

# 慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ —精神心理学的・神経免疫学的側面からの 病態解明と評価法開発—



細井 昌子

Masako Hosoi

九州大学病院 心療内科 講師

Lecturer, Department of Psychosomatic Medicine,  
Kyushu University Hospital

The translational research on chronic pain:  
the elucidation of pathogenesis and  
development of evaluation system from  
psychological, psychiatric and  
neuroimmunological aspects

## Profile

1987年 九州大学医学部卒  
1997年 九州大学大学院医学研究院卒（心身医学）医学  
博士取得  
1997年- 米国国立衛生研究所, アルコール依存乱用研究  
2002年 所 (NIAAA)  
2013年から 現職  
専門領域: 心身医学、疼痛学

1987 M.D., Kyushu University, Graduate School of  
Medical Sciences, Fukuoka, Japan  
1997 Ph.D. (Medical Sciences), Kyushu University,  
Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka,  
Japan  
1997 Visiting Researcher & Visiting Fellow-  
2002 NIAAA, National Institutes of Health, Mary-  
land, USA  
2013 Present Lecturer, Department of Psychoso-  
matic Medicine, Kyushu University Hospital

## Abstract

慢性疼痛の標準的な評価法は未だ確立されておらず、客観的な評価法の確立が急務である。また、慢性疼痛は精神心理社会的な要因が関与することが示唆されており、近年その病態基盤にグリア細胞の異常の関与が示唆されてきた。

そこで、我々は精神心理学的・神経免疫学的側面からトランスレーショナルリサーチを計画し、九州大学心療内科における慢性疼痛患者を健常人と比較した症例対照研究を開始した。また、ミクログリア研究を牽引してきた九州大学薬学研究院（津田・井上）では慢性疼痛の動物モデル研究として神経障害性疼痛モデルマウスを作成した。その結果、愛情遮断となる隔離マウスでミクログリア異常が確認され、集団マウスと比べて神経障害後初期にみられる逃避閾値の低下が有意に促進しており、痛みをより強く感じていることが示唆された。

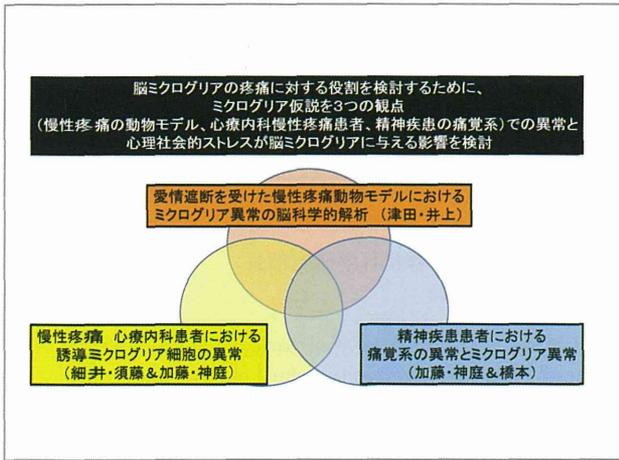
さらに、慢性疼痛のミクログリア仮説をヒトで検証するために、心療内科慢性疼痛患者における末梢血の単球由来の誘導ミクログリア様細胞 (iMG) を使った診断システムの開発（加藤・神庭&細井・須藤）を開始した。本年度では測定系が確立し、パイロット研究として3人の線維筋痛症患者と3人の健常人を検討したところ、疼痛患者由来iMGでは、ATP刺激において、特に1時間後にTNF- $\alpha$ の活性化亢進傾向を認めた。また、線維筋痛症患者の精神医学的病態評価（橋本）について解析し、精神医学的異常の合併が高頻度であることが明らかになった。

The objective evaluation for chronic pain is a matter of great urgency. Chronic pain is suggested to be influenced by psychiatric and psychosocial factors. Recently, glia cells are suggested to be involved in the pathogenesis of chronic pain.

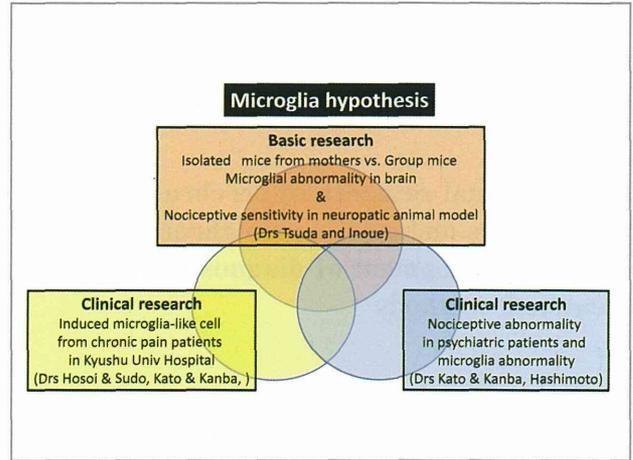
Thus, we have intended translational research from the points of psychosocial and neuro-immunological medicine. We have set a case control study on chronic pain patients in Kyushu University hospital in comparison of the healthy people. Next, we have made neuropathic pain model mice as an animal model of chronic pain. The abnormality of microglia in brain has been shown in the isolated mice from mothers and the threshold of withdrawing from nociceptive stimulus is significantly decreased.

