



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | A sodium channel myotonia due to a novel SCN4A mutation accompanied by acquired autoimmune myasthenia gravis                                    |
| Author(s)    | 穀内, 洋介  |
| Citation     | 大阪大学, 2012, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59763">https://hdl.handle.net/11094/59763</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |   |
|---------------|---|
| 【28】          |   |
| 氏 名           | こく ない よう すけ<br>穀 内 洋 介  |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 5 6 6 0 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 24 年 9 月 25 日  |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻   |
| 学 位 論 文 名     | A sodium channel myotonia due to a novel SCN4A mutation accompanied by acquired autoimmune myasthenia gravis.<br>(重症筋無力症を合併した Na チャネルミオトニーの新規変異例) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 望月 秀樹<br>(副査)<br>教 授 岡村 康司 教 授 山下 俊英  |

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

ミオトニー症候群に重症筋無力症を合併した症例を臨床的に評価し、原因遺伝子の検索を行う。また、同定された変異チャネルが臨床症状を説明しうる機能異常をもつかを検討する。チャネルの機能異常が重症筋無力症の症状にどのような影響を与えているかについて推察する。

〔 方法ならびに成績 〕

発端者は1歳半から歩行障害、6歳から眼瞼下垂・外眼筋麻痺を呈し、8歳時に骨変形、筋肥大、筋強直を認めた。抗

Ach受容体抗体が陽性であり重症筋無力症と診断された。32歳時に再評価を行い、筋強直の臨床的特徴や運動負荷神経生理検査からNaチャンネルミオトニーの合併が疑われた。

患者の同意を得た後、血液リンパ球よりゲノムを抽出し、*SCN4A*、*CLCN1*の全エクソンについてシーケンス解析を行い、新規の*SCN4A*点変異G1292Dを同定した。この変異はNaチャンネルのドメインⅢ、S6に位置しており、様々な生物種間においても保持されていた。

変異型Naチャンネルの発現ベクターを作成し、リン酸カルシウム法にてHEK293細胞に発現させ、ホールセルクランプ法にてNa電流の計測・解析を行った。活性化、速い不活性化の電位依存性について評価した。活性化曲線は過分極側へシフトしていた。この変化は膜興奮性を高める方向に働き、ミオトニー症状を説明しうるものと考えられた。一方、速い不活性化曲線は僅かではあるが脱分極側へシフトしていた。また、速い不活性化の時定数の電位依存性について評価したところ、膜電位 $-35\sim-35\text{mV}$ の範囲でコントロールよりも遅く、G1292Dは速い不活性化に移行しにくいことが分かった。重症筋無力症への影響について検討するたに高頻度脱分極刺激時(5、20、40Hz)のNa電流の変化を評価したところ、G1292D変異はコントロールに比べ振幅の減少が軽度であった。これはG1292D変異がコントロールよりも不活性化されにくいことから、刺激に反応することが可能な活性化されうるチャンネルの割合が増加する為、反復刺激時にコントロールよりも振幅の減少が抑制されるものと考えられた。以上から、本症例においてはNaチャンネルの機能変異が反復運動における疲労現象や反復刺激試験における漸減現象などの重症筋無力症の症状をマスクする方向に働いている可能性が考えられた。

〔 総 括 〕

G1292D遺伝子変異により筋の興奮性が増大し、ミオトニーを呈することが判明した。また、高頻度脱分極刺激時のNa電流の変化も検討し重症筋無力症の病態への影響を明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

Naチャンネル異常によりミオトニー症候群、周期性四肢麻痺などを生じる。ミオトニーとは筋細胞膜の興奮性上昇により筋収縮の弛緩が遅延する状態である。非ジストロフィー性ミオトニー症候群に重症筋無力症を合併した症例について原因変異が重症筋無力症の症状に与える影響について検討した。

発端者は眼瞼下垂・外眼筋麻痺を呈し、筋強直を認め、抗Ach受容体抗体が陽性であり重症筋無力症と診断された。*SCN4A*点変異G1292Dを同定した。G1292Dの発現ベクターを作成し、HEK293細胞に発現させ、ホールセルクランプ法にてNa電流の計測・解析を行った。G1292DはWTよりも活性化しやすく膜興奮性を高める方向に働くこと、僅かではあるがWTよりも不活性化しにくいことが分かった。高頻度脱分極刺激時、G1292D変異はWTに比べNa電流振幅の減少が軽度であった。これはG1292D変異がWTよりも不活性化されにくく、刺激に反応することが可能なチャンネルの割合が増加する為であり、重症筋無力症症状をマスクする方向に働く可能性が考えられた。

以上のようにG1292D遺伝子変異のミオトニー発症機序への関与と重症筋無力症の病態への影響を理論的に明らかにすることができたことから、学位の授与に値すると考えられる。