

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、本邦における疫学調

査、Rudy Japan 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⁾、森 樹貴¹⁾、山内亨祐¹⁾、久保田智哉¹⁾、
佐々木良元²⁾³⁾、加藤和人⁴⁾

1. 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
2. 三重大学 神経・筋病態学講座
3. 桑名市総合医療センター 脳神経内科
4. 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

本邦における骨格筋チャネル病の集積を引き続き行った。欧米での遺伝性周期性四肢麻痺（HypoPP）例では、*CACNA1S* 遺伝子に変異をもつ HypoPP1 が多いのに対し、本邦の HypoPP 例では、*SCN4A* 遺伝子に変異をもつ HypoPP2 が相対的に多い傾向が見出された。周期性四肢麻痺症例の中には、家族歴を認めず、既知原因遺伝子に変異が見つからない症例（孤発性周期性四肢麻痺（SPP））が多く存在しており、欧米の頻度よりも多い傾向が示された。本邦の SPP 患者を対象に、疾患感受性を示すバリエーション頻度を解析したところ、その頻度が有意に高く、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、新しいタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の運用を進めた。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。平成 29 年 12 月に運用を開始し、仮登録も含め、現在までに 20 例の患者登録が得られ、順調に増加している。

A：研究目的

骨格筋チャンネル病は、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チャンネルミオトニー、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。Prolonged exercise test とはじめとした特殊な手法の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。近年になり、SCN4A 遺伝子のホモ接合性変異により発症するミオパチーや筋無力症候群が報告されてきており、SCN4A 遺伝子病が広がりを見せていることもあり、骨格筋チャンネル病の症例集積はさらに重要になってきている。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中には、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。一方で、SPPの診断基準について、世界的に一定の見解が得られていないという問題も指摘されてきている。一昨年度から、本研究において本邦のSPP症例における、疾患感受性SNVの頻度解析を進めてきた。

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、過去の我々の行った紙面によるPatient reported outcome (PRO)の結果でも示される

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PRO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。骨格筋チャンネル病患者を対象として、平成29年12月よりRudy Japanとして本格運用を開始してきた。

以上のことをふまえ、本年度は、骨格筋チャンネル病の疫学データの更新、さらに昨年度に引き続き、SPPの診断基準に関する検討とそ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Rudy Japanの運用を進めた。

B：研究方法

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SNVについて、日本人のSPP症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。同研究は、一昨年より引き続き進めてきているが、SPPの診断基準については、議論が進んできている。そこで、「ミオトニーのないことを臨床的もしくは電気生理学的に確認する」、「麻痺発作が医療記録として少なくとも2回以上あること、もしくは麻痺発作1回か

つ Prolonged exercise test で 40%以上の CMAP 低下を認めること」を診断基準に盛り込む一方、「麻痺発作中の血清カリウム値は診断基準として扱わない」とすることで、SPP の診断を明確化した。

オ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 の運用を進めた。

(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。

C：研究結果

今回、あらためて作成した SPP の診断基準により、本邦の SPP 症例は 45 例であった。既報の 9 つの TPP 疾患感受性 SNV の全てについて、そのアレル頻度を検討したところ、SPP 症例群において、有意にリスクアレル頻度が高いことが確認された。本邦の SPP 発症にも遺伝的背景が存在することが示唆された。

本研究では、本邦における骨格筋チャンネル病の集積を行ってきており、2016 年末までに 105 家系の確定診断例を集積している。そのうち低カリウム生周期性四肢麻痺 (HypoPP) は計 28 家系、その内訳は *CACNA1S* 遺伝子変異による HypoPP1 が 16 家系、*SCN4A* 遺

伝子変異による HypoPP2 が 12 家系であった。欧米での HypoPP は、ほとんどが HypoPP1 であり、HypoPP2 は全体の 10%程度にとどまると言われていることから、本邦では HypoPP2 症例が相対的に多い傾向があった。また、欧米での SPP 頻度は全 HypoPP の 20 - 30%といわれているが、本邦の孤発性周期性四肢麻痺(SPP)は 43 例 (61%) と欧米で言われている数字より多い傾向にあることがわかった。本年度は、あらたに 22 症例の骨格筋チャンネル病の集積が得られ、HypoPP1、HypoPP2、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群で一例ずつ新規変異による症例を見出した。そのうち、Andersen-Tawil 症候群の症例については、既知の病原遺伝子変異と新規の変異の Double mutation であったため、その病原性について検討し、学会発表を行った。その他の症例については、今後、その病原性の確定や、臨床症状などについて検討を進める。