To test the microglia hypothesis on chronic pain, we have started to establish the evaluation system using the induced microglia-like cells (iMG) from the monocytes of peripheral blood sampling from patients with chronic pain. We compared the three fibromyalgia patients and three healthy people using the system and the significant increase in TNF- $\alpha$  by ATP was observed. Furthermore, an analysis of the psychiatric pathogenesis on fibromyalgia patients was done and the high comorbidity of psychiatric abnormality has been shown in the fibromyalgia.

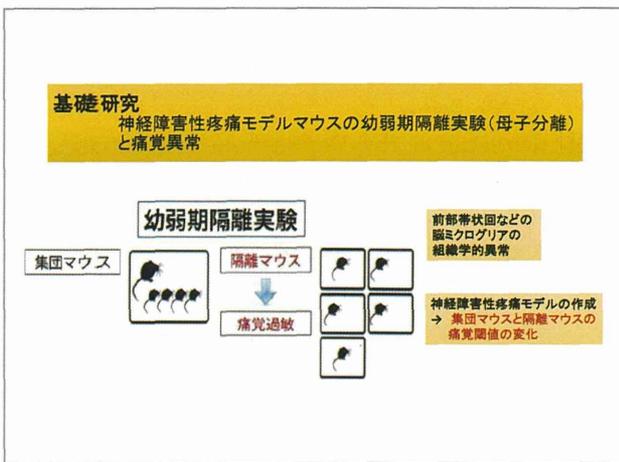
# Presentation slide



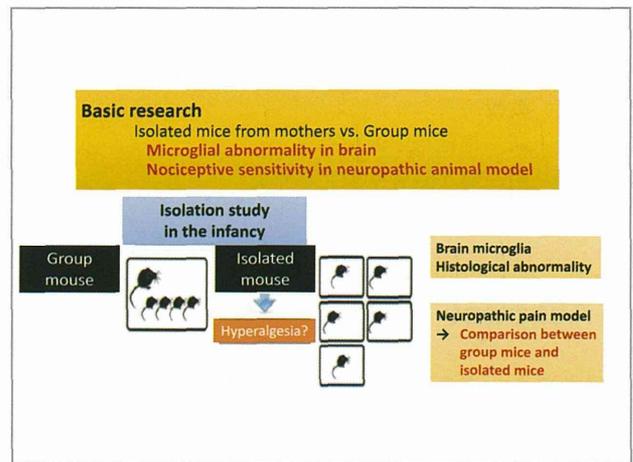
1



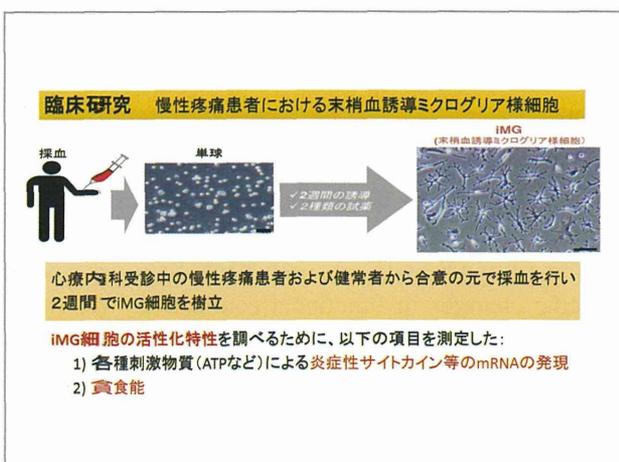
1



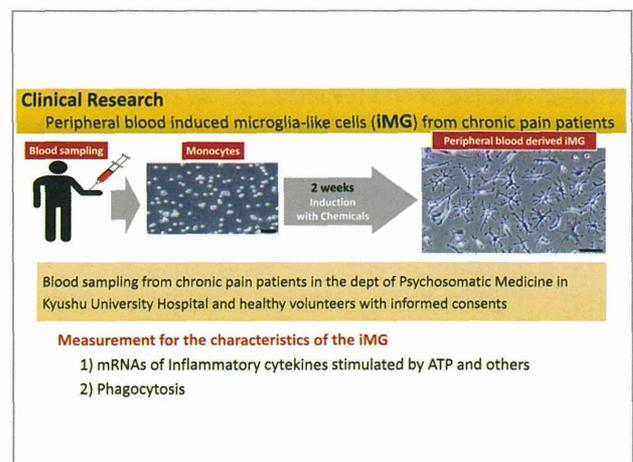
2



2



3



3

## 診断・治療法の開発を目指した 痛みの慢性化脳機構に関する トランスレーショナル研究



加藤 総夫

Fusao Kato

東京慈恵会医科大学 神経科学研究部長  
痛み脳科学センター長

Director of the Department of Neuroscience and Center for Neuroscience of Pain, Jikei University School of Medicine

