

— 研究助成報告 —

KCNQ2 遺伝子のミスセンス変異を共有するてんかん性脳症と 良性てんかんの分子病態をmRNA-Seqにより解明する

柴 田 磨 己¹⁾, 石 井 敦 士^{1, 2)}, 廣 瀬 伸 一^{1, 2)}

要旨：良性（家族性）新生児てんかん（BFNE）と早期乳児てんかん性脳症（KCNQ2脳症）は、共に電位依存性カリウムイオンチャネルKv7.2をコードする、*KCNQ2*遺伝子に異常を呈する。BFNEとKCNQ2脳症の表現形は対照的で、BFNEは乳児期には自然寛解し、予後良好である一方、KCNQ2脳症は精神運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニアを呈する。現状、既存の有効な抗てんかん薬は無く、その分子病態や発症機序についても不明である。

本研究では、野生型マウスとBFNE患者由来の変異を保有するBFNEマウスの海馬を、幼若期から成体期までの複数タイムポイントでmRNA-Seq解析することで、野生型マウスとBFNEマウス間で発現が顕著に変化している遺伝子、およびタイムポイントを特定した。さらに、両マウスに対して、発作誘発薬剤であるカイニン酸の投与実験を行い、特定したタイムポイントにおける遺伝子発現変化が、BFNEマウスのカイニン酸高感受性と関与している可能性があることを明らかにした。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2020 ; 31 : 9-16

Key Words：カリウムイオンチャネル、てんかんモデルマウス、次世代シーケンシング、
発現変化、行動解析

【序論】

良性（家族性）新生児てんかん（BFNE）と早期乳児てんかん性脳症（KCNQ2脳症）は、共に電位依存性カリウムイオンチャネルKv7.2をコードする、*KCNQ2*遺伝子に異常を呈する。BFNEとKCNQ2脳症の表現形は対照的で、BFNEは乳児期には自然寛解し、予後良好である一方、KCNQ2脳症は精神運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニアを呈する。現状、既存の有効な抗てんかん薬は無い。先行研究として、筆者らはBFNE患者由来の変異を有するてんかんモデルマウス（BFNEマウス）を作出し、生後63日～100日の成体期にあるBFNEマウスが、発作誘発薬剤であるカイニン酸に、野生型マウスよりも有意に高い感受性を示すこと、さらにカリウムイオンチャネル開口因子として報告されているレチガビンが、BFNEマウスにおける

カイニン酸誘導てんかん発作に有効であることを明らかにしてきた¹⁾。しかしながら、BFNEの分子病態や発症機序については、未だ不明のままである。

近年の次世代シーケンシング技術、特にmRNAシーケンシング（mRNA-Seq）を用いたてんかんの分子病態研究では、てんかんの発症、および重症度に他分子の発現変化が関与していることが報告されている^{2, 3)}。本研究では、*KCNQ2*遺伝子の異常に起因する、てんかんの分子病態解明を目的とし、BFNE患者由来の変異を保有するBFNEマウス、および野生型マウスの海馬をmRNA-Seq解析することで、BFNEマウス特異的に量的変化、またはスプライシング変化を示す遺伝子群を網羅的に同定した。さらに、BFNEマウスと野生型マウスに対して、カイニン酸、およびレチガビンの投与実験を行うことで、mRNA-Seq解析によって明らかと

¹⁾福岡大学てんかん分子病態研究所, ²⁾福岡大学医学部小児科
〔〒814-0180 福岡市城南区七隈七丁目45番1号〕

なった転写産物変化と、てんかん発作症状との関係性について調査を行った。

【方法】

1. mRNA-Seq解析

本研究では、幼若期から成体期にかけての6つのタイムポイント（8, 12, 16, 20, 32, 64日齢）でmRNA-Seq解析を実施した。各タイムポイントで野生型マウス、およびBFNEマウス、3個体ずつより海馬を採取し、mRNA抽出後、次世代シーケンサーIllumina NovaSeqでシーケンシングを実施した。シーケンシングによって得られた配列を、HISAT2 (<https://ccb.jhu.edu/software/hisat2/index.shtml>) にてマウスの参照ゲノム配列 (*M. musculus*, GRCm38) 上へマッピングした。

