

—— 研究助成報告 ——

Autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy の epileptogenesis/ictogenesis

福山孝治, 岡田元宏

Pathomechanisms of Autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy

要旨：1994年に autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy (ADSHE) の責任遺伝子が nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ -subunit ($\alpha 4$ -nAChR) をコードする CHRNA4 遺伝子内で同定された。S284L-CHRNA4 変異に相同するラット S286L-Chrna4 を導入したモデルラット (S286L-TG) はヒト ADSHE 患者と相同する発作徴候を獲得しており、CHRNA4 遺伝子変異が ADSHE の分子病態として確立された。続いて、ADSHE の年齢依存性と ADSHE 発作の睡眠中発現病態の解析を試みた。S286L-nAChR の機能低下が視床内 GABA 脱抑制をもたらし、視床皮質路と視床視床下核路の伝達が亢進していた。この回路の伝達亢進に、睡眠中の spindle-burst と同期して発生する ripple-burst が、Erk シグナルの増強を介し、pannexin1-hemichannel, connexin43-hemichannel, P2X7 受容体の形質膜発現を増加すると同時に活性化を誘導していた。この hemichannel と P2X7 の機能亢進の慢性的な蓄積が、てんかん原生 fast-ripple burst を誘導し、ADSHE 発作発現 (ADSHE 発症) に至る可能性が示された。特に、睡眠中に発現する ADSHE 発作の特性とクラスターも、ripple-burst により増強する機構から解釈可能である。即ち、ADSHE の epileptogenesis/ictogenesis には、遺伝子変異に伴う GABA 脱抑制と生理的な ripple-burst の相互作用が、アストロサイト機能変異を誘導することが、ADSHE 発作の epileptogenesis/ictogenesis の成熟過程に主体的な役割を果たしている可能性が高い。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2024 ; 35 : 53-62

Key Words : Epileptogenesis, ADSHE, astrocyte, tripartite synaptic transmission, acetylcholine, hemichannel

緒言

1994年に、autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE; 2016年に、autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy (ADSHE) に再編)^{1, 2)} の責任遺伝子として、中枢ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の $\alpha 4$ サブユニットをコードする CHRNA4 遺伝子の変異が同定された^{3, 4)}。これ以降、多くのてんかん・てんかん症候群の責任遺伝子・感受性遺伝子が同定されてきた⁵⁻⁸⁾。これら責

任遺伝子を導入した遺伝子改変モデル動物が作出され、一部では自発性てんかん発作の獲得も確認され、ゲノムレベルの変異がてんかん病態に重要な役割を果たしている可能性が証明された⁹⁻¹³⁾。

しかし、ADSHE 責任遺伝子導入モデル動物は、てんかんモデルとしては最も多くの系統が作出されたが、遺伝子改変モデル動物の妥当性基準を満たしたモデル動物は一部に過ぎず、ADSHE 病態の解析は十分に解明されたとは言えない⁸⁾。本稿では、本邦の ADSHE 家系から同

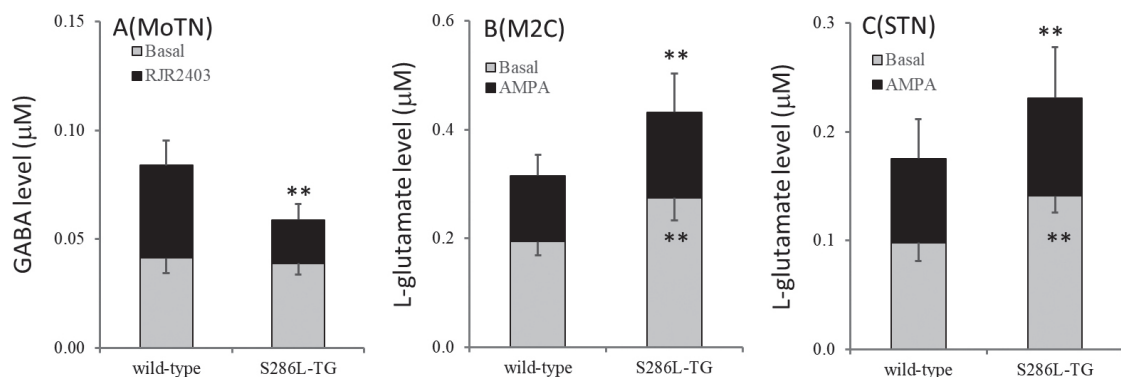


Fig. 1 ADSHE焦点領域の細胞外GABAと glutamate濃度

A：視床運動核 (MoTN), B：運動前野 (M2C), C：視床下核 (STN)

