

てんかん学の進歩 ——個別化治療を目指した最近の話題——

岡田 元宏

過去 20 年にわたる、てんかんの責任遺伝子解析で数多くの変異遺伝子が同定され、一部のてんかんに対する遺伝子診断は実用化可能な段階に到達した。しかし、薬物療法を含めた治療への応用には貢献できていない。今後、責任遺伝子の機能変異解析を進め、てんかん病態の成熟過程を解析し、てんかん病態を標的とした“真の抗てんかん薬”の創薬への応用を進めなければならない。また、てんかんの遺伝子診断法の確立は、抗てんかん薬の合理的選択に寄与できるだけでなく、てんかん発症予防、そして抗てんかん薬誘発性の重篤な副作用を未然に防ぐ診断法として、実用化に近づきつつあり、今後の日常診療の技術的向上にとって、避けることができない重要な手法として期待される。

〈索引用語：てんかん、抗てんかん薬、遺伝子診断、発症予防〉

はじめに

中枢神経系機能性疾患は、組織学的な変異が認められないことから、他の中枢神経系疾患（代謝・変性疾患）で進められてきた、標的組織・標的器官・標的分子の検索手法が導入できず、patho-genesis 解析が大きく遅れていた。一方、抗精神病薬、抗うつ薬・情動安定化薬、抗てんかん薬は、機能性疾患の中核群である、統合失調症、感情障害、てんかんに対して比較的有效であったことから、これら治療薬の薬効薬理学的解析による pathophysiology 解析が積極的に行われてきた。

てんかん発作は抑制性神経伝達機能と興奮性神経伝達機能のバランス破綻が基本的な機序と考えられ^{7,22-24}、脳波測定技術の進歩に伴い、てんかん特有の過剰放電は、発作焦点領域の神経過活動が、次第に不応と放電が同期し周囲へ伝播する特徴的なパターンが形成され、臨床的な発作が完成されると考えられている、いわゆる機能性中枢神経系疾患の 1 つである^{7,23}。

1992 年に国際てんかん連盟 (ILAE) は、てん

かん分子病態解析の国際共同研究を開始し、1995 年に、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE) 家系からニコチン性アセチルコリン (ACh) 受容体 (nAChR) の $\alpha 4$ サブユニットをコードする CHRNA 4 遺伝子変異 (S 280 F) が世界で初めて同定された³⁴。これ以降、家族性てんかん病態に遺伝子変異が関与する可能性を示唆する研究結果が数多く報告され^{6,7,10,24,32-34}、加えて、孤発性夜間前頭葉てんかん (NFLE) 患者から NFLE 責任遺伝子が発見されるなど、てんかんの分子病態解明研究は中枢神経系機能性疾患の病態解明の牽引役を担えるのではないかと期待されてきた。

てんかん責任遺伝子解析が開始され 20 年となるが、この 20 年間に、多くのてんかん分子病態が明らかにされてきた。本稿では今後の課題として、分子病態としてのてんかん責任遺伝子解析から、診断・治療へ展開すべきてんかんの病態解析と個別化治療への展望を紹介したい。