1.1 量的変化遺伝子群の同定

DESeq2 (Rパッケージ：<https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/DESeq2.html>) を用い、各タイムポイントで、BFNEマウスと野生型マウス間で有意に発現量変化が生じている遺伝子を網羅的に同定した。また、EGSEA (R

パッケージ：<https://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/EGSEA.html>)、とMSigDB (<http://software.broadinstitute.org/gsea/msigdb/collections.jsp>) からダウンロードしたGene Ontology (GO) gene setsファイル (c5.bp.v7.0.symbols.gmt) を用いることで、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を実施し、同定された遺伝子群が関与している生物学的プロセスを調査した。

1.2 スプライシング変化遺伝子群の同定

DEXSeq (Rパッケージ：<http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/DEXSeq.html>) を用い、BFNEマウスと野生型マウス間で発現量が顕著に異なるexon領域（スプライシング変化領域）、および、そのexon領域を含む遺伝子を網羅的に同定した。また、PathwaySplice (Rパッケージ：<http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/PathwaySplice.html>)、およびGO gene setsファイル (c5.bp.v7.0.symbols.gmt) を用いることでGSEAを実施し、同定された遺伝子群が関与している生物学的プロセスを調査した。

Tab. 1 mRNA-Seqのシーケンシング、およびマッピング結果

Postnatal days	Genotype	Sex	Biological replicates	Raw reads (Average)	Mapped reads (Average)	% (Mapped reads/ Raw reads)
8	Wild-type	Male	3	54,656,759	50,701,600	92.8
8	BFNE	Male	3	59,981,411	52,287,584	87.2
12	Wild-type	Male	3	59,959,598	54,932,683	91.6
12	BFNE	Male	3	62,047,089	53,538,898	86.3
16	Wild-type	Male	3	61,400,879	54,525,016	88.8
16	BFNE	Male	3	53,000,226	47,369,776	89.4
20	Wild-type	Male	3	51,765,279	46,160,190	89.2
20	BFNE	Male	3	52,967,829	47,161,099	89
32	Wild-type	Male	3	52,534,697	46,519,639	88.6
32	BFNE	Male	3	50,333,969	44,763,378	88.9
64	Wild-type	Male	3	55,812,121	49,716,882	89.1
64	BFNE	Male	3	49,072,804	43,620,561	88.9

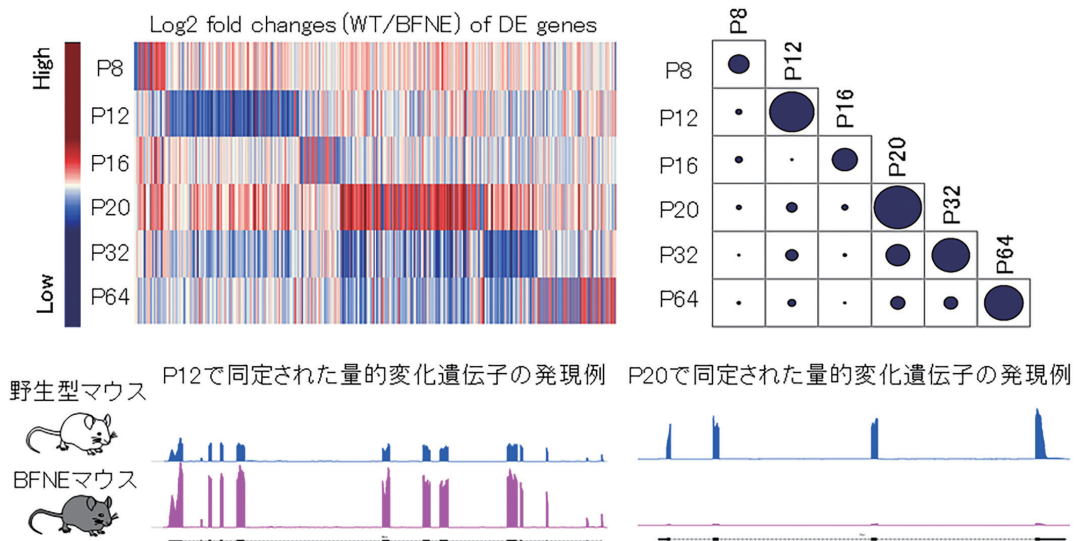


Fig. 1 mRNA-Seq解析によって同定された量的変化遺伝子群

上段左：量的変化遺伝子群のヒートマップ。上段右：同定された遺伝子群の比較相関図。円の大きさが大きいほど重複遺伝子数が多いことを表す。下段：同定された遺伝子の発現パターン例。野生型マウスの発現パターンを青、BFNEマウスの発現パターンをピンク色、最下部に遺伝子の構造を示す。Y軸は発現量値を表し、スケールは上下で揃えている。

