



HCN channels: 간질 치료의 새로운 타겟



신기순
경희대학교 생물학과

E-mail: kisoos_shin@khu.ac.kr

서론

간질(epilepsy)은 다양한 병리적 증후를 포괄하는 일반적인 병명으로서 결신 간질(absence epilepsy), 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy, TLE)등과 같은 서로 다른 형태의 증상, 발병원인, 치료법을 요구하는 경련 질환들을 포함하는 개념이다. 이온채널의 비정상적인 활성은 간질의 발병과 매우 밀접한 연관이 있다. 인간의 간질과 직접적인 연관이 있다고 알려진 유전적 원인은 한 경우를 제외하고 모두 이온채널의 유전자에 일어난 돌연변이에 기인한다. 적어도 동물모델에서는 이온채널과 간질의 연관성이 검증되어 왔으나 지난 10여 년 동안 사람의 간질 증상과 알려진 이온채널의 이상과의 직접적인 연관성을 보고한 경우는 매우 드물고, 또한 기존의 이온채널에 작용하는 약물로도 전혀 치료가 되지 않는 간질의 사례가 많이 보고되어왔다(1). 따라서 간질의 원인이 되는 새로운 유전적 channelopathy (이온채널의 이상에 의한 질환)의 발견은 이온채널을 간질치료의 일차적인 타겟으로 수용하여 간질연구의 방향을 재설정하는 매우 중요한 의미를 갖는 일이라 할 수 있다. 이러한 맥락에서 최근 HCN channel이 간질의 발현과 밀접한 연관이 있음을 암시하는 많은 결과들이 보고되고 있음은 매우 의미 있는 일이다. HCN channel은 경련을 개시하는 대부분의 뇌의 부위에서

신경세포의 전기적인 활성을 조절하는 역할을 하며, 경련의 활성에 의해서 이들 채널의 활성이 조절되기도 한다. 따라서 이 채널이 항간질 약물(antiepileptic drug, AED)을 개발하기 위한 타겟 단백질로서 주목받기 시작하였다. 본 총설에서는 HCN channel의 구조와 분포, 그리고 dendrite에서 전기적 신호를 통합하는데 있어서 어떠한 역할을 하는지 알아보고 이 채널의 기능 이상에서 유래되는 병리적인 현상에 대해서 간질을 중심으로 살펴볼 것이다.

HCN channel의 구조와 분포

HCN channel은 막전위의 과분극에 의해서 열리는 이온 채널로서 세포내 cAMP와 결합함으로써 채널의 활성이 증가하는 것으로 알려져 있다(2). 이러한 성질로 인하여 hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, 즉 HCN channel로 불리운다. HCN channel은 전압의존적 K⁺ channel (Kv Channel)과 그 구조면에서 매우 유사한 형태를 띠고 있는데, 현재까지 포유류에서는 네 종류의 isoform들(HCN1~HCN4)이 존재함이 알려져 있으며, 네개의 subunit들이 모인 tetramer의 형태로 기능을 수행한다(그림. 1A). 각 isotype들은 전압의존성을 담당하는 S4 segment (S4), 이온이 통과하는 경로 및 막전압에 의해 열

리고 닫힘이 조절되는 S6 segment (S6), 이온에 대한 선택성을 결정하는 pore loop (Pore), 그리고 cAMP가 직접 결합하여 채널의 열림을 촉진하는 cAMP-binding domain 등의 구조로 이루어져 있다. 각 isoform에 따라 전압의존성과 cAMP 의존성에 있어서 현저한 차이를 보이며, 이들 사이의 heteromer의 형태도 가능하기 때문에 훨씬 다양한 성질을 가진 채널들이 형성될 수 있다(2-4).

