

## 骨格筋チャネル病の調査研究

研究分担者：高橋 正紀<sup>1)</sup>

共同研究者：久保田 智哉<sup>1)</sup>、仲座 真希<sup>1)</sup>、堀江 里歩<sup>1)</sup>、加藤 和人<sup>2)</sup>、  
Stephen C. Cannon<sup>3)</sup>、佐々木 良元<sup>4)</sup>、

1. 大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学 臨床神経生理学
2. 大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学
3. Department of Physiology, David Geffen School of Medicine,  
University of California, Los Angeles
4. 桑名市総合医療センター 脳神経内科

**研究要旨：**本邦における骨格筋チャネル病の調査研究を行い、105例の遺伝子確定家系の解析を行った。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 が相対的に多かった。遺伝子確定例の筋チャネル病患者を対象に、質問紙票による QOL 調査を行った結果、筋力低下、疲労、ミオトニーが、QOL に影響を与える因子として見出された。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、患者参加型レジストリーである Rudy Japan の運用を推進した。2021年2月現在、28例の患者登録が得られ、その QOL 調査データを集積している。今後、質問紙と Rudy Japan での QOL データ比較検討を行う。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。非典型的な症状を示す希少な症例のデータも集積を進め、本邦の筋チャネル病の実態解明を進めている。

### A：研究目的

筋チャネル病は、骨格筋に発現するイオンチャネル遺伝子の異常により起こる希少難治性筋疾患である。本邦での筋チャネル病における遺伝子変異の多様性やその QOL について、

過去には体系的調査はされていなかった。本研究は、本邦の筋チャネル病の実態を把握することを目的とし、調査を行った。

### B：研究方法

本邦で 1996 年 4 月より 2016 年 12 月末まで

に遺伝子検査を実施されてきた症例を集計した。そのうち、同意を得られた41例に対して、質問紙によるQOL評価を行った。また、遺伝子解析によって変異を同定しえなかった43例の孤発性周期性四肢麻痺（SPP）について、既報の疾患特異性一塩基多型（SNV）の有無について検討した。患者参加型患者登録データベースであるRudy Japanを2017年以来運用し、患者登録を引き続き行った。ほか、調査の中で希少な表現型や遺伝子変化を呈した個々の症例について、臨床像と病態について検討を行った。

（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。

Rudy Japanにおける患者登録、QOL調査研究については、大阪大学医学部附属病院・観察研究倫理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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

### C：研究結果

本邦においては105例の遺伝子確定された家系を同定した。欧米の報告に比べて、常染色体優性遺伝性の先天性ミオトニーの割合が多く（67%）、その変異も本邦特有のものを多く認めた。また、SCN4A遺伝子変異による低

カリウム性周期性四肢麻痺（HypoPP）の割合が多かった（43%）。QOLに与える影響については、筋力低下、疲労、ミオトニーが主たる因子である傾向が見られた。ダイナミックコンセントの概念を実装したレジストリーであるRudy Japanでは、2021年2月1日時点で28名の筋チャンネル病患者の登録がなされ、QOL調査データが集積されている。遺伝子確定に至らなかった43例のSPPについて、既報の9つのSNVについてすべて疾患感受性を示し、SPPにおいても遺伝学的因子が潜在する可能性が考えられた。また、本邦での希少な症例として、従来の病態仮説に基づかないHypoPP例、新生児期に強いミオトニーを呈する症例などの存在を確認した。得られた情報も含めて、「筋チャンネル病 診療の手引き」を改訂した（第二版）。編集協力者として、滋賀医科大学アジア疫学研究センター・堀江稔特任教授にも参画頂き、Andersen-Tawil症候群における心合併症についての知見を追記した。