縦軸：細胞外濃度 (μM), ■基礎遊離, ■RJR2403誘発性GABA遊離あるいはAMPA誘発性 glutamate遊離, *P<0.05, **P<0.01：wild-type との比較 (MANOVAの genotype factor)

定されたCHRNA4遺伝子のS284L変異に相同するラットChrna4遺伝子のS286L変異を導入したトランスジェニックラット (S286L-TG)¹¹⁾を用い、これまで明らかにできたADSHEのepileptogenesisとictogenesisの成熟過程の一部を紹介する^{8, 11, 14-19)}。

ADSHEの臨床的概略

ADSHEは、1994にCHRNAの責任遺伝子変異が同定され^{3, 4)}、加えて症候学的調査から¹⁾、nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE)の家族性の疾患単位としたADNFLEとして分類された。2016年に、新たな稀少疾患、sleep-related hypermotor epilepsy (SHE)として再分類され²⁾、常染色体優性群を亜型としてADSHEとされた。発作徴候は孤発性SHEとADSHEで同等と考えられている^{1, 2)}。

初期に同定されたADSHE責任遺伝子は、nAChRのα4とβ2サブユニットをコードするCHRNA4/CHRNA2遺伝子の変異が同定され、全ての家系で浸透率が75%以上であることから、古典的ADSHEとも呼ばれている。古典的ADSHEの、臨床特性、共存症、抗てんかん薬反応性 (予後) が詳細に調査報告されているが、S284L-ADSHEは、carbamazepine (CBZ) 抵抗性と知的障害あるいは自閉症スペクトラム障害の共存率が高いことを特徴としている^{1, 2, 20-22)}。ADNDLE/NFLEの典型的発作徴候として、脳波

感受性のnocturnal paroxysmal arousal (NPA), episodic nocturnal wandering (ENW) と脳波非感受性のnocturnal paroxysmal dystonia (NPD) が知られているが、ADSHEでは記載されてはおらず、また、夜間に限らず入眠初期に発現する過剰な運動発作が特徴とされている^{1, 2)}。

S286L-TGを用いたADSHE病態解析

S284L-CHRNA4変異に相同する変異遺伝子を導入したモデル動物は2系統作出されており、これらのモデル動物は、発作徴候と薬剤反応性は、ほぼ同等であった^{8, 11, 13, 23)}。S284L-TGはPDGFプロモータにより責任遺伝子発現が制御されているが、S286L-TGはChrna4のナチュラルプロモーターを同時に導入することで、epileptogenesis/ictogenesisの成熟過程の解析にも耐えられる設計としており、構造的妥当性がより高い^{8, 11, 13)}。

電気生理学的解析では、GABA脱抑制によるglutamate伝達の亢進が観察され、同様に、前頭葉の細胞外GABA濃度の変化はないが、glutamateの基礎遊離増加が観察された^{8, 11, 13)}。これらの結果は、S284L変異のLoss-of-functionがGABA伝達系 (脱抑制) を介して、てんかん発作への感受性を亢進している可能性を示すものであり、合理的な結果と言える^{8, 11, 13)}。

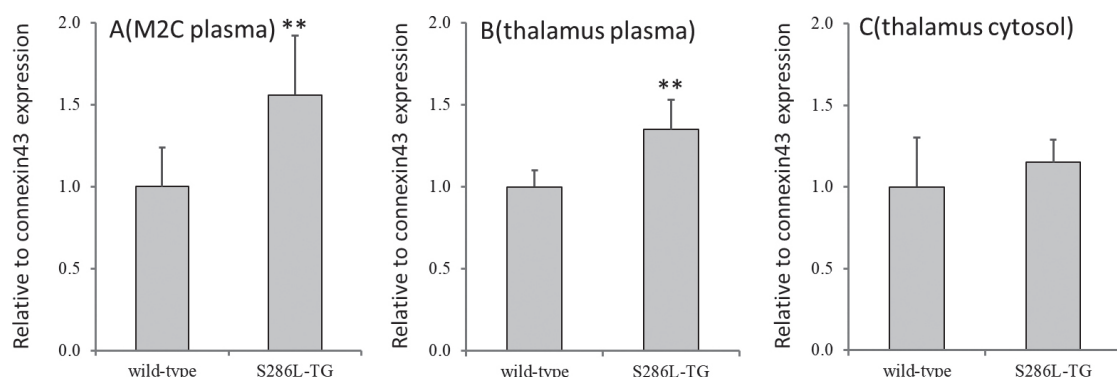


Fig. 2 ADSHE焦点関連領域のconnexin43発現

A: 運動前野 (M2C), B: 視床 (形質膜), C: 視床 (細胞質)

