *SCN2A*

I てんかん・自閉スペクトラム症への 遺伝的背景の大きな寄与

「てんかんは遺伝するか?」。日本のインターネットサイトではこの質問に対する答えとして「多くの場合てんかんは遺伝しません (UCB ジャパン)」¹⁾、「てんかんのほとんどは遺伝しません (日本てんかん協会)」²⁾(注: 私の講演後、適切な表現に変更して頂けた。), 「てんかん発症の要因として、多くの場合で遺伝子の関与は大きくない (日本神経学会)」³⁾、「…てんかんの遺伝性は極めて乏しい…生まれてくる子どもにてんかんが発病する可能性は、てんかんをもたない人の子どものがてんかんを発病する可能性にほぼ同じ… (静岡てんかん・神経医療センター)」⁴⁾などの言葉が並ぶ。本当にそうか? てんかんを持つ人の子どものリスクはてんかん全てで一般集団のそれのおよそ3倍、全般てんかんの場合はおよそ8倍⁵⁾との報告がある。また、様々な疾患における遺伝的背景の寄与の大きさを推し量る手法の代表的なものが一卵性双生児における発症一致率であるが、てんかんの過半を占める特発性てんかん (全世界4,590万人のてんかん患者での統計値は52%⁶⁾) ではおよそ8割という非常に高い一致率が繰り返し報告されている⁷⁾⁸⁾。症候性てんかんでもその1割余りは

遺伝性が明らかな疾患であり、また、頭部外傷や感染症などを誘因とするてんかんでも発症の有無を遺伝的背景が左右しうことは、多くの原因遺伝子欠損てんかんモデル動物におけるけいれん誘発剤などの環境誘因に対する感受性の大きな亢進などからも明らかである (ワクチン接種によるとされたてんかん性脳症の複数症例が実は *SCN1A* 変異を有する Dravet 症候群であった⁹⁾ ことなども、環境要因によるとされていたてんかんにも遺伝要因が深く関わっていることを示す1例とも言える)。てんかんと大きく重なる (およそ3割が相互に合併する) 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) でも5~9割の一卵性双生児における発症一致率が報告されている⁷⁾¹⁰⁾。これらのことから、てんかんや ASD の発症において遺伝的背景が大きく寄与していることは明らかな科学的事実である。先のサイトでも「…てんかんのある人の子どもにてんかんが発症する頻度は4~6%と、一般の2~3倍といわれています。つまり、てんかんの素質が遺伝するというを理解することが大切です (日本てんかん協会)」²⁾ など、フォローの言葉が続くものもあるが、読む人にとっては最初の言葉がやはり大きい。一方、海外の病院や患者団体ウェブサイトでは「Hereditry (genetics or the physical traits we get from our parents) plays an important role in many cases of epilepsy (Epilepsy foundation, USA)」¹¹⁾「Genetics play a part in many types of epilepsy,, If a parent has idiopathic epilepsy, there is about a 9% to 12% chance that the child will also have epilepsy (The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada)」¹²⁾ など、てんかんにおける遺伝の大きな寄与が適切に説明されている。日本のサイトであっても、ASD・神経発達症に関するものでは「Q: 発達障害は遺伝ですか? A: わかっている事: 遺伝子が主な要因だということ… (Kaizen Enabling Excellence)」¹³⁾「自

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所神経発達症
遺伝学分野

連絡先 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所神
経発達症遺伝学分野 (山川和弘)

E-mail: yamakawa@med.nagoya-cu.ac.jp

(受付日: 2021. 6. 14, 受理日: 2021. 6. 14)

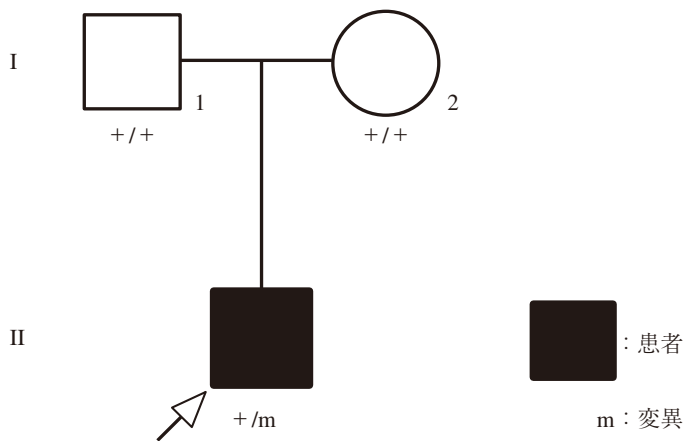


図1 新生変異 (de novo mutation)

