

1 <<てんかん最前線>>

2 ナトリウムチャンネル異常とてんかん

3 大守 (川崎) 伊織

4 岡山大学学術研究院教育学域

5 はじめに

6 てんかん患者を対象にしたゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study,  
7 GWAS) や全エクソーム解析では, 電位依存性ナトリウムチャンネル (Voltage-gated  
8 sodium channel, VGSC) 遺伝子 *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A* 遺伝子との関連が上位に示さ  
9 れる<sup>1-4</sup>。*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A* 遺伝子変異は発達性てんかん性脳症  
10 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE) や自閉スペクトラム症との関連が  
11 強い。症例報告された各遺伝子の変異型チャンネルの電気生理学的機能解析や, 同じ変異を  
12 もつ遺伝子改変マウス, ラット, ゼブラフィッシュなどのモデル動物の表現型解析が多数  
13 行われ, VGSC 機能異常によるてんかんの病態解明や治療薬の開発が進んできている。

14 電位依存性ナトリウムチャンネル (Voltage-gated sodium channel, VGSC) は, 神経細胞,  
15 骨格筋, 心筋などの興奮性細胞の活動電位を発生させる重要な膜蛋白である。イオンを透  
16 過させる  $\alpha$  サブユニットと  $\alpha$  サブユニットを修飾する  $\beta$  サブユニットがコンプレックスを  
17 形成し, チャンネルとして機能している。膜電位の変化に伴い, VGSC のチャンネルが開き,  
18 細胞内外の濃度勾配に従って  $\text{Na}^+$  イオンが選択的に細胞外から細胞内に流入することで脱  
19 分極がおきる。その後, VGSC は不活性化の状態となる。チャンネルの活性化と不活性化は  
20 ミリ秒単位でコントロールされる速い変化である。不活性化にはイオンの通路をふさぐ速  
21 い不活性化と長くチャンネルのゲートを閉じた状態にする遅い不活性化がある。VGSC の機  
22 能は, 電流密度, 活性化, 速い不活性化, 遅い不活性化, 不活性化からの回復, 持続性  
23  $\text{Na}^+$  電流のパラメーターで評価される。VGSC の機能は  $\text{Na}^+$  イオンを通過させる  $\alpha$  サブユ  
24 ニットだけではなく,  $\alpha$  サブユニットの膜への発現量などを調整する  $\beta$  サブユニットも細  
25 胞膜興奮性に影響を与える。そのため,  $\beta$  サブユニットをコードする *SCN1B* 遺伝子変異  
26 も *SCN1A* 遺伝子変異に起因するてんかん病型と類似した表現型を示すことがある。  
27 VGSC  $\alpha$  サブユニットは 1~11 のファミリー遺伝子がある (表 1)。中枢神経に発現する遺  
28 伝子変異はてんかん, 末梢神経に発現する遺伝子変異は痛覚障害, 骨格筋に発現する遺伝  
29 子変異は先天性パラミオトニアや周期性四肢麻痺, 心筋に発現する遺伝子変異は不整脈の  
30 発症に関連している。

31 本稿では中枢神経に発現する *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN8A* 遺伝子に焦点をあて  
32 る。VGSC の遺伝子が発現する細胞の種類, 変異チャンネル蛋白の変化の重症度, 変異チャ  
33 ネル蛋白が機能獲得型の変化か機能喪失型の変化か, これらの要素が表現型に寄与する。