2. カイニン酸投与によるマウスの発作、および致死率調査

発作誘発薬剤であるカイニン酸を、12、20日齢のBFNEマウス、および野生型マウスへ投与し、マウスのけいれん発作のレベル、および致死率を調査した。発作レベルの評価には、Racine's scaleを使用した。また、カリウムイオンチャンネル開口因子であり、カイニン酸誘導発作に有効であるレチガピンを、カイニン酸投与30分前に投与することで、カイニン酸投与後の野生型マウスとBFNEマウスの発作レベル、および致死率の回復傾向を調査した。

【結果】

1. mRNA-Seq結果

海馬を採取したマウス、シーケンシングによって得られた配列数、マッピングされた配列数等の集計結果を、Tab. 1に示す。

1.1 量的変化遺伝子群の同定

解析の結果、8、12、16、20、32、64日齢では、

それぞれ、33、152、49、174、109、116個の遺伝子を同定した (Fig. 1：上段左)。これらの遺伝子は、20日齢と32日齢で44遺伝子の重複があったものの、全体的に、タイムポイント間ではほぼ重複が無かった (Fig. 1：上段右)。また、同定された遺伝子数が多かった12日齢の遺伝子群の多くは、BFNEマウスでの発現量が野生型マウスでの発現量よりも増加していた一方、20日齢の遺伝子群の多くは、BFNEマウスでの発現量が野生型マウスでの発現量よりも減少していた (Fig. 1：下段)。これら12、20日齢で同定された遺伝子群のうち、それぞれ10個、および9個の遺伝子については、RT-PCRにて有意な量的変化を確認している。Fig. 2に例として、各5遺伝子のRT-PCR結果を示す。

GSEAの結果として、各タイムポイントで同定された遺伝子群が関与する生物学的プロセスをTab. 2に集約した。量的変化遺伝子数が多かった12日齢の遺伝子群は、「Oligodendrocyte development」($p = 1.73e-12$)、「Gliogenesis」($p = 5.79e-12$)、「Regulation of myelination」($p = 1.73e-06$)等に関与している一方、20日齢で同