5 年以上更新されていなかった、Gene Review Japan の先天性ミオトニーの項について、日本語訳を行い、情報を更新した。

骨格筋チャンネル病を対象に、ダイナミック Consent を特徴とする Rudy Japan を、平成 29 年 12 月 1 日に正式運用を開始した。同時期より、Web を通じた患者フォーラムを定期的開催する試みを進めた。平成 31 年 3 月末時点で仮登録を含め、総数 20 名の登録患者で、順調に増加している。

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 と、*KCNJ2* 遺伝子の発現、また甲状腺ホルモンとの関与などを示唆する報告も少しずつ出てきている。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。

本邦における骨格筋チャンネル病の疫学研究を進めることで、欧米との違いが鮮明になってきた。本邦での特徴としては、HypoPP 2 の多さや SPP の多さ、また新規で見つかる変異の特異性などが挙げられる。

骨格筋チャンネル病を対象に、Rudy Japan の正式運用を開始し、同時期より、Web を通じた患者フォーラムを定期的を開催する試みを進め、順調に登録患者が増えてきている。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。

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。今後も、本邦における骨格筋チャンネル病の集積は重要である。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

久保田智哉、高橋正紀 「Chapter 2 - 診断トレーニング(筋疾患) 12. 周期性四肢麻痺」楠進、園生雅弘、清水潤編 『脳神経内科医のための末梢神経・筋疾患診断トレーニング』アプローチ 南江堂 印刷中

久保田智哉、高橋正紀 遺伝性周期性四肢麻痺 日本医師会編 指定難病ペディア 2019 診断と治療社 印刷中

久保田智哉、高橋正紀 非ジストロフィー性ミオトニー症候群 日本医師会編 指定難病ペディア 2019 診断と治療社 印刷中

久保田智哉、高橋正紀 周期性四肢麻痺 有限会社エイド出版編 今日の疾患辞典 株式会社プレジジョン 印刷中

2：学会発表

高橋 正紀, 仲座 真希, 北村 友梨, 古田 充, 久保田 智哉, 佐々木 良元 Analysis of genetic background for sporadic periodic paralysis in Japanese. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月 26 日

Kokunai Y, Sasaki R, Nakaza M, Kubota T, Takahashi MP. Novel insights into the pathomechanism of periodic paralyses and myotonic disorders. The 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: from basic to applied myology” 2018.06.14 NCNP Kodaira, Tokyo

仲座真希、久保田智哉、佐々木良元、高橋正紀 本邦における筋チャンネル病の遺伝的特徴と患者 QOL について 日本筋学会第 4 回学術集会 2018 年 8 月 10 - 11 日 (川崎医科大学、岡山)

Tomoya Kubota, Ryogen Sasaki, Masanori P. Takahashi Skeletal muscle channelopathy in Japan. Channelopathy 2018 (Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago) Jun 24, 2018 – Jun 26, 2018.

山内亨祐、福村忍、川鍋陽、山本晃代、仲座真希、久保田智哉、加藤辰輔、佐々木良元、岡村康司、高橋正紀 遺伝学的検査により同定された Andersen-Tawil 症候群家計における新規遺伝子変異 V296F とその機能解析 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 年 11 月 8 - 10 日 (東京ファッションタウンビル、東京)

濱川菜桜、古結敦士、山崎千里、磯野萌子、久保田智哉、高橋正紀、真鍋史郎、武田理宏、松村泰志、今村幸恵、岩本和真、秀道広、加藤和人 ICT を利用した患者参画型の医学研究の実践 第 6 回難病ネットワーク学会 岡山 2018 年 11 月 16 日

3. その他

仲座真希、高橋正紀 先天性ミオトニー (日本語訳) Gene review Japan, <http://grj.umin.jp/grj/mytonia-congenita.htm> 2019 年 1 月 18 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