HCN channel은 양이온에 대한 선택성은 가지고 있으나 특정 양이온에 대한 선택성은 보이지는 않는다. 따라서 HCN channel을 통해 흐르는 전류를 일컫는 I_h (hyperpolarization-activated mixed cation current)는 Na^+ , K^+ 의 혼합된 양이온들의 흐름에 의한 전류이다. 따라서 휴지막전위에서 이 채널이 활성화되면 선택성 없는 양이온의 이동에 의해서 점진적인 막전위의 탈분극을 유도되게 된다. I_h 는 심장에서 심근의 자발적인 박동을 유도하는 pacemaker activity에 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며(그림 1B; 5, 6) 그 외에 중추신경계에서는 신경세포의 리드미컬한 전기적인 활성화, 막전위의 유지, 시냅스 전달과정에서 시간 및 공간합(temporal and spatial summation of synaptic transmission)에 관여함으로써 중추신경계의 전기적 활성화에 중요한 역할을 수행한다(2, 7, 8)

중추신경계에서 I_h 가 다양한 역할을 수행하는 것은 HCN channel이 신경세포 내에서 다양한 위치에 분포하기 때문이

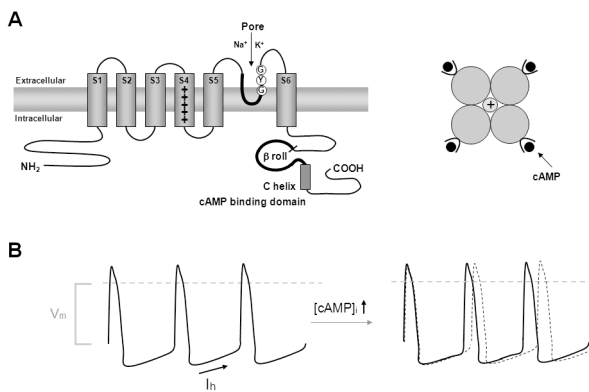


그림 1. HCN channels와 I_h 의 구조 및 기능적 특징.

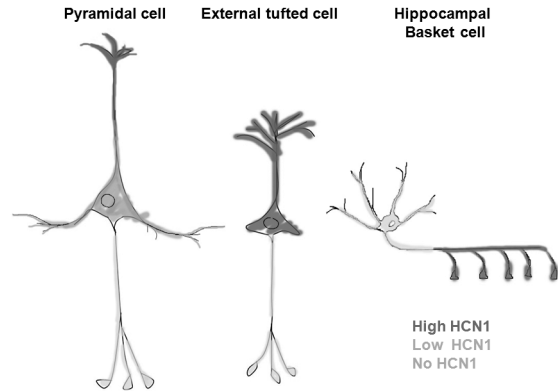


그림 2. 서로 다른 유형의 신경세포에서 HCN1 channel의 분포.

다(그림 2 참조). Magee (9)는 해마의 CA1 pyramidal cell의 soma와 dendrite에 cell-attached patch clamp 방법을 적용하여 I_h 의 크기를 측정함으로써 HCN channel이 dendrite의 끝으로 갈수록 점차로 증가함을 확인하였다. 면역염색 방법을 통해서 Lorincs등 (10)은 HCN1 channel이 CA1 pyramidal cell의 dendrite 끝으로 갈수록 발현량이 증가한다는 직접적인 증거를 제시한 바 있다. 이어 subiculum의 pyramidal cell과 대뇌피질의 layer 5 pyramidal cell에서도 CA1 pyramidal cell에서와 비슷한 양상으로 HCN1 channel이 분포한다고 보고되었다(11, 12). 한편, 후각망울의 external tufted cell과 periglomerular cell에서는 soma와 dendrite에 고루 분포하며(13), 해마의 basket cell에서는 axon의 말단에 높은 밀도로 분포한다(14). 또한 소뇌의 basket cell에서는 soma, dendrite, axon에 고루 분포한다(14). 이처럼 신경세포의 유형별로 세포내의 자세한 분포가 연구된 이온채널은 HCN1 channel이 유일한 것으로 여겨지며 HCN channel이 세포내에서 어디에 위치하느냐에 따라서 그 기능도 달라질 수 있다.

