

てんかんとイオンチャネル

杉浦 嘉泰^{1)*} 宇川 義一¹⁾

要旨：てんかんは脳神経細胞の過剰な電氣的興奮によって起こり、近年神経細胞の電氣的活動に深く関わるイオンチャネルの遺伝子変異が、てんかんの原因として報告されてきた。またこの変異イオンチャネルの電氣生理学的機能解析により、てんかんを発症する病態が明らかとなってきた。本稿ではイオンチャネルの機能異常から見たてんかんの病態と、抗てんかん薬の作用機序について概説する。

(臨床神経 2017;57:1-8)

Key words：てんかん、イオンチャネル、グルタミン酸受容体、GABA 受容体

はじめに

てんかんは、脳神経細胞の過剰な電氣的興奮によって起こる反復性発作を主徴とする疾患で、この電氣的興奮には細胞膜に発現するイオンチャネルや受容体が深く関与する。また、いくつかの抗てんかん薬はこれらイオンチャネルや受容体に作用して効果を発揮する。近年、さまざまな特発性てんかんの原因として、イオンチャネルの遺伝子変異が報告され、この機能異常によりてんかんを発症することが明らかとなった。本稿ではイオンチャネルや受容体の機能異常によるてんかんの発症機序と、抗てんかん薬の作用機序について概説する。

Na⁺ チャネル

てんかん発症に関わる電位依存性Na⁺チャネルは、中枢神経の細胞体に発現するNa_v1.1、無髄線維に発現するNa_v1.2、有髄線維のランビエ絞輪に多く発現するNa_v1.6が挙げられる。

神経細胞膜に発現する電位依存性Na⁺チャネルが、膜電位の脱分極により活性化すると、細胞外のNa⁺が細胞内に流入して更に脱分極が進み、活動電位が発生して神経細胞の興奮が起こる。Na⁺チャネルの特徴は、脱分極により活性化ゲートが開くが、直ちに不活性化ゲートが閉じ、Na⁺電流が抑制されることである。一旦閉じた不活性化ゲートは一定時間閉じ続け、この間は膜電位が脱分極しても不活性化ゲートは開かない。不活性化から回復すると不活性化ゲートは開くが、静止膜電位では活性化ゲートが閉じ静止状態に戻る。不活性化にはその持続時間によって2種類あり、50ミリ秒以下の脱分極で起こり、数ミリ秒で回復する速い不活性化 (fast

inactivation) と、数秒以上の脱分極で起こり、再分極後も数百ミリ秒から数十秒間不活性化が持続する遅い不活性化 (slow inactivation) が存在する¹⁾。このようにNa⁺チャネルは活性化ゲート、速い不活性化ゲート、および遅い不活性化ゲートの三つのゲートの開閉により、Na⁺の細胞内への流入を調節している (Fig. 1)。Na⁺チャネルが活性化されると急速に立ち上がる一過性Na⁺電流 (transient current) が出現し、前述の通り直ちに不活性化されるが、Na_v1.6などでは持続性Na⁺電流 (persistent current) を認める (Fig. 2)。一過性Na⁺電流は活動電位の発生に関わり、持続性Na⁺電流は活動電位の頻度に影響する²⁾。これら活性化、不活性化および持続性Na⁺電流の異常がてんかんの発症に関わっている一方で、不活性化や持続性Na⁺電流を修飾することで抗てんかん薬は効果を発揮する。

(1) 電位依存性Na⁺チャネルの異常

てんかんに関与するNa⁺チャネルの遺伝子変異は、素因性てんかん熱性けいれんプラス (genetic epilepsy with febrile seizures plus; GEFS+) とドラベ症候群 (Dravet syndrome; DS) で報告された。GEFS+ は6歳以前に熱性けいれんで発症し、強直間代発作や欠神発作など多彩な発作症状を呈するが、発達は正常で比較的薬剤反応性が良好な常染色体性優生遺伝形式をとる家族性てんかんである³⁾。一方DSは生後1年目から発熱に伴い強直間代発作を起こし、その後難治性の多彩な発作症状を呈し、2歳頃から精神発達遅滞などの発達障害を伴う孤発性の疾患である⁴⁾。GEFS+ とDSの臨床像や予後は大きく異なるが、いずれも中枢神経に発現する電位依存性Na⁺チャネル (Na_v1.1) をコードするSCN1A遺伝子変異が報告された^{5,6)}。パッチクランプ法を用いた変異Na⁺チャネル

*Corresponding author: 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 [〒960-1295 福島市光が丘1番地]