34 VGSC 遺伝子群変異によるチャンネル機能障害とてんかん、知的発達症、自閉スペクトラム  
35 症などの表現型との関連を概説する。

36

### 37 (1) *SCN1A* 遺伝子変異関連てんかん

38 *SCN1A* 遺伝子変異によるてんかん症候群は VGSC のなかで最もよく研究されている。  
39 2000 年に熱性けいれんおよびてんかん (GEFS+) を発症する家系で報告<sup>5</sup>があり、その  
40 後ドラベ症候群患者で新生 (de novo) 変異<sup>6</sup>が報告された。*SCN1A* 遺伝子変異は、ドラ  
41 ベ症候群患者の概ね 80%<sup>3, 7-9</sup>, Genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+)患者  
42 の~10%に検出される。コアとなる臨床症状は、発熱や入浴など体温上昇によって誘発さ  
43 れるけいれん、てんかん重積、自閉スペクトラム症、知的発達症である。ドラベ症候群で  
44 はけいれん重積に伴う急性脳症<sup>10</sup>や突然死<sup>11</sup> (Sudden unexpected death in epilepsy,  
45 SUDEP)が認められ、臨床上特に重要な課題である。*SCN1A* 遺伝子変異が起因する神経  
46 疾患として報告例は多くないが、家族性片麻痺性片頭痛 3 型 (Familial hemiplegic  
47 migraine, FHM3 ; OMIM # 609634)<sup>12, 13</sup>もある。ドラベ症候群患者では、遷延する半身  
48 優位のけいれん後にしばしば Todd 麻痺を認める。*SCN1A* 遺伝子は全脳に発現して左右差  
49 はないはずである。*SCN1A* 遺伝子変異によって、半身けいれん-片麻痺と頭痛-片麻痺がお  
50 きやすいメカニズムは明らかでなく、興味深い現象である。

51 *SCN1A* 遺伝子変異の表現型として代表的なドラベ症候群では、ナンセンス変異やフレ  
52 ームシフト変異などの蛋白が切断される変異が多く、ミスセンス変異であっても完全機能  
53 喪失を示すことが多い<sup>14, 15</sup>。一方、軽症の GEFS+ではミスセンス変異がほとんどで、  
54 Nav1.1 の機能低下も軽度である。Nav1.1 の機能喪失の程度はてんかんの重症度と概ね相  
55 関する。Nav1.1 は抑制系ニューロンでの発現が優位であるため、抑制の機能喪失により  
56 神経の過剰興奮がおきると考えられる。一方、FHM3 の表現型を示すミスセンス *SCN1A*  
57 遺伝子変異は、Nav1.1 の機能獲得型変化を示す<sup>13, 16</sup>。近年、Nav1.1 機能獲得型となる  
58 DEE および early infantile DEE (EIDEE)が報告<sup>17, 18</sup>されている。これらの患者では、  
59 てんかん発症は新生児~生後 3 ヶ月が多く、先天性関節症を認める点等がドラベ症候群と  
60 は異なる

61 *SCN1A* 遺伝子変異が Nav1.1 の機能喪失型か機能獲得型かによって、治療薬の選択が大  
62 きく変わる。Nav1.1 機能喪失型のドラベ症候群では、ナトリウムチャンネルを遮断する抗て  
63 んかん薬で発作が増悪することはよく知られている<sup>19, 20</sup>。Nav1.1 機能獲得型の患者で  
64 は、反対にカルバマゼピン、オキシカルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギン、ラコサ  
65 ミドといったナトリウムチャンネル遮断薬が有効で、てんかん発作が減少する<sup>17, 18</sup>。

66

### 67 (2) *SCN2A* 遺伝子変異関連てんかん

68 *SCN2A* 遺伝子は興奮系ニューロン優位に発現しているため、機能獲得型変異で DEE や  
69 良性家族性乳児けいれん (Benign familial infantile seizure, BFIS; OMIM#607745) など  
70 のてんかんを発症する<sup>21,22</sup>。*SCN2A* 遺伝子変異による多くの DEE は難治てんかんで、  
71 重度の知的発達症、ジストニアやヒョレアなどの不随意運動および自閉スペクトラム症を  
72 合併しやすい。Episodic ataxia 合併例の報告<sup>23</sup>もある。一方、BFIS では、乳児期に発作  
73 が群発することがあっても 2 歳頃には発作が消失する。機能獲得型を示す *SCN2A* 遺伝子  
74 変異関連てんかんでは、ナトリウムチャンネル遮断薬が有効である。

75 *SCN2A* 遺伝子変異は、神経発達症を対象にしたゲノム解析で高頻度に検出される<sup>24</sup>。  
76 てんかん発作を伴わない自閉スペクトラム症患者の *SCN2A* 遺伝子ミスセンス変異は機能  
77 喪失型が報告<sup>25</sup>されている。