HCN channel과 신경세포의 전기적 활성화

HCN channel을 통한 이온의 흐름은 신경세포의 흥분성에 크게 두 가지 형태로 영향을 주게 된다. 첫째, HCN



channel은 신경세포의 일반적인 휴지막전위에서 어느 정도 열려있는 상태이므로 이 채널을 통해 Na^+ 와 K^+ 이온의 세포 내로 유입되어 HCN channel의 활성이 전혀 없는 상태의 막전위 보다 약간 탈분극된 상태로 휴지막전위를 유지시킨다. 둘째, HCN channel을 통한 전류는 막의 전기적 저항성(input resistance, R_i)를 감소시켜 막전위에 가해지는 어떠한 종류의 이온의 흐름의 영향력을 감소시키는 역할을 한다(Ohm의 법칙에 따라 저항이 감소하면 전류의 변화량에 대한 전압의 변화량도 감소하기 때문이다). 이 두 가지 형태의 조절은 신경세포의 전기적 흥분성을 전혀 상반된 방향으로 조절하게 된다. 첫번째의 경우, HCN channel의 활성화에 의한 휴지막전위의 탈분극은 결과적으로 활동전위를 생성할 수 있는 막전위의 역치값에 근접하게 함으로써 신경세포의 전기적 흥분성을 증가시킨다. 반면 두번째의 경우 HCN channel의 활성화로 인해 막의 R_i 가 줄어들게 되면 탈분극 자극(시냅스 자극에 의한 흥분성 전류 등)에 대한 반응성을 낮춤으로써 신경세포의 전기적 활성을 감소시키게 된다. 이 두가지 상반된 작용의 균형은 HCN channel이 신경세포 내에서 어느 부위에 위치하는지에 의해 결정된다.

신경세포의 soma에 존재하는 HCN channel은 주로 휴지막전위를 조절하는데 기여하는 것으로 보인다(15, 16). 또한 soma에서의 HCN channel의 활성은 rebound depolarization을 유도함으로써 반복된 활동전위를 생성할 수도 있다(17). 한편 axon의 말단 즉 presynaptic terminal에 존재하는 HCN channel은 시냅스 말단의 세포막을 장기간 탈분극시킴으로써 신경전달물질이 방출될 확률과 분비의 신뢰도를 높이는 것으로 보인다(18, 19). 즉, soma와 axon에 위치한 HCN channel은 신경세포의 전기적 흥분성을 증가시키는 역할을 수행한다. 반면 dendrite에 존재하는 HCN channel의 활성은 dendrite 막의 R_i 를 감소시킴으로써 dendrite에 존재하는 흥분성 시냅스를 통해 전달되는 흥분성 시냅스후 전류(excitatory postsynaptic current; EPSC)를 누전시켜 흥분성 시냅스후 전압(excitatory postsynaptic potential; EPSP)의 크기를 감소시키는 효과

를 보인다. Dendrite에 위치하는 HCN channel은 시냅스를 통한 흥분성이 soma로 전달되는 전기적 신호전달의 직접적인 경로 상에 위치하기 때문에 dendrite에서 통합(EPSP의 공간적, 시간적 통합; temporal and spatial summation of EPSP)되는 흥분성 신호의 크기를 적절하게 조절할 수 있다.

HCN channel에 의한 dendrite 신호의 통합과 중추신경계에서의 역할

Dendrite의 능동적인 전기적 성질은 다양한 전압의존성 이온채널들(K^+ channel, Na^+ channel, Ca^{2+} channel, HCN channel 등)의 다양한 분포에 의해서 결정되며 시냅스 가소성(synaptic plasticity) 및 신경세포의 내재적 흥분성(intrinsic excitability)의 변화와 밀접한 연관이 있다. 즉, dendrite에 존재하는 전압의존성 이온채널들은 시냅스로부터 입력되는 신호들을 통합하고 조절하여 시냅스 자극에 의해서 시냅스후 신경세포가 새롭게 생성하는 활동전위의 빈도 및 형태를 결정함으로써 신경세포가 정보를 전달하고 저장하는 과정에서 중요한 역할을 수행한다. Dendrite에 분포하는 전압의존성 이온채널들은 신경세포의 종류에 따라 매우 다양한 양상을 보일 뿐만 아니라, 전압의존성과 같은 채널의 기본적인 성질과 채널의 분포밀도가 쉽게 조절될 수 있다는 점은 신경세포가 다양한 형태의 입출력 신호를 생성하는데 있어서 큰 이점이 된다.

