

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

SCN1A遺伝子変異マウスを用いたDravet症候群発症機序解明

Dravet syndrome pathophysiology: lessons from mouse models

萩原 郁夫

要旨: Dravet症候群は乳児期発症の難治てんかんと発症後の精神運動発達遅滞を特徴するてんかん性脳症であり, SCN1A遺伝子を責任遺伝子とする。本研究は, 発症機序解明を目的に, Dravet症候群に認められた変異を有する*Scn1a*遺伝子ノックインマウス, ならびに*Scn1a*遺伝子を細胞選択的に欠落できるコンディショナルノックアウトマウスを作出した。そして, ノックインマウスにヒト病態の再現を確認し, そのうえで, 持続刺激に対して抑制性神経細胞が応答する連続発火の振幅に著しい減衰を認めた。また, 抑制性細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスに極めて致死性の高い強直間代発作を認めたが, 興奮性神経細胞の*Scn1a*遺伝子も同時に欠落させることで, 発作関連死リスクを軽減できた。以上の結果は, Dravet症候群脳において, 抑制性神経細胞が発病に関与し, 興奮性神経細胞は, 逆に, 症状軽減に寄与することを示唆した。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017; 28: 11-20

Key Words : Dravet syndrome, SCN1A, mouse models, excitatory neuron, inhibitory neuron

【はじめに】

Dravet症候群は, 1978年にDravet博士によって記載された乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy : SMEI) を中核群とするてんかん性脳症である¹⁾。1歳未満に起こる発熱誘発性けいれんを最初の発作とすることが多く, 1歳を過ぎると, 無熱性に強直間代発作やミオクロニー発作も起こすようになる。これら発作は, 極めて治療抵抗性であり, 重積状態に陥ることも度々ある。さらに, 2歳以降, 多動や知的退行, 自閉症様行動異常, 運動失調も表出する。2001年にClaesらは, SMEIに電位依存性ナトリウムチャネル $\alpha 1$ (Nav1.1) をコードするSCN1A遺伝子の変異を

報告した²⁾。それ以降, Dravet症候群のSCN1A遺伝子変異が, 本邦も含めて全世界から報告され, その数は1,000を上り, 8割の患者がSCN1A遺伝子変異を有すると概算される³⁻¹¹⁾。

SCN1A遺伝子変異の発見は, 即座にDravet症候群発症機序解明につながると期待された。しかしながら, Dravet症候群に認められた変異型Nav1.1チャネルがナトリウム電流をほとんど, あるいは全く流さない機能不全型であることが明らかとされ¹²⁻¹⁵⁾, 神経細胞の活動電位の発生と伝播を担うナトリウムチャネルの機能的低下がどのようにして脳の過剰興奮を招いて発作を引き起こすのか, その機序を説明することは極めて困難であった。

本研究は, Dravet症候群発症機序を解明する

日本医科大学 医学部 システム生理学

[〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5]

理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チーム

Ikuo Ogiwara

Department of Physiology, Nippon Medical School, Tokyo

[1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan]

Laboratory for Neurogenetics, RIKEN Brain Science Institute, Saitama

べく、Dravet症候群に認められた遺伝子変異を導入した*Scn1a*遺伝子ノックインマウス¹⁶⁾、ならびに細胞選択的に*Scn1a*遺伝子を欠落できるコンディショナルノックアウトマウスを作出・解析した¹⁷⁾。

【方法】

本研究における組換えDNA実験、ならびに動物実験は、日本国の定める生命倫理、安全規定に関する法令、指針に準じた研究参加機関の内部規定の範囲内で行われた。遺伝子改変動物を用いた実験は、各研究参加機関の安全管理に関する委員会にて認可され、それぞれの委員会にて策定されたガイドラインに従って行われた。

実験材料と方法については、既発表の報文を参照されたい¹⁶⁻²¹⁾。

【結果】

1. *Scn1a*遺伝子ノックインマウスのてんかんと抑制性神経細胞発火減弱

Dravet症候群患者に認められたナンセンス型*SCN1A*遺伝子変異 (Arg1407Stop ; R1407X) を相同組換え法でマウス*Scn1a*遺伝子に導入したノックインマウスを作製した (Fig. 1A, B)¹⁶⁾。