患者のみに見いだされ両親には見られない変異。ほとんどが両親のどちらかの性腺モザイクから由来しており、故に次のお子さんが疾患を持って生まれる確率は一般集団よりはるかに高い。

閉症の成因に遺伝が指摘されている(メディカルノート)¹⁴⁾「自閉スペクトラム症は多くの遺伝的な要因が複雑に関与して起こる生まれつきの脳機能障害で、人口の1%に及んでいるとも言われています(e-ヘルスネット)¹⁵⁾など、説明は適切である。少なくとも「ASD・神経発達症のほとんどは遺伝しない」などの表現は見当たらない。てんかんにおける遺伝的背景の寄与を頭から否定することは、患者さんやご家族の「病気の本当の理由・原因を知りたい」と願う気持ちを裏切り、遺伝子診断・遺伝子治療が急速に普及する近年、それらの進歩の恩恵に預かる機会を奪うことで彼らの利益を損なうことにもなる。てんかんにおいても、臨床医と患者、家族、一般社会での正しい遺伝学的知識の共有が強く求められる。

II 新生変異の多くは親の性腺モザイクに由来： 次子のリスクは一般より大きい

多くのてんかん・神経発達症(特に軽度のもの)は父母から遺伝する複数の疾患修飾因子の重なりによって発症する多因子疾患の側面が強い¹⁶⁾とされるが、てんかん性脳症や典型的で重症の(カナリー型)ASDなどは原因遺伝子の新生変異(一般に、患者さんのみでみられ両親の血液のDNAには見られない変異として定義される。)(図1)によって引き起こされることが多い。また、母親の出産時年齢の上昇とともに指数関数的に出生数が増えるDown症候群とは異なり、近年の神経発達症の増加は逆に多くが父親の年齢の上昇に伴う新生児における新生変異の増加によるものであることが複数の大規模全ゲノム解析により示唆されている¹⁷⁾など。臨床医が心に留め置くべきは、実はこれら新生変異もそのほとんどが両親のどちらかにモザイクとして存在しており、故に次子における当該疾患の罹患率は一般よりもはるかに高いということである。例えば、Dravet症候群はそのほとんどがSCN1A遺伝子のヘテロ機能喪失新生変異によって引き起こされるが、我々は同一変異を有する兄弟発症例を複数報告してお

り¹⁸⁾¹⁹⁾、このことは多くの場合、新生変異が両親の性腺にモザイクとして存在することを示している。実際に、近年導入された高感度でPCR効率に左右されず絶対定量が可能とされるデジタルPCR法によるDravet症候群の両親の性腺モザイクの詳細な解析²⁰⁾は、1) Dravet症候群患者の父親56人中10人(18%)の精子において患者でみられたSCN1A変異がモザイク(アレル頻度:0.03~39%)、2) Dravet症候群112家族のうち26家族(23%)の末梢血において患者でみられたSCN1A変異の両親のどちらかでモザイクとして確認、3) アレル頻度が大きいモザイク変異を持つ親には、その頻度に応じた症状が出現、4) モザイクが検出されない親の6%にてんかん症状が見られることによるデジタルPCRでも検出されないモザイクの存在の示唆、5) 712人のDravet症候群患者中モザイクは2人のみ(アレル頻度32.98%, 26.48%:ともに発症時期が遅い非典型例)など、いくつかの重要な知見を報告している。私の知る限りDravet症候群患児の両親の次子におけるリスクの詳細な報告は未だないが、原因遺伝子ジストロフィンの(トリプレットリピート伸長X連鎖ではなく)新生変異によって引き起こされるタイプのDuchenne型筋ジストロフィー(全体のおよそ4割:有病率:0.5~1人/万人)においては、患者の兄弟に疾患が現れる割合はおおよそ14%(一般集団の700~1,400倍のリスク!)との報告がある²¹⁾。このことを数年前に学会で講演した際の帰り際、「新生変異の次子のリスクは本当に高いの?」などのひそひそ声が帰途につく聴衆から聞こえてきた。「新生変異の次子でのリスクは一般に比べてはるかに高い」、この科学的事実臨床にも非常に重要であり、繰り返し学会・医学教育の場で強調されるべきであろう。