Translational research of cerebral mechanisms underlying pain chronification toward development of diagnosis and treatment methods

### Profile

1982年 東京大学薬学部卒  
2001年 東京慈恵会医科大学・神経生理学 助教授（室長）  
2005年 教授  
2014年 同 神経科学研究部長  
同 痛み脳科学センター長  
専門領域：神経生理学

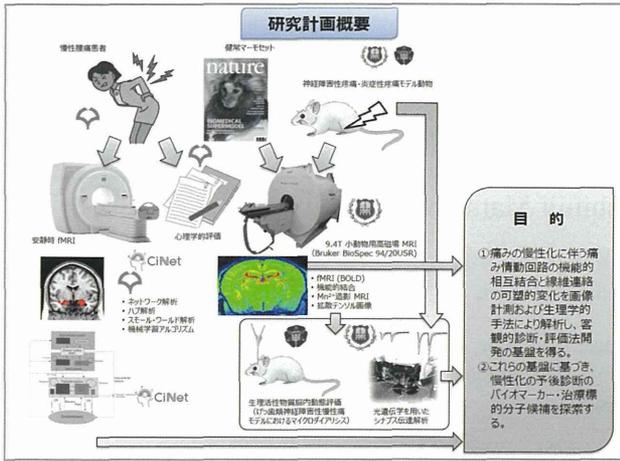
1982 Dr. Med. Sci., Dr. Pharm. Sci., Graduated from University of Tokyo.  
2005 Full professor of the Jikei University School of Medicine.  
2014 Director of the Department of Neuroscience and Center for Neuroscience of Pain, Jikei University School of Medicine. Neurophysiology of central synaptic transmission.  
Specialties : Neurophysiology of central synaptic transmission

### Abstract

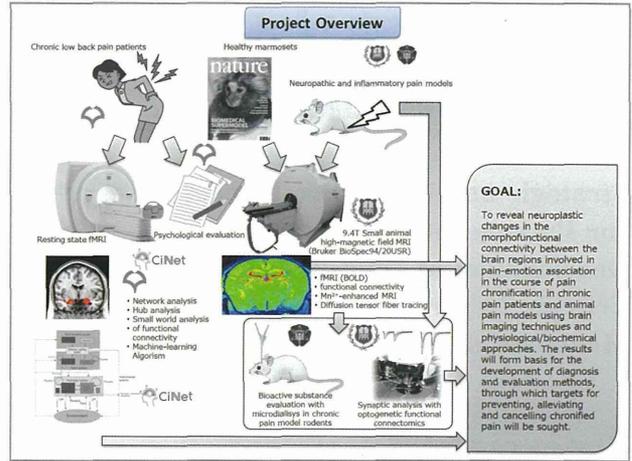
慢性痛を、痛み関連脳領域における可塑的变化を中核とする「可塑性病」ととらえ、痛みの慢性化に伴う脳機能変化の解明とその予後診断手法を開発すべく、脳機能画像計測および生理学的手法に基づいた客観的診断・評価法開発の基盤を得るとともに、慢性化の予防・治療標的分子候補の探索を目指している。特に、以下のアプローチを用い、慢性痛を特徴づける痛み情動神経回路の変化に着目している。1) 小動物用9.4T MRI装置を用いた慢性痛モデルラット・マウスの痛み情動関連領域の活動亢進と機能的結合の変化の解析。2) 脳スライスを用いた結合性増大のシナプス機構解析。3) 同MRI装置を用いた拡散テンソル画像法による非ヒト霊長類（マーモセット）の痛み領域間投射の可視化。4) ヒト腰痛患者痛み関連脳領域のresting state fMRI解析に基づいた特異的ネットワーク活動変化の解析と、うつ状態、痛み感受性、自律機能、認知機能などの相関解析。5) 疼痛モデル動物の痛み情動回路の慢性化過程における生理活性物質動態の変化の解析。これらを通じ、慢性痛の脳活動バイオマーカー候補を見出し、モデル動物と慢性痛患者の解析結果をトランスレーショナルに比較統合して脳内慢性化プロセスに関する統一的知見を集積し、その応用性を検証する。

Chronic pain is a maladaptive allostatic state established through central neuroplasticity in the networks underlying pain-related signal processing in the brain. To reveal the common functional changes in the animals and human patients with chronic pain and find the targets for clinical interventions, we are making the following translational approaches. 1) in-vivo imaging using high-magnetic field MRI in rodents with chronic pain, 2) ex-vivo analysis of synaptic connectivity changes in the brain regions involved in pain-associated emotions, 3) identification of functional connectivity using diffusion tensor imaging in the pain-related network in the non-human primates, 4) resting-state fMRI analyses in the patients with chronic back pain to reveal specific changes in functional connectivity between regions involved in pain-emotion association, and 5) quantitative analysis of bioactive substance release in these regions of animals with chronic pain. We will integrate the results obtained through these approaches to translate non-clinical findings to future clinical applications.

