

## <重症度分類(基準)>

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、心臓のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考すべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

## 循環 (C)

	活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0	症状無し	無し	<20pg/ml	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮、I度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など、上室性頻脈性不整脈、II度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5	NYHA IV			<20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEFのうち最大の点数を採用する

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。



学会等発表実績

発表した成果(発表題目、 口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・ 外の別
筋強直性ジストロフィーの 患者登録(口演)	高橋正紀	日本筋ジストロフィ ー協会第42回大 阪支部大会	2014年4月19日	国内
筋強直性ジストロフィーの 患者登録(口演)	松村 剛	日本筋ジストロフィ ー協会全国大会	2014年5月17日	国内
筋強直性ジストロフィーの 治療開発(口演)	高橋正紀、中森 雅之、望月秀樹	第55回日本神経 学会学術大会	2014年5月23日	国内
A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1(ポスター)	Matsumura T, Kimura T, Nakamori M, Ogata K, Fujimura H, Takahashi MP, Sakoda S	13th International Congress on Neuromuscular Diseases	2014年7月9日	国外
Liver functional impairment and glycolipid metabolic abnormality in myotonic dystrophy type 1(ポスター)	Takada H, Kon S, Oyama Y, Kimura T, Nagahata F	19th International congress of World Muscle Society	2014年10月8日	国外
Total energy expenditure estimation can be improved by adjustments for body composition, mechanical ventilation and consciousness disturbance in patients with neuromuscular disorders(ポス ター)	Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Sakoda S	19th International congress of World Muscle Society	2014年10月8日	国外
Net muscle volumetry by MRI and bioelectrical impedance analysis for healthy volunteers; an observation study(ポスター)	Nakayama T, Uchiyama T, Kuru S	19th International congress of World Muscle Society	2014年10月9日	国外
国内筋ジストロフィー専門 入院施設における筋強直 性ジストロフィーの病状と 死因の経年変化(ポスタ ー)	齊藤利雄、藤村 晴俊、松村 剛、 佐古田三郎	第68回国立病院 総合医学会	2014年10月15日	国内
新しい時代の筋強直性ジ ストロフィー医療を目指し て(口演)	松村 剛	筋ジストロフィー協 会全国研修会	2014年10月17日	国内
筋強直性ジストロフィーの 根本治療へ向けて(口演)	高橋正紀	第2回北海道東北 筋強直性ジストロフ ィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィー type 1における肝機能と糖 脂質代謝に関する検討 (口演)	高田博仁	第2回北海道東北 筋強直性ジストロフ ィー医療研究会	2014年10月18日	国内

青森県内における筋強直性ジストロフィー患者の療養状況調査(口演)	福地 香、大平香織、葛西里美、今 清覚、高田博仁	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィーにおける高次脳機能障害の検討(第2報)～視覚認知を中心に～(口演)	田路 智子、加藤亜希子、佐藤裕美、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林 道雄、和田 千鶴、豊島 至	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
DM1患者の経皮CO2モニタ検査結果のまとめ(口演)	岡野 卓、齋藤 雅典、白根 庸子、鎌田章子、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林 道雄、和田 千鶴、豊島 至	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィー患者の肛門括約筋の収縮圧と排便コントロールの関連性(口演)	花田 幸之、八木橋のどか、大川 美保、小野一也、今清覚、高田 博仁	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
自宅をシェアハウスにすることにより自宅退院が可能となった筋強直性ジストロフィーの一症例(口演)	相沢 祐一、鈴木 茉耶、田中 洋康、高橋 俊明、吉岡 勝	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィーの治療戦略(口演)	高橋正紀	第1回筋ジストロフィー医療研究会	2014年10月24日	国内
筋強直性ジストロフィーにおける網羅的スプライシング解析とスプライシングバイオマーカーの確立	中森雅之、高橋正紀、望月秀樹	第59回日本人類遺伝学会	2014年11月21日	国内
筋強直性ジストロフィーの患者登録について(口演)	高橋正紀、高田博仁、久留 聡、武田伸一、木村 円、松村 剛	平成26年度筋ジストロフィー合同班会議	2015年1月9日	国内
筋強直性ジストロフィーに対する人工呼吸療法の現状と課題(口演)	久留 聡	平成26年度筋ジストロフィー合同班会議	2015年1月9日	国内
筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～(口演)	和田千鶴、田路智子、加藤亜希子、佐藤裕美、畠山知之、小原講二、阿部エリカ、小林道雄、豊島至	筋ジストロフィーのCNS障害研究会	2015年1月11日	国内
筋強直性ジストロフィーってどんな病気～わかりやすい病気のメカニズム～(口演)	石浦章一	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内

筋強直性ジストロフィーは全身の病気～運動・嚥下・呼吸機能障害～(口演)	久留 聡	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～心臓の問題～(口演)	田村拓久	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～代謝の問題～(口演)	高田博仁	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～他にもある色んな合併症～(口演)	荒畑 創	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～妊娠・出産に関わる問題～(口演)	石垣景子	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来～新しい治療開発の現状～(口演)	高橋正紀	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来～患者登録の紹介～(口演)	木村 円	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来～臨床研究・治験への協力のお願～(口演)	松村 剛	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内
筋ジストロフィー最近の話題(口演)	松村 剛	和歌山県筋疾患相談会	2015年1月24日	国内
筋ジストロフィーの最近の話題(口演)	松村 剛	筋ジストロフィー市民公開講座 沖縄	2015年2月22日	国内
Launching a patient registry of myotonic dystrophy in Japan(ポスター)	Matsumura T, Takada H, Kuru S, Ishigaki K, Komaki H, Nakamori M, Takeda S, Takahashi MP, Kimura E	14th Annual Scientific meeting of Asian Oceanian Myology Center	2015年3月3日	国外

研究成果の刊行物・別刷

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1	Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y, Nakamori M, Ogata K, Fujimura H, Takahashi MP, Mochizuki H, and Sakoda S	Neurology and Clinical Neuroscience	2014 2(4):97-103.	国内
筋強直性ジストロフィーにおける筋強直、心臓伝導障害とイオンチャンネル異常	久保田智哉、中森雅之、高橋正紀	臨床病理	2014;62(3):246-254	国内
骨格筋チャンネル病の最新知見 — ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に	久保田智哉、高橋正紀	別冊 医学のあゆみ イオンチャンネル病のすべて	pp. 38-45 2014	国内
筋強直性ジストロフィーの治療開発	高橋正紀	難病と在宅ケア	in print	国内
筋強直性ジストロフィー症の治療開発	高橋正紀、中森雅之、望月秀樹	臨床神経	2014; 54 : 1077-1079	国内
家族性低カリウム性周期性四肢麻痺	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
家族性高カリウム性周期性四肢麻痺	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
先天性パラミオトニー	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
Naチャンネルミオトニー	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
不整脈を伴う周期性四肢麻痺(Andersen 症候群)	穀内洋介、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
The examination of the higher brain function disorder in myotonic dystrophy	Sato H, Kato A, Taji T, Obara K, Abe E, Kobayashi M, Wada C, Toyoshima I	Jornal of Akita National Hospital	2014; 2(2) 5-11	国内

## 骨格筋チャネル病の最新知見

—ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に

Update of the skeletal muscle channelopathies—myotonic syndromes and periodic paralysis



久保田智哉 (写真) 高橋正紀

Tomoya KUBOTA<sup>1,2</sup> and Masanori P. TAKAHASHI<sup>1</sup>

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学<sup>1</sup>, シカゴ大学生化学・分子生物学<sup>2</sup>