¹⁾ 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

(Received September 12, 2016; Accepted October 26, 2016; Published online in J-STAGE on December 16, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000963

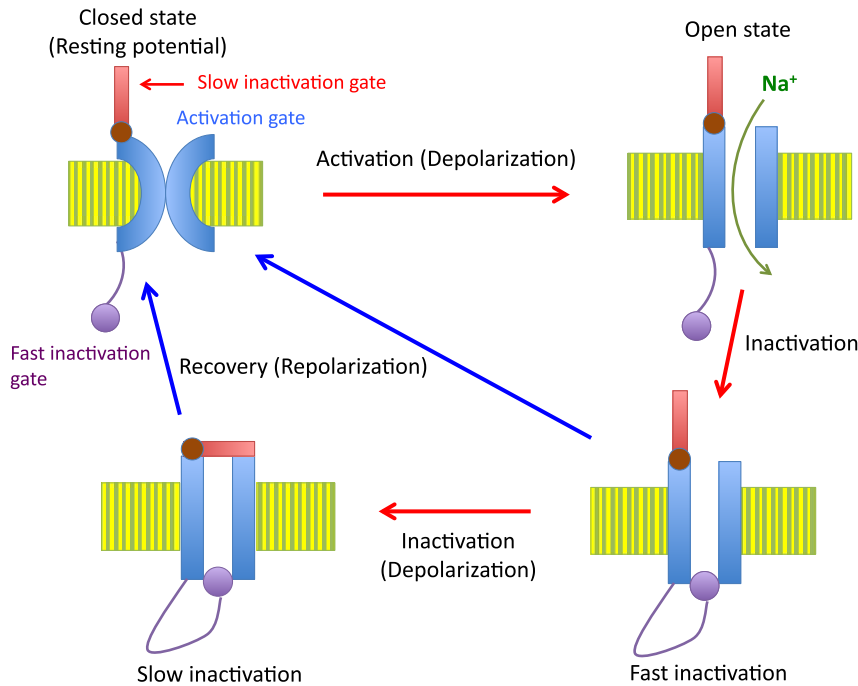


Fig. 1 Various states of the sodium channel.

The sodium channel is closed at resting potential, and it opens after depolarization (red arrow) of membrane potential. The inactivation state follows the open state. When the membrane potential is repolarized (blue arrow), the sodium channel recovers to the closed state.

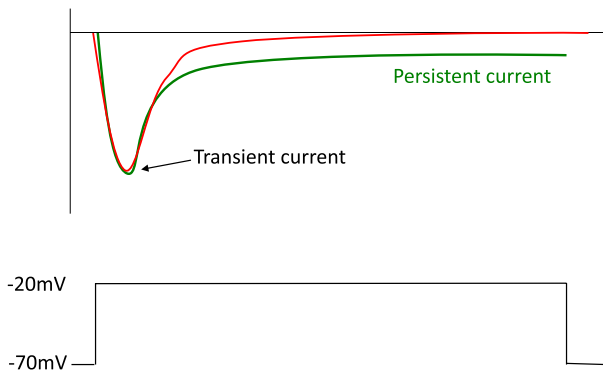


Fig. 2 Sodium current.

When the membrane potential depolarizes from resting potential (-70 mV) to -20 mV, the sodium channel opens and the transient current goes into neurons, and the channel is inactivated immediately. $\text{Na}_v1.6$ shows the persistent current at inactivated state (green line).

の電気生理学的解析では、GEFS+ を呈する変異では、機能が強化し Na^+ 透過性が亢進する gain of function mutation と、機能が低下し Na^+ 透過性が低下する loss of function mutation のいずれの報告もあるが、DS では loss of function mutation が報告されている。我々はこれらの臨床症状の違いとチャネル機能障害の関連を明らかにするために、GEFS+ で報告された A1685V と、DS で報告された A1685D という *SCN1A* の同一

コドンのミスセンス変異について、パッチクランプ法による機能解析を行った。いずれの変異も loss of function mutation であったが、GEFS+ を呈する A1685V 変異では野生型より小さい Na^+ 電流を認め、DS を呈する A1685D 変異では Na^+ 電流を全く認めなかった。この結果から変異 $\text{Na}_v1.1$ の機能障害が強いほど、臨床症状が重篤となることが示唆された⁷⁾。また、 $\text{Na}_v1.1$ は GABA 作動性抑制性インターニューロンで発現しており⁸⁾、 $\text{Na}_v1.1$ の機能低下によって抑制性ニューロンの働きが低下して、中枢神経系の興奮性が高まりてんかん発作が起こると考えられた。DS はカルバマゼピンなどの Na^+ チャネル拮抗薬の投与により、症状が増悪することが知られており⁹⁾、これらの抗てんかん薬により変異 Na^+ チャネル機能低下がさらに増強されることによると考えられる。