# Presentation slide



1



1

### 成果 1 (公表準備中)

#### 小動物超高磁場 MRI (Mn<sup>2+</sup>造影 MRI)

9.4T MRI + cryoprobe

マウス (C57/BL6)・ホルマリン誘発炎症性疼痛モデル 慢性化期 (2~24時間)

ホルマリン投与後24時間の無麻酔自由行動による、左右扁桃体中心核、および、左外側基底核の有意なMn<sup>2+</sup>集積

#### 腰痛患者MRI

慢性痛患者: 33名 (56.1±15.6歳 男性12例 女性21例)

CRPS: 14例

繊維筋痛症: 6例

その他中枢機能障害性痛: 13例

罹患期間: 4-300ヶ月 (中央値47ヶ月)

中脳水道周囲灰白質-吻側帯状回、および、中脳水道周囲灰白質-扁桃体との間に有意な機能的結合

2

### Findings 1 (in preparation)

#### Small animal high-magnetic field MRI (Mn<sup>2+</sup>-enhanced MRI)

9.4T MRI + cryoprobe

Mice (C57/BL6): formalin-induced inflammatory pain model (2-24 hr)

Free non-anesthetized behavior for 24 hrs after injection resulted in increased Mn<sup>2+</sup> accumulation in the amygdala

#### Low-back pain patient MRI

Chronic pain patients: 33cases (12M + 21F) (age: 56.1±15.6; duration, 4-300 mo)

CRPS: 14cases

Fibromyalgia: 6cases

Other functional somatic pain syndrome: 13cases

Significant functional connectivity between PAG (periaqueductal gray matter) -rACC (Rostral Anterior Cingulate Cortex) and PAG-Amygdala

2

### 成果 2 (公表準備中)

#### 拡散テンソル画像MRI

健康マモセット (固定脳)

長距離投射線維の抽出・同定法を確立

Ex vivo microscopic fiber tracking

(Hikishima et al. Radiology 2015)

#### 報酬刺激誘発性側坐核ドパミン遊離測定

神経障害性慢性痛モデルでスクロス摂取誘発側坐核ドパミン遊離が低下

L4 L5 L6 脊髄神経根付分枝 (Chung)

3

### Findings 2 (in preparation)

#### Diffusion Tensor Imaging With high-magnetic field MRI

Healthy marmoset brain (fixed)

Established methods for visualizing and precise identification of long-distance projections

Ex vivo microscopic fiber tracking

(Hikishima et al. Radiology 2015)

#### Intracranial microdialysis measurement of reward-associated dopamine release

Perturbation of sucrose-ingestion-associated rise in intra-accumbens DA in chronic neuropathic pain models

Sampling Ringer

Microdialysis Dialysis membrane

Splinal nerve ligation and rat (Chung model)

L4 L5 L6

3

## 線維筋痛症の病因・病態の解明と 客観的診断・評価法の開発及び トータルマネジメントの確立に 関する戦略的総合研究



松本 美富士

Yoshifuji Matsumoto

東京医科大学医学総合研究所客員 教授  
桑名市総合医療センター顧問

Visiting Professor, Tokyo Medical University Institute of Medical Science, and Medical Advisor, Kuwana City Medical Center Advisor

Strategic and Innovative Project Research  
for Pathogenetic Mechanism and  
Development of Objective Diagnostic  
Criteria, Severity Score and Total  
Management System for Fibromyalgia

### Profile

1968年 名古屋市立大学医学部卒  
1972年 同大学院修了  
2006年 藤田保健衛生大学医学部内科教授  
2012年 同客員教授・東京医科大学医学総合研究所客員  
教授・桑名市総合医療センター顧問  
専門領域: 内科学・リウマチ病学

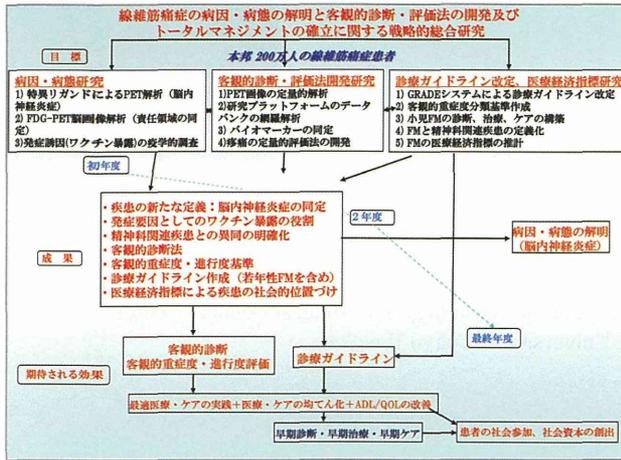
1972 Nagoya City University Graduate School of  
Medical Science, 2006 Professor of Internal Medi-  
cine, Fujita Health University School of Medicine, in  
2012 Visiting Professor, 2012 Visiting Professor, To-  
kyo Medical University Institute of Medical Science,  
and Medical Advisor, Kuwana City Medical Center  
Advisor