◎骨格筋にはさまざまなイオンチャネルが存在し、電気生理的活動を担っている。これらのチャネルの機能異常はミオトニー、麻痺、筋小胞体の障害などを主とする疾患の原因となり、骨格筋チャネル病と総称される。この骨格筋チャネル病にはチャネル遺伝子自体の変異による一次性と、他の原因によりチャネルの発現や機能が影響を受けて発症する二次性とがある。一次性のうち、ミオトニー症候群に関しては、Nav1.4チャネルによる疾患を中心に臨床診断、遺伝子変異同定、変異チャネル機能解析を通じて理解が深まっている。また、麻痺を主症状とする疾患については、電位感受性ドメインに生じる漏洩電流(gating pore電流)の発見により病態生理の解明に近づいている。一方、二次性については甲状腺中毒性周期性四肢麻痺の一部でKir2.6という新規原因チャネルが近年同定されたものの大部分は不明であり、複数の原因で構成される症候群と考えられ、さらなる研究がまたれる。



骨格筋, Naチャネル, ミオトニー, 甲状腺中毒性, 周期性四肢麻痺, gating pore電流

骨格筋細胞膜にはさまざまなイオンチャネルが存在し、骨格筋の電気的活動を担っている。これらのイオンチャネルの機能異常はミオトニーや麻痺といった症状を呈する疾患の原因となり、骨格筋チャネル病(以下、筋チャネル病)と総称される。

本稿ではまず筋チャネル病の広がりについて概説する。さらに、さまざまな遺伝子異常により生じる変異チャネルの機能異常がどのように筋チャネル病の病態生理へつながるか、最近の知見についてミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に述べる。

### 筋チャネル病の分類

筋チャネル病は“筋細胞膜の障害を主とする疾患”と“筋小胞体の障害を主とする疾患”に大別できる。“筋細胞膜の障害を主とする疾患”は臨床症状から、①ミオトニーが主症状の疾患、②麻痺症状が主症状の疾患、に大別できるが、症状が混在しはつきりと区別しがたい例も多い。また、イ

オンチャネル遺伝子自体の変異によるもの(一次性)と、他の原因によりイオンチャネルの発現や機能が影響を受けて発症するもの(二次性)とがある(図1)。

ミオトニーは臨床的には、随意的または叩打により誘発された筋収縮の弛緩遅延と定義される。その生理学的本態は筋細胞膜の異常な興奮性亢進である。このミオトニーを呈する疾患群を総称し、ミオトニー症候群とよぶ<sup>1)</sup>。一次性ミオトニー症候群は非ジストロフィー性ミオトニー症候群(non-dystrophic myotonia)ともよばれるが、実際には筋萎縮を呈する症例も散見される。一方、麻痺症状の本態は筋細胞膜が脱分極した状態が続くことで起こる脱分極性麻痺であり、筋細胞膜異常興奮性による症状という点でミオトニー症候群と共通の病態を背景にもつ。

以下、筋チャネル病を分類に沿って概説する。



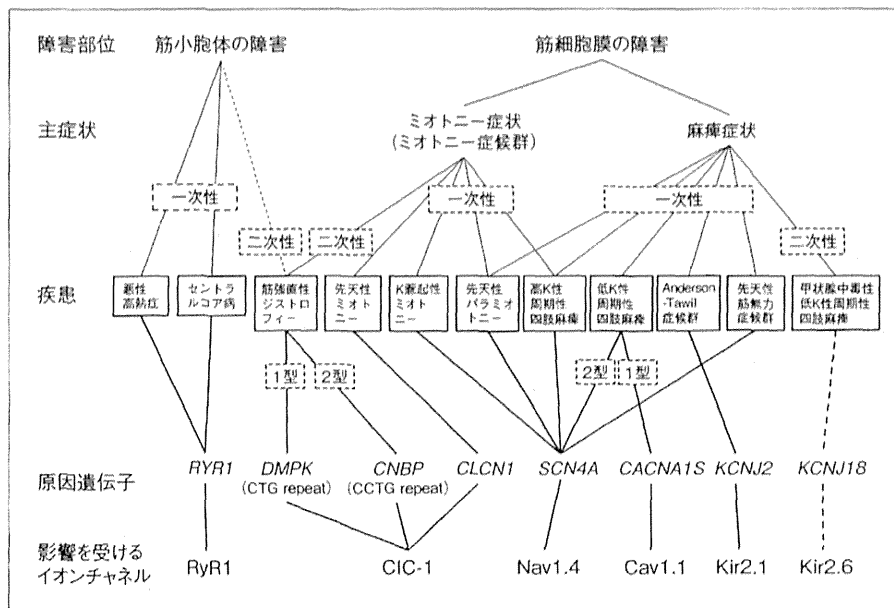


図1 骨格筋チャンネル病の分類

骨格筋チャンネル病は“筋細胞膜の障害を主とするもの”と“筋小胞体の障害を主とするもの”に大別される。また前者は、ミオトニーを主症状とするもの、麻痺(筋無力症状)を主症状とするものに大別される。各疾患の原因遺伝子、原因となるチャンネルを示す。破線は関連が示唆されているものを示す。

## ● 一次性筋チャンネル病

### 1. ミオトニー症候群

#### ① 骨格筋型Cl<sup>-</sup>チャンネル異常による

##### ミオトニー

骨格筋型Cl<sup>-</sup>チャンネル(CIC-1)は7番染色体上にあるCLCN1遺伝子にコードされている。2つのサブユニットからダイマーを形成するが、各サブユニットはプロトポアとよばれるイオン伝達経路を別々に形成し、Cl<sup>-</sup>イオンを透過させる。

筋細胞膜には神経に比べてCl<sup>-</sup>チャンネルが豊富に存在し、その平衡電位は静止膜電位に近い。CIC-1は電位変化に対し比例してCl<sup>-</sup>イオンを通す性質をもつため、膜電位を安定化させる効果をもつ。この点で、筋細胞の興奮性において、CIC-1は重要な役割を担う。CIC-1異常によるミオトニーはその機能低下・発現量の低下(loss of function)による。

先天性ミオトニー(myotonia congenita: MC; Thomsen病, Becker病)は、外眼筋、顔面筋や舌筋を含む全身の骨格筋にみられるミオトニーと筋肥大を特徴とする。ミオトニーは筋を繰り返し収

縮させることにより軽減する(warm-up現象)。優性遺伝型をThomsen病、劣性遺伝型をBecker病とよぶ。Becker病のほうがThomsen病よりも重度となる傾向がある。優性遺伝形式でも発症する理由として、正常チャンネルの機能に影響する優性陰性(dominant negative)変異によるとされている。

#### ② 骨格筋型Naチャンネル異常による

##### ミオトニー

骨格筋型Naチャンネル(Nav1.4)は17番染色体上にあるSCN4A遺伝子にコードされている。Nav1.4は6つの膜貫通セグメント(S1~S6)をもつドメインが4つ(DI~DIV)つながって構成される(図2-A)。各ドメインのS5とS6は1つのチャンネルの穴(ポア)を形成する。S4は3アミノ酸ごとに正電荷をもつアミノ酸(アルギニンまたはリジン)が規則正しく並ぶ構造をもち、これらをgating chargeとよぶ。また、S1からS4までを総称して電位感受性ドメイン(VSD)とよぶ(図2, 3)<sup>2)</sup>。

