

先天性筋無力症候群

診療の手引き

(指定難病 12)

編集

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業
希少難治性筋疾患に関する調査研究班

協力

一般社団法人 日本神経学会

一般社団法人 日本小児神経学会

(日本神経学会承認日 承認日 xxxx 年 xx 月 xx 日)

(日本小児神経学会承認日 承認日 xxxx 年 xx 月 xx 日)

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業
希少難治性筋疾患に関する調査研究班
研究代表者
東北大学大学院医学系研究科神経内科学教授
青木 正志

編集委員
名古屋大学医学系研究科
神経遺伝情報学教授
大野 欽司
国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンターセンター長
小牧 宏文

第一版 xxxx 年 xx 月 xx 日

目次

0. 診断基準(暫定)
1. 疾患概要
2. 治療概要
3. 補助検査
4. 鑑別疾患
5. 疫学
6. 遺伝
7. 正常分子機構
8. 病態・臨床症状・治療
 - 8-1. 終板アセチルコリン受容体(AChR)欠損症(*CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRND*, *CHRNE*, *RAPSN*)
 - 8-2. Escobar 症候群(*CHRNA1*, *CHRND*, *MUSK*, *RAPSN*, *DOK7*, *SLC18A3*)
 - 8-3. スローチャンネル症候群(SCCMS)・ファーストチャンネル症候群(FCCMS) (*CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRND*, *CHRNE*)
 - 8-4. 終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症(*COLQ*)とシナプス間隙の構造分子欠損による先天性筋無力症候群(*LAMB2*, *COL13A1*)
 - 8-5. 骨格筋ナトリウムチャンネル筋無力症候群(*SCN4A*)
 - 8-6. 神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群(*AGRN*, *MUSK*, *LRP4*, *DOK7*)
 - 8-7. 骨格筋構造タンパク質欠損による先天性筋無力症候群(*PLEC*)
 - 8-8. 神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損による先天性筋無力症候群 (*CHAT*, *SLC18A3*, *SLC5A7*, *PREPL*)
 - 8-9. 先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群(*SYT2*, *SNAP25*, *UNC13A*, *VAMP1*, *RPH3A*, *LAMA5*)
 - 8-10. 糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群(*GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *GMPPB*)
 - 8-11. 神経終末形成障害による先天性筋無力症候群(*MYO9A*, *SLC25A1*)
 - 8-12. 核膜ラミン関連タンパク 1 欠損による先天性筋無力症候群(*TOR1AIP1*)
 - 8-13. クロマチンリモデリング酵素欠損による先天性筋無力症候群(*CHD8*)
 - 8-14. PURA 症候群における先天性筋無力症候群(*PURA*)
9. 略語
10. 日本語参考文献
11. 引用論文