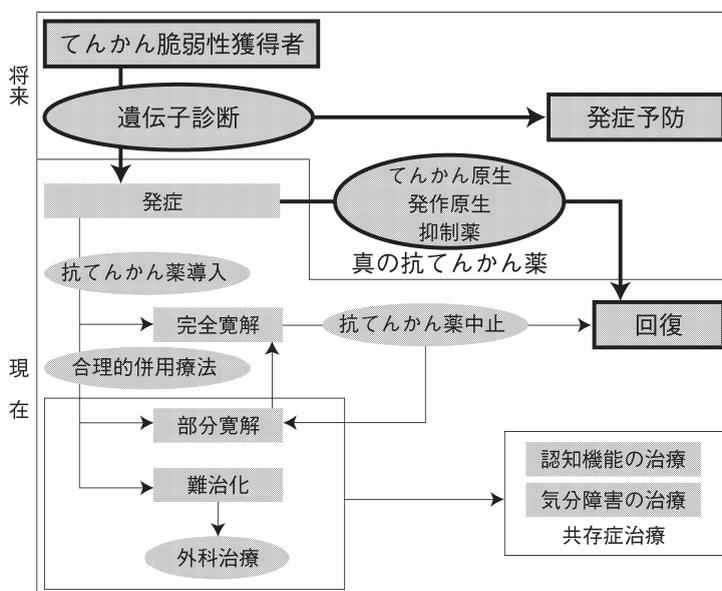


図1 てんかん治療法の変遷

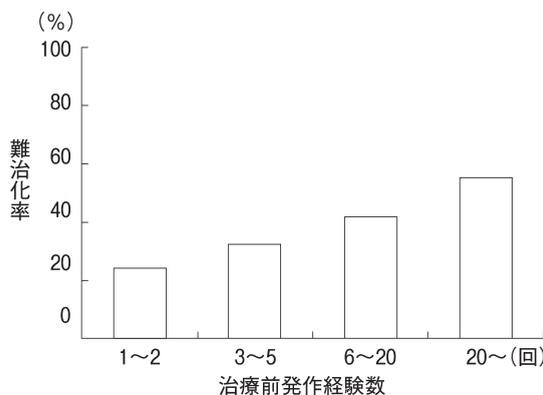


図2 抗てんかん薬導入前の発作既往回数と難治化率 (文献14) を一部改変)

I. てんかん治療が目指すもの

近年、国内外のてんかん関連学会で、多くのガイドラインが公表され、てんかん診療に関しては比較的容易にEBMを実践できる体制が整いつつある(図1)。詳細は他の総説に委ねるが、特に、治療開始と終了に関しては、合理的なアルゴリズム化が進められている。

①初回発作では治療開始は見送り、少なくとも2

回以上の臨床発作が確認されてから、抗てんかん薬導入を開始する¹⁴⁾。

②発作型に有効な単剤治療が推奨され、多剤併用が必要な場合の合理的併用療法が確立されつつある⁹⁾。

③合理的な治療終結方法と成功率を患者に提示し、治療法の選択を患者に委ねることが可能¹⁹⁾。

一方、日常臨床でてんかん発作の同定は必ずし

表1 遺伝子改変てんかんモデル動物の妥当性

	Face	Construct	Predictive	Method	Gene	Reference
ADNFLE	◎	△	◎	Transgenic Rat	<i>Chrna4</i>	Zhu, et al., 2008 ³⁷⁾
	△	○		Knock-in Mouse	<i>Chrna4</i>	Klaassen, et al., 2006 ¹³⁾
			△	Knock-in Mouse	<i>Chrna4</i>	Teper, et al., 2007 ³⁶⁾
BFNC	△	△		Transgenic Mouse	<i>Kcnq2</i>	Peters, et al., 2005 ²⁶⁾
	◎	○		Knock-in Mouse	<i>Kcnq2</i>	Singh, et al., 2008 ²⁹⁾
	◎	○		Knock-in Mouse	<i>Kcnq3</i>	Singh, et al., 2008 ²⁹⁾
CAE	○	○	◎	Knock-in Mouse	<i>Garg2</i>	Tan, et al., 2007 ³⁵⁾
	◎	△	◎	Knock-down Mouse	<i>Cacna1a</i>	Saito, et al., 2009 ²⁸⁾
	○		◎	Transgenic Mouse	<i>Cacna1g</i>	Ernst, et al., 2009 ³⁾
SMEI	○	○		Knock-in Mouse	<i>Scn1a</i>	Ogiwara, et al., 2007 ²¹⁾
	○	○	○	ENU mutagenesis	<i>Scn1a</i>	Hayashi, et al., 2011 ⁵⁾
AFS				Knock-in Mouse	<i>Scn9a</i>	Singh, et al., 2009 ³⁰⁾