78

### 79 (3) *SCN3A* 遺伝子変異関連てんかん

80 *SCN3A* 遺伝子ミスセンス変異による DEE, EIDEE は報告されているが、*SCN1A*,  
81 *SCN2A*, *SCN8A* に比較して報告数は少ない。Nav1.3 は興奮系ニューロン優位に発現し  
82 ており、*SCN3A* 遺伝子変異による変異型 Nav1.3 には機能獲得型が多い<sup>26</sup>。しかしながら  
83 機能喪失型も報告<sup>27</sup>されている。両者間でてんかん病型や他の神経系合併症の明確な違い  
84 は見だしにくい。ほかの VGSC 遺伝子関連てんかん症候群と大きく異なる点は、  
85 *SCN3A* 遺伝子関連てんかんの約 8 割弱に皮質形成異常 (polymicrogyria) を合併するこ  
86 とである<sup>28,29</sup>。*SCN1A*, *SCN2A* 遺伝子変異関連てんかんでは、脳形成異常を認めること  
87 は稀である。*SCN3A* は胎児期に発現が高い VGSC であり、脳形成にも重要な働きを担っ  
88 ていると推測される。

89

### 90 (4) *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* クラスター領域を含む 2q24 重複/欠失症候群

91 染色体 2q24.3 領域には、*SCN3A*, *SCN2A*, *SCN1A*, *SCN9A*, *SCN7A* の VGSC 遺伝  
92 子がクラスターになって局在している (図 2)。この領域の重複、または欠失もてんかんの  
93 原因になる。

94

#### 95 2q24.3 重複症候群

96 *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* 遺伝子重複 (通常 2 コピーが 3 コピーになる) の臨床像を  
97 各 VGSC 遺伝子の機能獲得型変異の特徴から推測すると、先天性関節症 (*SCN1A*)、てん  
98 かんは新生児期~乳児期早期から発症、ジストニアやヒョレアなどの不随意運動  
99 (*SCN2A*) が認められ、皮質形成異常 (*SCN3A*) がおきると予想される。実際はどう  
100 か? 症例報告では、多くは新生児期に発症し、2 歳頃までにてんかん発作は抑制される。  
101 発作が抑制されても発達の遅れは軽度から重度である<sup>30,31</sup>。関節症や Polymicrogyria は

102 指摘されていない。有効な抗てんかん薬は、ナトリウムチャンネル遮断薬<sup>31</sup>、フェノバルビ  
103 タール、バルプロ酸<sup>30</sup>、ビタミン B6<sup>32</sup>の報告がある。各 VGSC 遺伝子の機能異常から推  
104 測される臨床像と類似点はあるものの、単純な足し合わせの症状が出現するわけではない  
105 ことが分かる。重複領域に含まれるほかの遺伝子や修飾要因などの影響があるかもしれな  
106 い。

107

#### 108 2q24.3 欠失症候群

109 *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* 遺伝子が位置する 2q24.3 を含む領域の欠失では、乳児期早  
110 期にてんかんを発症し、発熱感受性けいれんやてんかん重積の既往がある。焦点発作、強  
111 直間代発作、ミオクロニー発作を認める<sup>33, 34, 35</sup>。概ね *SCN1A* 遺伝子欠失で説明可能な症  
112 状であり、ドラベ症候群に類似する。重度の知的発達症や後天性小頭症を合併する。染色  
113 体の微少欠失領域に 2q31 が含まれた場合、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんに類似し  
114 た症例報告<sup>34</sup>がある。2q31 の欠失が含まれると四肢の異常、特徴的顔貌などを伴う<sup>36</sup>。

115

#### 116 (5) *SCN8A* 遺伝子変異関連てんかん

117 *SCN8A* 遺伝子の de novo 変異は DEE の 1-2% に検出される。*SCN8A* 遺伝子変異関連  
118 てんかんの表現型は、発達性てんかん脳症 (DEE13 ; OMIM#614558)、乳児家族性良性  
119 けいれん (Seizure, benign familial infantile; OMIM#617080)、家族性ミオクローヌス  
120 (Myoclonus, familial, 2) がある<sup>37, 38, 39</sup>。臨床像のスペクトラムは幅広く、重度 DEE、  
121 軽度・中等度 DEE、自然終息性 (家族性) 乳児てんかん、全般てんかんを伴う神経発達  
122 症、てんかんを伴わない神経発達症の 5 つの病型分類を提唱するグループがある<sup>40</sup>。血族  
123 内で病的バリエーションを共有している場合は軽症で、de novo 変異の場合は重症のことが多  
124 い。DEE の発症年齢は概ね 6 ヶ月未満、発症初期には熱性けいれんが認められることが  
125 あり、全般性強直間代けいれん、欠神発作、ミオクロニー発作、焦点発作など多彩な発作  
126 型がおきる。発症初期には発達の遅れに気づかれず、脳波も正常であるが、てんかん発作  
127 は難治に経過することが多く、知的発達に中等度から重度の遅れが認められるようにな  
128 る。臨床診断として、ドラベ症候群との類似性やワクチン関連脳症と認識される症例もあ  
129 る<sup>38</sup>。脳波は、次第に徐波が増加し、多焦点性てんかん発射が出現する。てんかん以外の  
130 臨床症状としては、神経発達症、睡眠障害、運動失調、ジストニア、振戦、SUDEP があ  
131 る。