### D：考察

本邦の筋チャンネル病105例の遺伝子確定家系の調査研究から、欧米の筋チャンネル病の患者と、病型の割合、遺伝子変異の種類に相違がみられることが明らかとなった。本邦での調査研究を継続し、データを集積することが重要である。質問紙によるQOL調査において、筋力低下、疲労、ミオトニーといった、QOLに与える影響が大きい臨床症状が見いだしてきた。今後、これら質問紙で得られたQOLデータと、Rudy Japanで集積したQOLデータとの相違を検討する。Rudy Japanは、時系列での変化を解析することができ、季節などの影響や、変動しやすい症状などの発見につながる可能性がある。遺伝子変異の同定で

きない周期性四肢麻痺例も多く、未だその病態は不明である。患者の臨床症状や重症度に影響を与えうる SNV の存在の検証や、非典型症例のデータ集積を今後も継続し、本邦における周期性四肢麻痺をはじめとする筋チャンネル病の医療体制の改善につなげていく必要がある。

#### E : 結論

本邦の筋チャンネル病は欧米とは違う点が多く、本邦での実態調査把握が重要である。

#### 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

1: Hamakawa N, Kogetsu A, Isono M, Yamasaki C, Manabe S, Takeda T, Iwamoto K, Kubota T, Barrett J, Gray N, Turner A, Teare H, Imamura Y, Yamamoto BA, Kaye J, Hide M, Takahashi MP, Matsumura Y, Javaid MK, Kato K. The practice of active patient involvement in rare disease research using ICT: experiences and lessons from the RUDY JAPAN project. *Res Involv Engagem.* 2021 Feb 1;7(1):9. doi:10.1186/s40900-021-00253-6. PMID: 33526087; PMCID: PMC7852111.

2: Kubota T, Wu F, Vicart S, Nakaza M, Sternberg D, Watanabe D, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Kokubun N, Fontaine B, Cannon SC, Takahashi MP. Hypokalaemic periodic paralysis with a charge-retaining substitution in the voltage sensor. *Brain Commun.* 2020 Jul 16;2(2): fcaa103. doi:

10.1093/braincomms/fcaa103. PMID: 33005891; PMCID: PMC7519726.

3: Sasaki R, Nakaza M, Furuta M, Fujino H, Kubota T, Takahashi MP. Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan.

*Neuromuscul Disord.* 2020

Jul;30(7):546-553. doi:

10.1016/j.nmd.2020.06.001. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32660787.

4: Nakaza M, Kitamura Y, Furuta M, Kubota T, Sasaki R, Takahashi MP.

Analysis of the genetic background associated with sporadic periodic paralysis in Japanese patients. *J Neurol Sci.* 2020

May 15;412:116795. doi:

10.1016/j.jns.2020.116795. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32234253.

5: Horie R, Kubota T, Koh J, Tanaka R, Nakamura Y, Sasaki R, Ito H, Takahashi MP. EF hand-like motif mutations of Nav1.4 C-terminus cause myotonic syndrome by impairing fast inactivation.

*Muscle Nerve.* 2020 Jun;61(6):808-814. doi: 10.1002/mus.26849. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32129495.

6: Kurokawa M, Torio M, Ohkubo K, Tocan V, Ohyama N, Toda N, Ishii K, Nishiyama K, Mushimoto Y, Sakamoto R, Nakaza M, Horie R, Kubota T, Takahashi MP, Sakai Y, Nomura M, Ohga S. The expanding phenotype of hypokalemic periodic

paralysis in a Japanese family with  
p.Val876Glu mutation in CACNA1S. *Mol  
Genet Genomic Med.* 2020 Apr;8(4):e1175.  
doi: 10.1002/mgg3.1175. Epub 2020 Feb 27.  
PMID: 32104981;  
PMCID: PMC7196457.

## 2 : 学会発表

1: 芝野真紀、久保田 智哉、國分則人、栗城 紘  
子、伊藤 譲、 浜之上 はるか、 高橋  
正紀 SCN4A 遺伝子の追加変異による周期  
性四肢麻痺の高 K 性から低 K 性へのスイッチ  
第 6 回日本筋学会学術集会. 2020 年 12 月 18  
日～12 月 20 日 (Web 開催)

## 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

久保田智哉、高橋正紀 周期性四肢麻痺 脳  
科学辞典 <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/>  
(2021)