앞서 설명한 바와 같이 대뇌피질의 layer 5에 존재하는 pyramidal cell, 그리고 해마의 CA1의 pyramidal cell의 HCN channel은 dendrite에 국부적으로 분포하며 특별히 soma로부터 멀어짐에 따라서 밀도가 높아진다(그림 3A). HCN channel의 활성은 dendrite에서 시냅스 입력의 시간적 통합을 조절하여 통합된 EPSP의 크기를 제한하는 역할을 한다(그림 3B). HCN channel의 활성화에 의해 시냅스 입력의 통합이 억제되면 dendrite의 탈분극이 감소되고 Ca^{2+} 의 유입량이 줄어든다. 이러한 현상은 해마의 CA1에서 일어

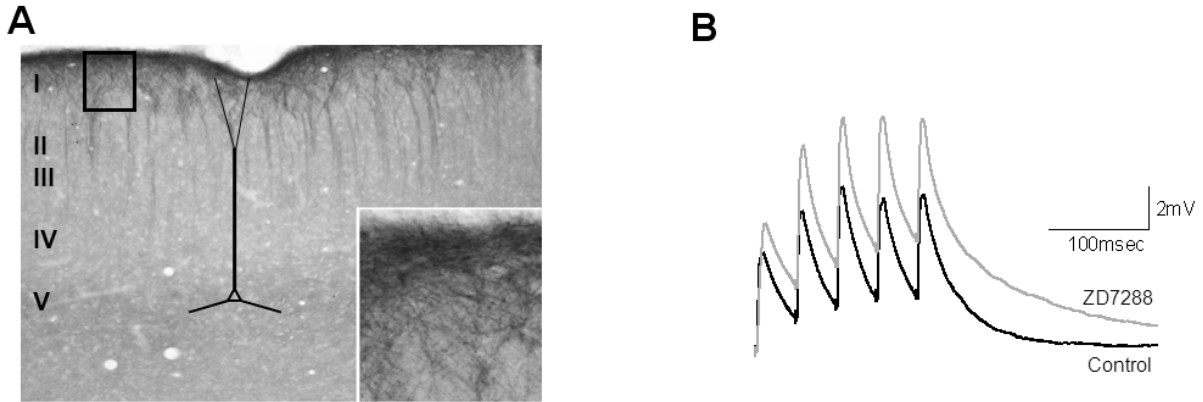


그림 3. (A) 대뇌피질 layer 5 신경세포에서 HCN channel의 distal dendrite 분포. (B) ZD7288에 의한 HCN channel 활성화 억제와 EPSP의 시간합의 증가 (출처: 신기순, 경희대학교).

나는 LTP 현상을 억제하기도 한다(20). 또한 working memory를 주관하는 전전두엽의 layer 5 pyramidal cell에서 HCN channel의 활성이 억제되면 dendrite에서 시냅스 입력의 효율이 높아짐으로써 working memory가 향상 된다(21). 이상의 예들은 dendrite에 존재하는 HCN channel의 활성이 조절됨으로써 이루어지는 다양한 생리적 현상들의 예이다. 그러나 이 채널의 활성이 극단적으로 변화할 경우 중추신경계의 과도한 활성의 변화가 일어나고 따라서 간질과 같은 병리적 상황을 초래할 수 있다.