(2) Na^+ チャネル阻害薬

Na^+ チャネル阻害作用を有する抗てんかん薬の多くは部分てんかに有効である。これらの抗てんかん薬は以下の機序で Na^+ チャネルの機能を抑制し、抗てんかん作用を発揮する。

- ① Na^+ 電流の最大電流の減少
- ② 速い不活性化の促進
- ③ 遅い不活性化の促進
- ④ 持続性 Na^+ 電流の抑制

①は膜電位が脱分極して出現する内向き Na^+ 電流の大きさを減少させる効果で、カルバマゼピン、フェニトイン、ラモ

トリギン, ラコサミドで認められた¹⁰⁾. ②は速い不活性化がより低い膜電位で起こり, 不活性化閾値を下げる効果で, カルバマゼピン, フェニトイン, ラモトリギンで認められた¹⁰⁾. ③は遅い不活性化がより低い膜電位で起こり, 不活性化閾値を下げる効果で, フェニトイン, ラモトリギン, ラコサミドで認められた¹¹⁾. ラコサミドは速い不活性化の促進効果は認められず, 選択的に遅い不活性化を促進する¹⁰⁾. ④は持続性 Na⁺ 電流を抑制して, 膜電位をより低下させて興奮性を抑制する効果で, カルバマゼピンやトピラマートで認められる¹²⁾.

K⁺ チャネル

てんかん発症に関わる K⁺ チャネルには電位依存性 K⁺ チャネル, Ca⁺⁺ 依存性 K⁺ チャネル (BK チャネル), 内向き整流性 K⁺ チャネル (Kir4.1) があり, これらの遺伝子変異によるてんかんが報告されている.

(1) 電位依存性 K⁺ チャネル

電位依存性 K⁺ チャネルの Kv7.2, Kv7.3, Kv7.5 は, 中枢神経系で Kv7.2/Kv7.3 あるいは Kv7.3/Kv7.5 の組み合わせで M チャネルと呼ばれる 4 量体を形成する. 活動電位発生閾値以下の低い脱分極で活性化され, 細胞内 K⁺ を細胞外に流出し膜電位を低下させることで, 静止膜電位の安定化と活動電位の発生頻度の調節を行う¹³⁾.

良性家族性新生児てんかん (benign familial neonatal epilepsy; BFNE) は生後数時間から数日の間にけいれんで発症し, 多くは生後数週以内に消退する常染色体性優生遺伝形式の比較的予後良好な疾患である¹⁴⁾. 本症の原因として Kv7.2, Kv7.3 をコードする *KCNQ2*, *KCNQ3* 遺伝子のミスセンス変異が同定された¹⁵⁾. 我々は BFNE で認めた *W309R* 変異 Kv7.3¹⁶⁾ で, K⁺ 透過性が消失していることを報告した¹⁷⁾. この変異によって, M-チャネルによる興奮の抑制機構が障害され, てんかんを発症すると考えられた.

BFNE が出生数ヶ月でてんかんが自然消退することについて, ラット海馬スライスを用いた電気的興奮性の神経薬理学的検討から, 出生後 7 日までは M-チャネルによる抑制機構が優位に働くが, その後は GABA 作動性ニューロンによる抑制機構が優位に働くことにより (GABAA 受容体参照), BFNE において症状が自然消退することが示唆された¹⁸⁾. このように BFNE は比較的予後は良好であるが, 近年けいれん発作が遷延し精神発達遅滞を呈し, 頭部 MRI で脳梁の菲薄化や基底核の信号変化を示す予後不良なてんかん症候群で *KCNQ2* の遺伝子変異を呈する 8 例の症例が報告された¹⁹⁾. この 8 例はいずれも *de novo* mutation で, BFNE とは遺伝形式や臨床症状が異なるが, いずれも BFNE と同様の *KCNQ2* 遺伝子変異が原因である点は, てんかんの発症機序や予後を考える上で大変興味深い.