ADNFLE: 常染色体優性夜間前頭葉てんかん, BFNC: 良性家族性新生児けいれん, CAE: 小児欠神てんかん, SMEI: 乳児重症ミオクロニーてんかん

Face: Face validity (表現的妥当性); 臨床症状とモデル動物のフェノタイプが一致する。

Construct: Construct validity (構造的妥当性); ヒト疾患とモデル動物の病態が一致する。

Predictive: Predictive validity (予測的妥当性); モデル動物の治療薬反応性・共存症がヒト疾患と一致する。

◎ Completely Suitable: 妥当性が証明されたもの。

○ Possibly Suitable: 妥当性の証明には不十分だが, 妥当性が保証されるもの。

△ Partially Suitable: 妥当性は証明されていないが, 類似性が証明されたもの。

も容易ではなく, すでに複数回の発作を見逃している場合も多く, すでに難治化している症例に遭遇することも珍しくない。てんかん発作を1回経験した症例と2回経験した症例では, その後の予後に差がないが, 5回以上の発作経験後に抗てんかん薬を導入した症例の予後は明らかに悪く, 発作経験数と難治化率は相関する(図2)¹⁴⁾。てんかん発作の既往を抑制(治療開始前の発作経験数を可能な限り少なくする=早期治療介入)することは, 予後という点からも重要である。このエビデンスを踏まえた, 今後の究極の治療展開として, “てんかん発症予防”と, 病態そのものを抑制しうる“真の抗てんかん薬”が想定される(図1)。

II. 抗てんかん薬の位置づけ

現有の抗てんかん薬は, 厳密には抗てんかん薬ではなく抗けいれん薬に位置づけられる²⁴⁾。これ

は, 現有抗てんかん薬の開発方法が, 最大電撃けいれん(MES)やペンテトラゾール誘発性けいれん(PTZ)に代表される, けいれんモデルを用いたスクリーニングに依存しており, てんかん病態抑制を標的としているか否かの確認が得られていないためである²⁰⁾。てんかん病態が十分に解明されていない現状では, 真の抗てんかん薬開発ストラテジーが確立できないのも事実ではあるが, 表1のごとく, 多くのてんかんモデルが作出されており^{3,5,13,21,26,28~30,35~37)}, 真の抗てんかん薬候補低分子化合物をてんかんモデルに投与することで, 完全寛解・発症予防スクリーニング試験は可能になりつつある。現在, 本邦の複数の研究グループが, 発症予防を標的とした低分子化合物, てんかん病態を直接標的とした低分子化合物, さらにしてんかん遺伝子治療の前臨床試験を開始しており, 近々, 公表されるものがあるのではないかと期待

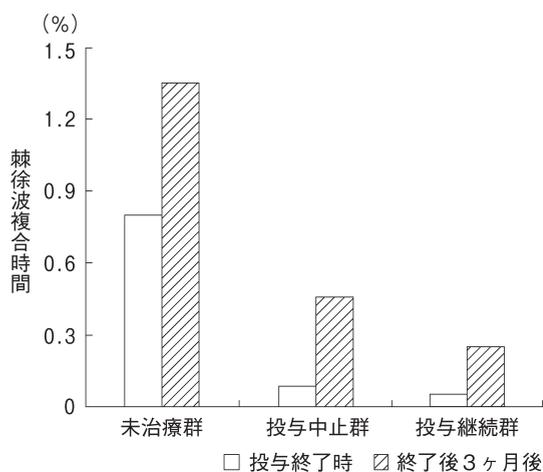


図3 欠神てんかんモデル (Wistar albino Glaxo rats of Rijswijk) に対し、第一選択薬エトサクシミドを慢性投与し、投与終了時点の棘徐波複合出現時間と投与終了3ヶ月後の棘徐波複合出現時間(文献1)を一部改変)

している。

それでは、現有抗てんかん薬は、本当に抗けいれん作用のみで抗てんかん作用を有していないのか？ 多くの小児てんかんで、一定期間の抗てんかん薬を用いた薬物療法後、2年以上の発作抑制が得られた患者の約半数が、抗てんかん薬中止後も発作は完全に抑制されている事実から^{4,31)}、ある種の抗けいれん薬には抗てんかん作用を有している可能性は高いと推察される。

動物実験でも、自然発症欠神てんかんモデルラット (Wistar albino Glaxo rats of Rijswijk) に対して、欠神てんかん発症前に欠神てんかんに対する第一選択薬であるエトサクシミド (ESM) を投与し、難治化に対する影響を検証した報告がある¹⁾。発症前から ESM 投与を継続した群では、発作はほぼ完全抑制されていたが、4ヶ月間の投与後3ヶ月間投与中止した群は、非投与群と比較して発作頻度は25%程度に減弱していた(図3)¹⁾。この結果は、少なくともてんかんの一部の類型では、発症前からの治療介入は予後向上に寄与する可能性が高いことになる。