このナンセンス変異をホモに持つマウスは、正常に出生したが、生後10日以降に運動失調と全般性強直間代発作を呈し (Fig. 2A-D)、生後20日までに、運動失調と頻回する発作に因ると推定される成長不良のために全例が死亡した (Fig. 2E-G)¹⁶⁾。ヘテロ接合体マウスについては、生後18日頃から発作を呈する個体が出現し、生後1ヶ月で25%が、生後3ヶ月までに40%が死亡した (Fig. 2G)¹⁶⁾。また、ヘテロ接合体マウスのけいれんは、直腸温を40度前後に上昇させることで容易に誘発されたが (40.10 ± 1.35 度)、clobazam単剤 (42.58 ± 0.55 度)、あるいはclobazamとstiripentolの二剤投与で (43.03 ± 0.49 度)、熱誘発性けいれんの閾値は有意に上昇した¹⁸⁾。行動学的解析は、ヘテロ接合体マウスに新奇環境オープンフィールドにおける多動 (Fig. 2H)、二匹一組での社会性行動テストにおける社会的相互作用の低下 (Fig. 2I)、ならびにバーンズ迷路における空間記憶学習の低下 (Fig. 2J,K) を認めた¹⁹⁾。以上のように、*Scn1a*遺伝子ノックインマウスは、ヒト病態を再現できる、発症機序解明に有用なツールになると考えられた。

次に、多重免疫組織染色法を用いて、*Scn1a*

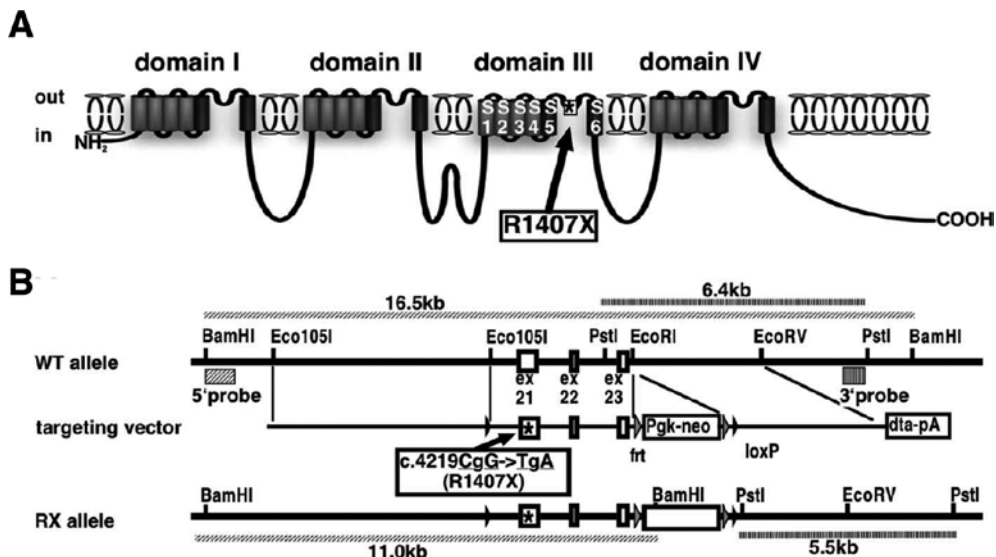


Fig. 1 *Scn1a*遺伝子ノックインマウスの作製

(A) *Scn1a*遺伝子ノックインマウスに導入したナンセンス変異 (Arg1407Stop ; R1407X) はNav1.1チャネルのドメインIIIのセグメント5と6の間のループに位置する。(B) ナンセンス変異 (c.4219CgG->TgA) は、ゲノム上では、exon 21に位置する。出典：Ogiwara et al. 2007¹⁶⁾。