縦軸: 相対的Connexin43発現量, ** $P < 0.01$: wild-typeとの比較 (student T test)

ADSHE発作神経回路の同定

$\alpha 4$ -nAChRの発現領域は、中脳・視床・前頭葉であるが、特にADSHE患者を対象とした臨床研究で、中脳から視床 (脳幹上行性コリン作動性系) への投射とその機能亢進が同定され²⁴⁾、視床の $\alpha 4$ -nAChRの機能変異を起点とした、神経回路機能変異を想定する結果が報告されている。脳波感受性のNPA、ENWは視床運動核から運動野への投射路、脳波非感受性のNPDは視床から基底核への投射が関与していると想定し、解析を進めた。

視床網様核から視床運動核へのACh駆動性GABA伝達は低下していたが、視床運動核から運動前野へのglutamate伝達は亢進しており (Fig. 1)、前頭葉がENWの発作焦点であることを考慮すると合理的な機能亢進であった¹¹⁾。続いて、NPD回路として、視床運動核から基底核への投射を確認したところ、視床下核へのglutamate伝達の亢進が確認され¹⁶⁾、運動前野から視床下核への若干のglutamate伝達亢進も検出されたが、これは運動前野の過剰興奮時のみで軽微な亢進が確認できたに過ぎなかった¹⁶⁾ (Fig. 1)。これらの結果は、視床運動野から、運動前野へのglutamate伝達亢進がENW、視床下核への伝達亢進がNPDのてんかん発作回路として重要な役割を果たしている可能性を示唆するものである。視床皮質路は認知機能の制御系でもあり、視床内側背核と眼窩前頭野への投射

路も確認したところ、視床運動核から運動前野と同様にglutamate伝達が亢進しており¹¹⁾、統合失調症に類似した機能障害が同定されたことになり²⁵⁻²⁸⁾、S284L-CHRNA4のADSHE患者の認知機能障害の病態の一部を説明できる結果であった⁸⁾。

ADSHE回路のglutamate伝達亢進機序の同定

$\alpha 4\beta 2$ -nAChR作動薬とAMPA/glutamate受容体作動薬を用いた刺激性試験では、 $\alpha 4$ -nAChR機能低下によるGABA脱抑制を介した視床皮質路と視床視床下核のglutamate伝達亢進が同定できたが、発作間欠期におけるglutamate基礎遊離の増加の機序については、glutamate再取り込み・開口分泌の機能変異は確認できず、in vivo解析では明らかにできなかった¹¹⁾。zonisamide, levetiracetam, brivaracetam, ONO-2506等の、複数の抗てんかん薬がastrocyteからのgliotransmitterの遷延性遊離を抑制する²⁹⁻³³⁾、また、けいれんリスクが高い非定型抗精神病薬、clozapine, quetiapine, zotepineがastrocyteに特異的に発現するhemichannel構成分子であるconnexin43の発現を増加し、hemichannel機能亢進を介して、視床皮質路のglutamate伝達を過剰興奮する知見が報告されていたことから³⁴⁻³⁹⁾、機能変異解析を、astrocyteを含めたtripartite synaptic transmissionに拡張し、再解析することにした。