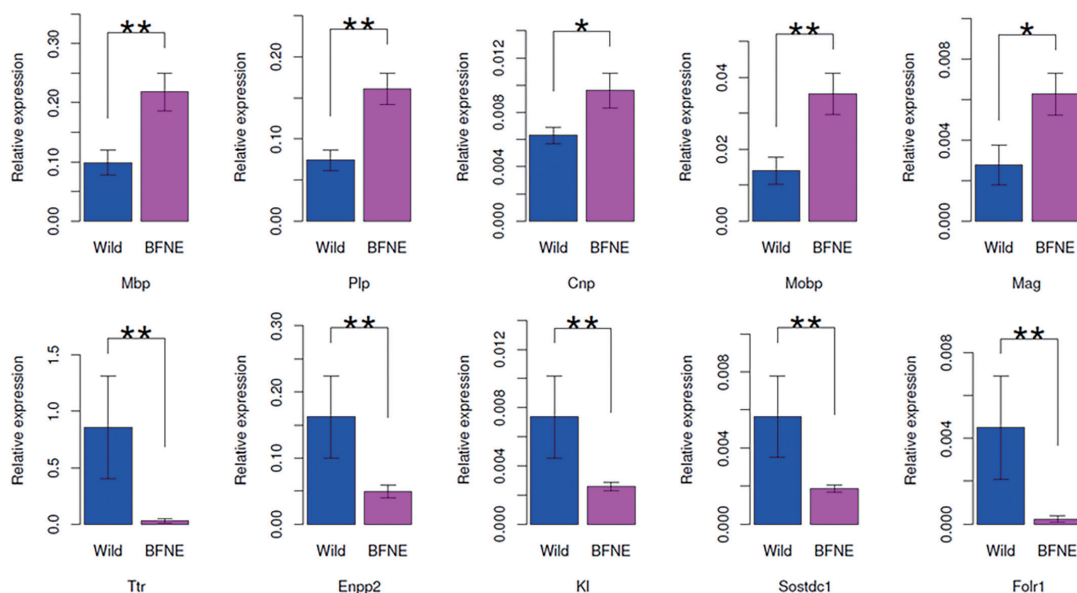


Fig. 2 同定された量的変化遺伝子群のRT-PCR結果

12日齢（上段），および20日齢（下段）のBFNEマウスで同定された量的変化遺伝子のRT-PCR結果を示す。t 検定の結果，「★」は $p < 0.05$ ，「★★」は $p < 0.01$ を示す。

Tab. 2 量的変化遺伝子群のGSEA解析結果

GO term	P8	P12	P16	P20	P32	P64
Neurotransmitter transport	3.79.E-03	-	5.88.E-03	9.41.E-06	-	-
Ion transmembrane transport	8.22.E-03	-	9.03.E-05	1.46.E-09	3.60.E-03	1.74.E-03
Synaptic signaling	8.35.E-03	-	3.21.E-04	9.76.E-06	-	-
Ensheathment of neurons	-	4.32.E-16	-	-	-	-
Glial cell development	-	1.41.E-12	-	-	-	-
Oligodendrocyte development	-	1.73.E-12	-	-	-	-
Glioneogenesis	-	5.79.E-12	-	-	-	-
Axon ensheathment in central nervous system	-	1.39.E-11	-	-	-	-
Central nervous system development	-	5.27.E-09	-	8.78.E-03	-	1.58.E-04
Microtubule bundle formation	-	5.96.E-07	-	2.24.E-03	4.68.E-03	-
Regulation of myelination	-	1.73.E-06	-	-	-	-
Cilium movement	-	2.38.E-05	-	1.13.E-07	9.27.E-05	-
Cell projection organization	-	3.78.E-05	-	9.52.E-06	6.63.E-05	-
Cell cell signaling	-	-	2.24.E-04	9.61.E-07	9.23.E-03	-
Calcium ion transmembrane transport	-	-	7.84.E-04	4.57.E-06	-	-
Signal release	-	-	3.54.E-03	8.99.E-06	9.68.E-03	-
Secretion	-	-	4.28.E-03	1.56.E-06	6.92.E-03	-
Cellular response to endogenous stimulus	-	-	-	1.12.E-07	7.35.E-04	3.43.E-03
Response to growth factor	-	-	-	1.62.E-07	4.89.E-04	1.72.E-04
Regulation of cellular response to growth factor stimulus	-	-	-	1.78.E-06	1.10.E-04	1.01.E-03
Circulatory system development	-	-	-	2.14.E-06	-	5.87.E-04
Regulation of ion transport	-	-	-	4.65.E-06	-	-
Embryonic morphogenesis	-	-	-	8.38.E-05	2.54.E-06	1.28.E-04
Dopaminergic neuron differentiation	-	-	-	-	-	4.65.E-07

数値は各GO termで算出された p 値を表す。 $p \geq 0.01$ は「-」で表す。

定された遺伝子群は，「Synaptic signaling」（ $p = 9.76e-06$ ），「Cell cell signaling」（ $p = 9.61e-07$ ），「Signal release」（ $p = 8.99e-06$ ）等に関与していることが示された。

1.2 スプライシング変化遺伝子群の同定

8, 12, 16, 20, 32, 64日齢では，69領域（65遺伝子），248領域（199遺伝子），830領域（616遺伝子），69領域（68遺伝子），70領域（70遺伝子）