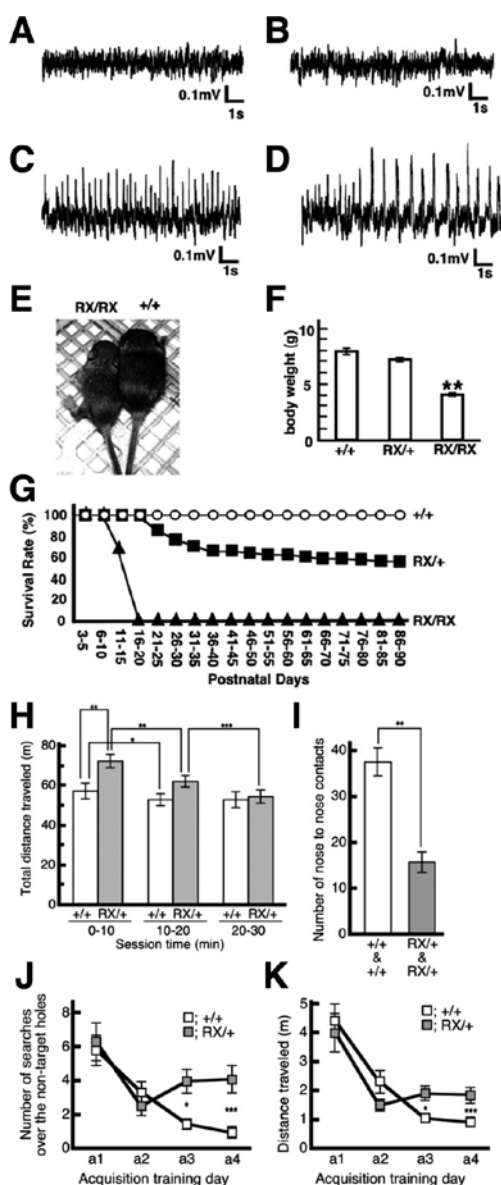


Fig. 2 *Scn1a*遺伝子ノックインマウスの発作と多動, 社会性行動異常, 学習記憶障害

(A, B) ホモ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウスの背景脳波に異常は認められない。(C, D) ホモ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウスの全般的強直間代発作時に1~4 Hzの棘徐波が認められる。(E, F) ホモ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウスは発育不良を呈する。(G) ホモ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウスは生後20日までに全例が死亡する。ヘテロ接合体マウスは生後3ヶ月までにおよそ40%が死亡する。(H) ヘテロ接合体マウスは新奇なオープンフィールド中で多動性(活動量の亢進)を示す。マウスを30分間新奇オープンフィールドに置き, 10分ごとの総移動距離を測定した。(I) ヘテロ接合体マウスのペアは鼻と鼻を突き合わせる社会性行動が少ない。♂マウスのペアを30分間新奇オープンフィールドに置き, 後半の20分間の鼻と鼻を突き合わせる行動の総回数を記録した。(J, K) ヘテロ接合体マウスは, 訓練3日目(d3)と4日目(d4)において, パーンズ迷路に隠された退避穴(ゴール)に行き着くまでに退避用でない間違った穴を頻繁に訪れてしまう。パーンズ迷路テストでは, 1日3回の試行を4日間行った。ゴールにたどり着くまでに訪れた穴の総数, ならびに総移動距離の1日ごとの平均値を示す。+/+: 正常型マウス, RX/+; ヘテロ接合体ノックインマウス, RX/RX; ホモ接合体ノックインマウス。出典: Ogiwara et al. 2007¹⁶⁾, Ito et al. 2013¹⁹⁾。

遺伝子ノックインマウスがてんかんを発症する乳児期のNav1.1脳内発現分布を解析した。正常型マウス海馬・大脳皮質において, Nav1.1はパルプアルブミン陽性抑制性神経細胞の軸索起始部に検出された (Fig. 3A, B)¹⁶⁾。また, 小脳皮質においても, Nav1.1をパルプアルブミン陽性プルキンエ細胞軸索起始部に検出した (Fig. 3C)¹⁶⁾。

そのうえで, パッチクランプ法による大脳皮質スライスの電気生理学的解析を行い, 細胞体への持続性電流注入に対してバスケット型抑制性神経細胞が応答する連続性発火の振幅について, ヘテロ接合体マウスでは著しい減衰を認めた (Fig. 4A)¹⁶⁾。他方, ヘテロ接合体マウス大脳皮質興奮性神経細胞に電気生理学的異常は認めなかった (Fig. 4B)¹⁶⁾。以上の結果は, *SCN1A*遺伝子変異を主因とするDravet症候群の発症の背景が抑制性神経細胞の活動性低下にあることを示唆した¹⁶⁾。

2. 抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスに認めたてんかん

Dravet症候群の発症機序を抑制性神経細胞の活動性低下とした上述の仮説を検証するため, コンディショナル*Scn1a*遺伝子ノックアウトマウスを作出し (Fig. 5), コンディショナル*Scn1a*遺伝子ノックアウトマウスとVGAT-Creドライバーマウスを交配させて抑制性神経細胞選択的に*Scn1a*遺伝子を欠落させたマウスを作製した¹⁷⁾。そして, ヘテロ接合体抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスに,