III てんかん・自閉スペクトラム症で変異を多く示す 遺伝子SCN1A, SCN2A, STXBPI

我々の研究室では、てんかん性脳症やASD、知的発達症など神経発達症の大規模ゲノム解析において新生機能喪失変異を多く示す遺伝子として常に上位にランクされるSCN1A, SCN2Aなどの電位依存性ナトリウムチャンネル(特にSCN2AはASD解析で第一位にランクされることが多い)やシナプス蛋白をコードするSTXBPI遺伝子の機能解析、マウスモデル解析、さらにはそれら遺伝子の変異により発症する疾患の治療法の開発を目指して研究を進めている。神経発達症の大規模ゲノム・モデル解析においてはクロマチン/転写/翻訳制御、RNAスプライシング、Wnt/mTOR/Caシグナルの異常など、広範な影響をもたらす遺伝子変異が多く見出されているが、SCN2A, SCN1A, STXBPI遺伝子などに注目したモデルでは限局した機能異常が予想されることから、神経発達症における共通責任脳領域・神経回路を同定・理解するのにこれらモデルは有用であると期待される。

電位依存性ナトリウムチャンネルはポア(細胞膜においてイオンを通す穴)を形成する α サブユニットとその機能を制御

表1 電位依存性ナトリウムチャンネル α サブユニット (ヒト)

蛋白 (遺伝子)	染色体座	発現部位	疾患
Nav1.1 (<i>SCN1A</i>)	2q24	中枢神経	てんかん・知的障害・自閉症ほか (Dravet 症候群, 熱性痙攣プラス)
Nav1.2 (<i>SCN2A</i>)	2q24	中枢神経	てんかん・知的障害・自閉症・統合失調症ほか (大田原症候群, BFNIS)
Nav1.3 (<i>SCN3A</i>)	2q24	中枢神経 (主に初期胚)	てんかん修飾因子?
Nav1.4 (<i>SCN4A</i>)	17q23-25	骨格筋	骨格筋疾患 (周期性四肢麻痺など)
Nav1.5 (<i>SCN5A</i>)	3q21	心筋	心疾患, てんかん修飾因子? (Long-QT 症候群, Brugada 症候群)
Nav1.6 (<i>SCN8A</i>)	12q13	中枢神経	運動失調, 知的障害, てんかん
Nav1.7 (<i>SCN9A</i>)	2q24	脊髄 (後根神経節)	痛覚障害, てんかん修飾因子?
Nav1.8 (<i>SCN10A</i>)	3p22-24	脊髄 (後根神経節)	痛覚障害
Nav1.9 (<i>SCN11A</i>)	3p21-24	脊髄 (後根神経節)	痛覚障害

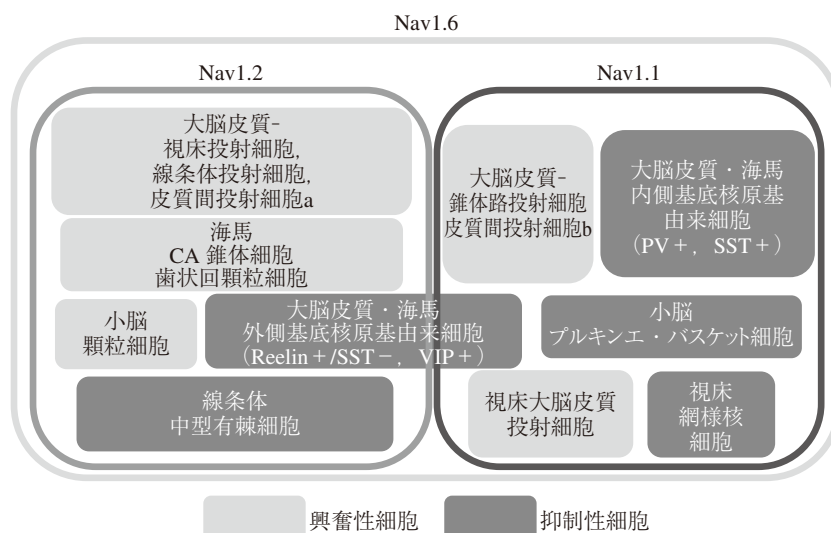


図2 電位依存性ナトリウムチャンネル Nav1.1, Nav1.2, Nav1.6 の脳内分布
Nav1.1 と Nav1.2 は多くの脳領域において相互排他的に発現する。

する β サブユニットからなる。ヒトにおいて α は 9 種, β は 4 種あり, α について中枢神経では *SCN1A*, 2A, 3A, 8A にコードされる Nav1.1, 1.2, 1.3, 1.6 が主に発現し (Nav1.3 は主に胎生期に発現) 特に *SCN1A*, 2A においててんかん患者での変異の報告が多い (表 1)。 $\alpha 1$ サブユニット (Nav1.1) をコードする *SCN1A* について我々は, 熱性けいれんプラスや, てんかん・ASD・知的発達症を合併する Dravet 症候群 (およそ 8 割の患者が新生ヘテロ *SCN1A* 変異を示し, その 3 割がミスセンスで 7 割がナンセンスなどの分断変異であること) などの多くの変異の報告^{18)19)22)~27)}, Dravet 症候群 *SCN1A* ミスセンス変異もナトリウム電流が流れなくなる機能喪失変異であること²⁸⁾, Dravet 症候群患者での Nav1.1 に結合する beta-1 をコードする *SCN1B* 遺伝子のホモ変異の報告²⁹⁾, Nav1.1 が抑制性神経細胞の一つであるパルブアルブミン陽性 (PV+) 高頻度発火バスケット細胞 (抑制性神経細胞の中でも最も数