カリウム(K)惹起性ミオトニー(potassium

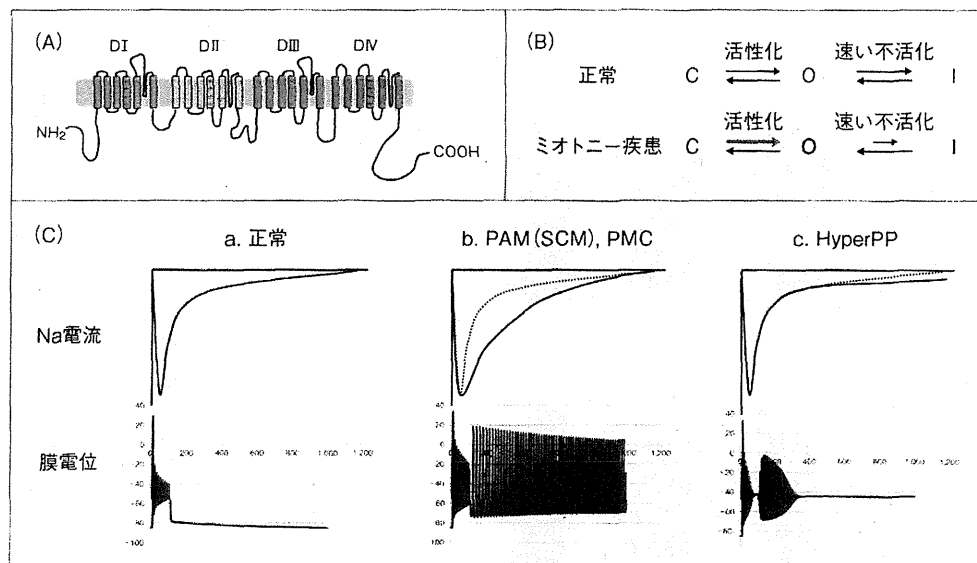


図 2 Nav1.4によるミオトニー症候群

- A : Nav1.4 チャンネルを示す。実際にはこの Nav1.4 に、補完サブユニットである  $\beta$  サブユニットが組み合わさって筋細胞膜上に存在すると考えられている。6 回膜貫通セグメント (S1~S6) をもつ 4 つのドメイン (DI~DIV) で構成される。S1~S4 を電位感受性ドメイン (voltage sensing domain : VSD), S5 および S6 はポアドメインとよぶ。
- B : Nav1.4 の活性化しチャンネルが開いた状態 (O), チャンネルが閉じている状態 (C), 不活性化している状態 (I) を模式的に示す。活性化が亢進、速い不活性化が障害、あるいはその両方により Nav1.4 は開いた状態 (O) になりやすく、興奮性が亢進した状態となり、ミオトニー放電が生じる。
- C : Nav1.4 異常症の各疾患とチャンネル機能異常の関係を示す。上段は Na 電流を、下段はその機能異常をもとに筋細胞膜の電位変化のシミュレーションを示している。正常では筋細胞に電流が流れている間のみ活動電位が発生する (a)。Nav1.4 の速い不活性化が障害されている場合、Na 電流の減衰が遅くなる (b 上段)。このとき筋細胞膜は電流が流れたあとも自発的活動電位 (myotonic discharge) が発生し、これが PAM や PMC の病型にあたる (b)。Nav1.4 の速い不活性化が障害されている場合、Na 電流が減衰しきらずに電流が流れつづける (c 上段)。このとき、筋細胞膜は電流の流れたあとも活動電位が発生し、ついには脱分極性麻痺に至る。これが HyperPP の病型にあたる (c)。

aggravated myotonia : PAM), 先天性パラミオトニー (paramyotonia congenita : PMC), 高 K 性周期性四肢麻痺 (hyperkalemic periodic paralysis : HyperPP) は同じ *SCN4A* 遺伝子の変異で生じる疾患群である。CIC-1 異常によるミオトニーは CIC-1 の loss of function で生じるのに対し、上記 3 疾患は *SCN4A* 変異により Nav1.4 の機能がより興奮性亢進へと変化する (gain of function) ことにより生じる。Nav1.4 には、①活性化しチャンネルが開いた状態 (O), ②チャンネルが閉じている状態 (C), ③不活性化している状態 (I), がある (図 2-B)。不活性化状態はイオンを透過しないという点では閉じている状態と同様であるが、いかに脱分極させてもイオンが透過可能にはならないという点で異なる。不活性化にはその時間経過から、速い不

活化と遅い不活化のすくなくとも 2 種類がある。速い不活化は活動電位発生後の再分極に参与する。遅い不活化については数百 msec から数 sec 以上の長い脱分極により生じる不活性化状態で、複数の状態があると考えられているが、生理的意義も含めて詳細は不明な部分が多い。これら Nav1.4 の状態のうち、どの機能異常が筋細胞膜全体の興奮性にどのように影響するか、実験データをもとにしたコンピュータシミュレーションを用いて検討されてきており、上記 3 疾患と機能異常との関連が明らかになってきている<sup>3)</sup> (図 2-C)。

**PAM (SCM) :** 運動やカリウム経口摂取後の筋のこわばりの特徴とする。現在は Na チャンネルミオトニー (sodium channel myotonia : SCM) とよぶべきと提唱されている<sup>1)</sup>。軽症 (myotonia fluctuans)

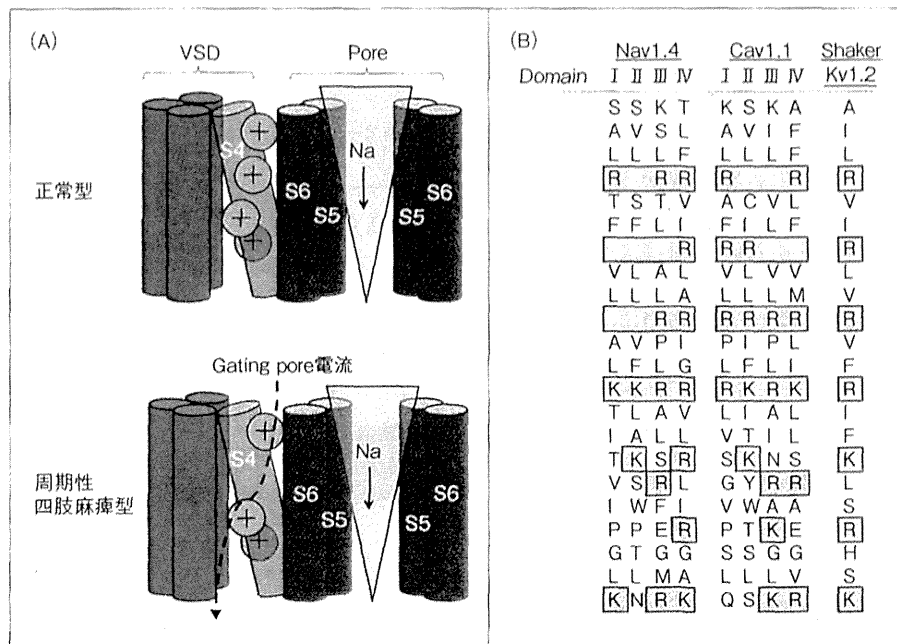


図3 電位感受性ドメイン(VSD)とgating pore電流

A: Nav1.4の4つのドメインのうち、1つを中心に示す。Naイオンが通過するポアは他の3つのドメインのS5およびS6と組み合わさって構成される(上段:正常型)。S4に存在する正電荷に帯電したアミノ酸が変異することで、gating pore電流が生じる(下段:周期性四肢麻痺型)。

B: Nav1.4, Cav1.1, および Shaker/Kv1.2の各ドメインS4のアミノ酸配列を示す。規則正しく正電荷のアミノ酸が3アミノ酸ごとに並ぶのがわかる。一次性低K性周期性四肢麻痺の原因として報告されている変異部位を白抜き下線で示す。

tuans)から重症(myotonia permanens)までスペクトラムに幅がある。

**PMC:** 寒冷により誘発される筋のこわばりの特徴とする。ときに弛緩性筋力低下や麻痺に至る。筋のこわばりは反復活動で増悪するパラミオトニーという特徴をもつ。力強く開閉眼を繰り返すと開眼できなくなる。

**HyperPP:** 高K血症を伴う弛緩性麻痺発作が特徴である。呼吸不全は通常生じない。麻痺間欠期には、軽いミオトニーや、筋電図検査上でミオトニー放電が認められる。カリウム経口摂取、運動後の安静、寒冷は発作の誘因・増悪因子である。患者の変異チャンネルでは遅い不活化の障害も併せもつものが多い<sup>3)</sup>。