Specialties : Internal Medicine and Rheumatology

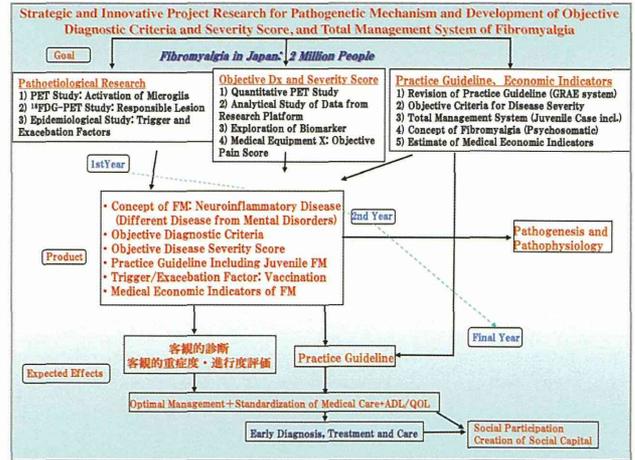
### Abstract

慢性疼痛を主症状とする線維筋痛症 (FM) は前研究班による2005年、2010年の疫学調査により本邦での有病率は人口当たり2%前後と推計されており、動物モデルの脳内疼痛制御機構、脳機能画像による脳内責任部位の推計、慢性疲労症候群 (CFS) との合併例のPET解析で脳内神経炎症の検出、研究プラットフォームの構築による約250例の臨床データバンクと検体資料バンクの保存、疼痛の定量的評価法の開発、小児FMの臨床的特徴とケア、あるいは診療ガイドラインの改定などの成果が得られた。これら成果を背景にこの研究班は1) 病因・病態解明研究、2) 客観的診断法・評価法の開発、3) 小児例、代替医療を包括したGRADEシステムによる診療ガイドライン作成、医療経済指標を推計の3つの研究プロジェクトからなる。そこで、初年度は若年性FM単独例の脳画像解析から脳内神経炎症の関与の検索を重点的に開始した。FMの痛みの客観的評価法としてPainVison®による評価の有効性を確認したが、新たにsmall fiber neuropathyの評価の”医療機器X”を用いて検討を開始し、特異性が確認されつつある。FMの医療経済指標推計のための本邦人を対象とした各種疫学資料を患者会との協力を得て収集中である。さらに、GRADEシステムによる診療ガイドライン改定のための作業チームを日本線維筋痛症学会と合同で立ちあげた。

Fibromyalgia (FM) is a rheumatic disorder presenting chronic widespread body pain and estimated prevalence rate about 2% in Japan. The previous study group showed impairment of pain processing system in brain of animal model, presence of neuroinflammation using PET analysis among chronic fatigue patients comorbidity with FM, establishment of research platform having clinical and sample data, development of pain evaluation system using PainVison®, and revision of Practice Guideline including juvenile FM. From these results, the present research group has 3 research projects; 1) pathoetiological, 2) development of objective diagnostic criteria and severity score, and 3) revision of practice guideline (GRADE system) and estimation of medical economic indicators. The first year were obtained the following results; 1) focusing on PET analysis to juvenile FM patients for conforming neuroinflammation in brain, 2) establishment of objective assessment for FM pain (small neuropathic pain), using “Medical Equipment X”, 3) conducting epidemiological survey cooperating with Japan FM Support Association, estimating of medical economic indicators, 4) organizing work team for revision of FM practice guideline, cooperated with Japan College of Fibromyalgia Investigation.



1



1

**線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究班の平成26年度成果**

- 1) 脳内神経炎症の同定
  - 線維筋痛症併発慢性疲労症候群 (筋痛性脳脊髄炎) 例において、痛み・抑うつ気分・認知症状の強度と関連して辺縁系 (扁桃核、海馬等)、視床部等にmicroglia/astrocyteの活性化を確認
  - 若年性線維筋痛症で解析開始
- 2) 疼痛評価法の開発
  - Pain Vision®による評価成績確定
  - “医療機器X”によるsmall fiber neuropathyによる痛み評価法の開発開始
- 3) 若年性線維筋痛症の発症・増悪要因の疫学的研究
  - 各種ワクチン暴露との関連の疫学的研究スタート
- 4) 「線維筋痛症診療ガイドライン2013」改定
  - 学会と合同での作業チーム組織
- 5) 線維筋痛症医療経済指標の推計
  - 本邦症例の各種疫学データ収集開始

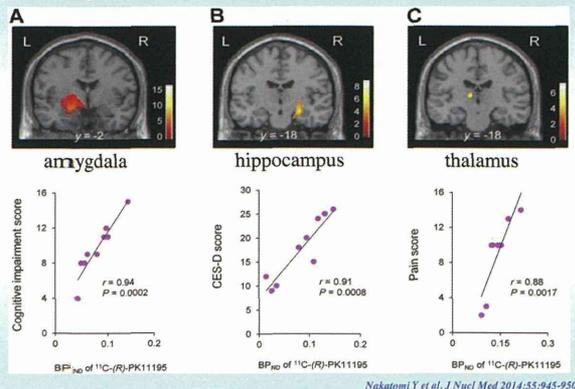
2

**“2014 Products”**  
Strategic and Innovative Project Research for Pathogenetic Mechanism and Development of Objective Diagnostic Criteria, Severity Score and Total Management System of Fibromyalgia