(2) Ca⁺⁺ 依存性 K⁺ チャネル

Ca⁺⁺ 依存性 K⁺ チャネル (BK チャネル) は膜電位の脱分

極と細胞内 Ca⁺⁺ 濃度の上昇により活性化され, 細胞内から細胞外へ K⁺ が流出し, 外向きの K⁺ 電流が発生する²⁰⁾. 発作性ジスキネジアを伴う全身けいれん (generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia; GEPD) は, 発作性のジスキネジアと欠神発作を呈し, BK チャネルをコードする *KCNMA1* 遺伝子のミスセンス変異が報告された. 本症の変異チャネルでは Ca⁺⁺ 感受性が高まり, 野生型 BK チャネルに比べ, 活性化閾値が低下し K⁺ 透過性が亢進していた. これによって活動電位発生後の再分極が早まることにより, 活動電位の発火頻度が増加し興奮性が高まると考えられている²¹⁾.

(3) 内向き整流性 K⁺ チャネル (Kir4.1)

神経細胞で活動電位が発生すると電位依存性 K⁺ チャネルが開いて, 細胞内 K⁺ が細胞外へ流出する. このため活動電位が発生した神経細胞周囲では, 局所的に細胞外 K⁺ イオン濃度が上昇する. この細胞外 K⁺ は, 神経細胞周囲のアストロサイトに発現した Kir4.1 を通ってアストロサイトの細胞内に流入し, 細胞外 K⁺ のホメオスタシスが維持されている (K⁺ buffering)²²⁾.

強直間代けいれん (epilepsy)・小脳失調 (ataxia)・感音性難聴 (sensorineural deafness)・尿細管障害 (renal tubulopathy) を常染色体性劣性遺伝形式で呈する疾患 (EAST 症候群) で, Kir4.1 の遺伝子変異が報告された²³⁾. EAST 症候群では Kir4.1 の障害により, グリア細胞内への K⁺ イオン流入が低下し, 興奮した神経細胞周囲の細胞外 K⁺ イオン濃度が通常よりも高くなる. その結果, 神経細胞膜の再分極が障害され, 興奮性が高まると考えられている²⁴⁾.

また内側側頭葉てんかんの海馬のアストロサイトでは Kir4.1 の発現が低下していることが報告され, 海馬での細胞外 K⁺ ホメオスタシスの破綻がてんかん原性に関与することが示唆された²⁵⁾.

(4) K⁺ チャネル開口薬

Retigabine (本邦未承認) は Kv7.2, Kv7.3 の活性化閾値を低下させ, K⁺ イオン透過性を亢進する. これによって膜電位を低下させ, 神経細胞の興奮性を抑制する²⁶⁾. 欧米では二次性全般化を含む部分発作に対して承認されている.

Ca⁺⁺ チャネル

(1) 電位依存性 Ca⁺⁺ チャネル

電位依存性 Ca⁺⁺ チャネルには, シナプス前終末に発現し, 脱分極により活性化され Ca⁺⁺ イオンの流入により, 神経終末からグルタミン酸などの神経伝達物質の放出を惹き起こす Ca_v2 (N, P/Q, R 型)²⁷⁾²⁸⁾ と, 低い閾値で活性化する Ca_v3 (T 型) が存在する. Ca_v3 は低閾値で活性化し Ca⁺⁺ の流入により膜電位を上昇させ, 活動電位の発生を調節し, 視床でのバースト発火 (burst-firing) の発生に寄与するとともに, 視床から大脳皮質への投射を介し欠神てんかんの発症にも関与する²⁹⁾.

欠神発作を伴う若年性ミオクローヌスてんかんで Ca⁺⁺

チャンネル $\beta 4$ サブユニット (*CACNB4*) の遺伝子変異が報告され、これを共発現させた $Ca_v2.1$ では Ca^{++} 透過性の亢進と不活性化の抑制が認められた³⁰⁾。また、小児欠神てんかんで $Ca_v3.2$ の遺伝子変異が報告された³¹⁾。この変異チャンネルでは活性化閾値の低下と不活性化閾値の上昇を認め、 Ca^{++} の細胞内流入が促進されることが示唆された³²⁾。

Ca^{++} の細胞内流入は膜電位への影響のみならず、神経伝達物質の開口分泌やセカンドメッセンジャーとしての遺伝子発現など様々な細胞の働きに関与しており、てんかんの発症についても様々な機序を介していると考えられる。

(2) 電位依存性 Ca^{++} チャンネル阻害薬

ガバペンチンはシナプス前終末の Ca_v2 (P/Q 型) の Ca^{++} 電流を減少させ、興奮性シナプス伝達を抑制することで抗てんかん作用を発揮する³³⁾。エトサキシミドやゾニサミドは Ca_v3 の Ca^{++} 電流を抑制し、欠神発作などの全般てんかんで抗てんかん作用を発揮する³⁴⁾³⁵⁾。