## 2. 麻痺症状を主症状とする筋チャンネル病

### ① 低K性周期性四肢麻痺1型, 2型

(hypokalemic periodic paralysis type 1, type 2: HypoPP1, HypoPP2)

低K血症を伴う弛緩性麻痺発作を特徴とする。本症の発作はHyperPPに比べて持続時間が長い。ミオトニーは認めず、ミオパチーや永続的な筋力低下を生じることがある。

HypoPP1は骨格筋型Caチャンネル(Cav1.1)をコードするCACNAIS遺伝子の変異, HypoPP2はSCN4Aの変異により生じる<sup>2-4)</sup>。これらの共通点は、VSD中のS4にあるgating chargeが他のアミノ酸に変異している点である。2つの異なるチャンネル異常が同一疾患の原因となる理由として、gating pore電流とよばれる、通常のポアとは別の経路による漏洩電流が生じることが示されている<sup>5,6)</sup>(図3;「サイドメモ1」参照)。現在まで報告されているHypoPP2例は、Nav1.4のD1, D

II, DIIIの gating charge の変異である。DIVの gating charge の変異はPMCの表現型であることが知られており, HypoPP2の症例はない<sup>27)</sup>。これは Nav1.4 における機能・構造上の差異によることが示唆されている。Nav1.4の個々のドメインは違う挙動を示すことが示されており, DIII, DII, DI, DIVの順に活性化し, とくにDIVのVSDの挙動は遅く, Nav1.4の速い不活化に関与することが示唆されている<sup>8,9)</sup>。DIVでは複数の gating charge に変異を導入してはじめて gating pore 電流が流れることが報告されており, DIVのVSDにおける hydrophobic plugの構成が他の3ドメインとは違うことが想像されている<sup>8,10,11)</sup>。多くの HypoPP 変異にみられる gating pore 電流は膜電位が過分極状態で活性化される性質をもち, その

結果, 安静時でも細胞内へ陽イオンが流れつづけることとなり, 細胞膜の興奮性が上昇した状態となる。

Gating pore 電流については, アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた cut-open 電位固定法による Nav1.4 チャンネルの解析を通して理解が深まった<sup>5-7)</sup>。近年, HypoPP 変異を導入した Nav1.4 トランスジェニックマウス<sup>12)</sup>および Cav1.1 トランスジェニックマウス<sup>13)</sup>を用いた解析により, 両者は gating pore 電流と考えられる病的な漏洩電流が原因で麻痺症状を呈することが示された。このことから, 病的な漏洩電流を呈することが HypoPP に共通する病因と考えられる。

## ② 高K性周期性四肢麻痺(HyperPP)

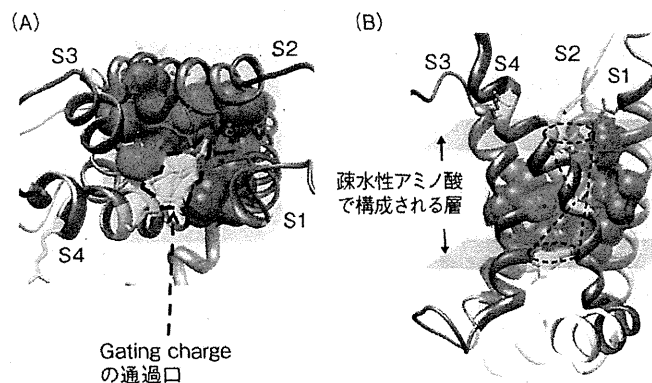
前述のため略。

サイド  
メモ  
1

### VSDのhydrophobic plugとgating pore電流 — Shaker Kチャンネル

Gating pore 電流は, 歴史的には Shaker K チャンネルにおいてはじめて示された<sup>22)</sup>。S4の1つ目の gating charge である R362 をヒスチジンに置換すると, 膜電位が過分極することでプロトン電流が流れることがわかった。これは電位感受性ドメイン内で細胞内外を隔てる領域が非常に狭い部分に集約されており, かつその狭い領域が電位を感受する電場 “electric field” の集約している領域

であることを示唆している。その後, この細胞内外を隔てる領域を構成するものとして, S1~S3に存在する疎水性アミノ酸残基の重要性がわかってきている<sup>23,24)</sup>(下図)。これらの Shaker K チャンネルの研究は, HypoPP2の Nav1.4 における gating pore 電流の発見につながっている。



#### Kv1.2におけるhydrophobic plug/layer

Kv1.2の電位感受性ドメインの down state(安静時)を上からみた様子(A), 横からみた様子(B), リボンで示しているのはKv1.2のS1~S4の backboneである。そのなかに含まれる疎水性アミノ酸を球体(フェニルアラニンを紫, その他を緑)で示し, その占拠部位を明らかにしている。S4に含まれる gating charge, およびS1, S2, S3に含まれる陰性電荷をもつアミノ酸はいずれも赤スティックで示している。こうしてみると疎水性アミノ酸で取り囲まれた狭い通路に gating charge(黄色)が並んでいることがわかる(破線内)。図は Protein Data Base ID3LUT をもとに作成。

### ③ 先天性筋無力症候群

(congenital myasthenic syndrome : CMS)

筋無力症, 筋委縮, 軽度の顔面奇形を特徴とする。多くは骨格筋アセチルコリンレセプター (AChR) の種々のサブユニットの変異などによる (「サイドメモ2」参照)。SCN4A 遺伝子変異による報告<sup>14)</sup>があり, 臨床病型の第4型に属する。

### ④ Andersen-Tawil症候群

周期性四肢麻痺, 心室性不整脈やQT延長, 奇形の三徴を特徴とするが, 三徴がそろわない例も多い。10歳前後で, 動悸や失神といった心症状か, 麻痺発作で発症する。内向き整流性Kチャンネル2.1(Kir2.1)をコードするKCNJ2遺伝子の変異が原因で, 常染色体優性遺伝である<sup>4)</sup>。詳しくは

サイド  
メモ  
2

#### 先天性筋無力症候群(CMS)

神経筋接合部に発現する分子の遺伝子変異により生じ, 現在までに, ①AChRの各サブユニット, ②ラブシン, ③アグリン, ④骨格筋特異的受容体チロシンキナーゼ(MuSK), ⑤Dok-7, ⑥プレクチン, ⑦グルタミン-フルクトース6リン酸アミノ基転移酵素, ⑧コラーゲンQ(ColQ), ⑨β2ラミニン, ⑩コリンアセチルトランスフェラーゼ, の遺伝子異常が同定されている<sup>25)</sup>。これらに加えて, SCN4A 遺伝子変異による報告がある<sup>14)</sup>。臨床型としては4病型に分類される。1型はAChR動態の異常によるもので, 上記の①による。1型はさらに, イオンチャンネルの開口時間が異常に延びるスローチャンネル症候群と, イオンチャンネルの開口時間が短縮するファーストチャンネル症候群に大別される。スローチャンネル症候群はCMSのなかで唯一のgain-of-functionによる優性遺伝性疾患で, 成人発症の例も多くみられる。2型は終板AChR欠損症であり, 重症筋無力症に似た病態で, ①~⑦によるものが報告されている。3型は終板AChエステラーゼ(AchE)欠損症である。AchE分子はColQ分子と蛋白複合体を形成していることから, ⑩により終板のAchEが欠損する。ColQ分子が組織特異的な発現をすることを利用したprotein-anchoring therapyの研究が進んでいる。4型は発作性無呼吸を伴う型で, 上記⑩およびSCN4A 遺伝子異常による例がこれにあたる。