が多く, 特に軸索を興奮性細胞の細胞体に投射し高頻度発火してその興奮を強力に抑える細胞) での強い発現 (図 2) と, Dravet 症候群モデルマウスである *Scn1a* ナンセンス変異ノックインマウスにおけるけいれん発作と突然死³⁰⁾, 記憶学習障害と社会性行動異常³¹⁾, まさしく PV+ 抑制性細胞での Nav1.1 半減がてんかん発作と突然死のみならず, 自閉的行動や過活動 (すなわち Dravet 症候群の多くの症状) の主原因であること³²⁾ (図 3), Nav1.1 は海馬の興奮性細胞には発現しないが, 大脳皮質の興奮性神経細胞の一部に発現し (図 2), そこでの半減は逆にてんかん発作・突然死を軽減する効果を持つこと³³⁾ (図 3), Nav1.1 と Nav1.2 はともに興奮性・抑制性神経細胞両者に発現する (ただし, 海馬・大脳皮質などでは主に Nav1.1 は抑制性細胞に, Nav1.2 は興奮性細胞に発現する) が, 多くの脳部位において相互排他的に発現しており, 抑制性神経細胞においては Nav1.1 は PV+ やソマトスタチン陽性

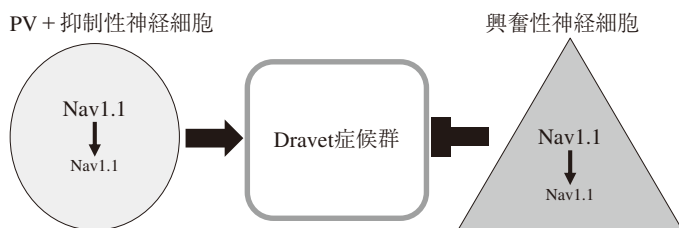


図3 PV+抑制性細胞でのNav1.1半減がDravet症候群の主要原因である

PV+抑制性神経細胞におけるNav1.1の半減がDravet症候群(てんかん発作, 突然死, ASD, 知的発達症, 過活動)の主要原因である!興奮性神経細胞での半減はそれを抑制する。

PV: パルブアルブミン

(SST+)などの内側基底核原基(medial ganglionic eminence; MGE)由来, Nav1.2は血管作動性腸管ペプチド陽性(VIP+)やリーリン陽性/SST陰性などの尾側基底核原基(caudal ganglionic eminence; CGE)由来の抑制性神経細胞に主に発現すること³⁴⁾(図2)などを報告した。更に最近我々は, 新たに作成した*Scn1a*プロモーターによってGFPの発現が誘導される*Scn1a*-GFPトランスジェニックマウスを利用し, 大脳皮質内においてNav1.1はPV+/SST+抑制性神経細胞での強い発現に加え第5層の錐体路投射細胞や第2, 3層の皮質間投射細胞の一部でも発現することを発見した³⁵⁾(図2)。特に, Nav1.1の錐体路投射細胞での発現はDravet症候群において大脳皮質興奮性細胞でのNav1.1の半減が症状軽減効果を持つことを上手く説明し, 大脳皮質PV+抑制性神経細胞の機能不全から錐体路投射細胞の過剰興奮, 副交感神経の亢進を介して心停止につながるというDravet症候群の突然死発症神経回路を提起するものとなった³⁵⁾。加えて, Dravet症候群遺伝子治療法開発の試みとして, clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)で使用されるdCas9のヌクレアーゼ失活型に転写因子を付加したものをプロモーター領域に誘導するCRISPR-ONと呼ぶ特定遺伝子転写促進法を利用し, 抑制性神経細胞のみで*Scn1a*に対して働かせることにより*Scn1a*^{+/-}マウスでのてんかん発作, 突然死および過活動を軽減することができた³⁶⁾。このCRISPR-ONは原因タンパク半減により引き起こされることが多い神経発達症全般に広く応用できる, 汎用性の高い技術となりうると考えている。

