

SCN9A 遺伝子変異の表現型の多様性について

研究分担者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科

研究要旨

原発性無月経（子宮、卵巣低形成）、嗅覚消失（嗅球無形成）、左難聴（蝸牛低形成）から Kallmann 症候群を疑われている 19 才女性が片頭痛を主訴に神経内科を受診した。精査の結果父も片頭痛、嗅覚消失を有し、父娘ともに電位依存性ナトリウムチャネルの α -サブユニットの Nav1.7 をコードする SCN9A 遺伝子に変異を認めた。頭痛に対してはバルプロ酸が著効した。SCN9A 遺伝子変異は多様な疾患の原因となる。Loss of function では無痛症と嗅覚消失の原因となり gain of function では肢端紅痛症となり、疼痛に関して相反する表現型となりうる。本例の片頭痛、痛覚過敏には SCN9A 遺伝子変異が関連している可能性がある。本患者の片頭痛にバルプロ酸が少量で著効した理由は不明だが、脳内（皮質、三叉神経核、血管周囲の副交感神経）の抑制性伝達物質 GABA レベルを上昇させ効果を示した可能性がある。

A．研究目的

SCN9A 遺伝子は電位依存性ナトリウムチャネルの α -サブユニットの Nav1.7 をコードするがその変異は先天性無痛症、肢端紅痛症、てんかん等があり、疼痛に関して逆の表現型をとる¹⁾。今回片頭痛を主訴に当科を受診した 19 才女性に SCN9A 遺伝子変異を認め、バルプロ酸が著効したので経過を報告する。

B．研究方法

症例 19 才女性

周産期歴、発達歴：問題なし

家族歴：父 片頭痛、嗅覚消失、父型祖母 頭痛はあるが嗅覚は不明。

現病歴：無月経を主訴に当センター内分泌科受診。精査の結果、原発性無月経（子宮、卵巣低形成）、嗅覚消失（嗅球無形成）、左難聴（蝸牛低形成）から Kallmann 症候群を疑われた²⁾。女性ホルモンの補充が開始された。10 才頃から痛みの過敏性があり、時に触れられただけ（不意打ちで）で痛みが走ることがあった。16 才頃から片頭痛が起こるようになり、19 才では月に 2 回以上の頻度で 1-2 日続き、サングラス装用でやや楽になった。アセトアミノフェン等の NSAIDs や Ca 拮抗薬は効かず。また、中学-高校では下痢、腹痛が頻回で過敏性腸炎を疑われ、対人関係にやや苦手なところがあり、児童精神科を受診したが問題ないと言われた。19 才時当科初診。神経学的に顔、頸部、上下肢に allodynia（軽い触覚、振動覚刺激での痛み）を認め、視覚症状が先行し（チカチカする）、嘔吐を伴うことから片頭痛と診断し、

バルプロ酸 100mg の内服を開始した。内服後頭痛、腹痛は軽減し、日常生活が楽になった。発汗の異常や皮膚の視診上の問題はない。

父と片頭痛と嗅覚消失が共通することから何らかの遺伝的基盤があると考え、遺伝子検査（エクソーム解析）を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査は本人、家族の書面による同意のもとに行われた。本研究は当センター倫理委員会の承認を受けている。

C．研究結果

SCN9A 遺伝子に父娘共通の hetero 変異 (c.G1494C :p.E498D) を認めた。Kallmann 症候群の責任遺伝子としての CHD7 遺伝子などの変異は認めていない。

D．考察

SCN9A 遺伝子変異は多様な疾患の原因となる³⁾。Loss of function では無痛症と嗅覚消失の原因となり、gain of function では肢端紅痛症となる。また、稀だが先天性無痛無汗症の原因にもなる。疼痛に関して相反する表現型となりうる。疼痛感覚の感受性と関連することも報告されている。本例は臨床的に Kallmann 症候群であり、嗅覚消失は同症候群の症状のひとつである可能性もあるが、父娘で片頭痛とともに共通しており、遺伝子未検査の父型祖母も頭痛を有し、SCN9A 遺伝子変異が関連している可能性がある。

本患者の片頭痛にバルプロ酸が少量で著効し

た理由は不明だが、脳内（皮質、三叉神経核、血管周囲の副交感神経）の抑制性伝達物質 GABA レベルを上昇させた、神経原性炎症の軽減により侵害受容性の伝達を軽減させた、神経細胞膜上の興奮-抑制伝達を制御したこと等が推定される。

E．結論

片頭痛、嗅覚消失を有する父娘に *SCN9A* 遺伝子変異を認めた。疼痛に関連する *SCN9A* 遺伝子の表現型は多様だが、片頭痛の責任遺伝子でもある可能性が推定された（常染色体優性）。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表（平成 29 年度）

論文発表

なし

学会発表

なし

H．知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1. 謝辞 本家系の遺伝子解析を行っていただいた当センター遺伝科小崎里佳先生に深謝いたします。また臨床経過をご教示いただいた内分泌科堀川玲子先生、耳鼻咽喉科守本倫子先生に深謝いたします。

J. 文献

(1).James S. Br J Pain. 2013; 7:171–178.

(2).Dodé C, Hardelin JP. Eur J Hum Genet. 2009;17:139–146.

(3)Joost P.H. Drenth, Stephen G. Waxman. J Clin Invest. 2007;117:3603–3609.