

京都大学	博士 (医学)	氏 名	加 畑 理 咲 子
論文題目	Familial episodic limb pain in kindreds with novel Nav1.9 mutations (小児四肢疼痛発作症の家系において新規に同定された Nav1.9 遺伝子変異)		
(論文内容の要旨)			
<p>Familial episodic pain (FEP) は、乳幼児期からの四肢疼痛発作を呈する常染色体優性遺伝疾患であり、寒冷、悪天候や疲労による症状増悪と、青年期における自然軽快という特徴を有する。2016 年発表の先行研究では、本邦において FEP の症状を呈する 6 つの独立した家系が見出された。これらの家系の遺伝子解析の結果、疼痛発作の原因となる <i>SCN11A</i> (Nav1.9 をコードする遺伝子) における 2 つの新規変異 p.R222H, p.R222S が同定された。当時 FEP に対応する和名が存在しなかったため、本疾患は「小児四肢疼痛発作症」と命名がなされたが、その国内実態の大部分は不明であった。</p> <p>そのため本研究では、2016 年 3 月から 2018 年 3 月までの期間に、原因不明の発作性四肢疼痛を呈する小児患者を持つ独立した家系 42 家系を新規に見出し、臨床情報の収集および遺伝子解析を実施した。</p> <p>遺伝子解析の結果、42 家系のうち 11 家系で <i>SCN11A</i> 変異が同定された。この 11 家系のうち 7 家系は p.R222H を有しており、その他 4 家系は p.R225C, p.F814C, p.F1146S, p.V1184A をそれぞれ有していた。p.F814C と p.F1146S は本研究で新規に同定された変異であり、p.R225C と p.V1184A は海外で既に報告された変異であった。本研究の患者の地理的分布からは、p.R222H が東北地方の家系において頻繁に観察された。臨床情報の検討からは、p.F814C と p.F1146S を持つ各家系は、p.R222H を持つ家系とほぼ共通した臨床像を示していた。また、p.R225C と p.V1184A をそれぞれ持つ日本人家系の痛みの症状は、海外で既報の家系とほぼ同じものであり、得られた情報の範囲では痛みの症状に民族の違いは少ないことが示唆された。しかし、多汗症などの随伴症状においては、日本人家系と海外の家系の間で不一致が認められた。</p> <p>また、本研究で新規に同定された 2 つの変異 p.F814C と p.F1146S が疼痛の原因であるのかどうかを調べるため、p.F802C (ヒト p.F814C の相同変異) と p.F1125S (ヒト p.F1146S の相同変異) をそれぞれ導入したノックインマウスモデルを作成した。6~8 週齢マウスの疼痛伝達経路にある脊髄後根神経節 (DRG) ニューロンを用いて、カレントクランプ法による電気生理学的検討を行った。その結果、各ノックインマウスの DRG ニューロンにおいて、野生型マウスと比較し、いずれも静止膜電位が有意に脱分極側にシフトしていた。また、注入電流に対し、p.F1125S 変異を持つマウスは入力値に対する発火確率および発火頻度において小さい入力でも有意に発火し、p.F802C 変異を持つマウスでは発火確率は野生型と差はないが、発火頻度は有意に増加することが判明した。一方で、電流閾値や活動電位の各パラメータ (脱分極相および再分極相の最大速度、振幅、持続時間) は、各ノックインマウスと野生型マウスの間で有意な差は見られなかった。以上の結果から、各ノックインマウスの DRG ニューロンは、野生型マウスと比較して異なる応答性を持っており、共に興奮性が増大していることが示された。よって、これら新規変異は機能獲得型変異であると考えられた。</p> <p>本研究により、小児四肢疼痛発作症の家系が新たに見出され、遺伝子解析により <i>SCN11A</i> の新規変異が同定された。機能解析により、それら新規変異が患者の疼痛の原因となっている可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

Familial episodic pain (FEP: 小児四肢疼痛発作症) は乳幼児期からの四肢疼痛発作を呈する常染色体優性遺伝疾患であり、*SCN11A* における変異が原因の一つとして知られている。2016 年に *SCN11A* p.R222H/S 変異を原因とする FEP 家系が日本で報告された。本研究では本症疑い症例を全国から収集し、臨床情報の収集と遺伝子解析を行い、見つかった新規変異に対し機能解析を実施した。

遺伝子解析では、42 家系の内 11 家系で *SCN11A* 変異を検出した。7 家系は p.R222H を有し、その他 4 家系は p.R225C, p.F814C, p.F1146S, p.V1184A を各々有していた。p.R225C と p.V1184A は海外で既に報告のある変異であった。本研究で新規に同定された変異である p.F814C と p.F1146S について、各相同変異を導入したノックインマウスを作出した。それらマウスの脊髄後根神経節ニューロンを単離し、カレントクランプ法による電気生理学的検討を行った。その結果、各変異型マウスは野生型マウスと比較して入力に対して異なる応答性を持ち、疼痛経路の興奮性が増大していることが示された。よって、これら変異が患者の疼痛発作の原因となっている可能性が示された。

以上の研究は小児四肢疼痛発作症の国内実態の解明に貢献し、今後の小児の慢性疼痛疾患の診断および病態理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 2 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降