本特集, 木村「アンダーセン症候群」の稿に譲る。

### 3. 筋小胞体障害を主とする筋チャンネル病

筋小胞体上に発現するイオンチャンネル異常による筋チャンネル病も知られている。具体的にはここで紹介する悪性高熱症, セントラルコア病といったリアノジンレセプター異常による疾患以外にも, Brody病など筋小胞体カルシウムATPase (SERCA)の異常による疾患などがある。

リアノジンレセプターは最大のイオンチャンネルで, ホモテトラマーの構造をとる。小胞体/筋小胞体の膜上に位置し, 細胞内カルシウム( $Ca^{2+}$ )濃度の維持に関与する。哺乳類にはRyR1~3までのアイソフォームをもち, とくに骨格筋に発現しているのはRyR1である<sup>15)</sup>。RyR2はおもに心筋に発現し, カテコラミン感受性多形性心室頻拍(CPVT)などの発症に関連するが, 詳しくは本特集, 住友「カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)とその亜型」の稿に譲る。ここではRyR1に関連する悪性高熱症とセントラルコア病を中心に述べる。このほか, RYR1遺伝子変異は先天性ミオパチーであるマルチミニコア病やネマリニミオパチーとの関連も示唆されている。

① 悪性高熱症……RYR1遺伝子の変異により生じる致死性疾患である。体温の異常上昇, 代謝性アシドーシス, 低酸素症, 頻脈, 筋硬直を伴う横紋筋融解症を臨床的特徴とする。吸入麻酔薬, 脱分極性筋弛緩薬, 激しい運動や高温環境の曝露などが誘因で発症することが多い。誘因がなければ, RYR1変異の保持者であっても発症しないことも多いため, 正確な疾患頻度は不明である。本症の病態生理は変異RyR1の誘因因子に対する感受性が上昇しているため, 筋小胞体から細胞内への $Ca^{2+}$ 漏洩が起これ, 細胞内 $Ca^{2+}$ 恒常性を維持できなくなるためと考えられている。発症後, 速やかなダントリウムによる治療が重要である<sup>12)</sup>。

② セントラルコア病……先天性ミオパチーのなかで最多頻度と考えられている。RYR1の変異により生じ, 常染色体優性および劣性遺伝形式をもつが, 同一家系のなかでも重症度にばらつきがみられる。臨床的特徴は筋委縮, 精神発達の軽度の遅延に続く処女歩行の遅れ, 側彎などの骨格系異常である。多くの患者が悪性高熱症を発症する

リスクをもつ。疾患名は筋病理所見で、ヒラメ筋などに代表される遅筋(Type 1線維)内に、ミトコンドリアと酸化酵素を欠いた“コア”とよばれる構造物がみられることによる。本症での変異RyR1の機能異常は、①筋小胞体から細胞内へのCa<sup>2+</sup>漏洩と、②興奮収縮連関におけるCav1.1とRyR1との連関破綻とが示唆されている<sup>15)</sup>。

## ● 二次性骨格筋チャンネル病

### 1. 筋強直性ジストロフィー

(dystrophia myotonica : DM)

成人の筋ジストロフィーのなかで最多である。筋萎縮・筋力低下、ミオトニーを主徴とする常染色体優性遺伝性疾患で、1型(DM1)と2型(DM2)が知られている。DM1は19番染色体上のDMPK遺伝子にあるCTG反復配列の反復回数延長(>50回)が原因であり、わが国ではほとんどがDM1である。DM1のおもな病態については、CTG反復配列伸長に起因したスプライシング因子の量的変化による種々のmRNAのスプライシング異常であることが明らかになりつつある。ミオトニーはスプライシング異常によりCIC-1の発現が低下することで生じることが証明されている<sup>16)</sup>。また、CIC-1以外の骨格筋イオンチャンネルのスプライシング異常として、RyR1<sup>17)</sup>、SERCA1型および2型<sup>17)</sup>、Cav1.1<sup>18)</sup>のスプライシング異常が同定され、筋萎縮・筋力低下に関連する可能性が示唆されている。

### 2. 甲状腺中毒性周期性四肢麻痺

(thyrotoxic periodic paralysis : TPP)

甲状腺機能亢進症患者に起こる二次性筋チャンネル病で、症状は一次性HypoPPに似る。アジアとラテンアメリカの男性に多い。近年、海外のTPP患者の33%に新規遺伝子KCNJ18の変異が同定された<sup>19)</sup>。KCNJ18はKir2.6をコードしており、プロモーター領域に甲状腺ホルモン応答配列が存在することから、上昇した甲状腺ホルモンの作用でKir2.6の発現量が増加し、機能異常を有する変異Kir2.6の作用で骨格筋細胞膜の興奮性が上昇すると考えられている<sup>19)</sup>。

一方、このKCNJ18変異のみ見つかった人種の内訳をみると、ブラジル・フランス・アメリカの30

人のTPP中5人、香港の83人中1人、シンガポールの27人中7人と、TPPの多いとされる地域のなかでも差がみられる<sup>19)</sup>。この点について近年、香港<sup>20)</sup>およびタイ<sup>21)</sup>からゲノムワイド関連解析(GWAS)の報告があいついでなされたが、いずれの報告でもKCNJ18については検出されなかった。この2報のGWASではともに、もっとも有力な疾患関連遺伝子座位として17番染色体長腕、KCNJ2遺伝子の下流に位置する領域が検出された。KCNJ2遺伝子と物理的に近い領域であることから、機能的関連も想像されているが、詳細は不明である。

## ● 今後の展望

筋チャンネル病の診断は、臨床診断を進めていき、最終的には遺伝子解析による変異同定が確定診断となる。ただし、同一の変異症例・同一家系のなかでも症状の程度や、場合によっては表現型が異なることも経験される。新規変異の場合にはチャンネル機能解析まで行い、変異チャンネルの機能異常が症状を説明しうることを示すことが望まれる。これらの解析を通じてミオトニー症候群については理解が深まった。一方、麻痺を主症状とする疾患群についてはHypoPP1・HypoPP2におけるgating pore電流の研究により共通する病態生理の理解は深まっている。TPPは多くの原因遺伝子が存在する症候群と考えられ、不明な点も多く、より正確な臨床診断、患者群の集積が望まれる。遺伝情報解析のテクノロジーは、次世代シーケンサーの開発など、近年めざましい進歩がみられている。これらの技術を生かすためには臨床診断による、できるかぎり詳細で正確な疾患群の集積が必要である。また、Shakerチャンネルにおける研究がHypoPPのgating pore電流へつながったように、結晶解析・構造解析を含むチャンネル研究は今後もイオンチャンネル病解明に向けて重要な役割を担うと考えられる。

## 文献

- 1) Matthews, E. et al.: *Brain*, **133** : 9-22, 2010.
- 2) Cannon, S. C.: *J. Physiol.*, **588** : 1887-1895, 2010.
- 3) Cannon, S. C.: *Ann. Rev. Neurosci.*, **29** : 387-415, 2006.

