

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

骨格筋チャネル病の調査研究

～ 孤発性周期性四肢麻痺の遺伝的背景の検討、新しいレジストリ運用による QOL 調査～

研究分担者：高橋正紀¹⁾

共同研究者：仲座真希¹⁾、北村友梨¹⁾、久保田智哉¹⁾、佐々木良元²⁾、加藤和人³⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学

2) 国立病院機構 三重病院 神経内科

3) 大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学

研究要旨

骨格筋チャネル病（遺伝性周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群）の中には、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に見つからない例（孤発性周期性四肢麻痺(SPP)）が多く存在している。アジア他国の甲状腺中毒性周期性四肢麻痺で疾患感受性が示された一塩基バリエーション（SNV）について、本邦の SPP 患者を対象とした解析したところ、バリエーション頻度が有意に高く、SPP にも遺伝的素因が関与することが示された。オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、新たなタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の構築に取り組んできた。Rudy Japan の特徴として、QOL などの Patient reported outcome を前方視的に収集し予後・治療評価に活用可能であること、ダイナミックコンセンツトの概念を取り入れ追加データ収集が柔軟に可能なことなどが挙げられる。筋チャネル病に関して平成 29 年 12 月に正式運用を開始した。

A：研究目的

骨格筋チャネル病は、低カリウム性周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニー、Na チャネルミオトニー、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群など多くの疾患が含まれる。臨床症状の

みから、これら疾患を鑑別することは、一般の神経内科医・小児神経科医にとってはしばしば困難である。exercise test といったルーチンには施行しない神経生理検査が鑑別診断・原因遺伝子推定に有用とされるが、まだまだ周知されておらず、検査法の標準化も望

まれている。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例(孤発性周期性四肢麻痺(SPP))が多数存在しており、臨床上の課題である。近年、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(TPP)の疾患感受性一塩基バリエーション(SNV)が同定され、その一部はSPPにも認められるとの報告があり、SPPの病態に遺伝的素因が重要であることが示唆されている。昨年度、本研究において少数例のSPP症例について、TPPで見られたSNPについて検討を開始していた。

骨格筋チャンネル病は良性と考えられているが、QOLへの影響は大きいことが海外より報告や、昨年度の我々の報告でも示されるようになってきた。希少疾患患者のQOL評価については、積極的な患者参加を促す形で双方向性を実現した、新しいレジストリが海外を中心に注目されている。オックスフォード大で構築されたRudyでは、患者が、自由な時間に、オンライン上で割り付けられたアンケートに回答し、疾患の調子の善し悪しを日常的に入力することができるようにすることで、患者の積極的な参加を促し、双方向性のレジストリを構築することに成功している。

特筆すべきは、QOLなどのPatient reported outcomeを前方視的に収集し予後・治療評価に活用可能であること、ダイナミックコンセントの概念を取り入れ追加データ収集が柔軟に可能なことを実現している点である。

以上のことから、本年度は、昨年度に続き、臨床上の課題であるSPPの遺伝的素因の検討を進めた。また、骨格筋チャンネル病患者を対象とした新たなタイプの双方向の患者レジ

ストリ、Rudy Japanの構築を進めた。

B：研究方法

筋チャンネル病に造詣の深い、臨床神経生理および臨床遺伝のエキスパート8名(有村公良、園生雅弘、國分則人、佐々木良元、東原真奈、北國圭一、久保田智哉、高橋正紀)からなる編集委員を設置し、筋チャンネル病、遺伝性周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群診療の手引きを昨年度策定し、本年度、日本神経学会にて学会承認を得た。

アジア人TPPを対象とした複数の研究で報告され、*KCNJ2*遺伝子近傍に存在する計9つの疾患感受性SNPについて、日本人のSPP54例を対象に多型の頻度について検討し、データベース上の一般日本人の集団と比較した。

オックスフォード大学で構築された、新たなタイプの双方向の患者レジストリRudyを元に、オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、日本語版であるRudy Japanの構築を進めた。

(倫理面への配慮)

患者の遺伝子に関わる研究については大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会にて承認済みである。同意を文書にて得て、研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。大阪大学医学部附属病院のほか、国立病院機構三重病院でも承認を受け、匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮し行った。