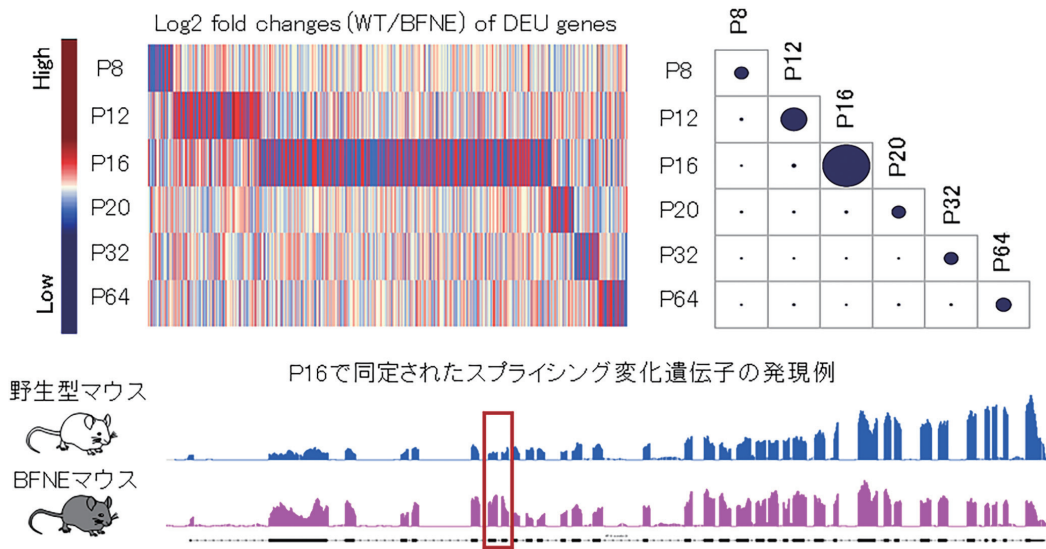


Fig. 3 mRNA-Seq解析によって同定されたスプライシング変化遺伝子群

上段左：スプライシング変化遺伝子群のヒートマップ。上段右：同定された遺伝子群の比較相関図。円の大きさが大きいほど重複遺伝子数が多いことを表す。下段：同定された遺伝子の発現パターン例。野生型マウスの発現パターンを青，BFNEマウスの発現パターンをピンク色，最下部に遺伝子の構造を示す。Y軸は発現量値を表し，スケールは上下で揃えている。赤枠は検出されたスプライシング変化領域を示す。

Tab. 3 スプライシング変化遺伝子群のGSEA解析結果

GO term	P8	P12	P16	P20	P32	P64
Negative regulation of gene expression epigenetic	3.02.E-04	-	-	-	-	-
Protein destabilization	4.32.E-04	-	-	-	-	-
Chromatin silencing at rDNA	6.59.E-04	-	-	-	-	-
Magnesium ion transport	7.45.E-04	-	-	-	-	-
DNA methylation or demethylation	4.02.E-03	-	-	4.41.E-04	-	-
Membrane biogenesis	9.35.E-03	-	7.03.E-04	9.77.E-03	-	-
Fatty acid transport	-	1.92.E-04	-	-	-	-
Potassium ion import across plasma membrane	-	7.61.E-04	-	-	-	-
Ephrin receptor signaling pathway	-	-	1.06.E-04	-	-	-
Positive regulation of potassium ion transport	-	-	2.12.E-04	-	-	-
Glial cell proliferation	-	-	2.84.E-04	-	-	-
Positive regulation of sodium ion transmembrane transport	-	-	3.19.E-04	-	-	-
Positive regulation of sodium ion transport	-	-	3.88.E-04	-	-	-
Positive regulation of dendrite development	-	-	7.56.E-04	-	-	-
Postsynaptic specialization organization	-	-	9.14.E-04	-	-	-
Regulation of DNA methylation	-	-	-	8.96.E-05	-	-
Macromolecule depalmitoylation	-	-	-	4.81.E-04	-	-
Histone H3 K9 acetylation	-	-	-	7.06.E-04	-	-
Lipoprotein catabolic process	-	-	-	7.70.E-04	-	-
Motor neuron axon guidance	-	-	-	-	1.68.E-04	-
Cell cell signaling involved in cardiac conduction	-	-	-	-	4.59.E-04	3.83.E-04
Detection of calcium ion	-	-	-	-	6.76.E-04	-
Atrial cardiac muscle cell membrane repolarization	-	-	-	-	-	4.66.E-04

数値は各GO termで算出された p 値を表す。 $p \geq 0.01$ は「-」で表す。

子)，84領域（75遺伝子）がスプライシング変化領域，またはスプライシング変化遺伝子として，それぞれ同定された。また，タイムポイント間において，これらの遺伝子群に重複はほぼ