- 4) Venance, S. L. et al.: *Brain*, **129** : 8-17, 2006.
- 5) Sokolov, S. et al.: *Nature*, **446** : 76-78, 2007.
- 6) Sokolov, S. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** : 19980-19985, 2008.
- 7) Francis, D. G. et al.: *Neurology*, **76**(19) : 1635-1641, 2011.
- 8) Chanda, B. and Bezanilla, F.: *J. Gen. Physiol.*, **120** (5) : 629-645, 2002.
- 9) Goldschen-Ohm, M. P. et al.: *Nat. Commun.*, **15** (4) : 1350, 2013.
- 10) Capes, D. L. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109** (7) : 2648-2653, 2012.
- 11) Gosselin-Badaroudine, P. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**(47) : 19250-19255, 2012.
- 12) Wu, F. et al.: *J. Clin. Invest.*, **121**(10) : 4082-4094, 2011.
- 13) Wu, F. et al.: *J. Clin. Invest.*, **122**(12) : 4580-4591, 2012.
- 14) Tsujino, A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** : 7377-7382, 2003.
- 15) Lanner, J. T.: *Adv. Exp. Med. Biol.*, **740** : 217-234, 2012.
- 16) Mankodi, A. et al.: *Mol. Cell*, **10** : 35-44, 2002.
- 17) Kimura, T. et al.: *Hum. Mol. Genet.*, **14**(15) : 2189-2200, 2005.
- 18) Tang, Z. Z. et al.: *Hum. Mol. Genet.*, **21**(6) : 1312-1324, 2012.
- 19) Ryan, D. P. et al.: *Cell*, **140** : 88-98, 2010.
- 20) Cheung, C. L. et al.: *Nat. Genet.*, **44**(9) : 1026-1029, 2012.
- 21) Jongjaroenprasert, W. et al.: *J. Hum. Genet.*, **57** (5) : 301-304, 2012.
- 22) Starace, D. M. and Bezanilla, F.: *Nature*, **427**(6974) : 548-553, 2004.
- 23) Campos, F. V. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** (19) : 7904-7909, 2007.
- 24) Chen, X. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107** (25) : 11352-11357, 2010.
- 25) 大野欽司 : 臨床神経, **52** : 1159-1161, 2012.

\* \* \*

## 筋強直性ジストロフィーにおける 筋強直，心臓伝導障害とイオンチャネル異常

久保田 智 哉\*1 中 森 雅 之\*2 高 橋 正 紀\*3

### Myotonia and Cardiac Conduction Defects in Myotonic Dystrophy and Defect in Ion Channels

Tomoya KUBOTA, MD, PhD\*1, Masayuki NAKAMORI, MD, PhD\*2  
and Masanori P. TAKAHASHI, MD, PhD\*3

Myotonic dystrophy (DM), the most common hereditary muscle disease in adults, is caused by the unstable genomic expansion of simple sequence repeats. This disease is characterized by myotonia and various multisystemic complications, most commonly those of the cardiac, endocrine, and central nervous systems. The cardiac abnormalities, especially cardiac conduction defects, significantly contribute to morbidity and mortality in DM patients. Therefore, understanding the pathophysiology of cardiac conduction defects in DM is important.

The pathomechanism of DM has been thoroughly investigated. The mutant RNA transcripts containing the expanded repeat give rise to a toxic gain-of-function by perturbing splicing factors in the nucleus, leading to the misregulation of alternative pre-mRNA splicing. In particular, several studies, including ours, have shown that myotonia is caused by alternative splicing of the *CLCN1* gene coding the voltage-gated chloride channel in skeletal muscle through an “RNA-dominant mechanism”. Since the aberrantly spliced isoform does not seem to form a functional channel, the feature of skeletal muscle in DM can be interpreted as a “channelopathy” caused by reduced chloride channel protein. Similarly, we recently identified a misregulation of alternative splicing in an ion channel gene which is known to be responsible for arrhythmic disease showing Mendelian inheritance. Here, we review the cardiac manifestation and RNA-dominant mechanism of DM, and discuss the possible pathophysiology of cardiac conduction defects by referring to hereditary arrhythmic diseases, such as long QT syndrome and Brugada syndrome. **【Review】**

[Rinsho Byori 62 : 246~254, 2014]

Corresponding author: Masanori P. TAKAHASHI, MD, PhD, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita 565-0871, Japan. E-mail: mtakahas@neuro.med.osaka-u.ac.jp

**【Key Words】** myotonia(ミオトニー), cardiac conduction defect(心臓伝導障害), mRNA, aberrant splicing(スプライシング異常), ion channel(イオンチャネル)

\*1~3 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学(〒565-0871 吹田市山田丘 2-2 D4)

\*1 シカゴ大学生化学・分子生物学(929 E 57th Street, GCIS, Room W229M, Chicago, IL, 60637, USA)



筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy: DM)は成人で最も頻度の高い遺伝性筋疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる<sup>1)</sup>。DM患者は、筋強直(ミオトニー)や進行性の筋力低下・筋萎縮のほか、心合併症、中枢神経障害、内分泌異常など、多彩な全身症状を呈する。その中でも心臓伝導障害を含む心合併症は、DM患者の死因の30%を占め、呼吸器合併症に次いで死因の第二位である。しかも、致死性の心臓伝導障害が他の症状に先駆けて生じることもあるため、DMにおける心臓伝導障害の臨床像およびその病態の理解を深めることは重要である。近年、DMの病態の主座は、遺伝子上の塩基繰り返し配列から転写される、異常RNAであることがわかってきた。本稿では、まず、DMにおけるミオトニー・心臓伝導障害の臨床像と異常RNAを介した病態について述べる。また、心臓伝導障害を惹き起こしうる候補遺伝子にはどのようなものがあるか、遺伝性不整脈疾患を例に述べ、その後、DMにおける心臓伝導障害の病態生理について、最近の知見を交えて概説する。

## I. DMの臨床像

DMは有病率が1/8,000人と成人で最も頻度の高い遺伝性筋疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる<sup>1)</sup>。DM患者は、筋強直(ミオトニー)や進行性の筋力低下・筋萎縮のほか、心臓伝導障害をはじめとする心合併症、認知機能障害、白内障、内分泌異常など、多彩な全身症状を呈する全身疾患である。

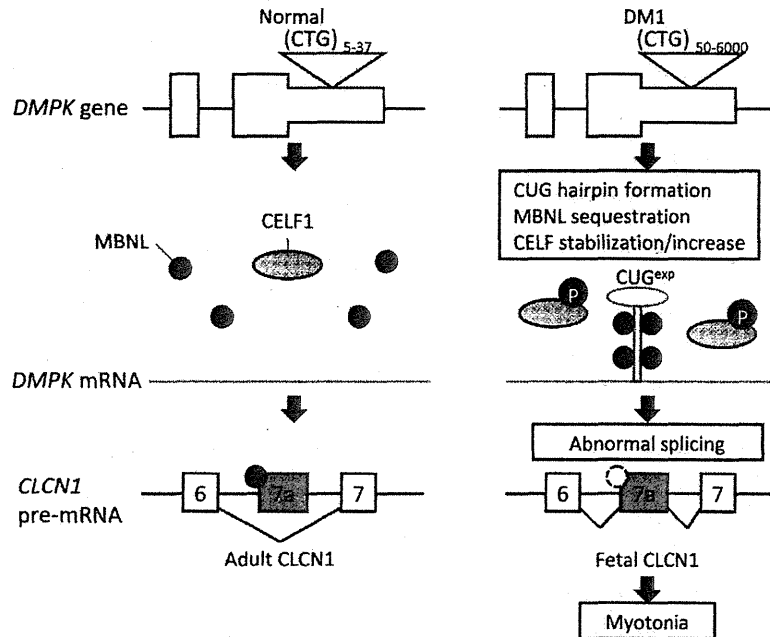
DMの特徴的な症状の一つである「ミオトニー」とは、臨床的には、随意的または叩打により誘発された筋収縮の弛緩遅延と定義される。患者の訴えとしては「手を握ると開きにくい」「筋肉のこわばり」といったものが代表的である。一方、臨床神経生理学検査では、針筋電図におけるmyotonic discharge、神経伝導検査におけるpost exercise myotonic potentialと呼ばれる複合誘発筋活動電位の異常として検出される<sup>2)</sup>。ミオトニーの生理学的本態は、筋細胞膜上に発現する各種のイオンチャネルの異常によって惹き起こされる、筋細胞膜の異常な興奮性亢進である。ミオトニーを呈する疾患は総称してミオトニー症候群と呼ばれ、DMの他では、骨格筋型電位依存性クロライドチャネル(CIC-1)をコードするCLCN1遺伝子の変異による先天性ミオトニー、骨格筋型電位依存性ナトリウムチャネル(Nav1.4)を