132 *SCN8A* 遺伝子は興奮系ニューロン優位に発現しており、変異が機能獲得型の変化であ  
133 れば重症の DEE を発症し、機能喪失型の変化であればてんかん発作はないかあっても軽  
134 症で知的発達症やミオクローヌスの症状に限定される場合が多い。

135

136 (6) *SCN9A* 遺伝子変異関連疾患

137 てんかん発症に關与する *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN8A* が中枢神経に発現するのと  
138 は異なり, *SCN9A* は主に末梢神経に発現する。熱性けいれんや GEFS+等の家系での変異  
139 やドラベ症候群の修飾因子となりうることが報告<sup>41</sup>され, てんかんと關連する複数の報告  
140 がある<sup>42-44</sup>。しかしながら, その後の研究において, 既報告の代表的な変異である  
141 *SCN9A* c.1921A>T p.(Asn641Tyr) はアーミッシュ・コミュニティで一定の頻度で検出さ  
142 れ, てんかんと關連が否定された<sup>45</sup>。また, それ以外の病的バリエーションと判断されてい  
143 た変異も UK Biobank エクソームデータとの比較により有意差が認められず, *SCN9A* 遺  
144 伝子変異と中枢神経系のけいれん性疾患との關連は強く否定されている<sup>45</sup>。希少な症例や  
145 小さな家系での遺伝子多型の報告は, データベースの充実に伴ってその当時の判断が変わ  
146 ることがある。現時点で *SCN9A* 遺伝子変異が原因となる疾患は, 末梢神経の痛覚關連疾  
147 患に限定されるようである。機能獲得型のミスセンス変異では顕性遺伝を示す原発性紅斑  
148 性疼痛 (Erythralgia, primary; OMIM#133020), 発作性激痛症 (Paroxysmal extreme  
149 pain disorder ; OMIM # 167400) を, 機能喪失型の変異では潜性遺伝を示す痛覚無關心  
150 (Indifference to pain; OMIM#243000) を発症する。

151

152 おわりに

153 遺伝子解析技術の飛躍的進歩により, 保険診療として遺伝学的検査を受けられるよう  
154 なりつつある。検出される遺伝子多型が病的バリエーションかどうかの判断をするためのデー  
155 タベースも充実してきた。さらに, VGSC の電気生理学的機能解析によって, 変異蛋白に  
156 は機能喪失型と機能獲得型があり, チャネル機能異常のタイプと中枢神経症状・表現型と  
157 の關連も明らかになってきた。*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A* 遺伝子は大腦皮質や海馬に限  
158 らず, 小脳, 大腦基底核, 扁桃体などにも広く発現している (図 2)。このことは, てんか  
159 んや知的發達症以外に小脳失調症状, ジストニア, 振戦などの不随意運動, 神経發達症,  
160 不安神経症などの精神疾患を高頻度に合併することを説明しうる。また, *SCN3A* 遺伝子  
161 は胎児期脳に高発現しており, 脳形成異常を伴うことが多い。これらの知見は, 基礎病態  
162 の理解, 合併症への注意ならびに適切な治療薬の選択にも重要である。

References

- 1) Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. Am J Hum Genet. 2017;101:664-685.

- 2) International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun.* 2018;9:5269.
- 3) Meisler MH, Hill SF, Yu W. Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22:152-166.
- 4) International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. GWAS meta-analysis of over 29,000 people with epilepsy identifies 26 risk loci and subtype-specific genetic architecture. *Nat Genet.* 2023;55:1471-1482.
- 5) Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet.* 2000;24:343-345.
- 6) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1327-1332.
- 7) Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, et al. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295:17-23.
- 8) Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet.* 2009;46:183-191.
- 9) Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S17-S24.
- 10) Okumura A, Uematsu M, Imataka G, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2012;53:79-86.
- 11) Kalume F. Sudden unexpected death in Dravet syndrome: respiratory and other physiological dysfunctions. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189:324-328.
- 12) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet.* 2003;366:371-7.
- 13) Vanmolkot KR, Babini E, de Vries B, et al. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Hum Mutat.* 2007;28:522.