ADSHE回路領域、視床、運動前野、眼窩前頭

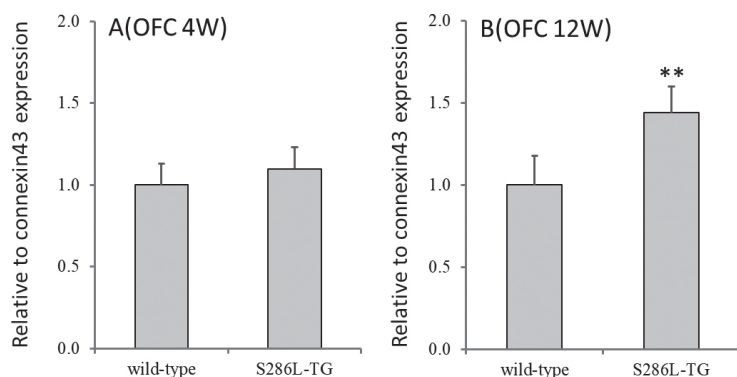


Fig. 3 眼窩前頭野の年齢依存性connexin43発現

A：眼窩前頭野（4週令），B：眼窩前頭野（12週令）

縦軸：相対的Connexin43発現量，** $P < 0.01$ ：wild-typeとの比較（student T test）

野における，astrocyteのhemichannel構成分子であるconnexin43の発現量を確認した。特に，神経からの開口分泌と比較し，活性化hemichannelはgliotransmitterを数時間に渡り遊離することから，glutamate基礎遊離増加の機序としては有力な分子でもあった。Connexin43の細胞質分画発現量の変異は検出できなかったが，形質膜発現量は増加しており，機能性hemichannelのみの発現増加がS286L-TGで確認されたことになる（Fig. 2）^{14, 15, 19, 40}。さらに年齢依存性では，S286L-TGの形質膜connexin43発現増加はinterictal discharge発現前の4週令では検出できなかったが，ADSHE発作発現後の12週令では顕著に増加していた（Fig. 3）⁴⁰。これらの知見はconnexin43の形質膜発現増加は，形質膜へのtrafficking亢進が想定され，しかもepileptogenesisあるいはictogenesisに関与している可能性を示唆するに足る結果であった。

S286L-TGのconnexin43発現増加機序

S286L-TGとwild-typeから調整された培養astrocyteの比較検討では，gliotransmitterの開口分泌の機能変異は確認できず，また遺伝子発現プロファイルでも変異は確認できなかった^{8, 18, 19}。加えて，wild-typeとS286L-TGのastrocyteの形質膜connexin43発現も同等であり^{8, 18, 19}，このin vitroとex vivoのconnexin43の形質膜の発現量の違いは，S286L-TGの

epileptogenesis成熟過程で，astrocyte以外の組織から何らかの干渉が生じている可能性を示唆するものであった。

Nicotine慢性投与は，wild-typeでは形質膜connexin43の発現を抑制したが，S286L-TGでは抑制しなかったことから， $\alpha 4$ -nAChR機能低下が，このconnexin43のtraffickingに寄与していることは明らかだが， $\alpha 4$ -nAChR機能低下がtrafficking制御分子への直接的なシグナルは同定できなかった⁴⁰。このため，GABA脱抑制による神経活動過剰興奮を模倣した細胞外環境として，細胞外 K^+ 濃度の増加と細胞外 Ca^{2+} 濃度を低下した環境によるastrocyteの培養を施したところ，connexin43の形質膜発現は増加するとともにconnexin43-hemichannelの活性化も観察された。特に，細胞外 K^+ 増加と Ca^{2+} 低下はextracellular signal-regulated kinase (Erk)シグナル増強を誘導し，このErkシグナルの増強がtrafficking亢進に寄与していた⁴⁰。

S286L-TGのADSHE発作のictogenesis

てんかん発作発現時に生じる細胞外cation濃度環境がADSHE発作発現前に誘導されているのかという解決すべき問題に直面し，再度，S286L-TGの電気生理学的特性を年齢依存性に確認したところ，臨床的にも観察されるhigh-frequency oscillation (HFO)では，ADSHE発作発現前ではripple-burstのみが観察されたが，

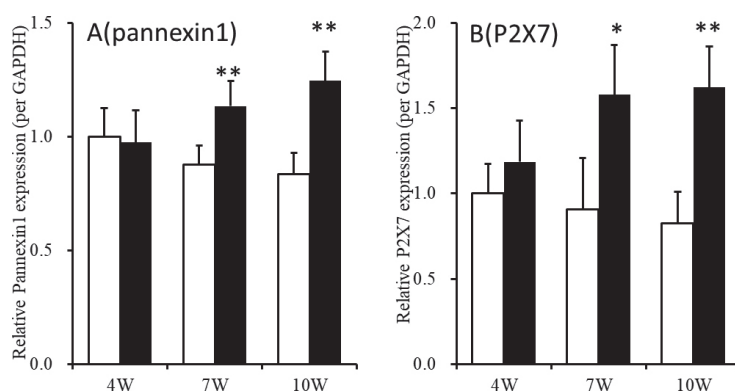


Fig. 4 眼窩前頭野の年齢依存性 pannexin1 と P2X7 の発現
眼窩前頭野における A : pannexin1, B : P2X7 受容体の発現 (4, 7, 10 週令)
縦軸 : 相対的発現量, ** $P < 0.01$: wild-type との比較 (ANOVA)