コードするSCN4A遺伝子変異によるカリウム惹起性ミオトニー、先天性パラミオトニーといった疾患が知られる<sup>3)</sup>。特にCIC-1は骨格筋に多く発現しており、電位変化に対し比例してCl<sup>-</sup>イオンを通す性質を持つ為、膜電位を安定化させる効果をもつ。CIC-1異常により生じる先天性ミオトニーは、その機能低下・発現量の低下(loss-of-function)による。DMにおけるミオトニーもCIC-1の異常によるものであることが証明されている(後述)。

上述のように、DMは多彩な全身症状を呈するが、その中でも心合併症は全患者死因の30%、第二位にあたり、重要である。心合併症の中でも心臓伝導障害は最多であり、40%の患者に認められる。心臓伝導系のいずれの部位でも異常を来しうるが、His-Purkinje系の異常が最多である。無症状の患者でも、12誘導心電図(ECG)もしくはHis束伝導検査でPR延長・QRS延長など、軽微な異常を検出しうるが、これらの軽微な異常も、より重症な心臓伝導障害へと進行しうる。心臓伝導障害の進行を早期発見する為に、一般にDM患者は6~12ヵ月毎に12誘導心電図によるフォローアップが推奨されている。このほか上室性のもの、特に心房細動(atrial fibrillation: Af)もDM患者でよく認められ、25%の患者で認められる<sup>4)</sup>。

## II. DMの病態—RNA dominant disease—

本邦のDM症例の大部分を占める筋強直性ジストロフィー1型(DM1)はDMPK遺伝子の3'非翻訳領域(3'untranslated region: 3'UTR)にあるCTG3塩基繰り返し配列の異常伸長が原因とされており<sup>5)</sup>、正常のCTGリピート長は5~37であるのに対し、DM1患者の筋組織では3,000~6,000まで伸びている。一般にCTGリピート長は症状と相関しており、リピートが長いほど発症が早くなる<sup>1)</sup>。この異常CTGリピートは世代を経るごとに伸長する傾向があり、DM1の母親から生まれた子では、リピート長がさらに数千以上も伸びて、先天性DM1と呼ばれる重症例となることがある。また、同一患者の組織間でもリピート長は異なり、罹患臓器である骨格筋・心筋で特に長く、さらに年齢とともに伸長し続ける<sup>6)7)</sup>。DM1では、CTGリピートは非翻訳領域にあるので、異常なDMPK蛋白が生じる訳ではない。また、患者組織でDMPKは必ずしも低下しておらず、DMPKを全く発現しないノックアウトマウスで



**Figure 1** Pathomechanism of and therapeutic strategy for myotonic dystrophy.

Among several missplicing events observed in DM, an abnormal splicing of the skeletal muscle  $Cl^-$  channel, which is responsible for myotonia, is shown. CUG hairpin formation of mRNA leads to the sequestration of MBNL or the stabilization/increase of CELF1, and results in the dysregulation of alternative splicing of the  $Cl^-$  channel. [Adopted from 25) 中森雅之, 高橋正紀. Brain Nerve 2011.]

も DM1 様の症状はあまり見られないことから、長らく DM1 の病態機序は不明であった<sup>9)</sup>。しかし、DMPK ではなく、アクチン遺伝子の 3' 非翻訳領域に 250CTG リピートを組み入れたモデルマウス (HSA<sup>LR</sup>) が DM 同様ミオトニーなどの症状を呈すること<sup>9)</sup>、DM1 と類似した症状を示す DM2 の原因が DMPK とは全く異なる *CNBP* (*ZNF9*) 遺伝子のイントロン 1 上の CCTG リピートの伸長であることから<sup>10)</sup>、現在では DM は DMPK や *CNBP* といった蛋白自体の異常ではなく、伸長した CUG、CCUG リピートを持つ異常 RNA が病態の中心であると考えられている (RNA dominant disease)<sup>11)12)</sup>。

### III. DM とスプライシング異常

DM1 患者組織においては、異常伸長した CTG を持つアレル由来の異常 DMPK-mRNA も、正常アレル由来の DMPK-mRNA と同様に転写される。正常 DMPK-mRNA が核外へ運ばれ蛋白に翻訳される一方、異常 DMPK-mRNA では伸長した CUG リピート (CUG<sup>exp</sup>) がヘアピン構造をとり、細胞質へは輸送

されず核内で RNA 凝集体 (ribonuclear foci) を形成する。こうして核内に蓄積された CUG<sup>exp</sup> により、本来 CUG 配列を含む RNA に結合する能力を持つ MBNL (Muscleblind like protein)、CELF1 (CUGBP1) といった 2 つの蛋白群が影響を受ける<sup>12)</sup>。これらは共に pre-mRNA スプライシングを制御する蛋白であり、特に発達に伴う幼若型から成熟型への選択的スプライシング変換を調節している。MBNL はその高い CUG 配列への結合力が災いして RNA 凝集体に絡め取られ、DM1 核内で正常に機能する MBNL が枯渇する。一方、CELF1 は RNA 凝集体とは結合しないものの、リン酸化が促進され安定化し、核内で CELF1 が増加する。この結果、DM1 では MBNL・CELF1 というスプライシング制御因子のアンバランスが生じ、様々な mRNA のスプライシング異常 (幼若型スプライシングアイソフォームの増加) が惹き起こされる (Fig. 1)<sup>12)</sup>。このスプライシング異常は、HSA<sup>LR</sup> マウスのみならず MBNL1 ノックアウトマウスや CELF1 過剰発現マウスでも再現される。また、これらのマウスがミオトニーや心臓伝導障害を呈するこ

とからも<sup>137,14)</sup>, DM1の多彩な症状はCUG<sup>exp</sup>というtoxic RNAがもたらすpre-mRNAスプライシング異常によるものと考えられている。

IV. DMにおけるミオトニーの発症機序  
—チャンネル病としての側面—

DMの症状の中でも、ミオトニーの発症機序については理解が進んでいる。前述のようにCIC-1は骨格筋において静止膜電位の維持に重要な役割を果たしている。DMではスプライシング制御機構の異常により、エクソン7aが挿入された幼若型CIC-1スプライシング産物が増加する<sup>15)</sup>。このスプライシング産物からは正常な機能をもつCIC-1が形成されず、機能するチャンネル量が減少する為、筋細胞の興奮性が高まり、ミオトニーを惹き起こすことが示されている(Fig. 1)。このほか、多くの遺伝子のスプライシング異常が同定されている(Table 1)が、病態にどのように関与するかは今後の詳細な研究が待たれる。

Cl<sup>-</sup>チャンネルのスプライシング異常がミオトニーの原因であるように、本症の主たる病態が種々の二次的mRNA異常であることが判明してきたが、まだ心臓伝導障害の分子病態は解明されていない。CIC-1と同様に、心臓伝導障害も異常mRNAによる心筋型イオンチャンネルのスプライシング異常によるチャンネル病である可能性は、十分に考えられる。そこで、心筋の活動電位形成に概説し、どのような遺伝子異常がどのような心伝導障害を惹き起こしうるか、遺伝性不整脈疾患を例に概説する。