グルタミン酸受容体

グルタミン酸受容体にはイオンチャンネル共役型受容体と G タンパク質共役型受容体が存在する。本稿ではてんかん発症に関連するイオンチャンネル共役型受容体のうち NMDA 型受容体と AMPA 型受容体について述べる。これらはシナプス後膜に発現し、リガンドであるグルタミン酸が結合することで、 Ca^{++} をはじめとして Na^+ 、 K^+ といった陽イオンを細胞内に透過する。NMDA 型受容体は膜電位が低い状態では通常不活性化であり、中枢神経におけるグルタミン酸による興奮性シナプス伝達は、AMPA 型受容体が中心的役割を果たす。

(1) NMDA 型グルタミン酸受容体

NMDA 型受容体はグルタミン酸が結合すると活性化されるが、膜電位が $-20 \sim -30$ mV 以下では細胞外の Mg^{++} がポアに結合し、イオン透過を阻害している。しかし脱分極すると、静電反発作用により Mg^{++} がポアから外れ、 Na^+ や Ca^{++} などの陽イオンが流入する。このように NMDA 受容体はリガンド依存性であると同時に一種の電位依存性を示す³⁶⁾³⁷⁾。NMDA 受容体が活性化され、 Ca^{++} がシナプス後膜に流入すると、 Ca^{++} 依存性の細胞内シグナル伝達カスケードが活性化され、シナプスの長期可塑性 (long-term synaptic plasticity) を変化させる。これによる興奮性シナプス伝達の長期増強 (long-term potentiation; LTP) は記憶の保持に関係している³⁸⁾。

近年、自己免疫性脳炎として注目されている抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎では、臨床的に記憶力低下や見当識障害が認められるが、マウス海馬スライスに患者髄液を添加すると、海馬 CA1 での LTP の誘導が抑制されることが報告された³⁹⁾。抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎は比較的慢性の経過で記憶力障害や精神症状を前景に発症し、徐々に意識障害やてんかん発作などが加わるが、自己抗体による NMDA 受容体の機能障害が、記憶力障害や精神症状の発症に関与すると考えられる。

(2) AMPA 型グルタミン酸受容体

AMPA 型受容体は GluA1 から GluA4 の四つのサブユニットの組み合わせで 4 量体を構成する。各々のサブユニットにグルタミン酸結合部位があり、グルタミン酸が結合すると Na^+ や Ca^{++} といった陽イオンを透過する。しかし GluA2 は、RNA 編集によりポアのグルタミンがアルギニンに置換されるため (Q/R editing)⁴⁰⁾、 Ca^{++} を透過性せず、GluA2 を含む 4 量体で構成された AMPA 受容体は、 Na^+ の流入によりシナプス後膜の脱分極を惹き起こす⁴¹⁾。

(3) AMPA 型グルタミン酸受容体阻害薬

ペランパネルは AMPA 型受容体の Ca^{++} 電流を抑制し、シナプス後膜の AMPA 型受容体のグルタミン酸による活性化を阻害し、抗てんかん作用を発揮する⁴²⁾。本邦では最近二次性全般化を含む部分発作と、強直間代発作での併用療法で保険適応となった。

また、トピラマートも AMPA 型受容体の阻害作用が報告されているが、これはリン酸化制御を介した間接的な阻害作用と考えられる⁴³⁾。

Cl^- チャンネル

(1) 電位依存性 Cl^- チャンネル

Cl^- チャンネルが活性化されると、電気化学的勾配に従って Cl^- が細胞内に流入する。膜電位を過分極し、神経細胞の興奮性を抑制し、静止膜電位の維持にも重要である。CIC-2 の遺伝子変異で特発性全身てんかんが報告された⁴⁴⁾。

(2) GABA_A 受容体

GABA_A 受容体は GABA 作動性 Cl^- チャンネルであり、GABA が結合すると Cl^- チャンネルが活性化され、通常は Cl^- が細胞内に流入し、膜電位を過分極させ興奮を抑制する。