ADSHE 発作発現後は, fast-ripple burst も観察され, 特に ENW の ictal onset の前に fast-ripple burst が発現していた¹⁷⁾。これらの電気生理学的知見に基づき, 培養 astrocyte に人工的 ripple-burst と fast-ripple burst を負荷したところ, connexin43 の形質膜発現増加が確認できた¹⁷⁾。この HFO 誘発性の connexin43 の trafficking 増強は, Erk と protein kinase B (Akt) シグナルを頻度依存性に増強し, しかも細胞外 K^+ 増加と Ca^{2+} 低下は HFO の効果を増強していた¹⁷⁾。

S286L-TG の焦点形成関連領域の glutamate 基礎遊離増強機序

Connexin43-hemichannel が ADSHE 発作の ictogenesis だけではなく epileptogenesis の成熟過程に重要な役割を果たしている可能性を支持するに足る結果を得たが, connexin43-hemichannel は, 定常状態時には開口していないことから, S286L-TG の glutamate 基礎遊離増加の機序としては, 有力な分子とは言い難い。このため, hemichannel 構成分子である, pannexin1 の動態も解析した。Pannexin1 も connexin43 同様に, wild-type と S286L-TG から調整した培養 astrocyte では, 変異が確認できなかった。しかし, ripple-burst の刺激を受け trafficking が誘導され, pannexin1 の形質膜発現が増加した¹⁸⁾。加えて, pannexin1 と機能的複合体を形成する P2X7 受容体^{41, 42)} も同様に年齢依存性に ADSHE

焦点領域で増加しており (Fig. 4)¹⁹⁾, これら両分子も HFO により形質膜発現量が増加し, connexin43 の形質膜発現と同様の機序であった^{18, 19)}。特に connexin43-hemichannel は定常状態では活性化していないが, pannexin1-channel は定常状態でも開口しうる cation channel であることから^{43, 44)}, S286L-TG の glutamate 基礎遊離増加を担う有力分子である。

ADSHE の病態仮説

以上のこれまでの実験から得られた知見をまとめ, S286-TG の ADSHE の epileptogenesis と ictogenesis の仮説の構築を試みる (Fig. 5)。

S286L-nAChR の機能低下に伴い視床毛様核の GABA 神経の活動性は先天的に低下していると予想され, これに伴う視床内伝達路の GABA 脱抑制が, 視床から投射する glutamate 回路の亢進を誘導している。しかし, この視床内 GABA 脱抑制により誘導された glutamate 伝達系の亢進だけでは, 直接的には epileptogenesis 成熟過程や ictogenesis としては作用できず, 睡眠 spindle-burst に同期して発生する ripple-burst の電気生理学的な伝播が, 視床皮質路, 視床視床下核路への投射領域の astrocyte における pannexin1-hemichannel と connexin43-hemichannel の活性化に寄与すると同時に, Erk 伝達系を亢進し connexin43 と pannexin1 の形質膜への trafficking を誘導する。即ち, 先