V. 心伝導障害・不整脈の病態生理

心筋の活動電位をFig. 2に示す。心筋の活動電位は5つの相に分けて理解する事ができる。まずNa電流が内向き(細胞内)に流れることで第0相の急激な活動電位を形成する。急激な心筋細胞の脱分極に伴い、第2相早期から一過性外向きK電流(I<sub>to</sub>)が細胞外に流れ、活動電位上でノッチ(第1相)を形成する。Na電流はすぐに不活化されるが、引き続き内向きCaチャンネル電流が流れることで第2相から第3相にかけてのプラトー相を形成する。第3相では、外向きの遅延整流性K電流(I<sub>Ks</sub>, I<sub>Kr</sub>), ATP感受性Kチャンネル電流(I<sub>KATP</sub>), 内向き整流性K電流(I<sub>K1</sub>)などの外向き電流により、再分極が進む<sup>16)</sup>。

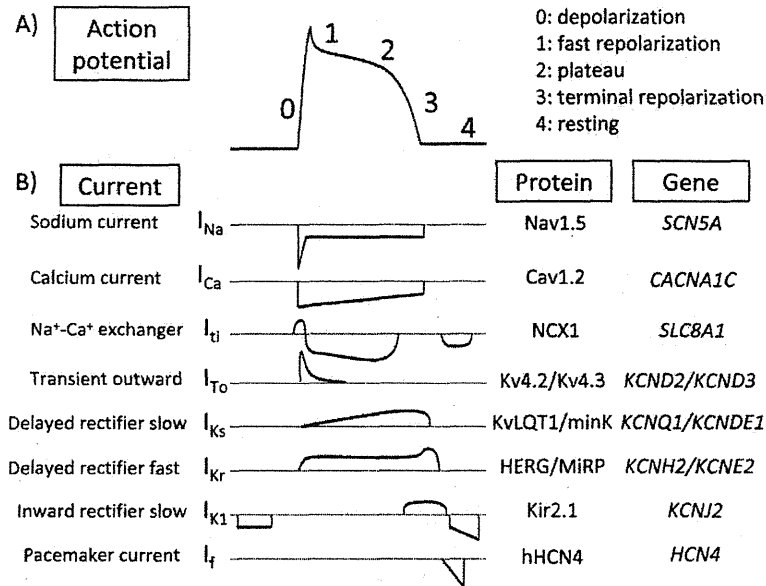
心伝導障害・不整脈の多くは、心筋細胞膜上に発

Table 1 Abnormal splicing reported in DM tissue

Skeletal Muscle	
<i>TNNT3</i>	Skeletal muscle troponin T
<i>INSR</i>	Insulin receptor
<i>CLCN1</i>	Skeletal muscle Cl <sup>-</sup> channel
<i>MTMR1</i>	Myotubularin-related protein
<i>RYR1</i>	Ryanodine receptor
<i>SERCA1</i>	SR Ca <sup>2+</sup> pump
<i>SERCA2</i>	SR Ca <sup>2+</sup> pump
<i>LDB3</i>	LIM domain binding protein
<i>MBNL1</i>	Muscleblind-like protein 1
<i>MBNL2</i>	Muscleblind-like protein 2
<i>TTN</i>	Titin
<i>CAPN3</i>	Calpain 3
<i>FHOD1</i>	Formin related protein
<i>GFPT1</i>	Glutamine-fructose 6 phosphate transaminase
<i>NRAP</i>	Nebulin related protein
<i>PDLIM3</i>	PDZ/LIM domain protein
<i>MAPT</i>	Tau protein
<i>DMD</i>	Dystrophin
<i>DTNA</i>	Dystrobrevin
<i>MEF2C</i>	Myocyte enhancer factor
<i>BINI</i>	Bridging integrator 1
Heart	
<i>TNNT2</i>	Cardiac type troponin T
<i>MTMR1</i>	Myotubularin-related protein
<i>KCNAB1</i>	Voltage-gated K <sup>+</sup> channel β member 1
<i>LDB3</i>	LIM domain binding protein
<i>TTN</i>	Titin
<i>PDLIM3</i>	PDZ/LIM domain protein
<i>DMD</i>	Dystrophin
<i>DTNA</i>	Dystrobrevin
Brain	
<i>APP</i>	Amyloid precursor protein
<i>GRIN1</i>	NMDA receptor
<i>MAPT</i>	Tau protein
<i>CAMK2D</i>	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta
<i>SORBS1</i>	Sorbin and SH3 domain containing 1

Shadow indicates the mRNA missplicing identified by our group.

現するイオンチャンネルの異常により生じ、今までに多くの臨床表現型とその原因となるイオンチャンネル遺伝子やイオンチャンネル結合蛋白をコードする遺伝子の異常が同定されてきている。代表的な疾患とし



**Figure 2** The ventricular action potential and its underlying ion channels.  
 A) Schematic of a ventricular action potential.  
 B) Major sarcolemmal ionic currents which form the ventricular action potential.  
 [Adopted from 16) Ruan Y, et al. Nat Rev Cardiol 2009.]

ては QT 延長症候群 (long QT syndrome: LQT), Brugada 症候群 (Brugada syndrome: BrS), 進行性心伝導異常 (progressive cardiac conduction defect: PCCD), 洞不全症候群 (sick sinus node syndrome: SSS), 心房細動 (Af) といったものがある (Fig. 3)。

#### A. LQT

ECG での QT 時間延長に伴い致死性の心室性不整脈を惹き起こし, 失神発作や突然死の原因となる遺伝性不整脈疾患である<sup>17)</sup>。現在までに関連遺伝子も含めて, 14 の原因遺伝子が同定されているが (LQT1 ~ LQT14), LQT1, LQT2, LQT3 の 3 型で全体の 70~75% を占めている<sup>18)</sup>。LQT1 は遅い遅延整流性 K チャンネル ( $I_{Ks}$ ) をコードする *KCNQ1* 遺伝子の変異, LQT2 は速い遅延整流性 K チャンネル ( $I_{Kr}$ ) をコードする *KCNH2* 遺伝子の変異, LQT3 は心筋型電位依存性 Na チャンネルの  $\alpha$  サブユニット (Nav1.5) をコードする *SCN5A* 遺伝子変異による。

#### B. BrS

ECG で右脚ブロック様波形と, V1~V3 誘導における coved 型または saddleback 型の ST 上昇を呈し, 主として若年~中年男性が夜間に心室細動 (VF) を起こして突然死する疾患である。今までに関連遺伝子

も含めて 14 の原因遺伝子が同定されている (BrS1-BrS14)<sup>18)</sup>。中でも BrS1 は *SCN5A* 遺伝子変異により, BrS 症例全体の 15~30% を占めている。

#### C. PCCD

別名 Lev-Lenègre 病とも呼ばれ, 明らかな基礎心疾患なしに, ECG で逆行性の房室ブロック・脚ブロックを示し, 失神や突然死の原因となる。これまでに原因遺伝子として, *SCN5A* 遺伝子, 心筋型電位依存性 Na チャンネルの  $\beta 1$  サブユニットをコードする *SCN1B* 遺伝子, 温度感受性 TRP チャンネルの一つである *TRPM4* 遺伝子, コネキシン 40 をコードする *GJA5* 遺伝子などが同定されている。本症例で見られる *SCN5A* 変異例の中には BrS の症状をもつ症例が報告されており, 同一の変異・機能異常でなぜ別の病型を呈することがあるのか, 議論となっている<sup>16)</sup>。

#### D. SSS

ECG で, 洞徐脈・洞停止・頻脈徐脈症候群などを呈する疾患で, 今までに原因遺伝子として *SCN5A* 遺伝子, 過分極活性型環状ヌクレオチド依存性 K チャンネル type4 をコードする *HCN4* 遺伝子とが同定されている。