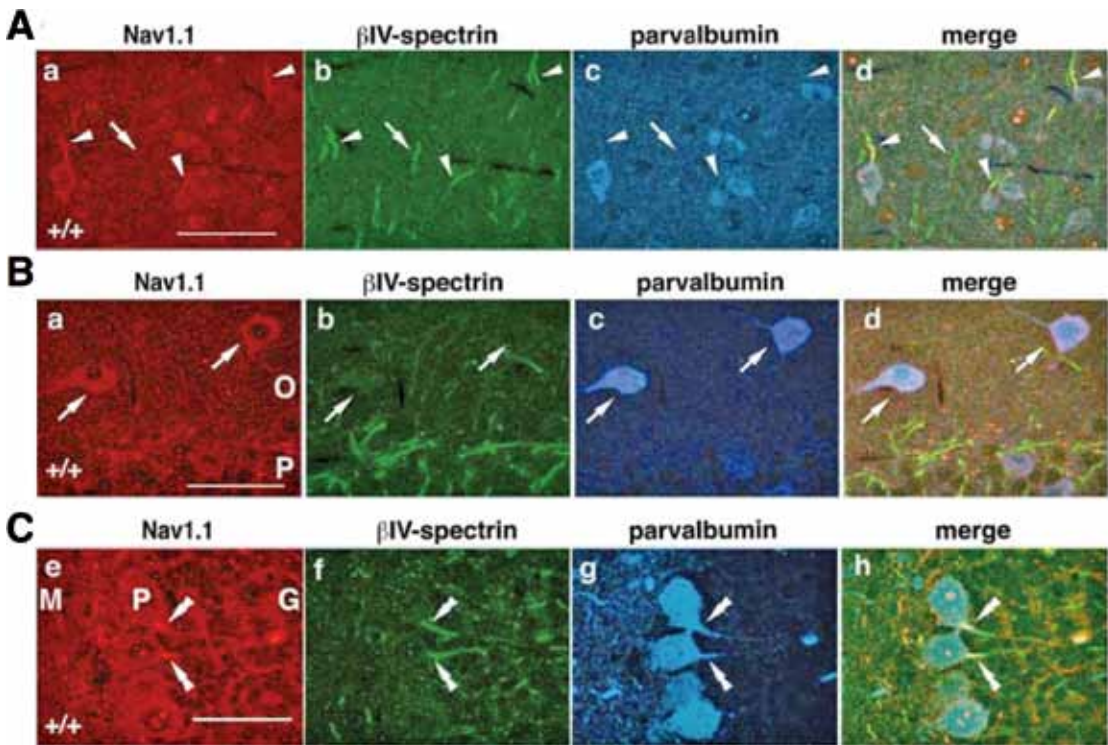


Fig. 3 Nav1.1のパルブアルブミン陽性神経細胞の軸索起始部への局在

(A) 大脳皮質において、Nav1.1は β IVスペクトリンで標識されるパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞の軸索起始部へ局在する。矢頭はNav1.1が局在するパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞の軸索起始部を示す。矢印はNav1.1が局在しないパルブアルブミン陰性の神経細胞の軸索起始部を示す。(B) 海馬においても、Nav1.1は β IVスペクトリンで標識されるパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞の軸索起始部へ局在する。矢印はNav1.1を発現するパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞の細胞体を示す。(C) Nav1.1は β IVスペクトリンで標識される小脳プルキンエ細胞の軸索起始部へ局在する。二重矢頭はNav1.1が局在するプルキンエ細胞の軸索起始部を示す。Nav1.1 (a, e; 赤), β IVスペクトリン (b, f; 緑), パルブアルブミン (c, g; 紫), 合成 (d, h), +/+; 正常型マウス, スケールバー: 50 μ m. 出典: Ogiwara et al. 2007¹⁶⁾.

*Scn1a*遺伝子ノックインマウスと同様に、生後18日頃から発現する発作を認めた (Fig. 6A, B)。この発作は、*Scn1a*遺伝子ノックインマウスの発作より重篤で、9割以上のヘテロ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスが発作発現直後に死亡した (Fig. 6C)。以上の結果は、抑制性神経細胞の活動性低下を発症機序とした仮説を支持したが、その一方で、抑制性神経細胞以外の細胞が病態形成、特に発作関連死リスクへ寄与している可能性も示唆した。