しかし幼若な神経細胞では、 Cl^- を細胞内に流入させる Na^+ - K^+ - $2Cl^-$ co-transporter1 (NKCC1) の発現量が、 Cl^- を細胞外に流出させる K^+ - Cl^- co-transporter2 (KCC2) よりも相対的に多く、細胞内 Cl^- 濃度が高いため、GABA_A 受容体の Cl^- チャンネルが活性化されると、 Cl^- が細胞内から細胞外に流出し膜電位が脱分極し興奮性に働く。しかし成長に伴い、KCC2 の発現量が相対的に多くなると、細胞内 Cl^- 濃度が低下して、GABA_A 受容体の活性化により Cl^- が細胞内に流入し、膜電位を低下させ興奮を抑制する⁴⁵⁾ (Fig. 3)。前述の BFNE が成長によりてんかん発作が自然消退する機序にも関与すると考えられている。

全般てんかん熱性けいれんプラスや小児欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかんで、GABA_A 受容体の遺伝子変異が報告されている^{46)~48)}。

(3) GABA を介した抗てんかん薬の作用機序

1) GABA_A 受容体作動薬

バルビツール酸系薬剤 (フェノバルビタール、プリミドンなど) やベンゾジアゼピン系薬剤 (クロナゼパム、ジアゼパ

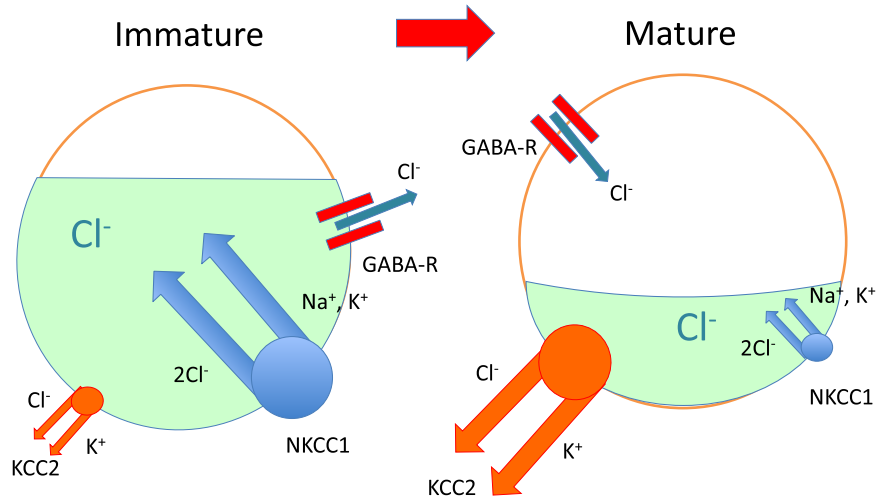


Fig. 3 Early expression of NKCC1 and late expression of KCC2 cause developmental changes in intracellular Cl^- concentration $[\text{Cl}^-]_i$. $[\text{Cl}^-]_i$ is relatively high in immature neurons due to high level expression of Na^+ - K^+ - 2Cl^- co-transporter1 (NKCC1). After maturation, $[\text{Cl}^-]_i$ is maintained at low level by K^+ - Cl^- co-transporter2 (KCC2) expression.

Table 1 Functional abnormality of the mutant channels.

	channel	Disease	Gene	Functional abnormality
Depolarize	Na^+	GEFS+	<i>SCN1A</i>	Various function
		DS	<i>SCN1A</i>	Loss of function
	Ca^{++}	AEA	<i>CACNA1A</i>	Loss of function
		JME	<i>CACNB4</i>	Gain of function
CAE		<i>CACNA1H</i>	Various function	
Hyperpolarize	K^+	BFNE	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Loss of function
		EA1	<i>KCNA1</i>	Loss of function
		GEPD	<i>KCNMA1</i>	Gain of function
		EAST syndrome	<i>Kir4.1</i>	Loss of function
	Cl^-	IGE	<i>CIC-2</i>	Loss of function
	GABA-R	GEFS+	<i>GABRG2</i>	Loss of function
CAE			Loss of function	
JME		<i>GABRA1</i>	Loss of function	

GEFS+; genetic epilepsy with febrile seizure plus, DS; Dravet syndrome, AEA; absence epilepsy with ataxia, JME; juvenile myoclonic epilepsy, CAE; childhood absence epilepsy, BFNE; benign familial neonatal epilepsy, EA1; episodic ataxia type 1, GEPD; generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia, IGE; idiopathic generalized epilepsy.