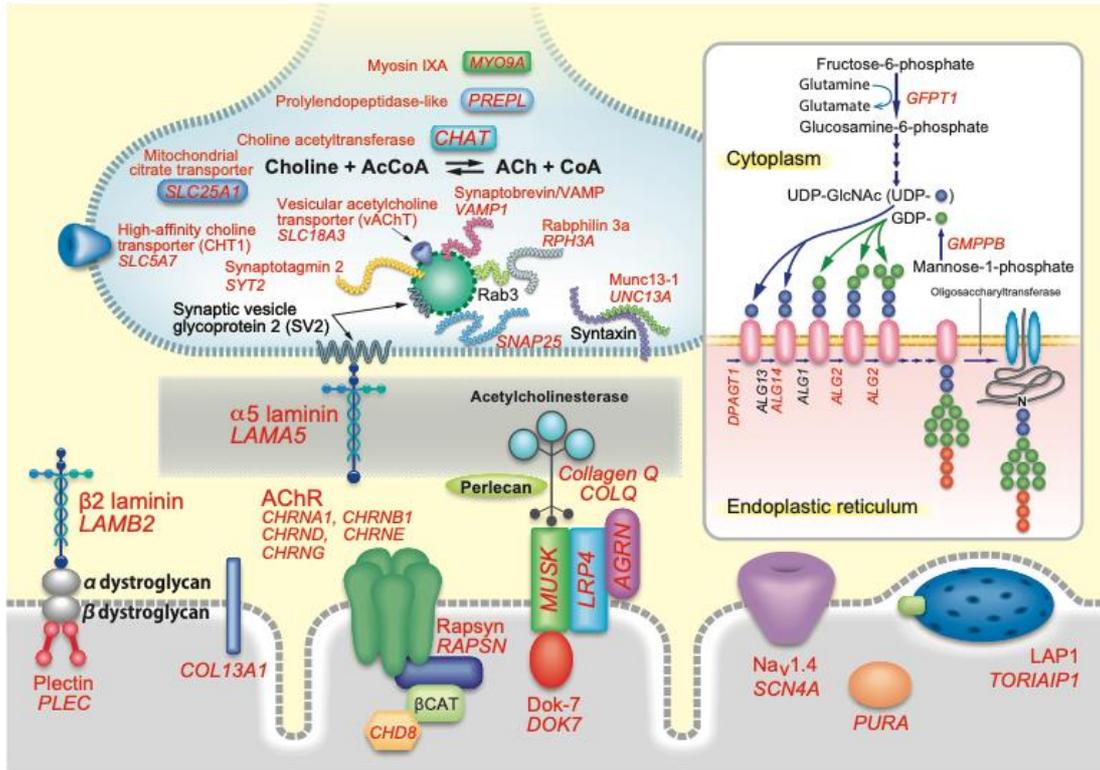


図 1. 先天性筋無力症候群の原因として報告されてきた 35 種類の遺伝子(赤字イタリック)

0. 診断基準(暫定)

先天性筋無力症候群(congenital myasthenic syndromes, CMS)の診断基準は研究コミュニティにおいても確立していない。臨床症状のみによる CMS の診断は実質的に不可能である。神経筋接合部の信号伝達障害の低頻度ならびに高頻度反復神経刺激試験による実証が重要である。ゲノム解析による病的バリエーションの同定も重要である。反復神経刺激が陰性もしくは未施行であっても病的バリエーションが同定された症例を CMS と診断する。

1. 疾患概要

本稿においては疾患関連塩基置換を病的バリエーションと表記する[1]。先天性筋無力症候群(congenital myasthenic syndromes, CMS)は、神経筋接合部(neuromuscular junction, NMJ)に発現する遺伝子の先天的な病的バリエーションによって神経筋接合部信号伝達が障害される疾患群である[2-4]。2022年12月の時点で35種類の遺伝子の病的バリエーションが同定されている(*AGRN*, *ALG14*, *ALG2*, *CHAT*, *CHD8*, *CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRND*, *CHRNE*, *CHRNA1*, *COL13A1*, *COLQ*, *DOK7*, *DPAGT1*, *GFPT1*, *GMPPB*, *LAMA5*, *LAMB2*, *LRP4*, *MUSK*, *MYO9A*, *PLEC*, *PREPL*, *PURA*, *RAPSN*, *RPH3A*, *SCN4A*, *SLC18A3*, *SLC25A1*, *SLC5A7*, *SNAP25*, *SYT2*, *TOR1AIP1*, *UNC13A*, *VAMP1*)。神経筋接合部信号伝達の障害が共通して認められ、臨床症状と治療方法は共通する部分と原因遺伝子によって異なる部分がある。臨床症状や治療効果から原因遺伝子を類推することは多くの場合困難である。