無かった（Fig. 3）。現在，同定されたスプライシング変化領域に対しては，RT-PCRによる検証を実施している。

各タイムポイントで同定された，スプライ

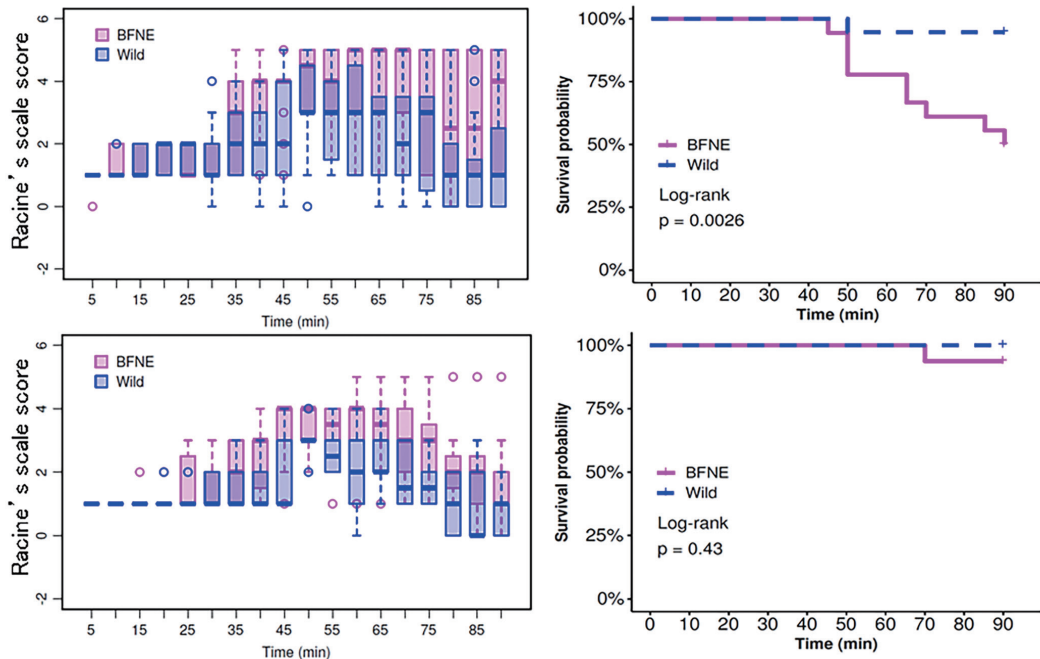


Fig. 4 カイニン酸, およびレチガビン投与実験結果

上段: 20日齢の野生型, BFNEマウスにカイニン酸を投与したときの発作スコアと致死率を示す。

下段: 20日齢の野生型, BFNEマウスにレチガビンを投与後, カイニン酸を投与したときの発作スコアと致死率を示す。

シング変化遺伝子群に対してGSEAを実施し, 関連する生物学的プロセスを調査した (Tab. 3)。BFNEマウスにおけるスプライシング変化領域数が最も多かった16日齢の遺伝子群は, 「Ephrin receptor signaling pathway」 ($p = 1.06e-04$), 「Positive regulation of potassium ion transport」 ($p = 2.12e-04$) 等に関与していることが示された。

また, 上記で同定された量的変化遺伝子群とスプライシング変化遺伝子群を各タイムポイントで比較した結果, 重複はほぼ見られなかった。

2. カイニン酸投与によるマウスの発作, および致死率調査

カイニン酸投与実験の結果, 12日齢のBFNEマウス ($n=3$) と野生型マウス ($n=7$) は, けいれん発作後, ほぼ全てのマウスが死亡し, 致死率に有意差は見られなかった。一方, 20日

齢のBFNEマウス ($n=18$) と野生型マウス ($n=19$) にカイニン酸を投与した結果, およそ投与後40分以降でBFNEマウスの方が高い発作スコアを示した (Fig. 4)。また, 発作後の致死率は, BFNEマウスで50.0%, 野生型マウスで5.3%と, BFNEマウスの方が有意に高かった (Fig. 4: $p=0.0026$)。さらに, 20日齢のBFNEマウス ($n=16$), および野生型マウス ($n=10$) ヘレチガビンを投与した後, さらにカイニン酸を投与し, けいれん発作後の致死率を調査した。その結果, BFNEマウスの発作スコアは, 野生型マウスと同程度に回復し, 致死率もまた, 6.3%と野生型マウスと同程度まで回復した (Fig. 4: $p=0.43$)。