電位依存性ナトリウムチャンネル $\alpha 2$ サブユニットNav1.2をコードする*SCN2A*についても我々は, てんかん患者(熱性けいれんプラス型)での初めての変異(ミスセンス)とそれによるチャンネル機能の亢進³⁷⁾, てんかん脳症(大田原症候群と比べると発症時期が遅くやや軽症)・知的発達症を合併するASD患者での最初の新生ナンセンス変異³⁸⁾, 大田原症候群, West症候群などのてんかん性脳症患者での新生ミスセンス変異³⁹⁾, などを報告した。他のグループの報告も合わせて総合的に見ると, *SCN1A*変異のミスセンスが軽度てんかん(熱性けいれんプラスなど)に, ナンセンスなどの分断変異が重症てんかん(Dravet症候群など)に見られるのに対し,



図4 興奮性神経細胞におけるNav1.2の半減がてんかんを引き起こす

抑制性神経細胞ではなく興奮性神経細胞におけるNav1.2の半減がてんかん発症につながる。

*SCN2A*変異では逆にミスセンスが重症てんかん(大田原, West, Lennox-Gastaut症候群など)に, 分断変異がASDや知的障害を伴う軽度てんかんに見出されている。このことは, Nav1.1が主に抑制性神経細胞で発現するのに対し, Nav1.2が主に興奮性神経細胞で発現し, 重症てんかんでの*SCN2A*ミスセンス変異は機能獲得(亢進)変異として考えることで説明される。しかしながら, *SCN2A*分断変異も軽度ながらてんかん発症を引き起こすことから, 興奮性神経細胞でのナトリウムチャンネルの半減が何故, どのようにしててんかんに繋がるのかが大きな疑問として残る。それに対する答えとして我々は, *Scn2a*ヘテロノックアウトマウス(*Scn2a*^{+/-})が欠神発作を含む軽度てんかん発作と異常脳波(棘徐波複合; SWD)を示し, それらの症状がNav1.2の半減によって引き起こされていること(分断タンパクは生成されないこと), 大脳皮質興奮性神経細胞のみでNav1.2をヘテロ欠失させることでてんかん発作が再現される(抑制性神経細胞での欠失では再現されない)こと⁴⁰⁾(図4), 更には, *SCN2A*と同様に神経発達症, 特に大田原症候群で頻度高く変異を示しシナプスタンパクMunc18-1をコードする*STXBPI*のヘテロノックアウトマウス*Stxbpl*^{+/-}と*Scn2a*^{+/-}の両マウスに共通し大脳皮質(おそらくは体性感覚野)から線条体(おそらくは背側)への興奮性入力低下が原因となる大脳基底核を介した全く新規なてんかん発症回路⁴¹⁾(図5)を, 様々な手法, 大脳皮質—線条体投射細胞での特異的遺伝子欠失による症状再現(大脳皮質—視床投射細胞での欠失では非再現)や, 線条体高頻度発火抑制性神経細胞特異的に発現し線条体中型有棘細胞に発現しないAMPA受容体サブタイプ特異的阻害剤の野生型マウス線条体への局所注入による欠神発作/SWD, ジスキネジア, 強直間代発作の用量依存的誘発(この結果は, この発症回路が欠神発作などの軽度てんかんのみならず, 大発作やジスキネジアの発症にもつながるものであることをも示す)などにより見出し報告した。これらの報告は, 何故, 興奮性神経細胞における電位依存性ナトリウムチャンネルの半減がてんかんに繋がるのかなどの質問に答え, また今まで大脳皮質—視床回路を中心に様々な発症機構が提唱されながらも納得のいく説明ができなかった欠神発作(複数の別の欠神てんかんモデルマウスで興奮性神経伝達の低下が報告されてい