- 1) Identification of Brain Neuroinflammation (PET Image Analysis)
  - CFS/ME patients, comorbidity with fibromyalgia were confirmed activation of microglia/astrocyte in limbic system and thalamus on responded with pain, cognitive signs and mood disorder.
  - PET image analysis was started in juvenile FM patients.
- 2) Development of Assessment for FM Pain
  - Utility of PainVision® for evaluation of FM pain
  - Beginning of assessment for small fiber neuropathic pain using “Medical Equipment X”
- 3) Trigger and Exacerbation Factors of FM among Juvenile FM
  - Starting the Epidemiologic Survey
- 4) Revision of “Practice Guideline for FM 2013”
  - Organizing work team jointly with Japan College of FM Investigation
- 5) Estimation of Medical Economic Indicators for FM
  - Starting the Survey for Epidemiologic Data from Japanese FM Patients

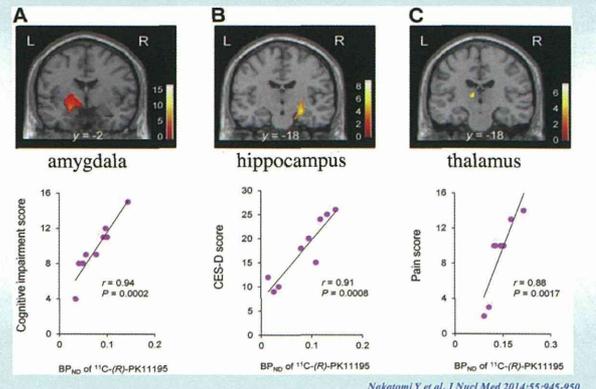
2

**Relationships between <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 binding potential and neuropsychologic symptoms in CFS/ME patients (comorbidity with fibromyalgia)**



3

**Relationships between <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 binding potential and neuropsychologic symptoms in CFS/ME patients (comorbidity with fibromyalgia)**



3

## 神経疾患の集中的な遺伝子解析及び 原因究明に関する研究

**Comprehensive genome sequencing for  
diagnoses and elucidation of molecular basis  
of neurological diseases**



辻 省 次

Shoji Tsuji

東京大学医学部附属病院神経内科

Department of Neurology and Medical Genome Center,  
The University of Tokyo Hospital

### Profile

1984年 National Institutes of Health, Visiting Fellow  
1991年 新潟大学脳研究所神経内科 教授  
2001年 新潟大学脳研究所 所長  
2002年 東京大学・大学院医学系研究科 神経内科教授  
2007年 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻長  
2011年 東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター長  
専門領域: 神経内科学, 分子遺伝学

1984 Visiting Fellow, NIH  
1991 Professor and Chairman of Department of  
Neurology, Brain research Institute, Niigata  
University  
2001 Director, Brain research Institute, Niigata  
University  
2002 Professor and Chair, Department of Neurology,  
The University of Tokyo  
2011 Director, Medical Genome Center  
Specialities : Neurology, Molecular Genetics

### Abstract

発症機構が未解明の数多くの神経疾患について、発症に関与する遺伝子を解明し、分子病態機序に基づく治療法開発研究を実現すること、診断確定のためのクリニカルシーケンシングを提供することを目的としている。これまでに、次世代シーケンサーを駆使したゲノム配列解析拠点の整備、次世代シーケンサーから得られる膨大な規模のゲノム配列情報を処理するゲノムインフォマティクス拠点の整備を行っている。具体的には、1. 多系統萎縮症に代表される、孤発性神経疾患の発症に関与する遺伝要因の探索、2. 遺伝性神経疾患の原因遺伝子の同定、3. 診断未確定の神経疾患について、高精度の遺伝子診断システムの構築、を行った。孤発性神経疾患、遺伝性神経疾患については変異のもたらす分子病態機序を解明することで、病態抑止型治療の開発研究の実現をめざしている。次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子診断（クリニカルシーケンシング）に関しては、高精度のゲノム配列解析技術に加えて、網羅的ゲノム配列解析から見出される変異の解釈技術の開発、品質管理などを検討している。

The project aims to elucidate molecular bases of neurological diseases based on comprehensive genome analyses employing next generation sequencers. We established Medical Genome Center at The University of Tokyo Hospital with installation of next-generation sequencers. To elucidate genes involved in sporadic neurological diseases, we have conducted whole exome-association studies of MSA. For hereditary neurological diseases, we have been applying whole genome sequencing/whole exome sequencing coupled with linkage analyses. Furthermore, we set up the clinical sequencing system for undiagnosed patients based on exome sequencing.