ところで、てんかん病態は、てんかん原生と発

作原生で構成されていると考えられているが、てんかん原生とはてんかん病態の獲得機構であり、部分てんかんであれば発作焦点の形成機構と考えられる。しかし、てんかん病態を獲得している多くの患者は、常に発作を呈しているわけではなく、個々のてんかん類型特有の状況に応じて発作が発現するが、これを発作原生と称している。現有抗てんかん薬の多くは、発作原生を抑制することで抗けいれん作用を発現すると考えられるが、おそらく、てんかん発作抑制は二次性のてんかん原生を抑制すると考えられている^{20,22)}。この二次性のてんかん原生は“てんかんの難治化”にかかわっており、上述の Wistar albino Glaxo rats of Rijswijk に対する ESM の効果も、二次性のてんかん原生を抑制した結果と推察される。

III. 真のてんかんモデルとは

特発性てんかんの責任遺伝子を導入したモデル動物は数多く作出されているが、この遺伝子改変てんかんモデル動物が、ヒト特発性てんかんの病態を獲得したモデルであるか否かは、真の抗てんかん薬開発にとっては重要不可避な問題である。

てんかんモデル動物の妥当性基準として、以下の3項目が提唱されている^{16,22,27)}。

- ① face validity: 表現型(症状)が原疾患と同等である妥当性(診断基準)
- ② construct validity: 疾病構造(病態)が原疾患と同等である妥当性
- ③ predictive validity: 原疾患に有効な治療薬に対する反応的妥当性

特発性てんかんモデルが複数作出されたてんかん類型としては、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE) が有名である。現在までに、自発性てんかん発作を獲得した ADNFLE 責任遺伝子導入モデル動物は3系統が報告されている^{13,37)}。S 280 F と insL を導入したモデル動物はノックインマウス¹³⁾で、S 284 L 遺伝子導入モデル動物はトランスジェニックラット³⁷⁾である。遺伝子改変モデル動物の作出方法として汎用されているものはノックインとトランスジェニック技

術であるが、中枢神経系機能性疾患の病態解明を目的とした場合、作出されたモデル動物には、これらの技術的限界に伴う利点・欠点を有している。信頼性が高い技術はノックインであろうが、マウスでの作出に限られ、最も知見が集積されているラットでは作出できない。一方、トランスジェニックはラットでも対応可能であるが、wild type 遺伝子が一對残ったままでの強制導入であり、over expression となる可能性が高い。しかもプロモーター領域が明確となっている遺伝子は乏しく、発現調整能が wild type とは異なる可能性が高い。

ADNFLE の特徴として、思春期に発症し、徐波睡眠期に運動発作を呈するが、てんかんモデルとしての妥当性が保証された S 284 L トランスジェニックラットを用いた研究から、この ADNFLE の特徴的臨床症状の機序が明らかにされた。S 284 L トランスジェニックラットは、6 週齢（生殖可能週齢直前）から発作間歇期脳波が生じ、8 週齢（生殖可能週齢）でてんかん発作が生じる³⁷⁾。この 6 週齢以前と 8 週齢以降では、S 284 L トランスジェニックラットの覚醒時の焦点領域（前頭葉）のグルタミン酸伝達機能は軽度亢進していたにすぎなかったが、徐波睡眠期導入時にグルタミン酸伝達機能が劇的に増大しており、徐波睡眠導入時の興奮性伝達機能の過剰亢進が証明された³⁷⁾。

また、一般的に ADNFLE の第一選択薬はカルバマゼピン (CBZ) であり、S 280 F ノックインマウスも CBZ によって発作が減じる。しかし、S 284 L 変異を有する ADNFLE 患者は CBZ 耐性で、ゾニサミド (ZNS) やトピラマート (TPM) のように炭酸脱水素酵素阻害効果を有する抗てんかん薬によって発作が抑制され、S 284 L トランスジェニックラットも CBZ 耐性で、ZNS は S 284 L トランスジェニックラットの interictal discharge を 50 % 程度に減少していた³⁷⁾。S 280 F ノックインマウスは焦点領域の皮質第 3 層の GABA 機能の過活動によって発作性過活動の同調が誘導されており、CBZ のような

ナトリウムチャンネル抑制薬は、この GABA の過活動を抑制することで発作を抑制すると考えられる¹³⁾。一方 S 284 L トランスジェニックラットでは、焦点領域の皮質第 5 層の GABA 機能が低下することで相対的抑制性伝達機能低下が誘導されており、炭酸脱水素酵素阻害効果による GABA 受容体機能の補助的増強が抗てんかん作用に重要な役割を果たしていると推察される³⁷⁾。このように、真のてんかんモデル動物の作出は、臨床的にエビデンスとして受け入れられている現象を合理的に説明し、薬効薬理学的な新たな知見を得ることで、新規抗てんかん薬の開発ストラテジー構築にも寄与できる。今後、S 284 L トランスジェニックラットは、CBZ 耐性の難治てんかんに対する創薬モデルとしても注目されている^{20,22,37)}。