ム、クロバザム、ミダゾラムなど)が GABA_A 受容体に結合すると GABA の作用を増強させ、 Cl^- の透過性が亢進し、膜電位を低下させ興奮を抑制する。シングルチャネル・パッチクランプ法による観察で、バルビツール酸系薬剤は、 Cl^- チャネルの開閉頻度を変えずに、開閉の持続時間を増加する。一方、ベンゾジアゼピン系薬剤は開閉の持続時間を変えずに、開閉頻度を増加する⁴⁹⁾。また高濃度のバルビツール酸系薬剤は、リガンドである GABA が存在しなくても、 GABA_A 受容体が内包する Cl^- チャネルを活性化する⁵⁰⁾。

2) GABA 再取り込み阻害薬

Tiagabine (本邦未承認) は、抑制性神経細胞のシナプス前膜に存在する GABA transporter 1 (GAT-1) による、シナプス前膜への GABA 再取り込みを阻害する。これによりシナプスでの GABA 濃度を維持し、GABA の効果を増強して興奮を抑制する⁵¹⁾。欧米では部分発作に対して承認されている⁵²⁾。

3) GABA 分解酵素阻害薬

Vigabatrin (本邦未承認) は GABA 分解酵素 (GABA transaminase) を阻害し、シナプス間隙の GABA 濃度を維持する

ことで、GABAによる興奮の抑制効果を増強する⁵³⁾。欧米では複雑部分発作、レンノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群に対して承認されている⁵²⁾。

おわりに

本稿ではてんかん症候群の原因として、遺伝子変異が明らかとなったイオンチャネルの機能異常とてんかんの病態について概説した。本稿で述べたチャネルや受容体の機能異常をTable 1にまとめた(文献54)を改変)。神経細胞膜を脱分極させるチャネルの機能異常は、gain of function mutationとloss of function mutationのいずれも存在し一定の傾向は明らかではないが、過分極させるチャネルや受容体の機能異常は概ねloss of function mutationであった。これまで述べたように、てんかんの原因となる分子レベルでのイオンチャネルの機能異常が明らかとなってきたが、中枢神経は神経細胞同士のネットワークとして機能しており、てんかんのさらなる病態解明には、ネットワークシステムとしての脳機能異常のメカニズムを明らかにする必要がある。また、イオンチャネルの機能異常のみならず、遺伝子変異による蛋白発現の異常がてんかんの原因として明らかとなってきており、てんかんの病態解明にはさらなる検討が重要である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体、報酬額：あすか製薬

講演料：大日本住友製薬、グラクソ・スミスクライン

研究費・助成金：一般社団法人電波産業会

文 献

- Rudy B. Slow inactivation of the sodium conductance in squid giant axons. Pronase resistance. *J Physiol* 1978;283:1-21.
- Chatelier A, Zhao J, Bois P, et al. Biophysical characterisation of the persistent sodium current of the Nav1.6 neuronal sodium channel: a single-channel analysis. *Pflugers Arch* 2010;460:77-86.
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120(Pt 3):479-490.
- Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95:71-102.
- Alekov A, Rahman MM, Mitrovic N, et al. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. *J Physiol* 2000;529:533-539.
- Claes L, Del Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-1332.
- Sugiura Y, Ogiwara I, Hoshi A, et al. Different degrees of loss of function between GEFS+ and SMEI Na_v 1.1 missense mutants at the same residue induced by rescuable folding defects. *Epilepsia* 2012;53:e111-114.
- Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006;9:1142-1149.
- Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016;43 Suppl 3:S13-18.
- Curia G, Biagini G, Perucca E, et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs* 2009;23:555-568.
- Lang DG, Wang CM, Cooper BR. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interactions on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:829-835.
- Sun GC, Werkman TR, Battefeld A, et al. Carbamazepine and topiramate modulation of transient and persistent sodium currents studied in HEK293 cells expressing the Na_v1.3 alpha-subunit. *Epilepsia* 2007;48:774-782.
- Cooper EC, Jan LY. M-channels: neurological diseases, neuro-modulation, and drug development. *Arch Neurol* 2003;60:496-500.
- Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;337:647-648.
- Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403-406.
- Hirose S, Zenri F, Akiyoshi H, et al. A novel mutation of *KCNQ3* (c.925T->C) in a Japanese family with benign familial neonatal convulsions. *Ann Neurol* 2000;47:822-826.
- Sugiura Y, Nakatsu F, Hiroyasu K, et al. Lack of potassium current in W309R mutant *KCNQ3* channel causing benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Epilepsy Res* 2009;84:82-85.
- Okada M, Zhu G, Hirose S, et al. Age-dependent modulation of hippocampal excitability by KCNQ-channels. *Epilepsy Res* 2003;53:81-94.
- Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. *KCNQ2* encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15-25.
- Wu SN. Large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels: physiological role and pharmacology. *Curr Med Chem* 2003;10:649-661.
- Du W, Bautista JF, Yang H, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005;37:733-738.
- Olsen ML, Sontheimer H. Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation. *J Neurochem* 2008;107:589-601.
- Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and *KCNJ10* mutations. *N Engl J Med* 2009;360:1960-1970.
- Freudenthal B, Kulaveerasingam D, Lingappa L, et al. *KCNJ10* mutations disrupt function in patients with EAST syndrome. *Nephron Physiol* 2011;119:40-48.
- Heuser K, Eid T, Lauritzen F, et al. Loss of perivascular Kir4.1 potassium channels in the sclerotic hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:814-825.
- Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R. The mechanism of action