CMS の臨床症状として、筋の易疲労性・持続的な筋力低下・筋低形成に加えて、耳介低位・高口蓋などの顔面小奇形が時に認められる。自己免疫機序による重症筋無力症と異なり日内変動や易疲労性が明らかでなく、日により筋力低下が大きく異なる日差変動を呈する症例がある。CMS の多くは、2歳以下に発症するが、出生直後の数日間のみ認められた筋力低下が軽快し思春期・成人期に再増悪する例や、新生児期の症状が全くなく成人期に発症する例も存在する。多くの病型は常染色体潜性(劣性)遺伝形式である。一方、スローチャンネル症候群(SCCMS)、シナプトタグミン2(*SYT2*)-CMS(11例中4例のみ)、*SNAP25*-CMS、*PURA*-CMS の4種類の CMS は常染色体顕性(優性)遺伝形式を示し、もしくは片アレル新規バリエーションを原因とし、成人発症を認める。*SYT2*-CMS、*SNAP25*-CMS、*VAMP1*-CMS、*UNC13A*-CMS、*RPH3A*-CMS、*LAMA5*-CMS の6病態は SNARE 複合体の障害を特徴とし先天性 Lambert-Eaton 症候群を構成する。高頻度刺激ならびに運動後の CMAP の増強が Lambert-Eaton 症候群と同様に先天性 Lambert-Eaton 症候群の特徴である。終板 AChR 欠損症を特徴とする *AGRN*-CMS の3家系5例において運動後の CMAP の最大285%もの増強が報告されているが[5]、他の *AGRN*-CMS では報告されていない。外眼筋麻痺の日内変動がある場合でも幼少時より外眼筋麻痺が存在するため複視を訴えないことが多い。また、肢帯型 CMS (limb-girdle type CMS)と呼ばれる外眼筋麻痺を認めない症例が存在する。*CHAT*-CMS、*LAMB2*-CMS、*SLC5A7*-CMS、*SNAP25*-CMS、*UNC13A*-CMS、*DPAGT1*-CMS、*ALG2*-CMS、*MYO9A*-CMS、*SLC25A1*-CMS などでは発達障害を時に認めるが、繰り返す無呼吸発作による低酸素脳症の可能性と、中枢コリン作動性シナプスの障害による可能性の両者が考えられる。糖化酵素欠損による *GMPPB*-CMS、*GFPT1*-CMS、SCCMS では血清 CK 値が最大で正常上限の24倍まで上昇する[6,7]。発作性無呼吸は、*CHAT*-CMS、*COLQ*-CMS、*SCN4A*-CMS では特徴的とされるが、他の CMS 病型においても珍しい症状ではない。CMS による発作性無呼吸は乳児突然死症候群(SIDS)と診断されることもあり

[8,9]、無呼吸発作モニターが重要である。胎児期の筋収縮の低下による筋の低形成や持続的な筋力低下が前景に立つ場合には CMS は鑑別診断にさえ挙げられない。CMS は重症筋無力症とのみ鑑別をされる疾患ではなく、先天性筋症を含む筋力低下を主徴とする幅広い疾患との鑑別が重要である。

2. 治療法概要

CMS に対する治療薬には、コリンエステラーゼ阻害剤・エフェドリン・サルブタモール(米国名はアルブテロール・ツロブテロール貼付薬が有効との報告もある[10])・本邦未承認のアミファンプリジン(amifampridine, 3,4-ジアミノピリジン)・キニジン・本邦未承認のフルオキセチン(flouxetine, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤)・アセタゾラミドがある[11]。コリンエステラーゼ阻害剤を含めて CMS に対して承認された薬剤は存在せずいずれの薬剤も適応外使用になる。「2.治療法概要」においては明示をしない場合には細胞実験やマウス実験ではなく CMS 患者における効果や禁忌を示す。

コリンエステラーゼ阻害剤(ピリドスチグミン 3-5 mg/kg/day)は多くの CMS 病態に有効であるが、SCCMS と DOK7-CMS に対しては一般的に無効であり、COLQ-CMS [12-14]と LAMB2-CMS [15]に対しては呼吸筋停止など重篤な副作用が報告されており禁忌である。機序は不明であるが、DOK7-CMS [14,16-19], MUSK-CMS [20], LRP4-CMS [21]においてもコリンエステラーゼ阻害剤は症状を増悪させることが報告されている。

エフェドリン(25-50 mg/day)やサルブタモール(アルブテロール)(6 mg/day)は終板 AChR 欠損症や DOK7-CMS を初めとする各種 CMS に有効である。マウスにおいて交感神経が神経筋接合部に到達しており神経筋接合部信号伝達を促進することがその作用機構として推定される[22]。薬効作用機構は不明であるが、エフェドリンやサルブタモール(アルブテロール)の効果が SCCMS [23-25]や COLQ-CMS [26-28]でも報告されている。

アミファンプリジンは神経終末のカリウムチャンネル阻害により神経活動電位を増強し神経終末へのカルシウムイオンの流入を増強することによりアセチルコリンの放出を促進する。SNARE 複合体機能不全を特徴とする先天性 Lambert-Eaton 症候群ではアミファンプリジン(15-80 mg/day)が有効であり、SCCMS, AGRN-CMS, SLC5A7-CMS, SLC25A1-CMS を除く多くの CMS に対しても有効性が報告されている。薬効作用機構は不明であるが、アミファンプリジンが有効であった COLQ-CMS も報告されている[12,29]。