# Presentation slide

### 神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究

**集中的な遺伝子解析拠点の整備**

- 導入済み次世代シーケンサー: HiSeq2500 (2台), PacBio RS, MiSeq, GS Junior
- 導入済み計算サーバ: 1,092 cores, memory 8,544 GB, HDD 2PB
- 計算サーバシステムの強化

**ゲノムインフォマティクス研究**

高精度の variant call  
ゲノムエクスポネンツシステム (実質の解釈支援システム)

実質情報のデータベース化

RNA発現プロファイル解析

腎臓 (ALS, コントロール) の RNA 発現プロファイル | 中枢神経系の各部位 (発症者, コントロール) の RNA 発現プロファイル

**遺伝性神経疾患の病因遺伝子の解明** → 分子病態機序に基づく治療法開発  
家族性筋萎縮性側索硬化症, 良性成人型家族性ミオクロロスτένかん, 遺伝性虚性対麻痺, 多系統萎縮症多発家系

↓ 遺伝性, 孤発性疾患に共通する遺伝子・分子病態機序 ↑

**孤発性神経疾患の疾患感受性遺伝子の解明** → 分子病態機序に基づく治療法開発  
多系統萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症

**網羅的遺伝子解析システムの構築と, 遺伝子診断の提供**

- 遺伝子診断ネットワークシステムの構築 (一般研究班, 学会との連携)
- 品質管理基準の構築
- ゲノムエクスポネンツシステムを用いたゲノム実質情報の解釈
- 網羅的遺伝子診断システムの構築と提供

平成26年度 | 平成27年度 | 平成28年度

1

### Medical Genome Center, University of Tokyo Hospital

- Established in May, 2011
- robotics for exome analysis
- 1500Gb / 2 weeks

5500XL: 1  
HiSeq2500: 2  
MiSeq: 1  
PacBio: 1  
GS Junior: 1

192 exome/month

Server systems  
1500 Gb/2 weeks

Throughput: > 192 exome/month, 16 WG/month

1

### ゲノム医学センター実績 (2011年～)

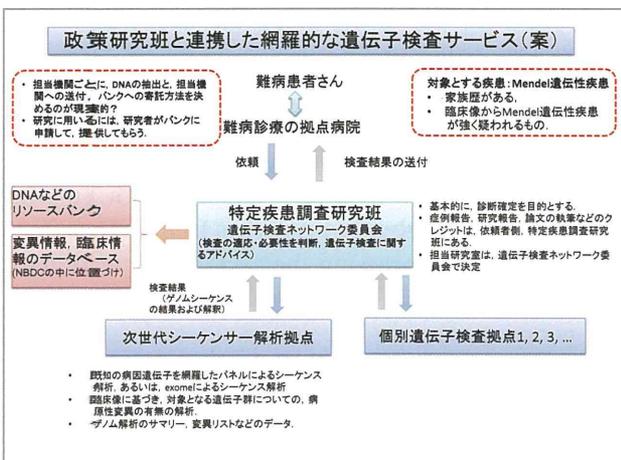
	全ゲノム	エクソーム	トランスクリプトーム	ターゲット
2014年度	18	651	55	2
2011年からの累計	111	4,837	161	720

2

### Medical Genome Center (2011-2015)

	Whole genome	exome	RNAseq	Target-resequencing
FY 2014	18	651	55	2
2011-present	111	4,837	161	720

2



3

### Molecular diagnoses accomplished by NGS

	Cases	Mutations identified	%	Causative genes
leukoencephalopathy	24	10	42 %	CSF1R, etc.
myopathies	23	8	35 %	DYSF, CAPN3, etc.
Hereditary spastic paraplegia	222	64	29 %	SPG11, etc.
Familial ALS	26	4	15 %	FUS, VCP, etc.
Spinocerebellar ataxias	79	8	10 %	HSP17D4, etc.
Familial Parkinson disease	22	1	5 %	PRNP

➢ Our lab: Causative mutations were identified in 24% (65/396 cases).

➢ Yang et al. *New Engl J Med* 2013: 25% (62/250 Cases)

- Molecular diagnoses can be established for 25% of undiagnosed cases, confirming the efficacy of clinical sequencing employing NGS.
- Causative genes remain unknown in 75% of these cases.

3

## 遺伝性ミオパチーの 次世代型統合的診断拠点形成



西野 一三

Ichizo Nishino

国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
疾病研究第一部 部長

Director, Department of Neuromuscular Research,  
National Institute of Neuroscience (NIN),  
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Establishment of integrated diagnostic  
center for hereditary myopathies