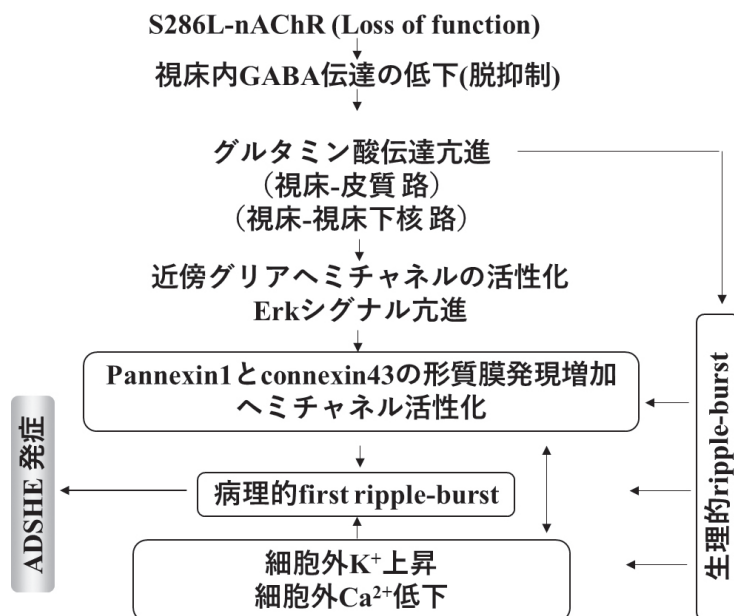


Fig. 5 S284L変異型ADSHEも病態仮説
文献^{8,17)}を一部改変し日本語化した

天的なGABA脱抑制状況下で、生理的な電気現象が病態として作用しうる機会を獲得し、astrocyteのhemichannel機能を相乗的に増強する。このhemichannel機能増強が、細胞外K⁺濃度の増加と細胞外Ca²⁺濃度の低下を誘導するレベルに達すると、ripple-burstから、てんかん原生fast-ripple burstを発現し、最終的にADSHE発作が発生するものと想定される。

以上の仮説は、生理的に認知機能構成に不可欠なripple-burst^{45, 46)}の伝播が、S284L α 4-nAChRの機能低下環境下で病理的機能獲得に寄与し、ADSHE発作のepileptogenesis成熟過程を誘導していたことになる。一方、epileptogenesisが完成した状況で、ictogenesisにも睡眠中のripple-burst伝播が発端としてfast-ripple burstの形成に寄与しており^{8, 17)}、ADSHE発作が、夜間というよりも睡眠中に発現する機序も合理的に説明できる。

まとめ

α 4-nAChRは神経に選択に発現している分子であることに基づき、神経伝達の機能変異を探索してきたが、ADSHEの病態は予想外に

astrocyteが主体的なてんかん原生組織であった。さらに生理的に認知機能構成に不可欠であるripple-burstがastrocyteの活性化に不可欠であったことも、epileptogenesis/ictogenesisの解析を困難にした要因でもあった。しかし、生理的な現象がepileptogenesis成熟過程における主要要因であったことは、当初期待した、低分子化合物による遺伝性てんかんの発症予防の探索の幅を狭めるものであり、不用意な発症予防を意図した場合、知的発達、認知機能の成熟に重篤な副反応をもたらす可能性を示唆するものである。

文献

- 1) Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; **122**(Pt 6): 1017-1031.
- 2) Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016; **86**: 1834-1842.

- 3) Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994 ; **343** : 515-517.
- 4) Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, 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* 1995 ; **11** : 201-203.
- 5) Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? : A working hypothesis. *Epilepsy research* 2000 ; **41** : 191-204.
- 6) Kaneko S, Okada M, Iwasa H, Yamakawa K, Hirose S. Genetics of epilepsy : current status and perspectives. *Neurosci Res* 2002 ; **44** : 11-30.
- 7) Kaneko S, Iwasa H, Okada M. Genetic identifiers of epilepsy. *Epilepsia* 2002 ; **43** Suppl 9 : 16-20.
- 8) Okada M. Can rodent models elucidate the pathomechanisms of genetic epilepsy? *British journal of pharmacology* 2022 ; **179** : 1620-1639.
- 9) Klaassen A, Glykys J, Maguire J, Labarca C, Mody I, Boulter J. Seizures and enhanced cortical GABAergic inhibition in two mouse models of human autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006 ; **103** : 19152-19157.
- 10) Manfredi I, Zani AD, Rampoldi L, Pegorini S, Bernascone I, Moretti M, et al. Expression of mutant beta2 nicotinic receptors during development is crucial for epileptogenesis. *Human molecular genetics* 2009 ; **18** : 1075-1088.
- 11) Fukuyama K, Fukuzawa M, Shiroyama T, Okada M. Pathogenesis and pathophysiology of autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy with S284L-mutant alpha4 subunit of nicotinic ACh receptor. *British journal of pharmacology* 2020 ; **177** : 2143-2162.
- 12) Shiba Y, Mori F, Yamada J, Migita K, Nikaido Y, Wakabayashi K, et al. Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the beta2-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Neurosci Res* 2015 ; **100** : 46-54.
- 13) Zhu G, Okada M, Yoshida S, Ueno S, Mori F, Takahara T, et al. Rats harboring S284L ChRNA4 mutation show attenuation of synaptic and extrasynaptic GABAergic transmission and exhibit the nocturnal frontal lobe epilepsy phenotype. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008 ; **28** : 12465-12476.
- 14) Fukuyama K, Fukuzawa M, Okada M. Upregulated and hyperactivated thalamic connexin 43 plays important roles in pathomechanisms of cognitive impairment and seizure of autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy with S284L-mutant $\alpha 4$ subunit of nicotinic ACh receptor. *Pharmaceuticals* 2020 ; **13** : 99.
- 15) Fukuyama K, Fukuzawa M, Okubo R, Okada M. Upregulated Connexin 43 Induced by Loss-of-Functional S284L-Mutant alpha4 Subunit of Nicotinic ACh Receptor Contributes to Pathomechanisms of Autosomal Dominant Sleep-Related Hypermotor Epilepsy. *Pharmaceuticals* 2020 ; **13** : 58.
- 16) Fukuyama K, Fukuzawa M, Shiroyama T, Okada M. Pathomechanism of nocturnal paroxysmal dystonia in autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy with S284L-mutant $\alpha 4$ subunit of nicotinic ACh receptor. *Biomed Pharmacother* 2020 ; **126** : 110070.
- 17) Fukuyama K, Okada M. High frequency oscillations play important roles in development of epileptogenesis/ictogenesis via activation of astroglial signalling. *Biomed Pharmacother* 2022 ; **149** : 112846.
- 18) Fukuyama K, Motomura E, Okada M. Age-