キニジン(15-60 mg/kg/day)とフルオキセチン(80-100 mg/day)は SCCMS モデル細胞における効果が報告され[30,31]、SCCMS 患者 [23,31,32]に対しても有効であることが報告されている。うつに対して処方されたフルオキセチンが RAPSN-CMS を増悪させた症例が報告されており[33]、SCCMS 以外の病型に対するフルオキセチンの使用は注意を要する。一方、フルオキセチンが著効を示した COLQ-CMS の一例も報告されている[34]。

アセタゾラミド(500 mg/day)が有効であった SCN4A-CMS 症例[35]と無効であった症例[36]が報告されている。アセタゾラミドは SCN4A の機能獲得バリエーションによる周期性四肢麻痺に対して有効であるが、SCN4A 機能喪失バリエーションによる SCN4A-CMS に対しても有効な症例が存在する。

16名の CMS 患者の27回の妊娠時において、いずれも治療薬を継続したが、63%

の妊娠時に症状の増悪が認められたかいずれも軽快した報告されている[37]。

3. 補助検査

CMS の診断には反復神経刺激が必須である。2-3 Hz の反復神経刺激による筋複合活動電位(CMAP)の 10%以上の減衰を認める。SCCMS, COLQ-CMS, PURA-CMS では単発神経刺激に対して反復 CMAP が認められる。反復 CMAP は主 CMAP よりも急速に減衰するために休息後の単発神経刺激において反復 CMAP を観察することが重要である。SCN4A-CMS では低頻度反復刺激では CMAP の減衰を認めず、高頻度反復神経刺激のみで CMAP の減衰が明らかになる。CHAT-CMS と同じくアセチルコリン小胞のリイサクルの障害による CHAT-CMS, SLC5A7-CMS, SLC18A3-CMS, PREPL-CMS では低頻度神経刺激によって CMAP の減衰が誘発される患者と、運動負荷により初めて CMAP の減衰が誘発される患者が混在する。先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群を構成する SYT2-CMS [38], VAMPI-CMS[39], UNC13A-CMS[40], RPH3A-CMS [41], LAMA5-CMS [42]では低頻度神経刺激で CMAP の減衰、高頻度神経刺激で CMAP の漸増を認める[43]。先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群の一型の SNAP25-CMS では低頻度神経刺激における CMAP の減衰が報告されているが、高頻度神経刺激は行われていない[44]。罹患筋は患者によって異なるが、一般に体幹筋や顔面筋で CMAP の減衰を検出しやすい。正中神経刺激や尺骨神経刺激では記録電極を置く手指筋の固定が重要である。電気刺激による筋収縮により記録電極がずれる場合には第 2 波 CMAP が第 1 波 CMAP と詳細な波形が異なり、第 2 波 CMAP において顕著な減衰が認められることが特徴である。単一筋線維筋電図(single fiber EMG)は神経筋接合部信号伝達障害を検出する感度に優れているが特異度は高くなく、手技が困難なこともあり CMS の診断に広く使われていない。しかし、単一筋線維筋電図のみで数多くの CMS を同定してきた電気生理医もいる[45]。

生検骨格筋の病理では、ALG14-CMS [46]と GMPPB-CMS [47]を除く GFPT1-CMS [48-51], DPAGT1-CMS [52-54], ALG2-CMS [46]の糖化酵素欠損症において管状凝集体もしくは縁取り空胞を認める。しかし、これらは必発の所見ではなく、14 歳時の ALG2-CMS 筋生検では管状凝集体を認めなかった症例が報告されている[46]。一方、SCCMS における終板筋症も光顕レベルでは管状凝集体として報告されている[55]。加えて DOK7-CMS においても生検骨格筋の管状凝集体を認める[16,56,57]。GMPPB は筋ジストロフィー・ジストログリカノパチー(muscular dystrophy-dystroglycanopathy, MDDG type 14)の原因遺伝子であり[58]、生検骨格筋において α ジストログリカンの糖鎖低下に加えて、筋ジストロフィーに合致する所見が得られる[47]。骨格筋 MRI において筋ジストロフィーで認められる骨格筋の線維組織や脂肪組織への置換[47]や中心核ミオパチー[59]が認められる。

血清 CK はほとんどの CMS で正常であるが、終板筋症を特徴とする SCCMS では正常上限の約 1.5 倍、GFPT1-CMS・DOK7-CMS など管状凝集体を作る CMS では正常上限の約 3 倍、GMPPB-CMS では血清 CK 値が正常上限の 2 倍から 24 倍(平均 10.7 倍)に上昇する[6,7]。