C：研究結果

本邦の SPP 症例では、既報の 9 つの TPP 疾患感受性 SNV の全てについて、有意にリスクアレル頻度が高く、疾患感受性が存在すると考えられた。

オックスフォード大で運用されている Rudy をもとに、日本の社会事情や医療情勢に則した改変を行った。具体的には、日本の高齢者などは IT になじみの深い人もいれば、あまり得意としない人もいるため、紙ベースでの運用も残しながら、ダイナミックコンセントの良さを残すように運用方法を検討した。平成 29 年 12 月 1 日に、筋チャンネル病を対象に正式運用を開始し、平成 30 年 3 月末時点で 10 名の仮登録（6 名の本登録および運用の開始）を終了した。

また、synonymous mutation により引き起こされたスプライシング異常によって発症した GNE ミオパチーの一例を経験し、英文誌に報告した。

D：考察

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例について、遺伝的素因が明らかとなりつつある。対象の 9 つの SNV のうちの一つは、Non-coding RNA の Exon 上に位置しており、変異 Non-coding RNA が KCNJ2 遺伝子の発現に影響を与えていることが示唆されている。今後の臨床診断に活用される可能性に加え、病態解明にも重要な知見となる可能性がある。

筋チャンネル病を対象に、Rudy Japan の正式運用を開始した。現在、患者フォーラムなどを開催し、実際の運用における問題点や患者の感想などを聴取し、改善を目指してい

る。昨年度行った紙ベースの QOL 調査と、Rudy Japan を通じて行った QOL 調査の違いなどを検討することで、筋チャンネル病の本来の病像を把握することに役立つと考えられる。また、現在、英国でも筋チャンネル病を対象とした Rudy の運用が計画されており、共同研究を計画中である。本邦と英国との比較を通じて、国や文化などの違いと疾患の問題点との関連などを検討する貴重な情報を得られることが見込まれる。

GNE ミオパチーは GNE 遺伝子の異常によって発症する常染色体劣性遺伝形式の希少疾患である。本症例では、アミノ酸の変化しない synonymous mutation により、スプライシング異常が引き起こされる稀有な病態機序をもつ症例であった。GNE ミオパチーの遺伝学的病態解析の際の synonymous mutation の扱いを再考する必要があるなど、示唆に富んだ症例であった。

E：結論

孤発性を含む周期性四肢麻痺の原因として遺伝的素因が存在することを支持する結果である。周期性四肢麻痺患者の診断において有用な遺伝情報になるかもしれない。日本のチャンネル病患者の QOL 研究について、Rudy Japan は、新たな病像や問題点を得るのに有用である可能性がある。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

1：論文発表

Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I. GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):154-157.

久保田智哉、高橋正紀 遺伝性周期性四肢麻痺 水澤英洋編集 神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパートアプローチ 南江堂 印刷中

高橋正紀 周期性四肢麻痺 「1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版」猿田亨男、北村惣一郎 総監修 日本医事新報社 pp612-4, 2017

久保田智哉、高橋正紀 周期性四肢麻痺 神経疾患 最新の治療 2018-2020 水澤英洋・山口周平・園生雅弘 編 南江堂 p283-285, 2018

学会発表

久保田智哉、渡辺大祐、國分則人、古田充、穀内洋介、阿部達哉、高橋正紀、 遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺の発症機序とチャネル内電位感受性ドメインの電荷との関連について 第3回日本筋学会学術集会 2017年8月4日(国立精神神経センター、東京)

北村友梨、仲座真希、古田充、久保田智哉、佐々木良元、高橋正紀、日本人における弧発性周期性四肢麻痺の疾患感受性一塩基多型の

解析 第12回日本臨床検査学教育学会 2017年8月24日(埼玉県立大学、埼玉)

Kubota T, Watanabe D, Kokubun N, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Takahashi MP. Arginine-to-lysine mutations in the voltage sensor are associated with hypokalemic periodic paralysis The XXIII World Congress of Neurology 2017年9月19日 京都

久保田 智哉、Ana M. Correa, Francisco Bezanilla、高橋 正紀 電位依存性ナトリウムチャネルの電位感受性メカニズムについて 第47回日本臨床神経生理学学会学術大会 2017年11月29日(パシフィコ横浜、神奈川県)

Nakaza M, Kubota T, Vicart S, Watanabe D, Kokubun N, Furuta M, Sternberg D, Kokunai Y, Abe T, Fontaine B, Takahashi MP. Hypokalemic periodic paralysis cases with substitutions from arginine to Lysine in the voltage sensor. The 62nd Biophysical Society meeting 2018 San Francisco, 2018年2月21日

H: 知的所有権の取得状況(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