HCN channel의 활성화와 간질

기존의 항간질 약물(antiepileptic drug, AED)이 HCN channel의 활성화에 미치는 영향

HCN channel이 대뇌피질과 해마의 신경세포에서 dendrite의 말단에 존재하며 dendrite 막의 R_i 의 조절할 수 있음을 고려할 때 HCN channel은 대뇌피질과 해마에서 신경망의 전기적 흥분성을 조절하는데 있어서 최적의 위치에 존재한다고 할 수 있다. 따라서 dendrite의 HCN channel은 AED가 작용하는 매우 매력적인 분자타겟으로 여겨진다. 실제로 여러 종류의 간질 치료에 사용되는 lamotrigine은

HCN channel의 전압의존성을 변화시켜 그 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다(22). Lamotrigine이 HCN channel의 활성을 증가시키면 경련과정에서 특징적으로 나타나는 지속되는 시냅스 자극에 대한 dendrite의 반응성을 낮출 것으로 기대된다. 전통적으로 lamotrigine은 간질에 사용되는 phenytoin, carbamazepine 등과 마찬가지로 전압의존성 Na^+ channel의 기능을 억제함으로써 간질에 효과를 보이는 것으로 생각되어 왔으므로 이 약물의 효과가 HCN channel의 활성 증가에 기인한 것인지는 확실치 않다. 그러나 lamotrigine이 다른 Na^+ channel 억제제를 투여하였을 때 오히려 증상을 악화시키는 것으로 알려진 간질 증상인 결신발작에도 효과가 있다는 사실(23)과 다른 Na^+ channel의 억제제에 비해 인지능력, 어지럼증 등의 부작용이 거의 없다는 사실은 Na^+ channel 억제제인 기존의 AED와 작용점이 다르다는 것을 암시한다. 또한 확실한 인과관계는 알 수 없으나 간질억제 기전이 확실하지 않은 AED인 gabapentin과 acetazolamide가 I_h 를 증가시킨다는 보고는 HCN channel의 활성화와 간질과 밀접한 연관이 있음을 시사한다(24, 25).

Acquired HCN-channelopathy

최근 들어 HCN channel과 간질 사이의 연관성을 보여주는 많은 결과들이 속속 보고되고 있다. 생쥐에서 열성경련(febrile seizure)을 유발한 후 해마의 CA1 pyramidal cell에서 HCN1 channel이 적어도 3개월 이상 감소된 상태로 유지되었다(26, 27). Kainate를 이용하여 유발한 status epilepticus 모델에서 entorhinal cortex의 layer 3 pyramidal cell에서 간질을 유발한지 24시간 이내에 I_h 가 감소하였고(28, 29), 그에 따라서 신경세포의 과도한 전기적 활성화와 함께 비정상적인 간질 뇌파를 관찰할 수 있었다(28). Pilocarpine(30) 및 kindling(29) 모델에서도 HCN1 channel의 활성의 감소가 관찰되었다. 선행된 경련증상에 의한 HCN1 channel의 감소는 다음과 같은 기전을 통해 이루어지는 것으로 밝혀졌다. 경련으로 인해 신경세포의 과도한 전기적 활성화는 HCN1 channel과 결합하여 막상으로 이동시키는데 중요한 역할을 수행하는 TRIP8b 단백질과의 채널과의 결합에 이상을 초래하며, 따라서 채널이 dendrite로 정상적으로 이동하지 못하게 된다. 결과적으로 경련모델의 신경세포의 dendrite에서 장기적인 HCN1 channel의 감소가 관찰 된다는 것이다(31). 이상의 결과들은 경련에 의해 유도된 HCN channel의 변화는 지속적인 간질증상과 밀접한 연관이 있음을 보여주고 있으며 무엇보다도 dendrite에 국부적으로 분포하는 HCN channel의 발현 변화가 특별히 간질발병에 매우 중요한 역할을 하고 있음을 입증하는 결과들이다. 이상의 경련모델에서의 연구는 경련활성에 의한 비정상적인 신경세포의 전기적인 활성화는 신경세포의 HCN channel의 활성을 변화시킬 수 있으며, 변화된 HCN channel의 활성이 결과적으로 지속적인 간질 증상의 원인이 된다는 점을 암시한다.