- Dependent Activation of Pannexin1 Function Contributes to the Development of Epileptogenesis in Autosomal Dominant Sleep-related Hypermotor Epilepsy Model Rats. *Int J Mol Sci* 2024 ; **25** : 1619.
- 19) Fukuyama K, Motomura E, Okada M. Age-Dependent Activation of Purinergic Transmission Contributes to the Development of Epileptogenesis in ADSHE Model Rats. *Biomolecules* 2024 ; **14** : 204.
 - 20) Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995 ; **118**(Pt 1) : 61-73.
 - 21) Okada M, Zhu G, Yoshida S, Kaneko S. Validation criteria for genetic animal models of epilepsy. *Epilepsy & Seizure* 2010 ; **3** : 109-120.
 - 22) Okubo R, Hasegawa T, Fukuyama K, Shiroyama T, Okada M. Current Limitations and Candidate Potential of 5-HT7 Receptor Antagonism in Psychiatric Pharmacotherapy. *Front Psychiatry* 2021 ; **12** : 623684.
 - 23) Yamada J, Zhu G, Okada M, Hirose S, Yoshida S, Shiba Y, et al. A novel prophylactic effect of furosemide treatment on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE). *Epilepsy research* 2013 ; **107** : 127-137.
 - 24) Picard F, Bruel D, Servent D, Saba W, Fruchart-Gaillard C, Schollhorn-Peyronneau MA, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients : a PET study. *Brain* 2006 ; **129** : 2047-2060.
 - 25) Fukuyama K, Kato R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. Clozapine Normalizes a Glutamatergic Transmission Abnormality Induced by an Impaired NMDA Receptor in the Thalamocortical Pathway via the Activation of a Group III Metabotropic Glutamate Receptor. *Biomolecules* 2019 ; **9** : 234.
 - 26) Okada M, Fukuyama K, Nakano T, Ueda Y. Pharmacological Discrimination of Effects of MK801 on Thalamocortical, Mesothalamic, and Mesocortical Transmissions. *Biomolecules* 2019 ; **9**.
 - 27) Okada M, Fukuyama K, Shiroyama T, Ueda Y. Lurasidone inhibits NMDA antagonist-induced functional abnormality of thalamocortical glutamatergic transmission via 5-HT7 receptor blockade. *British journal of pharmacology* 2019 ; **176** : 4002-4018.
 - 28) Fukuyama K, Okubo R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. Activation of Astroglial Connexin is Involved in Concentration-Dependent Double-Edged Sword Clinical Action of Clozapine. *Cells* 2020 ; **9**.
 - 29) Fukuyama K, Tanahashi S, Hoshikawa M, Shinagawa R, Okada M. Zonisamide regulates basal ganglia transmission via astroglial kynurenine pathway. *Neuropharmacology* 2014 ; **76** Pt A : 137-145.
 - 30) Fukuyama K, Okada M. Effects of levetiracetam on astroglial release of kynurenine-pathway metabolites. *British journal of pharmacology* 2018 ; **175** : 4253-4265.
 - 31) Okada M, Fukuyama K, Shiroyama T, Ueda Y. Carbamazepine Attenuates Astroglial L-Glutamate Release Induced by Pro-Inflammatory Cytokines via Chronically Activation of Adenosine A2A Receptor. *Int J Mol Sci* 2019 ; **20** : 3727.
 - 32) Fukuyama K, Ueda Y, Okada M. Effects of Carbamazepine, Lacosamide and Zonisamide on Gliotransmitter Release Associated with Activated Astroglial Hemichannels. *Pharmaceuticals* 2020 ; **13** : 117.
 - 33) Okada M, Fukuyama K, Shiroyama T, Ueda Y. Brivaracetam prevents astroglial l-glutamate release associated with hemichannel through modulation of synaptic vesicle protein. *Biomed Pharmacother* 2021 ; **138** : 111462.
 - 34) Okada M, Fukuyama K, Motomura E. Dose-Dependent Biphasic Action of Quetiapine on AMPK Signalling via 5-HT7 Receptor : Exploring Pathophysiology of Clinical and Adverse Effects of Quetiapine. *Int J Mol Sci*