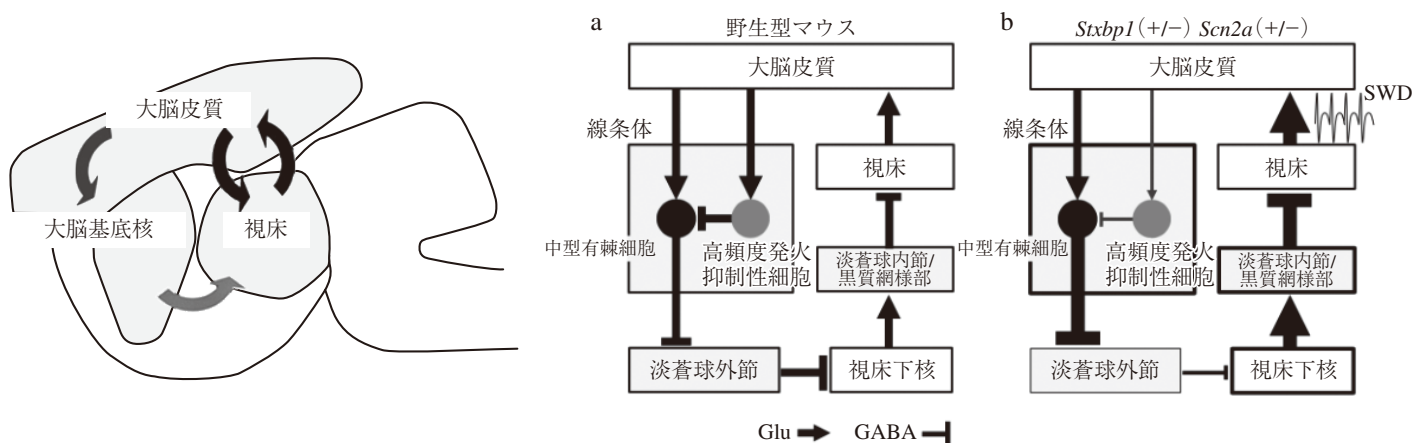


図5 大脳皮質から大脳基底核への興奮性入力低下がてんかん発症につながる（文献41）より引用改変）

大脳皮質から線条体の高頻度発火抑制性神経細胞（FSI細胞）への興奮性神経伝達の低下が、FSI細胞の発火低下を引き起こす。それが中型有棘細胞の脱抑制（活性化）、淡蒼球外節の過剰抑制、視床下核の脱抑制、淡蒼球内節・黒質網様部の過剰興奮を介して、視床投射細胞の過剰抑制とその結果としてのリバウンドにつながり、視床-大脳皮質回路の駆動、欠神発作の発症につながる。

参考：大脳基底核には線条体、淡蒼球外節、視床下核、淡蒼球内節/黒質網様部が含まれる。

る）についても一定の論理的な説明を与えることで、てんかん発症メカニズム研究にパラダイムシフトをもたらすものとなったと自負している。ちなみに我々は大脳皮質において Nav1.2 は皮質—皮質、皮質—視床、皮質—線条体の各投射細胞に主要な、CGE由来抑制性神経細胞にわずかな発現を示し、錐体路投射細胞と PV+ および SST+ 抑制性神経細胞に主に発現する Nav1.1 と確かに相互排他的な分布を示すことを見出しており²⁶⁾ (図2)、この Nav1.2 の皮質—線条体投射細胞での発現は上記てんかん発症神経回路 (図5) と一致する知見となった。

加えて我々は、Scn2a^{+/-} マウスの記憶学習障害と記憶再生異常⁴²⁾、Scn2a^{+/-} マウスが過活動、不安行動、恐怖記憶消去障害などの社会性行動異常を示し、少なくとも過活動や不安行動が大脳皮質/海馬興奮性神経細胞のみで Nav1.2 をヘテロ欠失させることで再現されること、更にはそれらの異常行動が AMPA 受容体機能亢進薬アンパカインによる興奮性神経伝達の亢進により改善されること⁴³⁾、Stxbp1^{+/-} マウスが顕著な攻撃性を示すこと、大脳皮質/海馬興奮性神経細胞または全抑制性神経細胞での欠失ではこの攻撃性が再現されないことから大脳皮質、海馬以外の脳領域の興奮性神経細胞における Stxbp1 の半減が攻撃性亢進をもたらしていると想定されること、攻撃性がアンパカインにより一時的だが効果的に改善されること⁴⁴⁾などを報告した。これらの結果は、ASDなどの神経発達症の多くに共通する発症メカニズムとして「興奮性神経伝達の低下」が存在することを示唆するものとなった。Stxbp1^{+/-} と Scn2a^{+/-} マウスにおけるてんかん発作の原因としての大脳皮質体性感覚野から背側線条体への興奮性入力低下は、当然ながら内側前頭前野から腹側線条体である側座核への回路でも生じていることが推測される。もちろん、神経発達症における行動異常は繰り返し・こだわり行動や攻撃性亢進、コミュニケーション障害や人への無関心などの社会性

異常など様々なもので構成され、視床下部副内側核や腹側被蓋野などの複数の異なる責任脳領域が想定されるが、Fmr1 や Shank3, Cntnap2 ノックアウトマウスなどの ASD モデルマウスで共通して異常が見出されている側座核⁴⁵⁾は有力な候補の一つと言える。我々の研究室ではこれら脳領域を中心に現在、神経発達症責任神経回路の解明に挑んでいる。