3. 興奮性神経細胞の*Scn1a*遺伝子欠落によってもたらされた症状軽減

抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウ

スに認められた高頻度発作関連死に、興奮性神経細胞が関与するという仮説を考えた。この仮説を検証するため、抑制性神経細胞に加えて、*Emx1-Cre*ドライバマウスを用いて興奮性神経細胞の*Scn1a*遺伝子も欠落させた¹⁷⁾。そして、Fig. 7に示すように、2.3% (1/41, fl/+, *VGAT-Cre*) であった抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスの生後35日生存率が、興奮性神経細胞の*Scn1a*遺伝子欠落により60.5% (23/38, fl/+, *Emx1-Cre*, *VGAT-Cre*; ヘテロ接合性興奮性+抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウス) まで上昇した。また、興奮性神経細胞のみの*Scn1a*遺伝子を欠落させたマウス (fl/+, *Emx1-Cre*) に外見上の異

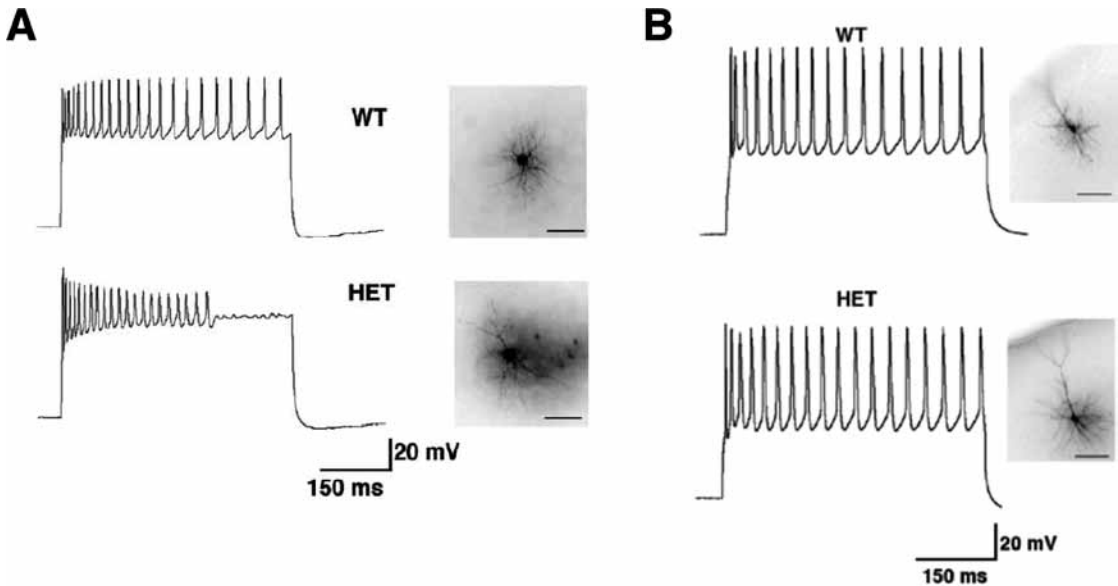


Fig. 4 *Scn1a*遺伝子ノックインマウスにおける抑制性神経細胞の発火減弱

(A) ヘテロ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウス的大脑皮質バスケット型抑制性神経細胞の持続性電流注入（閾値の5倍の電流量，500ms）に対する連続性発火応答に活動電位振幅の著しい減衰が認められる（左パネル）。記録した神経細胞を染色し，形態学的にも抑制性神経細胞であることが確認できる（右パネル）。(B) ヘテロ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウス的大脑皮質興奮性神経細胞の持続性電流注入（閾値の5倍の電流量，500ms）に対する発火応答に異常は認められない（左パネル）。記録した神経細胞を染色し，形態学的にも興奮性神経細胞であることが確認できる（右パネル）。WT：正常型マウス，HET：ヘテロ接合体*Scn1a*遺伝子ノックインマウス。出典：Ogiwara et al. 2007¹⁶⁾。