- 2022 ; 23.
- 35) Fukuyama K, Motomura E, Okada M. Brexpiprazole Reduces 5-HT₇ Receptor Function on Astroglial Transmission Systems. *Int J Mol Sci* 2022 ; **23** : 4473.
 - 36) Fukuyama K, Motomura E, Shiroyama T, Okada M. Impact of 5-HT₇ receptor inverse agonism of lurasidone on monoaminergic tripartite synaptic transmission and pathophysiology of lower risk of weight gain. *Biomed Pharmacother* 2022 ; **148** : 112750.
 - 37) Fukuyama K, Okada M. Effects of an Atypical Antipsychotic, Zotepine, on Astroglial L-Glutamate Release through Hemichannels : Exploring the Mechanism of Mood-Stabilising Antipsychotic Actions and Antipsychotic-Induced Convulsion. *Pharmaceuticals* 2021 ; **14**.
 - 38) Fukuyama K, Okada M. Effects of Atypical Antipsychotics, Clozapine, Quetiapine and Brexpiprazole on Astroglial Transmission Associated with Connexin43. *Int J Mol Sci* 2021 ; **22**.
 - 39) Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *British journal of pharmacology* 2012 ; **165** : 1543-1555.
 - 40) Fukuyama K, Okada M. Age-dependent and sleep/seizure-induced pathomechanisms of autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy *Int J Mol Sci* 2020 ; **21** : 8142.
 - 41) Pan HC, Chou YC, Sun SH. P2X₇ R-mediated Ca (2+) -independent d-serine release via pannexin-1 of the P2X₇ R-pannexin-1 complex in astrocytes. *Glia* 2015 ; **63** : 877-893.
 - 42) Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X₇ receptor. *EMBO J* 2006 ; **25** : 5071-5082.
 - 43) Bruzzone R, Hormuzdi SG, Barbe MT, Herb A, Monyer H. Pannexins, a family of gap junction proteins expressed in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003 ; **100** : 13644-13649.
 - 44) Contreras JE, Saez JC, Bukauskas FF, Bennett MV. Gating and regulation of connexin 43 (Cx43) hemichannels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003 ; **100** : 11388-11393.
 - 45) Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science* 2021 ; **374** : 560-564.
 - 46) Contreras MP, Fechner J, Born J, Inostroza M. Accelerating Maturation of Spatial Memory Systems by Experience : Evidence from Sleep Oscillation Signatures of Memory Processing. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2023 ; **43** : 3509-3519.

Abstract

Pathomechanisms of Autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy

Kouji Fukuyama, Motohiro Okada

Autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy (ADSHE) , originally reported in 1994, was the first distinct genetic epilepsy shown to be caused by CHRNA4 mutation. Over past two decades, we have explored to identify epileptogenesis and ictogenesis of ADSHE using genetic rodent models. Currently, epileptologists understood that functional abnormalities underlying epileptogenesis/ictogenesis in humans and rodents are composed of more complicated than previously believed, and the function of mutant molecules alone cannot contribute to the development but play important roles in the development of epileptogenesis/ictogenesis through formation of complicated functional abnormalities in various organs, including tripartite synaptic transmissions before epilepsy onset. Based on our recent findings using genetic rat ADSHE models, harbouring Chrna4 mutant, corresponding to human S284L-mutant CHRNA4, we propose a hypothesis associated with tripartite synaptic transmission abnormalities in ADSHE pathomechanisms induced by mutant ACh receptors.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2024 ; 35 : 53-62