【考察】

本研究のmRNA-Seq解析により, *KCNQ2*遺伝子異常を有するBFNEマウスでは, 20日齢において, シグナル伝達やイオン輸送などに関与

する遺伝子群の発現が減少していることが明らかとなった。また、カイニン酸投与実験において、20日齢のBFNEマウスは、カイニン酸に対して野生型マウスよりも高い感受性を示した。これらの結果は、20日齢のBFNEマウスのシグナル伝達やイオン輸送などに関与する遺伝子群の発現減少は、カイニン酸高感受性と関わりがある可能性を示唆するものである。

20日齢で同定された量的変化遺伝子のTransthyretin (*TTR*) は神経突起の成長促進、神経の再生プロセス、さらに末梢、中枢神経系の神経保護において重要な役割を果たす⁴⁻⁶⁾。また、*TTR*タンパク質の減少は海馬の神経突起の成長や神経再生を著しく損なうことが報告されている^{5, 7)}。また、同じく20日齢で同定されたEctonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2 (*ENPP2* [Autotaxin (*ATX*)] は、Lysophosphatidylcholine (LPC) などのリゾリン脂質をLysophosphatidic acid (LPA) に変換する酵素であり、脳、脊髄、卵巣、肺、腎臓など多様な部位でmRNAの発現が認められている一方、特に脳病変部位に隣接するアストロサイトでの発現増加が確認されている⁸⁻¹¹⁾。20日齢のBFNEマウスにおけるカイニン酸高感受性は、*Ttr*や*Enpp2*などの遺伝子発現減少による、神経保護や神経再生プロセスの損傷に起因していると推測されるため、今後、20日齢のBFNEマウス海馬における、これらのタンパク質の発現状態を確認する必要がある。

一方、12日齢のBFNEマウスでは、オリゴデンドロサイトの発達やミエリン形成に関わる遺伝子 (Myelin Basic Protein (*Mbp*), Proteolipid Protein 1 (*Plp1*), 2',3'-Cyclic Nucleotide 3' Phosphodiesterase (*Cnp*) など) のmRNA量変化が同定された。しかしながら12日齢のBFNEマウスでは、野生型マウスよりも高いカイニン酸感受性は見られず、12日齢のBFNEマウスの海馬組織では、ミエリンやオリゴデンドロサイトのマーカータンパク質である、MBP, MOG, O1の発現も確認できなかった。一方、20日齢のマウスでは、上記遺伝子群のmRNA量変化は確認できなかったが、

MBP, MOG, O1の顕著な発現減少が確認された (未発表)。ミエリン形成に関わる遺伝子 (特にMBP) のmRNA, タンパク質生成は異なる制御下にあり、生成時期も異なると推測されている¹²⁾。したがって、この20日齢におけるMBP, MOG, O1の発現減少は、12日齢におけるmRNA量変化が関与している可能性がある。しかしながら、この結果は未だ検証不十分であるため、今後Western blottingなどを行い、検証を得る必要がある。

また、本研究のmRNA-Seq解析の結果、16日齢のBFNEマウスにおいてイオン輸送の制御に関わる遺伝子群にスプライシング変化が同定された。これらの遺伝子群は、同タイムポイントの量的変化遺伝子群とはほぼ重複しなかった。同様の結果は、側頭葉てんかんモデルマウスを用いたmRNA-Seq解析においても報告されている¹³⁾。したがって、てんかん病態に関与するスプライシング変化は、量的変化とは異なる機構によって制御されていると考えられる。また、側頭葉てんかんモデルマウスで同定されたスプライシング変化遺伝子群が関わる生物学的プロセスと、本研究のBFNEモデルマウスで同定されたスプライシング変化遺伝子群が関わる生物学的プロセスは、一致しなかったことから、スプライシング変化が及ぼす影響は、てんかん種によって異なる可能性がある。