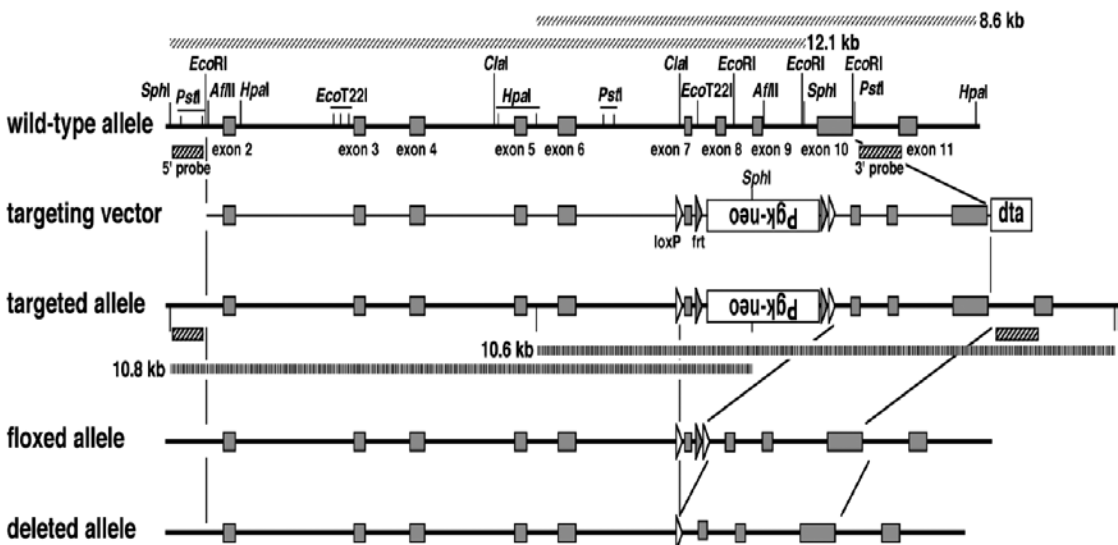


Fig. 5 *Scn1a*遺伝子コンディショナルノックアウトマウスの作製

*Scn1a*遺伝子exon 7は，その両端にloxP配列が導入されていて，Cre組み換え酵素の働きで除去される（floxマウス）。そのため，floxマウスとCre組み換え酵素を特定の細胞で発現するCreドライバーマウスを交配することで，細胞特異的*Scn1a*遺伝子破壊ができる。出典：Ogiwara et al. 2013¹⁷⁾。

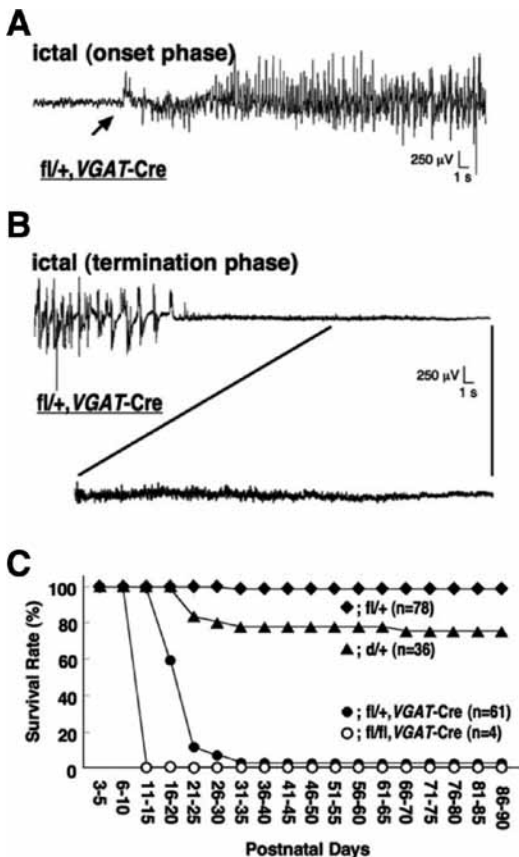


Fig. 6 抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスの致死性強直間代発作
(A, B) ヘテロ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスは棘徐波を伴う全般的強直間代発作を呈し、その多くが発作直後に死亡する。(C) 抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスは、ホモ接合体では全例が生後15日までに死亡し、ヘテロ接合体ではほとんどが生後35日までに死亡する。ヘテロ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスは、ヘテロ接合体*Scn1a*遺伝子ノックアウトマウスと比較して、極めて高い発作関連死リスクを有する。fl/+; ヘテロ接合体floxマウス, d/+; ヘテロ接合体*Scn1a*遺伝子ノックアウトマウス, fl/fl, *VGAT-Cre*; ホモ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウス, fl/+, *VGAT-Cre*; ヘテロ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウス。出典: Ogiwara et al. 2013¹⁷⁾。