おわりに

本稿の元となる講演で私は「国庫負担による全新生児の全ゲノム DNA 解読」を提唱させていただいた。スペースの関係で詳しく述べることは出来ないが、確定診断、早期診断早期治療開始の有用性、薬剤選択や副作用防止、無駄・不効率・不正確で重複する遺伝子診断の防止・削減、医学・医療の進歩の加速など多大なメリットがあり、日本の医療の将来を救うものとなると今も考える。今までこの提案についてご意見を伺った数十人の研究者・臨床家の間でも、およそ6割が反対、2割が保留、2割が賛成と分が悪いが、中国では既に新生児ゲノム計画が、米国では全ゲノム DNA 解析サービスを手がける Nebula Genomics 社の「ブロックチェーンを利用した遺伝子データの個人管理と企業への直接販売」や LunaDNA 社の「遺伝的および健康データと引き換えの個人への会社株式提供」などインセンティブを付与する多くの試みなども始まっており、この流れは既に止めようもない。近いうちには大規模全ゲノム DNA 変異/疾患表現型情報の深層学習/AI (人工知能) 処理に基づく医療の到来も予想される。我々は一刻も早く議論を深め、この流れに備えるべきではないだろうか。

文 献

- 1) てんかん info. てんかんは遺伝しますか. <https://www.tenkan.info/faq/basic.html> [閲覧日：2021.6.7]

- 2) 公益社団法人日本てんかん協会. てんかんについて. <https://www.jea-net.jp/epilepsy> [閲覧日: 2021.6.7]
- 3) 一般社団法人日本神経学会, 監, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会, 編. てんかん診療ガイドライン 2018 第17章 てんかんと遺伝. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/tenkan_2018_17.pdf [閲覧日: 2021.6.7]
- 4) てんかん情報センター. てんかんのある人の結婚と妊娠・出産. <https://shizuokamind.hosp.go.jp/epilepsy-info/news/n11-1/> [閲覧日: 2021.6.7]
- 5) Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014; **137**:795-805.
- 6) GBD 2016 Epilepsy Collaborators. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**:357-75.
- 7) Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; **264**:1733-9.
- 8) Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, et al. Genetics of epilepsy: The testimony of twins in the molecular era. *Neurology* 2014; **83**:1042-8.
- 9) Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; **5**:488-92.
- 10) Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; **163**:907-14.
- 11) Epilepsy foundation. Is Epilepsy Inherited? <https://www.epilepsy.com/learn/about-epilepsy-basics/epilepsy-inherited> [閲覧日: 2021.6.7]
- 12) The Hospital for Sick Children. Genetics of epilepsy. <https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=2059&language=English> [閲覧日: 2021.6.7]
- 13) Kaiken Enabling Excellence. 発達障害は遺伝ですか? <https://www.kaiken-lab.com/faq/1-faq-developmental-disorders/causes/> [閲覧日: 2021.6.7]
- 14) メディカルノート. 自閉症スペクトラム障害の原因とは～遺伝や環境が発症に関係あるの?～ <https://medicalnote.jp/contents/200824-001-FO> [閲覧日: 2021.6.7]
- 15) e-ヘルスネット. ASD (自閉スペクトラム症, アスペルガー症候群) について. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/heart/k-03-005.html> [閲覧日: 2021.6.7]
- 16) de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med* 2016; **22**:345-61.
- 17) Kong A, Frigge ML, Masson G, et al., Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012; **488**:471-5.
- 18) Kimura K, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures. *Brain Dev* 2005; **27**:424-30.
- 19) Morimoto M, Mazaki E, Nishimura A, et al. SCN1A Mutation Mosaicism in a Family with Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Epilepsia* 2006; **47**:1732-6.
- 20) Yang X, Liu A, Xu X, et al. Genomic mosaicism in paternal sperm and multiple parental tissues in a Dravet syndrome cohort. *Sci Rep* 2017; **7**:15677.
- 21) Bakker E, Veenema H, Den Dunnen JT, et al. Germinal mosaicism increases the recurrence risk for 'new' Duchenne muscular dystrophy mutations. *J Med Genet* 1989; **26**:553-9.
- 22) Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, et al. Nav1.1 Mutations Cause Febrile Seizures Associated with Afebrile Partial Seizures. *Neurology* 2001; **57**:703-5.
- 23) Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, et al. Frequent Mutations of SCN1A Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Neurology* 2002; **58**:1122-4.
- 24) Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; **126**:531-46.
- 25) Nagao Y, Mazaki-Miyazaki E, Okamura N, et al. A family of generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2-a new missense mutation of SCN1A found in the pedigree of several patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2005; **63**:151-6.
- 26) Osaka H, Ogiwara I, Mazaki E, et al. Patients with a sodium channel alpha 1 gene mutation show wide phenotypic variation *Epilepsy Res* 2007; **75**:46-51.
- 27) Nakayama T, Ogiwara I, Ito K, et al. Deletions of SCN1A 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome. *Hum Mutat* 2010; **31**:820-9.
- 28) Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwara T, et al. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res* 2003; **54**:201-7.
- 29) Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, et al. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel beta 1 gene SCN1B in a patient with Dravet Syndrome. *Epilepsia* 2012; **53**:e200-3.
- 30) Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, et al. Nav1.1 Localizes to Axons of Parvalbumin-Positive Inhibitory Interneurons: a Circuit Basis for Epileptic Seizures in Mice Carrying an SCN1A Gene Mutation. *J Neurosci* 2007; **27**:5903-14.
- 31) Ito S, Ogiwara I, Yamada K, et al. Mouse with Nav1.1 haploinsufficiency, a model for Dravet syndrome, exhibits lowered sociability and learning impairment. *Neurobiol Dis* 2013; **49**:29-40.
- 32) Tatsukawa T, Ogiwara I, Mazaki E, et al. Impairments in social novelty recognition and spatial memory in mice with conditional deletion of *Scn1a* in parvalbumin-expressing cells. *Neurobiol Dis* 2018; **112**:24-34.
- 33) Ogiwara I, Iwasato T, Miyamoto H, et al. Nav1.1 haploinsufficiency in excitatory neurons ameliorates seizure-associated sudden death in a mouse model of Dravet syndrome. *Hum Mol Genet* 2013; **22**:4784-804.
- 34) Yamagata T, Ogiwara I, Mazaki E, Yanagawa Y, Yamakawa K. Nav1.2 is expressed in caudal ganglionic eminence-derived disinhibitory interneurons: Mutually exclusive distributions of Nav1.1 and Nav1.2. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; **491**:1070-6.
- 35) Yamagata T, Ogiwara I, Tatsukawa T, et al. *Scn1a*-GFP transgenic mouse revealed Nav1.1 expression in neocortical pyramidal tract projection neurons. *BioRxiv* 2021. 03.31. 437794 [Preprint]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.31.437794>.
- 36) Yamagata T, Raveau M, Kobayashi K, et al. CRISPR/dCas9-based *Scn1a* gene activation in inhibitory neurons ameliorates epileptic and behavioral phenotypes of Dravet syndrome model mice. *Neurobiol Dis* 2020; **141**:104954.
- 37) Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, et al. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na^(v) 1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**:6384-9.
- 38) Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, et al. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci* 2004; **24**:2690-8.
- 39) Ogiwara I, Ito K, Sawashi Y, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alphaII gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology* 2009; **73**:1046-53.
- 40) Ogiwara I, Miyamoto H, Tatsukawa T, et al. Nav1.2 haploinsufficiency in excitatory neurons causes absence-like seizures in mice. *Commun Biol* 2018; **1**:96.
- 41) Miyamoto H, Tatsukawa T, Shimohata A, et al. Impaired cortico-striatal