IV. 実用化に近い個別化治療

抗てんかん薬は、抗生物質、解熱鎮痛消炎剤とともに、皮膚粘膜眼症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) に代表される重症薬疹の報告件数が多い医薬品の 1 つである。ラモトリギン (LTG) はドイツの発売開始直後に、SJS/TEN が小児てんかん患者を中心に爆発的に発症し、大きな社会的問題となった。その後の市販後調査から、バルプロ酸との併用と投与初期の増量幅が大きい場合に、重症薬疹発症リスクが高くなることから、緩徐な増量方法が提唱され、メッセンハイマー指針¹⁷⁾として、本邦も含めた多くの国々で採用されている。

重症薬疹は、発生頻度自体は決して高くはないが、重篤な転帰となりうることから、治療開始時に発現を回避するための発症予測は、多くの治療者・患者にとっても重要な情報となる。CBZ は、部分てんかんの第一選択薬のみならず、三叉神経痛、双極性感情障害、統合失調症の興奮状態への適応もある、幅広い臨床スペクトラムを有し、推定年間使用者数は約 30 万人弱とされているが、CBZ も重症薬疹リスクの高い治療薬に挙げられている。近年、重症薬疹の発症を予測するバイオマーカーとして、human leukocyte antigen

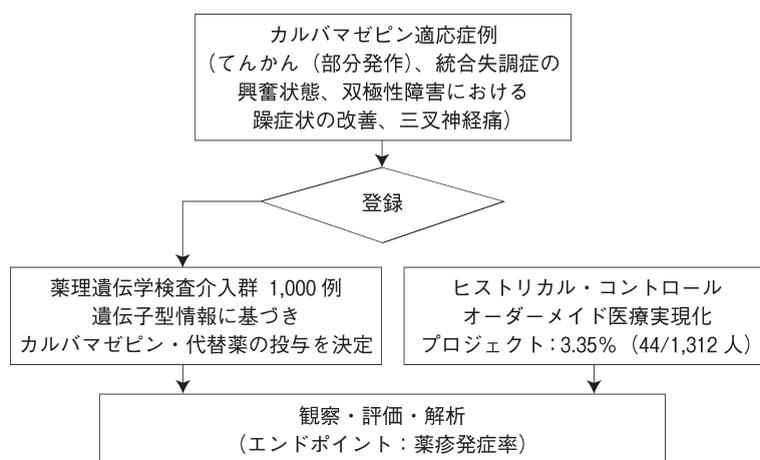


図4 GENCAT の概要

(HLA) の遺伝子多型が注目されている。

これまでに、漢民族を祖先に持つCBZ服用後にSJS/TENを発症した患者を対象として行われた調査^{2,8)}では、ほぼ全例がHLA-B*1502保有者であった。しかし、本邦のゲノムワイド関連解析では、CBZ誘発性の重症薬疹患者のHLA-B*1502保有者は認められず^{11,12,25)}、CBZ誘発性重症薬疹患者の58%がHLA-A*3101保有者で、重症薬疹を発症しなかった集団では13%であった²²⁾。漢民族のHLA-B*1502アレルの頻度は0.019~0.124と高率であるが、日本人では0.001と頻度が低く¹⁸⁾、明らかな民族間での特性の違いが明らかになったことになる。

現在、国内の多施設で、CBZ導入前にHLA-A*3101のタイピングを実施し、HLA-A*3101保有者に対しては他の抗てんかん薬を導入し、HLA-A*3101非保有者に対してのみCBZ導入を開始する臨床研究(GENCAT study)が進められており(図4)、近い将来に、CBZ誘発性の重症薬疹を高い確率で防止することが可能となるのではないかと期待している²⁵⁾。(GENCAT studyに関する問合せ先:理化学研究所ゲノム医学科学研究センター 久保充明, mkubo@src.riken.jp)