### Profile

5年の神経内科臨床研修後より一貫して筋疾患研究。2000年国立精神・神経医療研究センター神経研究所微細構造研究部室長。2001年より現職。

### Abstract

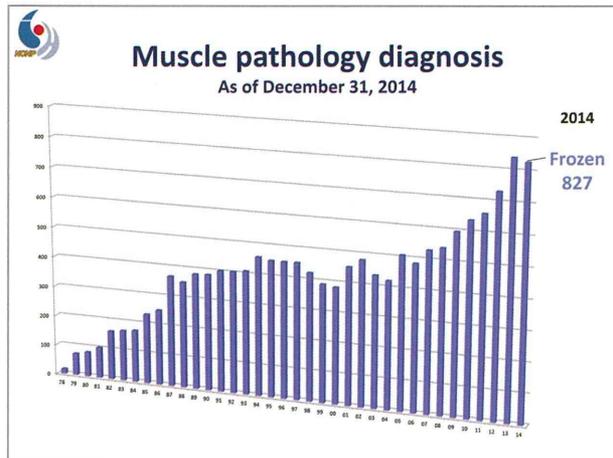
国立精神・神経医療研究センターでは、これまで筋病理および遺伝子診断を中心とする筋疾患診断サービスを提供してきた。しかし、必ずしも最終診断に至る例は多くない。これは、原因遺伝子が同定されていない疾患が依然としてあることに加えて、既知遺伝子も巨大なものが多いために、従来のサンガー法では効率的なスクリーニングが困難であること主な理由である。本課題では、次世代解析装置を用い、前者に対してはエクソーム解析を、後者に対してはターゲットシーケンス解析を行うことでこれら技術的問題を克服し、筋病理を初めとする各種解析を統合、さらにはアジアを中心とする諸国と強調することで、高次元の国際的統合的診断拠点形成を目指している。

本研究課題開始後、1月末までに、150以上のエクソーム解析と200以上のターゲットシーケンス解析を行った。その中で、Tubular aggregate myopathyを伴う3家系で *ORAI1* 遺伝子の優性変異が本疾患の原因であることを明らかにした。*ORAI1* はT管上に発現し、筋小胞体膜上の *STIM1* とともに細胞内カルシウム濃度依存性に開口するカルシウムチャネルを構成している。患者細胞および *ORAI1* 変異体を導入したHEK細胞では、細胞内カルシウム濃度を上昇させてもカルシウムチャネルが閉じず、細胞内カルシウム濃度が上昇し続けた。その他代表的な成果を発表する。

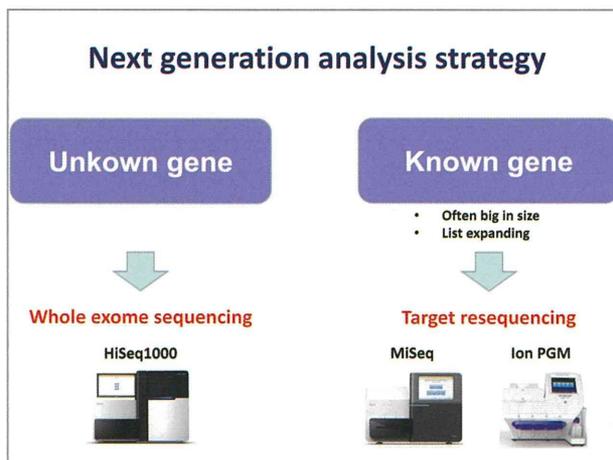
Focusing on muscle disease research since he finished 5-year clinical neurology training. Appointed Section Chief, Department of Ultrastructural Research, NIN, NCNP in 2000 and then Director, Department of Neuromuscular Research in 2001.

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) functions as a referral center for muscle disease and has been providing genetic diagnostic service as well as muscle pathological one. Nevertheless, there still remain a significant number of undiagnosed cases mainly because there are still unknown causative genes and, even if known, many of them are big in size and difficult to analyze by Sanger method. We aim to solve these technical issues by introducing next-generation sequencing analysis and to provide integrated diagnostic service together with other diagnostic methods including muscle pathology.

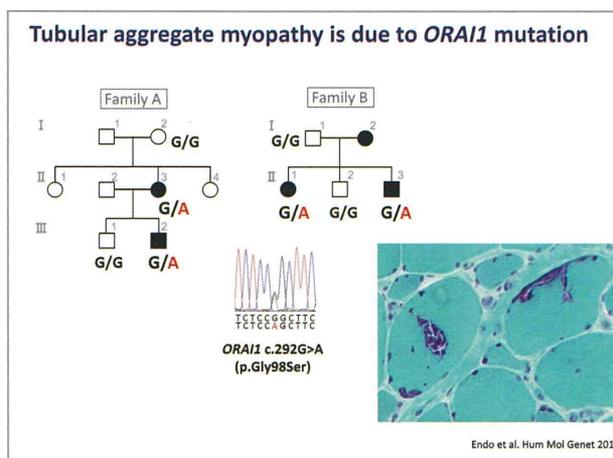
After starting the project in 2014, we have performed more than 150 exome and 200 target resequencing analyses. Among them, we found dominant *ORAI1* mutations in 3 families with tubular aggregate myopathy. In myotubes from the patients and HEK cells expressing the corresponding mutant *ORAI1*, intracellular Ca levels increased even if the Ca concentration in SR was increased, indicating dysregulation in the store-operated calcium entry system that *ORAI1* constitutes. Other representative results will also be presented.



1



2



3