

論 文 内 容 要 旨

題目 Abnormal gating of axonal slow potassium current in cramp-fasciculation syndrome

(Cramp-fasciculation syndrome 患者における遅いカリウムチャネルのゲート開閉異常)

著 者 Yoshimitsu Shimatani, Hiroyuki Nodera, Yoshiko Shibuta, Yoshimichi Miyazaki, Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara, Ryuji Kaji

平成 27 年 6 月発行 Clinical neurophysiology 第 126 巻第 6 号  
1246 ページから 54 ページに発表済

内容要旨

神経内科疾患診療において、いたみ・しびれ・脱力を主訴とする患者が多数受診する。Cramp-fasciculation syndrome (CFS) の基礎疾患として、遺伝性または自己免疫性機序で起こるイオンチャネル異常、末梢神経障害、筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病、代謝性疾患など様々である。一方原因が無い患者も実際は相当数見られ、idiopathic CFS と呼ばれている。

今回閾値追跡法により、遅いカリウムチャネルの機能異常が見られた 4 症例を経験し報告した。年齢は 20 代から 50 代までの男性 1 例、女性 3 例である。発症年齢は幼少期から 50 代であり、うち 1 例は卵巣癌による抗癌剤治療中に発症した。3 例は明らかな誘因となるエピソードは見られなかった。

4 例とも筋のピクツキが主症状であり脱力・易疲労性・自律神経症状は無かった。抗癌剤使用中の患者のみ軽度の感覚障害が見られたが、抗癌剤による多発神経障害の可能性が考えられた。既往歴には熱性痙攣を含め、てんかんは無い。電気生理検査では 4 例とも反復放電、線維束攣縮が多数認められ、これらの所見は神経の過剰興奮性を示唆する。急性脱神経所見、再支配を示唆する所見は認められなかった。

血液検査・遺伝子検査では電解質異常や内分泌異常は無く、抗 VGKC 抗体を含め各種自己抗体は陰性で、KCNQ チャネルの変異も認められなかった。

閾値追跡法を実施したところ、4 例とも同様の波形を呈した。Strength response curve は右方に偏位し、Strength duration time constant は低下し

## 様式(8)

た。Threshold Electrotonus 法では長い脱分極性刺激に対する accommodation が消失、recovery cycle 法では late subexcitability が消失していた。これらの所見は遅いカリウムチャネルの機能低下を示唆する。この仮説を検証する為に数学的モデリングを行った。健常者との対比ならびに、各パラメーターを変更し検討した。健常者との対比では、遅いカリウムチャネルの Conductance が低下するだけでなく、activation slope factor の低下も見られた。早いカリウムチャネルの conductance が低下し、膜電位は過分極方向に偏位していた。SDTC と HCN 電流の低下が見られ、これらは代償性変化と考えられた。より詳細な検討の為に遅いカリウムチャネルに関するパラメーターの調整を行った。Conductance または activation slope factor のどちらがより一次的な変化であるかを評価する為である。前者を低下させても患者のデータを再現する事は出来なかった。一方後者の調整で再現は可能であった。この事から遅いカリウムチャネルにおけるゲートの開閉異常が主体的な役割を果たし、神経軸索における異常興奮性の原因となっていると考えられた。

今回新たに遅いカリウムチャネルにおけるゲート開閉異常を呈する患者群が認められた。CFS を呈する代表的疾患である Isaacs syndrome とは異なる結果であった。benign familial neonatal epilepsy は KCNQ チャネルの異常があり、今回認められた症例と閾値追跡法の結果が一部似ているが、本例では遺伝子変異は認められなかった。

CFS の患者の中に、遅いカリウムチャネルのゲート開閉異常を原因とする一群が存在しており、閾値追跡法が CFS の病態解明に有用である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1257</b> 号	氏名	島谷 佳光
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 永廣 信治 副査 西良 浩一		

題目 Abnormal gating of axonal slow potassium current in cramp-fasciculation syndrome  
(Cramp-fasciculation syndrome 患者における遅いカリウムチャネルのゲート開閉異常)

著者 Yoshimitsu Shimatani, Hiroyuki Nodera, Yoshiko Shibuta, Yoshimichi Miyazaki, Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara, Ryuji Kaji  
平成 27 年 6 月発行 Clinical Neurophysiology 第 126 巻第 6 号  
1246 ページから 1254 ページに掲載  
(主任教授 梶 龍児)

要旨 神経内科疾患診療において Cramp-fasciculation syndrome (CFS) と呼ばれる筋のピクツキ、痛み、易疲労性を主訴とする患者が多数存在する。CFS は、遺伝性または自己免疫性機序で起こるイオンチャネル異常、末梢神経障害、筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病、代謝性疾患など様々な基礎疾患に伴うことが知られている。一方、原因が特定されない患者は idiopathic CFS と呼ばれている。申請者は idiopathic CFS 患者群において閾値追跡法を用いて検討を行い、遅いカリウムチャネルの機能異常が見られた 4 症例を見出した。得られた結果は以下の通りである。

1. 年齢は 20 代から 50 代までの男性 1 例、女性 3 例であり、発症年齢は幼少期から 50 代である。4 例とも筋のピクツキが主症状であり脱力、易疲労性、自律神経症状は無かった。
2. 電気生理検査では 4 例とも反復放電、線維束攣縮を多数認め、

神経の過剰興奮性が示唆された。血液検査、遺伝子検査では電解質異常や内分泌異常は無く、抗電位依存性カリウムチャンネル抗体を含め各種自己抗体は陰性で、KCNQチャンネルの変異も認められなかった。

3. 閾値追跡法では4例とも同様の波形を呈した。Strength response curveは右方に偏位し、strength duration time constantは低下した。Threshold electrotonus法では長い脱分極性刺激に対するaccommodationが消失、recovery cycle法ではlate subexcitabilityが消失していた。これらの所見は遅いカリウムチャンネルの機能低下を示唆する。
4. 健常者との対比では、遅いカリウムチャンネルのconductanceが低下するだけでなく、activation slope factorの低下も見られた。
5. 数学的モデルを用いた検討を行ったところ、遅いカリウムチャンネルのactivation slope factorにあたるパラメータを変えることによって患者データを再現することが可能であった。これは、本疾患の病因として、遅いカリウムチャンネルの電位依存的開閉の異常が一次的であることを示唆する。

本研究は、idiopathic CFSの一因が遅いカリウムチャンネルのゲート開閉異常によるものであることを初めて示したものであり、神経・筋疾患の新しい診断および治療法の開発に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。