V. てんかん医療における個別化治療の将来

過去20年間のゲノム解析によって、膨大なたんかん責任遺伝子が同定されたが、てんかん病態の解析は大幅に遅れ、臨床還元という点では大きな乖離がある。現在のてんかん薬物療法は、発作症状に応じた抗てんかん薬選択方法が、確立された状態にある^{9,19)}。しかし、あくまでてんかん発作抑制を標的にした手法であり、今後は、てんかん病態そのものを標的とした“真の抗てんかん薬”の開発を達成し、個々の患者の病態に応じた適切な抗てんかん薬選択が必要となる。この真の抗てんかん薬創薬には、過去20年間蓄積された、てんかん責任遺伝子を、分子病態から病態解析に発展させる必要がある。この現実的な方略として、妥当性が保証された“真のてんかんモデル動物”の作出は不可欠であり、加えて“真のてんかんモデル動物”作出は、同時に、創薬だけではなく、発症予防法へも応用できる。すなわち、発症予防を確度高く実践するためには、確度が高いバイオマーカーとしての遺伝子診断は、現実的な重要性を帯びてくる。

過去20年間の全世界的なたんかん分子病態解明研究は、予想以上の責任遺伝子の同定を果たしてきた。特に、良性家族性新生児けいれん(BFNC)は電位依存性カリウムチャネルの

KCNQ 2/KCNQ 3 の変異が、乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) では、電位依存性ナトリウムチャネルの $\alpha 1$ サブユニットをコードする SCN 1 A 遺伝子の変異が、それぞれ主要分子病態の中核と推測されている。また、SMEI では、両親のモザイク解析によって、出生する子供の SMEI 発症率推測も技術的には可能なレベルにまで達しているのも事実である¹⁵⁾。すでに、本邦でも、筋ジストロフィーや筋強直性ジストロフィーなどの重篤な神経疾患に対しては、着床前診断の実績があり、重症てんかん (脳症) に対しても、社会からの要請があれば、倫理的議論を開始しなければならない状況に到達している。精神科領域の疾患への出生前アプローチは、まだ遠い将来のこのように感じられるが、少なくともてんかんに関しては技術的には可能なレベルまで研究が進んでおり、身体科以上にヒトの尊厳も含めた倫理的な議論は必要であり、精神科としての立ち位置を議論すべき時は遠くないかもしれない。

文 献

- 1) Blumenfeld, H., Klein, J. P., Schridde, U., et al.: Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia*, 49; 400-409, 2008
- 2) Chung, W. H., Hung, S. I., Hong, H. S., et al.: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 428; 486, 2004
- 3) Ernst, W. L., Zhang, Y., Yoo, J. W., et al.: Genetic enhancement of thalamocortical network activity by elevating alpha 1g-mediated low-voltage-activated calcium current induces pure absence epilepsy. *J Neurosci*, 29; 1615-1625, 2009
- 4) Group, M. R. C. A. D. W. S.: Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet*, 337; 1175-1180, 1991
- 5) Hayashi, K., Ueshima, S., Ouchida, M., et al.: Therapy for hyperthermia-induced seizures in Scn1a mutant rats. *Epilepsia*, 52; 1010-1017, 2011
- 6) Hirose, S., Iwata, H., Akiyoshi, H., et al.: A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, 53; 1749-1753, 1999
- 7) Hirose, S., Okada, M., Kaneko, S., et al.: Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels?: A working hypothesis. *Epilepsy Res*, 41; 191-204, 2000
- 8) Hung, S. I., Chung, W. H., Jee, S. H., et al.: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*, 16; 297-306, 2006
- 9) 井上有史, 藤原建樹, 飯沼一字ほか, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. *てんかん研究*, 23; 249-253, 2005
- 10) Kaneko, S., Okada, M., Iwasa, H., et al.: Genetics of epilepsy: current status and perspectives. *Neurosci Res*, 44; 11-30, 2002
- 11) Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M., et al.: HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*, 51; 2461-2465, 2010
- 12) Kashiwagi, M., Aihara, M., Takahashi, Y., et al.: Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J Dermatol*, 35; 683-685, 2008
- 13) Klaassen, A., Glykys, J., Maguire, J., et al.: Seizures and enhanced cortical GABAergic inhibition in two mouse models of human autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103; 19152-19157, 2006
- 14) Kwan, P., Brodie, M. J.: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342; 314-319, 2000
- 15) Marini, C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., et al.: The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52 (Suppl 2); 24-29, 2011
- 16) McKinney, W. T., Jr., Bunney, W. E., Jr.: Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*, 21; 240-248, 1969
- 17) Messenheimer, L., Mullens, J. E., Giorgi, L., et al.: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf*, 18; 281-296, 1998
- 18) Middleton, D., Menchaca, L., Rood, H., et al.: New allele frequency database: <http://www.allele-frequencies.net>. *Tissue Antigens*, 61; 403-407, 2003