- 14) Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwara T, et al. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res.* 2003; 54: 201–207.
- 15) Ohmori I, Kahlig KM, Rhodes TH, et al. Nonfunctional SCN1A is common in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia.* 2006;47:1636-1642.
- 16) Fan C, Wolking S, Lehmann-Horn F, et al. Early-onset familial hemiplegic migraine due to a novel SCN1A mutation. *Cephalalgia.* 2016; 36: 1238–1247.
- 17) Brunklaus A, Brünger T, Feng T, et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain.* 2022; 145: 3816-3831.
- 18) Clatot J, Parthasarathy S, Cohen S, et al. SCN1A gain-of-function mutation causing an early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2023;64:1318-1330.
- 19) Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 1998;39:508–512.
- 20) Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia.* 2014;55:979-84.
- 21) Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, et al. A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:6384-6389.
- 22) Scalmani P, Rusconi R, Armatura E, et al. Effects in neocortical neurons of mutations of the Na(v)1.2 Na<sup>+</sup> channel causing benign familial neonatal-infantile seizures. *J Neurosci.* 2006;26:10100-10109.
- 23) Liao Y, Anttonen AK, Liukkonen E, et al. SCN2A mutation associated with neonatal epilepsy, late-onset episodic ataxia, myoclonus, and pain. *Neurology.* 2010; 75: 1454–1458.
- 24) Stessman HA, Xiong B, Coe BP, et al. Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental-disorder risk genes with autism and developmental-disability biases. *Nat Genet.* 2017;49:515-526.
- 25) Opposing Effects on Nav1.2 Function Underlie Differences Between SCN2A variants observed in individuals with autism spectrum disorder or infantile Seizures. *Biol Psychiatry.* 2017; 82: 224–232.
- 26) Zaman T, Helbig I, Božović IB, et al. Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2018 Apr;83(4):703-717.

- 27) Lamar T, Vanoye CG, Calhoun J, et al. SCN3A deficiency associated with increased seizure susceptibility. *Neurobiol Dis.* 2017;102:38-48.
- 28) Smith RS, Kenny CJ, Ganesh V, et al. Sodium channel SCN3A (Nav1.3) regulation of human cerebral cortical folding and oral motor development. *Neuron.* 2018;99:905-913.e7.
- 29) Zaman T, Helbig KL, Clatot J, et al. SCN3A-related neurodevelopmental disorder: A spectrum of epilepsy and brain malformation. *Ann Neurol.* 2020 Aug;88(2):348-362.
- 30) Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, et al. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia.* 2011;52:e66-69.
- 31) Goeggel Simonetti B, Rieubland C, et al. Duplication of the sodium channel gene cluster on 2q24 in children with early onset epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53:2128-34.
- 32) Masuda T, Osaka H, Tsuchida N, et al. Long-term course of early onset developmental and epileptic encephalopathy associated with 2q24.3 microduplication. *Epilepsy Behav Rep.* 2022;19:100547.
- 33) Davidsson J, Collin A, Olsson ME, et al. Deletion of the SCN gene cluster on 2q24.4 is associated with severe epilepsy: an array-based genotype-phenotype correlation and a comprehensive review of previously published cases. *Epilepsy Res.* 2008;81:69-79.
- 34) Lim BC, Hwang H, Kim H, et al. Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving SCN1A: Migrating partial seizures of infancy or atypical Dravet syndrome? *Epilepsy Res.* 2015;109:34-39.
  
- 35) Zhao N, Cheng MM, Yang Y, et al. Genetics and clinical phenotypes of epilepsy associated with chromosome 2q24.3 microdeletion. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2022;60:1140-1146.
- 36) Lazier J, Chernos J, Lowry RB. A 2q24.3q31.1 microdeletion found in a patient with Filippi-like syndrome phenotype: a case report. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:2385-2387.
  