- of retigabine (ezogabine), a first-in-class K^+ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:412-424.
- 27) Takahashi T, Momiyama A. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993;366:156-158.
- 28) Wheeler DB, Randall A, Tsien RW. Roles of N-type and Q-type Ca^{2+} channels in supporting hippocampal synaptic transmission. *Science* 1994;264:107-111.
- 29) Cain SM, Snutch TP. T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim Biophys Acta* 2013;1828:1572-1578.
- 30) Escayg A, De Waard M, Lee DD, et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene *CACNB4* in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet* 2000;66:1531-1539.
- 31) Chen Y, Lu J, Pan H, et al. Association between genetic variation of *CACNA1H* and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* 2003;54:239-243.
- 32) Khosravani H, Altier C, Simms B, et al. Gating effects of mutations in the $Ca_v3.2$ T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. *J Biol Chem* 2004;279:9681-9684.
- 33) Fink K, Meder W, Dooley DJ, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Br J Pharmacol* 2000;130:900-906.
- 34) Gomora JC, Daud AN, Weiergraber M, et al. Block of cloned human T-type calcium channels by succinimide antiepileptic drugs. *Mol Pharmacol* 2001;60:1121-1132.
- 35) Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* 1992;12:21-27.
- 36) Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984;307:462-465.
- 37) Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984;309:261-263.
- 38) Siegelbaum SA, Kandel ER, Yuste R. 中枢神経系におけるシナプス統合. 金澤一郎, 宮下保司, 日本語版監修. *カンデル神経科学*. 第5版. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル;2014. p. 206-231.
- 39) Zhang Q, Tanaka K, Sun P, et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis* 2012;45:610-615.
- 40) Grigorenko EV, Bell WL, Glazier S, et al. Editing status at the Q/R site of the GluR2 and GluR6 glutamate receptor subunits in the surgically excised hippocampus of patients with refractory epilepsy. *Neuroreport* 1998;9:2219-2224.
- 41) Benarroch EE. AMPA receptors: Dynamics and targets of disease. *Neurology* 2016;87:1281-1288.
- 42) Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11:56-63.
- 43) Angehagen M, Ben-Menachem E, Shank R, et al. Topiramate modulation of kainate-induced calcium currents is inversely related to channel phosphorylation level. *J Neurochem* 2004;88:320-325.
- 44) Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003;33:527-532.
- 45) Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:728-739.
- 46) Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of $GABA_A$ receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001;28:46-48.
- 47) Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant $GABA_A$ receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;28:49-52.
- 48) Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002;31:184-189.
- 49) Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 1989;25:213-220.
- 50) Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA. Direct activation of $GABA_A$ receptors by barbiturates in cultured rat hippocampal neurons. *J Physiol* 1996;497(Pt 2):509-522.
- 51) Eckstein-Ludwig U, Fei J, Schwarz W. Inhibition of uptake, steady-state currents, and transient charge movements generated by the neuronal GABA transporter by various anticonvulsant drugs. *Br J Pharmacol* 1999;128:92-102.
- 52) Greenfield LJ, Jr. Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at $GABA_A$ receptors. *Seizure* 2013;22:589-600.
- 53) Gale K, Iadarola MJ. Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition. *Science* 1980;208:288-291.
- 54) 杉浦嘉泰. てんかんとチャネル—生理学的解析—. てんかんテキスト New Version. 東京:中山書店;2012. p. 10-18.

Abstract**Epilepsy and ion channels**

Yoshihiro Sugiura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukushima Medical University School of Medicine

Many mutations of genes for ion channels result in some epilepsies. Their electrophysiological studies reveal pathophysiological mechanisms underlining epilepsy and also mechanism of action of several antiepileptic drugs. In this review, We briefly summarize pathophysiology of epilepsy and the mechanisms of antiepileptic drugs.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:1-8)

Key words: epilepsy, ion channel, glutamate receptor, GABA receptor