- 19) 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会：成人てんかんの薬物治療終結のガイドライン。てんかん研究, 27; 417-422, 2010
- 20) 岡田元宏：最新・てんかん診療動向 新しい治療と病態の理解 てんかんの分子機構。医学のあゆみ, 232; 1076-1079, 2010
- 21) Ogiwara, I., Miyamoto, H., Morita, N., et al.: Na (v) 1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *J Neurosci*, 27; 5903-5914, 2007
- 22) Okada, M.: Generation of epilepsy animal model bearing a genetic abnormality identified in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) of humans. *Jpn J Neuropsychopharmacol*, 30; 9-14, 2010
- 23) Okada, M., Zhu, G., Yoshida, S., et al.: Exocytosis mechanism as a new targeting site for mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Life Sci*, 72; 465-473, 2002
- 24) Okada, M., Zhu, G., Yoshida, S., et al.: Validation criteria for genetic animal models of epilepsy. *Epilepsy & Seizure*, 3; 109-120, 2010
- 25) Ozeki, T., Mushiroda, T., Yowang, A., et al.: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20; 1034-1041, 2011
- 26) Peters, H. C., Hu, H., Pongs, O., et al.: Conditional transgenic suppression of M channels in mouse brain reveals functions in neuronal excitability, resonance and behavior. *Nat Neurosci*, 8; 51-60, 2005
- 27) Sagvolden, T., Russell, V. A., Aase, H., et al.: Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57; 1239-1247, 2005
- 28) Saito, H., Okada, M., Miki, T., et al.: Knock-down of Cav2.1 calcium channels is sufficient to induce neurological disorders observed in natural occurring Cacna1a mutants in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 390; 1029-1033, 2009
- 29) Singh, N. A., Otto, J. F., Dahle, E. J., et al.: Mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions show seizures and neuronal plasticity without synaptic reorganization. *J Physiol*, 586; 3405-3423, 2008
- 30) Singh, N. A., Pappas, C., Dahle, E. J., et al.: A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 5; e1000649, 2009
- 31) Specchio, L. M., Beghi, E.: Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*, 18; 201-212, 2004
- 32) Steinlein, O. K.: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci*, 5; 400-408, 2004
- 33) Steinlein, O. K., Magnusson, A., Stoodt, J., et al.: An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet*, 6; 943-947, 1997
- 34) Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., et al.: A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 11; 201-203, 1995
- 35) Tan, H. O., Reid, C. A., Single, F. N., et al.: Reduced cortical inhibition in a mouse model of familial childhood absence epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104; 17536-17541, 2007
- 36) Teper, Y., Whyte, D., Cahir, E., et al.: Nicotine-induced dystonic arousal complex in a mouse line harboring a human autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy mutation. *J Neurosci*, 27; 10128-10142, 2007
- 37) Zhu, G., Okada, M., Yoshida, S., et al.: Rats harboring S284L Chrna4 mutation show attenuation of synaptic and extrasynaptic GABAergic transmission and exhibit the nocturnal frontal lobe epilepsy phenotype. *J Neurosci*, 28; 12465-12476, 2008

Recent Pharmacology and Molecularbiology Associated with Epilepsy

Motohiro OKADA

Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Mie University

In the past two decades, we have identified various mutant genes associated with idiopathic epilepsies. Many of these mutant genes encode several ion channel subunits or functionally related proteins, leading to the classification of epilepsy as channelopathy. Currently, after the onset of epilepsy, we prescribe the anticonvulsant medication ; however, anticonvulsants inhibit epileptic seizure and probably prevent progression of secondary epileptogenesis which is induced by epileptic seizure. Despite these efforts, we have no effective medication to prevent primary epileptogenesis. Thus, to develop novel strategies for the treatment of epilepsy, including preventing onset and complete recovery, we should develop true antiepileptic drug via generation of the genetic animal models of epilepsy according to the validation criteria.

<Author's abstract>