Inherited HCN-channelopathy

선행된 경련현상과 상관없이 HCN channel 활성의 변화가 간질의 원인이 될 수 있다는 실험적 증거들도 있다. HCN2 channel의 유전자가 결손된 생쥐에서 결신간질에서

관찰되는 증상들이 관찰된 것은 매우 흥미롭다 (32, 33). WAG/Rij rat은 결신발작에서 나타나는 형태의 뇌파가 관찰되며, 이러한 증상은 대뇌피질의 layer 5 pyramidal cell에 HCN1 channel이 감소함으로써 일어난다 (34). 이상의 결과들은 HCN channel의 발현 감소가 경련 현상이 개시되기 전에 일어나며 따라서 HCN channel의 감소는 경련활성의 원인이기 결과가 아니라는 점을 분명히 지적하고 있다. 흥미로운 사실은 WAG/Rij rat에서 ethosuximide를 장기 투여하여 경련을 조기에 억제했을 때 결신발작 증상은 일어나지 않았으며, 더불어 HCN1 channel의 양도 정상으로 유지되었다(35).

결론

지금까지 살펴본 HCN channel의 분포와 신경세포의 전기적 활성화에 미치는 영향, 그리고 HCN channel의 활성변화와 간질증상의 발병과의 상관관계를 고려해 볼 때, HCN channel 기능의 상실이 간질의 직접적인 원인이 되는 것으로 여겨진다. 특별히 대뇌피질, 해마 등에 존재하는 pyramidal cell의 dendrite 말단의 HCN channel의 활성

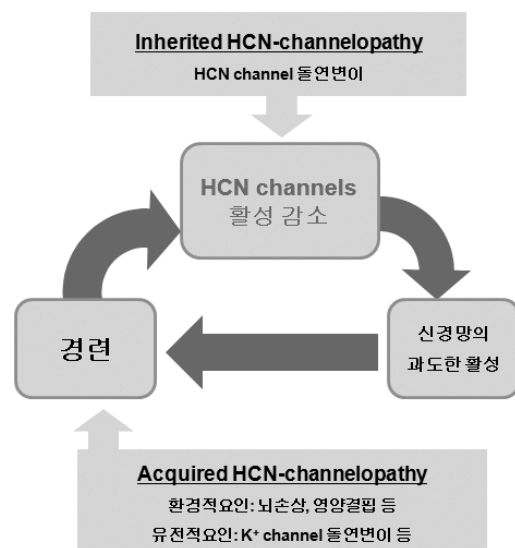


그림 4. HCN-channelopathy에 의한 간질모델

이 감소하게 되면 R_i 를 증가 시켜 EPSP의 지속시간을 연장하여 dendrite에서 이루어지는 EPSP의 시간, 공간합을 극대화시킴으로써 신경망의 과도한 활성을 유발하는 것으로 보인다. 따라서 경련활성 혹은 유전적인 원인을 포함한 다른 요인에 의해서 HCN channel의 활성이 크게 감소하게 되면 개개의 신경세포의 전기적 활성이 증가되고 결과적으로 신경망의 과도한 활성을 유도하여 측두엽간질, 결신간질과 같은 간질의 원인이 될 것으로 추정된다(그림 4). 신경세포의 과도한 활성은 막상의 HCN channel의 양적인 감소를 가져오는 것은 확실해 보인다. 따라서 환경적 요인으로 인해 신경세포의 흥분성이 변화하거나, 혹은 다른 이온채널이나 전기적 활성과 관련된 단백질의 유전적인 변이로 인해 신경세포의 흥분성이 변화하여 결과적으로 HCN channel의 활성이 변화하는 경우(acquired HCN-channelopathy) 만성적인 간질이 유도될 수 있다. 또한 HCN channel 유전자의 자체 변이에 의해 HCN channel의 발현량이 감소한 경우(inherited HCN-channelopathy)도 간질의 유전적 원인이 될 수 있을 것이다. 어떠한 기전을 통해서든 현재까지의 연구결과는 HCN channel의 변화가 인간의 간질의 원인으로 작용한다는 보고는 거의 없는 실정이다. 따라서 가까운 장래에 인간의 간질과 HCN channel의 상관관계가 규명되어야 할 것이다. 무엇보다도 lamotrigine 이외의 HCN channel에 선택적으로 작용하는 효현제를 사용하여 HCN channel의 활성을 극대화시킴으로써 간질의 증상을 완화시킬 수 있는 지 테스트해보는 것이 시급한 과제로 보인다.

