

Romozzi M, et al. Clinical characterization of a novel ATP1A2 p.Gly615Glu mutation in nine family members with familial hemiplegic migraine. *Brain Commun.* 2024 Dec 10;7(1):fcae447. doi: 10.1093/braincomms/fcae447.

【背景・目的】 家族性片麻痺性片頭痛 2 型 (FHM2) は、主としてアストロサイトに発現している Na^+/K^+ -ATPase $\alpha 2$ サブユニットをコードする *ATP1A2* 遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体顕性遺伝形式を示す疾患である。Loss-of-function 変異であり、細胞外グルタミン酸やカリウムイオンの上昇が引き起こされる。その結果生じるニューロンの過剰興奮性や CSD 誘発性亢進が重要な病因と考えられている。しかし、その表現型には多様性があることも知られている (Friedrich T, et al. *Front Physiol* 2016;7:239.)。本論文では、新規変異 p.Gly615Glu を呈した家系の臨床的特徴が報告されている。

【方法・結果】 上発端者は 22 歳女性の前兆のある片頭痛患者であった。発症は 17 歳時で、前兆の症状は、視覚症状、感覚症状、言語症状であった。間欠期に施行された頭部 MRI/MRA と脳波検査に明らかな異常は認めなかった。母親とその長姉にも若年から同様の症状が認められた。その伯母には 50 歳時から意識障害を伴う部分てんかん発作が 3 回認められている。62 歳時にラモトリギンが処方された後にはてんかん発作はなく、片頭痛前兆も著明に減少している。他の 1 名の伯母と叔母にも前兆のある片頭痛があり、それぞれ双極性障害とうつ病の合併が認められている。また、発端者の兄は遷延性の言語症状と感覚症状からなる前兆を呈する片頭痛発作を呈し、さらに姉には 5 歳から片麻痺性片頭痛があり、不全片麻痺、感覚低下、失語の前兆を認めている。運動性前兆は月に 1 回程度の頻度で、前兆のない片頭痛や非運動性前兆を呈する発作は月に 8 回の頻度で生じる。さらに発端者の従兄とその息子は前兆のない片頭痛に罹患している。また、従姉の 1 名も前兆のある片頭痛があり、視覚症状、感覚症状、言語症状を呈する。遺伝子検査によって発端者には *ATP1A2* 遺伝子のエクソン 14 に存在する c.1844G>A, p.Gly615Glu の新規変異が確認された (以前に *ATP1A2*: c.1843G > A, p.Gly615Arg 変異が家族性てんかんを引き起こすことも報告されている)。本変異は、American College of Medical Genetics 分類に準拠すると PM2, PM5, PP1 および PP3 診断基準を満たしたため Likely Pathogenic Variant と判定された。発端者を含む本家系の 14 名が遺伝子検査を受けて、片頭痛を呈した 9 名全員に同一変異が確認された。ICHD-3 の片麻痺性片頭痛の診断基準を満たした者は 1 名のみであった。

【結論・コメント】 *ATP1A2* 遺伝子のエクソン 14 に存在する c.1844G>A, p.Gly615Glu の新規変異は多彩な臨床症状を呈しており、FHM2 の表現型の多様性が再確認されたといえる。