- 37) Veeramah KR, O'Brien JE, Meisler MH, et al. De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet.* 2012;90:502-510.
- 38) Larsen J, Carvill GL, Gardella E, et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology.* 2015;84:480-489.

- 39) Hebbar M, Al-Taweel N, Gill I, et al. Expanding the genotype-phenotype spectrum in *SCN8A*-related disorders. *Res Sq [Preprint]*. 2023 Aug 8;rs.3.rs-3221902.
- 40) Gardella E, Marini C, Trivisano M, et al. The phenotype of *SCN8A* developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*. 2018; 91: e1112–e1124.
- 41) Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, et al. A role of *SCN9A* in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS genetics*. 2009;5:e1000649
- 42) Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM, et al. Role of the sodium channel *SCN9A* in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2013;54:e122–e126.
- 43) Cen Z, Lou Y, Guo Y, et al. Q10R mutation in *SCN9A* gene is associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Seizure*. 2017;50:186–188.
- 44) Liu Z, Ye X, Qiao P, et al. G327E mutation in *SCN9A* gene causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes: a case report of twin sisters. *Neurological Sciences*. 2019;40:1457–1460.
- 45) Fasham J, Leslie JS, Harrison JW, et al. No association between *SCN9A* and monogenic human epilepsy disorders. *PLoS Genet*. 2020 Nov 20;16(11):e1009161.

表1 電位依存性 Na チャンネル (VGSC) の発現部位と疾患の関連

遺伝子	チャンネル	染色体	主な発現組織	主な疾患
<i>SCN1A</i>	Nav1.1	2q24.3	中枢神経	Dravet syndrome GEFS+, ASD, ID
<i>SCN2A</i>	Nav1.2	2q24.3	中枢神経	EIDEE, SeLNE, ASD, ID
<i>SCN3A</i>	Nav1.3	2q24.3	中枢神経	DEE, EIDEE
<i>SCN8A</i>	Nav1.6	12q13.13	中枢神経	DEE, EIDEE, ASD, ID
<i>SCN4A</i>	Nav1.4	17q23.3	骨格筋	先天性パラミオトニア, 周期性四肢麻痺
<i>SCN5A</i>	Nav1.5	3q22.2	心筋	Brugada 症候群, Long QT 症候群
<i>SCN9A</i>	Nav1.7	2q24.3	末梢神経	痛覚障害
<i>SCN10A</i>	Nav1.8	3q22.2	末梢神経	痛覚障害
<i>SCN11A</i>	Nav1.9	3q22.2	末梢神経	痛覚障害

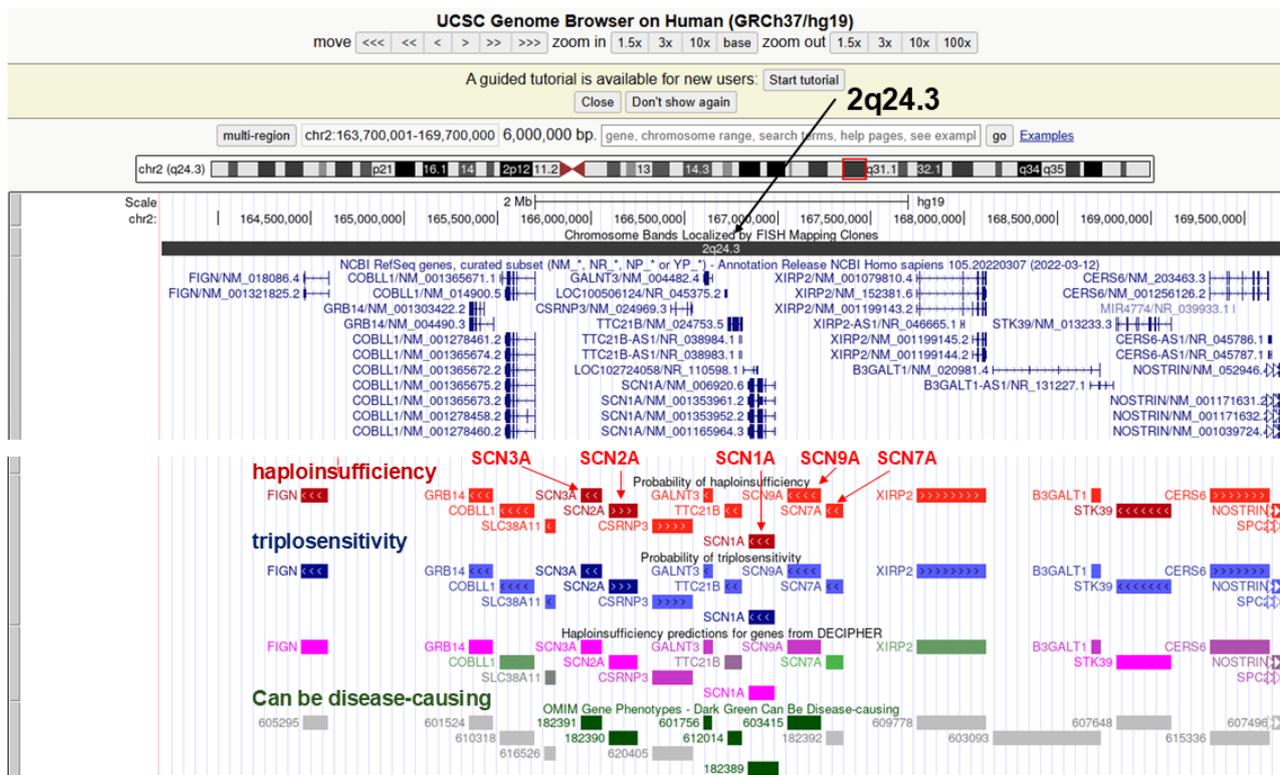
164 GEFS+: genetic epilepsy with febrile seizure plus, ASD: autism spectrum disorder, ID:

165 intellectual disability, DEE: developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE: early

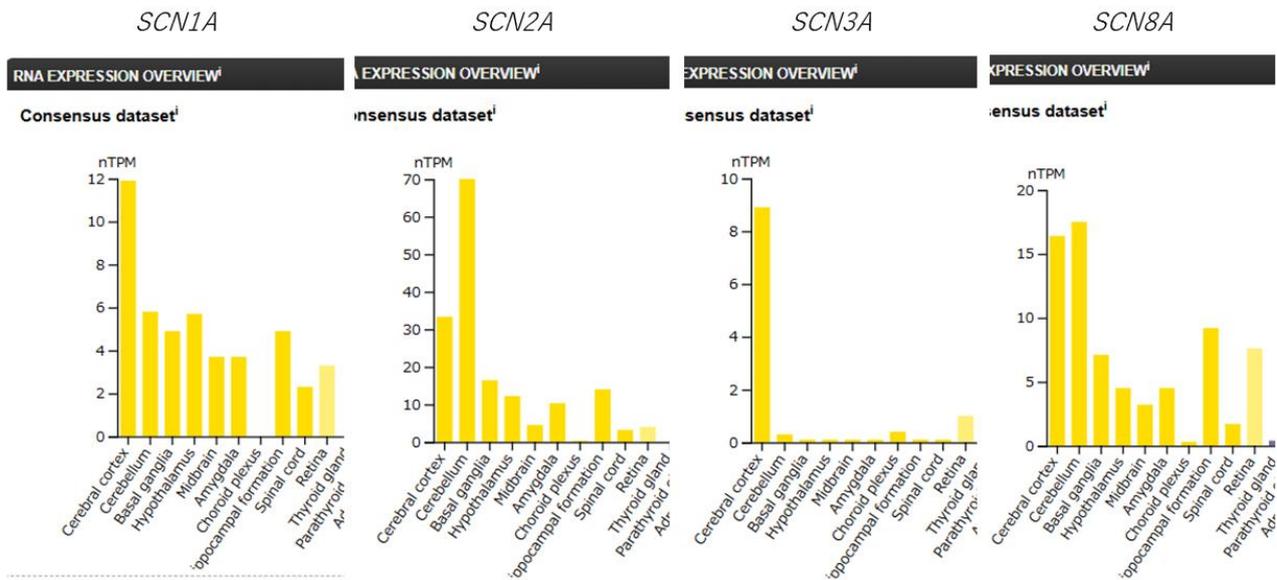
166 infantile DEE, SeLNE: self-limited neonatal epilepsy

167

168



170 図1 UCSC Genome Browser を用いた 2 q24.3 領域の検索



Human Protein AtlasからのmRNA expression data

173 図2 Human Protein Atlas を用いた mRNA 発現データの検索