【참고문헌】

1. Noebels JL. The biology of epilepsy genes. *Ann Rev Neurosci* 2003;26:599-625.
2. Robinson RB, Siegelbaum SA. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:453-480.
3. Chen S, Wang J, Siegelbaum SA. Properties of hyperpolarization-activated pacemaker current defined by coassembly of HCN1 and HCN2 subunits

and basal modulation by cyclic nucleotide. *J Gen Physiol*. 2001 May;117(5):491-504.

4. Ulens C, Tytgat J. Functional heteromerization of HCN1 and HCN2 pacemaker channels. *J Biol Chem*. 2001 Mar 2;276(9):6069-72.
5. Brown H, DiFrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pace-maker activity in rabbit sino-atrial node. *J Physiol*. 1980 Nov;308:331-51.
6. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:455-72.
7. Santoro B, Baram TZ. The multiple personalities of h-channels. *Trends Neurosci*. 2003 Oct;26(10):550-4.
8. Magee JC, Johnston D. Plasticity of dendritic function. *Curr Opin Neurobiol*. 2005 Jun;15(3):334-42.
9. Magee JC. Dendritic hyperpolarization-activated currents modify the integrative properties of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci*. 1998 Oct 1;18(19):7613-24.
10. Lörincz A, Notomi T, Tamás G, Shigemoto R, Nusser Z. Polarized and compartment-dependent distribution of HCN1 in pyramidal cell dendrites. *Nat Neurosci*. 2002 Nov;5(11):1185-93.
11. Williams SR, Stuart GJ. Site independence of EPSP time course is mediated by dendritic I(h) in neocortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol*. 2000 May;83(5):3177-82.
12. Berger T, Larkum ME, Lüscher HR. High I(h) channel density in the distal apical dendrite of layer V pyramidal cells increases bidirectional attenuation of EPSPs. *J Neurophysiol*. 2001 Feb;85(2):855-68.
13. Holderith NB, Shigemoto R, Nusser Z. Cell type-dependent expression of HCN1 in the main olfactory bulb. *Eur J Neurosci*. 2003 Jul;18(2):344-54.
14. Santoro B, Grant SG, Bartsch D, Kandel ER. Interactive cloning with the SH3 domain of N-src identifies a new brain specific ion channel protein, with homology to eag and cyclic nucleotide-gated channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 23;94(26):14815-20.
15. Maccaferri G, McBain CJ. The hyperpolarization-activated current (Ih) and its contribution to