本研究では、BFNEマウスを用いた解析を実施したが、筆者らは現在、KCNQ2脳症患者由来の変異を有するマウス (KCNQ2脳症マウス) を用い、mRNA-Seq解析を実施している。今後はKCNQ2脳症マウスの分子病態を明らかにするとともに、BFNEマウスの分子病態と比較することで、同一遺伝子に変異を有しながら、病状の重症度が異なる原因について解明していく。

【謝辞】

本研究を実施するにあたりまして、実験手技等をご教示いただきました、九州大学農学研究院・安尾しのぶ准教授、また、一年間の産休を含め、多大なご支援を賜りました公益財団法人てんかん治療研究振興財団の皆様にも厚く御礼申

上げます。

[参考文献]

- 1) Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Zhang B, Uchida T, Ishii A, et al. Retigabine, a Kv7. 2/Kv7. 3-channel opener, attenuates drug-induced seizures in knock-in mice harboring Kcnq2 mutations. *PLoS One* 2016 ; **11** : e0150095.
- 2) Hawkins NA, Zachwieja NJ, Miller AR, Anderson LL, Kearney JA. Fine mapping of a Dravet syndrome modifier locus on mouse chromosome 5 and candidate gene analysis by RNA-seq. *PLoS Genet* 2016 ; **12** : e1006398.
- 3) Sprissler RS, Wagnon JL, Bunton-Stasyshyn RK, Meisler MH, Hammer MF. Altered gene expression profile in a mouse model of SCN8A encephalopathy. *Exp Neurol* 2017 ; **288** : 134-141.
- 4) Alshehri B, D'Souza DG, Lee JY, Petratos S, Richardson SJ. The Diversity of Mechanisms Influenced by Transthyretin in Neurobiology: Development, Disease and Endocrine Disruption. *J Neuroendocrinol* 2015 ; **27** : 303-323.
- 5) Fleming CE, Mar FM, Franquinho F, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin Internalization by Sensory Neurons Is Megalin Mediated and Necessary for Its Neuritogenic Activity. *J Neurosci* 2009 ; **29** : 3220-3232.
- 6) Gonçalves NP, Teixeira-Coelho M, Saraiva MJ. Protective Role of Anakinra against Transthyretin-Mediated Axonal Loss and Cell Death in a Mouse Model of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015 ; **74** : 203-217.
- 7) Doggui S, Brouillette J, Chabot JG, Farso M, Quirion R. Possible Involvement of Transthyretin in Hippocampal Beta-Amyloid Burden and Learning Behaviors in a Mouse Model of Alzheimer's Disease (TgCRND8) . *Neurodegener Dis* 2010 ; **7** : 88-95.
- 8) Tokumura A, Majima E, Kariya Y, Tominaga K, Kogure K, Yasuda K et al. Identification of Human Plasma Lysophospholipase D, a Lysophosphatidic Acid-producing Enzyme, as Autotaxin, a Multifunctional Phosphodiesterase. *J Biol Chem* 2002 ; **277** : 39436-39442.
- 9) Bai Z, Cai L, Umemoto E, Takeda A, Tohya K, Komai Y, et al. Constitutive Lymphocyte Transmigration across the Basal Lamina of High Endothelial Venules Is Regulated by the Autotaxin/Lysophosphatidic Acid Axis. *J Immunol* 2013 ; **190** : 2036-2048.
- 10) Kanda H, Newton R, Klein R, Morita Y, Gunn MD, Rosen SD. Autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, promotes the entry of lymphocytes into secondary lymphoid organs. *Nat Immunol* 2008 ; **9** : 415-423.
- 11) Savaskan NE, Rocha L, Kotter MR, Baer A, Lubec G, van Meeteren LA, et al. Autotaxin (NPP-2) in the brain: Cell type-specific expression and regulation during development and after neurotrauma. *Cell Mol Life Sci* 2007 ; **64** : 230-243.
- 12) Torvund-Jensen J, Steengaard J, Reimer L, Fihl LB, Laursen LS. Transport and translation of MBP mRNA is regulated differently by distinct hnRNP proteins. *J Cell Sci* 2014 ; **127** : 1550-1564.
- 13) Srivastava PK, Bagnati M, Delahaye-Duriez A, Ko JH, Rotival M, Langley SR, et al. Genome-wide analysis of differential RNA editing in epilepsy. *Genome Res* 2017 ; **27** : 440-450.