- excitatory transmission triggers epilepsy. *Nat Commun* 2019; **10**: 1917.
- 42) Middleton SJ, Kneller EM, Chen S, et al. Altered hippocampal replay is associated with memory impairment in mice heterozygous for the *Scn2a* gene. *Nat Neurosci* 2018; **21**: 996-1003.
- 43) Tatsukawa T, Raveau M, Ogiwara I, et al. *Scn2a* haploinsufficient mice display a spectrum of phenotypes affecting anxiety, sociability, memory flexibility and ampakine CX516 rescues their hyperactivity. *Mol Autism* 2019; **10**: 15.
- 44) Miyamoto H, Shimohata A, Abe M, et al. Potentiation of excitatory synaptic transmission ameliorates aggression in mice with *Stxbp1* haploinsufficiency. *Hum Mol Genet* 2017; **26**: 4961-74.
- 45) Fuccillo MV. Striatal Circuits as a Common Node for Autism Pathophysiology. *Front Neurosci* 2016; **10**: 27.

Understanding the molecular and circuit basis of epilepsy and autism spectrum disorder

Kazuhiro Yamakawa

*Department of Neurodevelopmental Disorder Genetics, Institute of Brain Sciences,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya*

The monozygotic twin studies, increased risk in children of affected parents and identification of many genes responsible for epilepsy and autism spectrum disorder (ASD) apparently indicate that genetics play major roles in those diseases, and recent years' rapid progress of genetic tests and therapies especially require the sharing of accurate knowledges of disease genetics among clinicians, patients and family members. In this review, I discuss this issue and further introduce the results of our patients, mouse models and functional studies on epilepsy and autism-related *SCN1A*, *SCN2A* and *STXBP1* genes encoding voltage-gated sodium channels and synaptic protein which revealed pathological mechanisms including novel cortico-striatal epilepsy circuit and a trial of development of gene therapy.

keywords: epilepsy, autism spectrum disorder, sodium channel, *SCN1A*, *SCN2A*

No To Hattatsu 2022; **54**: 11-7