常は観察されなかった¹⁷⁾。以上の結果は、興奮性神経細胞が症状軽減に寄与していることを示唆した。

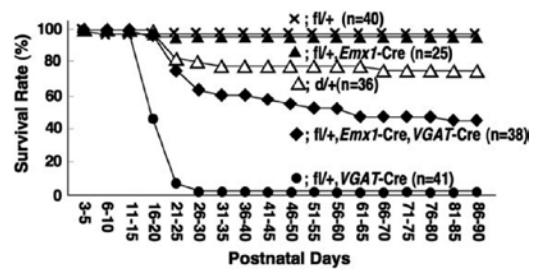


Fig. 7 興奮性神経細胞を標的とした*Scn1a*遺伝子破壊がもたらす発作関連死リスクの軽減
ヘテロ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウスに認められた極めて高い発作関連死リスクは、興奮性神経細胞の*Scn1a*遺伝子も同時に欠落させることで軽減される。fl/+; ヘテロ接合体floxマウス, fl/+, *Emx1-Cre*; ヘテロ接合性興奮性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウス, d/+; ヘテロ接合体*Scn1a*遺伝子ノックアウトマウス, fl/+, *Emx1-Cre*, *VGAT-Cre*; ヘテロ接合性興奮性+抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウス, fl/+, *VGAT-Cre*; ヘテロ接合性抑制性神経細胞選択的*Scn1a*遺伝子欠落マウス。出典: Ogiwara et al. 2013¹⁷⁾。

【考察】

本研究は、「Dravet症候群病態に興奮性神経細胞と抑制性神経細胞が複雑に関与している」ことを明らかにし、特に、「機能不全型*SCN1A*遺伝子変異による抑制性神経回路の障害が発症機序である」ことを示す決定的な証拠を示した。この結果は、他グループの*Scn1a*遺伝子コンディショナルノックアウトマウス研究の結果と矛盾しない²²⁻²⁴⁾。また、患児体細胞由来神経細胞を基盤とした研究に参照され、患児線維芽細胞由来の抑制性神経細胞様細胞でも*Scn1a*遺伝子変異マウス神経細胞と同様の機能的異常が確認されている²⁵⁻²⁷⁾。本研究で解明されたDravet症候群発症機序は、今後の治療開発につながる重要な知見であるといえる。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、ご指導・ご鞭撻いただきました山川和弘先生（理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チーム）に心よりお礼申し上げます。さらに、本研

究にご助力いただきました理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チームのスタッフの宮本浩行博士, Atapour Nafiseh博士, 山形哲司博士, 伊藤進博士, 立川哲也博士, 眞崎恵美さん, 井上育代さん, 床並奈津子さんに心よりお礼申し上げます。また, 本研究に多大なご協力をいただきましたヘンシュ貴雄先生(理化学研究所, 現 ハーバード大学), 糸原重美先生(理化学研究所), 岩里琢治先生(理化学研究所, 現 国立遺伝学研究所), 古市貞一先生(理化学研究所, 現 東京理科大学), 森田規之先生(理化学研究所, 現 安田女子大学), 柳川右千夫先生(群馬大学), 玉巻伸章先生(熊本大学), 小幡邦彦先生(理化学研究所, 現 生理学研究所)に感謝申し上げます。

【引用文献】

- 1) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Cokar O, Guerrini R. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). In : Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, et al. eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 5th edition. Montrouge, France : John Libbey Eurotext, 2012 : 125-156.
- 2) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001 ; **68** : 1327-1332.
- 3) Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the *SCN1A* mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; **295** : 17-23.
- 4) Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, et al. Frequent mutations of *SCN1A* in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002 ; **58** : 1122-1124.
- 5) Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, et al. Mutations of sodium channel α subunit type 1 (*SCN1A*) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003 ; **126** : 531-546.
- 6) Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, Watanabe K, Miyajima T, Yasumoto S, et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na^+ channel α 1 subunit gene *SCN1A* in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 2004 ; **45** : 140-148.
- 7) Osaka H, Ogiwara I, Mazaki E, Okamura N, Yamashita S, Iai M, et al. Patients with a sodium channel α 1 gene mutation show wide phenotypic variation. *Epilepsy Res* 2007 ; **75** : 46-51.
- 8) Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, An I, Bouteiller D, Carpentier W, et al. Spectrum of *SCN1A* gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009 ; **46** : 183-191.
- 9) Nakayama T, Ogiwara I, Ito K, Kaneda M, Mazaki E, Osaka H, et al. Deletions of *SCN1A* 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome. *Hum Mutat* 2010 ; **31** : 820-829.
- 10) Tsuji M, Mazaki E, Ogiwara I, Wada T, Iai M, Okumura A, et al. Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2011 ; **42** : 78-81.
- 11) Meng H, Xu HQ, Yu L, Lin GW, He N, Su T, et al. The *SCN1A* mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum Mutat* 2015 ; **36** : 573-580.
- 12) Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwara T, Mazaki-Miyazaki E, Nagata K, Montal M, et al. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res* 2003 ; **54** : 201-207.
- 13) Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, Vanoye CG, Wang D, Carniciu S, et al. Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel *SCN1A*. *J Neurosci*