- pacemaker activity in rat CA1 hippocampal stratum oriens-alveus interneurons. *J Physiol*. 1996 Nov 15;497 (Pt 1):119–30.
16. Lupica CR, Bell JA, Hoffman AF, Watson PL. Contribution of the hyperpolarization-activated current (I_h) to membrane potential and GABA release in hippocampal interneurons. *J Neurophysiol*. 2001 Jul;86(1):261–8.
 17. Funahashi M, Mitoh Y, Kohjitani A, Matsuo R. Role of the hyperpolarization-activated cation current (I_h) in pacemaker activity in area postrema neurons of rat brain slices. *J Physiol*. 2003 Oct 1;552(Pt 1):135–48.
 18. Aponte Y, Lien CC, Reisinger E, Jonas P. Hyperpolarization-activated cation channels in fast-spiking interneurons of rat hippocampus. *J Physiol*. 2006 Jul 1;574(Pt 1):229–43.
 19. Mellor J, Nicoll RA, Schmitz D. Mediation of hippocampal mossy fiber long-term potentiation by presynaptic I_h channels. *Science*. 2002 Jan 4;295(5552):143–7.
 20. Nolan MF, Malleret G, Dudman JT, Buhl DL, Santoro B, Gibbs E, Vronskaya S, Buzsáki G, Siegelbaum SA, Kandel ER, Morozov A. A behavioral role for dendritic integration: HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons. *Cell*. 2004 Nov 24;119(5):719–32.
 21. Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A, Vijayraghavan S, Brennan A, Dudley A, Nou E, Mazer JA, McCormick DA, Arnsten AF. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*. 2007 Apr 20;129(2):397–410.
 22. Poolos NP, Migliore M, Johnston D. Pharmacological upregulation of h-channels reduces the excitability of pyramidal neuron dendrites. *Nat Neurosci*. 2002 Aug;5(8):767–74.
 23. Coulter DA. Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotrigine fit in? *J Child Neurol*. 1997 Nov;12 Suppl 1:S2–9.
 24. Munsch T, Pape HC. Upregulation of the hyperpolarization-activated cation current in rat thalamic relay neurones by acetazolamide. *J Physiol*. 1999 Sep 1;519 Pt 2:505–14.
 25. Surges R, Freiman TM, Feuerstein TJ. Gabapentin increases the hyperpolarization-activated cation current I_h in rat CA1 pyramidal cells. *Epilepsia*. 2003 Feb;44(2):150–6.
 26. Brewster A, Bender RA, Chen Y, Dube C, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. Developmental febrile seizures modulate hippocampal gene expression of hyperpolarization-activated channels in an isoform- and cell-specific manner. *J Neurosci*. 2002 Jun 1;22(11):4591–9.
 27. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev*. 2009 May;31(5):366–71.
 28. Shah MM, Anderson AE, Leung V, Lin X, Johnston D. Seizure-induced plasticity of h channels in entorhinal cortical layer III pyramidal neurons. *Neuron*. 2004 Oct 28;44(3):495–508.
 29. Powell KL, Ng C, O'Brien TJ, Xu SH, Williams DA, Foote SJ, Reid CA. Decreases in HCN mRNA expression in the hippocampus after kindling and status epilepticus in adult rats. *Epilepsia*. 2008 Oct;49(10):1686–95.
 30. Jung S, Jones TD, Lugo JN Jr, Sheerin AH, Miller JW, D'Ambrosio R, Anderson AE, Poolos NP. Progressive dendritic HCN channelopathy during epileptogenesis in the rat pilocarpine model of epilepsy. *J Neurosci*. 2007 Nov 21;27(47):13012–21.
 31. Shin M, Brager D, Jaramillo TC, Johnston D, Chetkovich DM. Mislocalization of h channel subunits underlies h channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2008 Oct;32(1):26–36.
 32. Ludwig A, Budde T, Stieber J, Moosmang S, Wahl C, Holthoff K, Langebartels A, Wotjak C, Munsch T, Zong X, Feil S, Feil R, Lancel M, Chien KR, Konnerth A, Pape HC, Biel M, Hofmann F. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2. *EMBO J*. 2003 Jan 15;22(2):216–24.
 33. Chung WK, Shin M, Jaramillo TC, Leibel RL, LeDuc CA, Fischer SG, Tzilianos E, Gheith AA, Lewis AS, Chetkovich DM. Absence epilepsy in apathetic, a spontaneous mutant mouse lacking the h channel subunit, HCN2. *Neurobiol Dis*. 2009 Mar;33(3):499–508.
 34. Kole MH, Br?uer AU, Stuart GJ. Inherited cortical HCN1 channel loss amplifies dendritic calcium



electrogenesis and burst firing in a rat absence epilepsy model. *J Physiol*. 2007 Jan 15;578(Pt 2):507-25.

- 35. Blumenfeld H, Klein JP, Schridde U, Vestal M, Rice T, Khera DS, Bashyal C, Giblin K, Paul-Laughinghouse C, Wang F, Phadke A, Mission J, Agarwal RK, Englot DJ, Motelow J, Nersesyan H, Waxman SG, Levin AR. Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):400-9.

저 | 자 | 약 | 력

신기순

- 1985 - 1991 서울대학교 동물학과, 학사 석사
- 1991 - 1996 서울대학교 분자생물학과, 박사
- 1997 - 2002 Harvard Medical School, Dept. of Neurobiology, Postdoctoral Fellow
- 2002 - 2004 경희대학교 의과대학, 조교수
- 2004 - 현재 경희대학교 생물학과 교수 재직