

論文内容要旨

Genetic screening for malignant hyperthermia and
comparison of clinical symptoms in Japan

(日本における悪性高熱症の遺伝子スクリーニング
と臨床症状の比較)

Hiroshima Journal of Medical Science, 2022, in
press.

主指導教員：堤 保夫教授

(医系科学研究科 麻酔蘇生学)

副指導教員：川上 秀史教授

(原爆放射線医科学研究所 分子疫学)

副指導教員：佐伯 昇准教授

(医系科学研究科 麻酔蘇生学)

神崎 理英子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

悪性高熱症 (malignant hyperthermia: MH) は、素因のある患者に揮発性麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬を投与することによって引き起こされる麻酔合併症である。発生頻度は全身麻酔 10,000 ~ 250,000 例に 1 例と発生頻度は稀であるが、発症すると、異常な体温上昇、頻脈・不整脈、筋強直、などの臨床症状が出現し、適切な治療がなされないと致死的となる。リアノジン受容体をコードする *RYR1* やジヒドロピリジン受容体の α サブユニットをコードする *CACNA1S* が MH の原因遺伝子として知られている。

今回の研究では、次世代シーケンサーを用いて MH の原因遺伝子である *RYR1*、*CACNA1S* の variant をスクリーニングし、病原性や臨床症状との関連について評価した。

1995 年から 2019 年に calcium-induced calcium release (CICR) 速度検査によって MH 素因ありと診断された 77 家系について、次世代シーケンサーを用いて、*RYR1* および *CACNA1S* の variant を調査した。次世代シーケンサーで認めた variant の中で、combined annotation dependent depletion (CADD) score ≥ 16 、rare exome variant ensemble learner (REVEL) score > 0.5 、MAF $< 0.1\%$ (gnomAD v2.1.1) の基準を満たした variant について Sanger 法で確認を行った。存在した variant について、EMHG scoring matrix で評価を行い、“Pathogenic” および “Likely pathogenic” に分類されたものを病原性がある variant とみなした。

さらに、*RYR1* および *CACNA1S* に病原性がある variant をもつサンプルについて、臨床症状 (最高体温、15 分間の体温上昇、CK、clinical grading scale (CGS)) や CICR 速度を比較した。

77 家系において、病原性がある variant を *RYR1* に認めた家系は 34 家系 (44.2%、*RYR1* 群)、*CACNA1S* に認めた家系は 6 家系 (7.8%、*CACNA1S* 群)、どちらにも認めなかった家系は 37 家系 (48.1%、Unknown 群) であった。Mann-Whitney U test を用いて、*RYR1* 群と *CACNA1S* 群の臨床症状を比較したところ、CGS には有意差を認めなかった ($p=0.1140$) が、最高体温 ($p=0.0003$)、15 分間の体温上昇 ($p=0.0239$)、CK ($p=0.0098$) で有意差があり、*RYR1* 群で *CACNA1S* 群よりも強い MH 症状を認めた。CICR 速度についても、*RYR1* 群と *CACNA1S* 群を比較すると *RYR1* 群で CICR 速度が高かった ($0.3\mu\text{M } p=0.024$, $1.0\mu\text{M } p=0.0284$, $3.0\mu\text{M } p=0.0016$, $10\mu\text{M } p=0.0011$)。

MH 素因者において *CACNA1S* が原因遺伝子である割合は、過去の欧米の研究報告では 1% 程度であったが、本研究では 7.8% と高かった。日本では、*CACNA1S* が原因で発症した MH の割合が欧米より高い可能性が示唆された。また、臨床症状の重症度や CICR 速度が *RYR1* 群で高かったのは、骨格筋細胞内のカルシウムレベルの調節には、ジヒドロピリジン受容体よりもリアノジン受容体がより直接的に作用しているためと考えられた。*RYR1* に variant をもつ MH と *CACNA1S* に variant をもつ MH では、臨床症状が異なる可能性があるかと推察された。

今後、MH の病原性に関連する遺伝子の解析が進み、遺伝学的検査が容易になれば、手術前に MH 素因を診断できるため、より安全な麻酔が可能となる。また、遺伝子型と症状や重症度の関係がさらに明らかになれば、遺伝学的検査により重症度や予後の予測ができるようになることが期待される。