- 2003 ; **23** : 11289-11295.
- 14) Rhodes TH, Vanoye CG, Ohmori I, Ogiwara I, Yamakawa K, George AL Jr. Sodium channel dysfunction in intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *J Physiol* 2005 ; **569** : 433-445.
 - 15) Sugiura Y, Ogiwara I, Hoshi A, Yamakawa K, Ugawa Y. Different degrees of loss of function between GEFS+ and SMEI Nav1.1 missense mutants at the same residue induced by rescuable folding defects. *Epilepsia* 2012 ; **53** : e111-114.
 - 16) Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, Atapour N, Mazaki E, Inoue I, 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** : 5903-5914.
 - 17) Ogiwara I, Iwasato T, Miyamoto H, Iwata R, Yamagata T, Mazaki E, 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** : 4784-4804.
 - 18) Cao D, Ohtani H, Ogiwara I, Ohtani S, Takahashi Y, Yamakawa K, et al. Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 1140-1145.
 - 19) Ito S, Ogiwara I, Yamada K, Miyamoto H, Hensch TK, Osawa, M, et al. Mouse with Nav1.1 haploinsufficiency, a model for Dravet syndrome, exhibits lowered sociability and learning impairment. *Neurobiol Dis* 2013 ; **49** : 29-41.
 - 20) Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One* 2013 ; **8** : e77843.
 - 21) Tatsukawa T, Ogiwara I, Mazaki E, Yamakawa K. Transplantation of medial ganglionic eminence derived GABAergic interneurons in Dravet syndrome model mice. Annual Report of the Japan Epilepsy Research Foundation 2016 ; **27** : 93-100.
 - 22) Cheah CS, Yu FH, Westenbroek RE, Kalume FK, Oakley JC, Potter GB, et al. Specific deletion of Nav1.1 sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; **109** : 14646-14651.
 - 23) Dutton SB, Makinson CD, Papale LA, Shankar A, Balakrishnan B, Nakazawa K, et al. Preferential inactivation of *Scn1a* in parvalbumin interneurons increases seizure susceptibility. *Neurobiol Dis* 2013 ; **49** : 211-220.
 - 24) Rubinstein M, Han S, Tai C, Westenbroek RE, Hunker A, Scheuer T, et al. Dissecting the phenotypes of Dravet syndrome by gene deletion. *Brain* 2015 ; **138** : 2219-2233.
 - 25) Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W, et al. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Mol Brain* 2013 ; **6** : 19.
 - 26) Kano S, Yuan M, Cardarelli RA, Maegawa G, Higurashi N, Gaval-Cruz M, et al. Clinical utility of neuronal cells directly converted from fibroblasts of patients for neuropsychiatric disorders: studies of lysosomal storage diseases and channelopathy. *Curr Mol Med* 2015 ; **15** : 138-145.
 - 27) Sun Y, Paşca SP, Portmann T, Gould C, Worringer KA, Guan W, et al. A deleterious Nav1.1 mutation selectively impairs telencephalic inhibitory neurons derived from Dravet Syndrome patients. *Elife* 2016 ; **5** : e13073.

Summary

Dravet syndrome pathophysiology: lessons from mouse models

Ikuo Ogiwara

Mutations in the *SCN1A* gene encoding a voltage-gated sodium channel Nav1.1 are associated with an epileptic encephalopathy known as Dravet syndrome. I here show a generation and characterization of a knock-in mouse line with a pathogenic *Scn1a* mutation, as well as a conditional *Scn1a* knockout line. Knock-in mice recapitulate the key clinical features of Dravet syndrome, and inhibitory neurons from knock-in mice are unable to maintain repetitive spiking in response to prolonged current injection. Selective *Scn1a* deletion in inhibitory neurons causes lethal seizures, which is partially prevented by additional *Scn1a* deletion in excitatory neurons. These results suggest that, in Dravet syndrome brain, inhibitory neurons seem to contribute to the seizure pathogenesis, while excitatory neurons may exert an ameliorating effect on the pathologic condition.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2017 ; 28 : 11-20