4. 鑑別疾患

筋の易疲労性に対しては重症筋無力症と Lambert-Eaton 筋無力症候群との鑑別が必要である。抗 AChR 抗体陰性、抗 MuSK 抗体陰性の重症筋無力症 121 名の遺伝子解析により 9 名において CHNRA1, CHRNE, RAPSN の病的バリエントが同定されている

[60-62]。筋低形成に対しては先天性筋症と肢帯型筋ジストロフィーとの鑑別が必要である。上述のように CMS には血清 CK が上昇する病型が存在する。持続的な筋力低下や日内変動・日差変動する筋力低下を主徴とする小児に対して CMS を常に鑑別診断に含めることが重要である。PREPL-CMS の 10 症例はいずれも Prader-Willi 症候群が当初想定されていたと報告されている[63]。

さらに、自然毒・人工毒・薬剤も神経筋接合部信号伝達障害を惹きおこす。具体的には、(i) 植物毒クラレ・ヘビ毒 α バンガロトキシンによる AChR チャンネル(*CRHNA1*, *CHRN1*, *CHRND*, *CHRNE*)阻害、(ii) イモガイ毒 ω コノトキシンによる神経終末の N 型カルシウムチャンネル(*CACNA1B*)阻害、(iii) イモガイ毒 μ コノトキシンによる骨格筋電位依存性ナトリウムチャンネル(*Nav1.4*, *SCN4A*)阻害、(iv) セアカゴケグモが産生する α ラトロトキシンが神経終末に形成する陽イオン非選択的イオンチャンネルを介した神経終末への過剰 Ca^{2+} 流入、(v) 乳児ボツリヌス症に見られるボツリヌス毒による SNARE 複合体阻害、(vi) サリン・ソマン・タブン・VX など化学兵器による AChE 阻害、(vii) 有機リン農薬による AChE 阻害、(viii) アミノグリコシドによる神経終末への Ca^{2+} 取り込み阻害、(ix) コリンエステラーゼ阻害剤過剰投与による AChE 阻害があげられる。特に乳児ボツリヌス症は新生児期発症のためハチミツの摂取歴がない場合には CMS との鑑別が重要であるが、緩徐に自然軽快する場合には乳児ボツリヌス症を強く疑う。

先天性多発性関節拘縮症(*arthrogryposis multiplex congenita*, AMC)は 320 以上の原因遺伝子が知られている[64]。*CHRNA1* の病的バリエーションは筋無力症状を呈することなく先天性多発性関節拘縮症を呈し[65-67]、先天性多発性関節拘縮症で最も患者数が多い原因遺伝子である[68]。*CHRNA1*-CMS [69]、*CHRN1*-CMS [69]、*CHRND*-CMS [69]、*RAPSN*-CMS [69,70]、*SLC18A3*-CMS [71]、*SNAP25*-CMS [44]、*MYO9A*-CMS [68]も多発性関節拘縮症を呈する。

5. 疫学

イギリスにおける 129 例の CMS に基づく解析では 18 歳以下の CMS 有病率はイギリス国内の地域によって異なり 100 万人あたり 2.8 から 14.8 であり平均 9.2 となり、イギリスの小児重症筋無力症の 100 万人あたり 1.5 に比べて約 6 倍多い[72]。ブラジルにおける 22 例の CMS に基づく解析では 18 歳以下の CMS 有病率は 100 万人あたり 1.8 であった[73]。スロベニアにおける 8 例の CMS に基づく解析では 18 歳以下の CMS 有病率は 100 万人あたり 22.2 であった[74]。スペインにおける 64 例の CMS に基づく解析では 100 万人あたり 1.8 であった[75]。いずれの報告も未診断症例があり得るために過小の見積もりであろうと述べている。本邦の CMS 有病率は不明であるが、本邦では欧米に比べて小児重症筋無力症の有病率が高く、本邦における CMS と小児重症筋無力症の比率はイギリスよりも低いと想定される。

CMS が多く同定される施設や国では、乳幼児・小児の筋力低下の診断時にルーチンで反復神経刺激試験を行う保健医療体制が整っており、CMS 診断における反復神経刺激試験の重要性が示唆される。

35 種類の病的バリエーション遺伝子のうち、アセチルコリン受容体 ϵ サブユニット遺伝子(*CHRNE*)、コラーゲン Q 遺伝子(*COLQ*)、ラプシン遺伝子(*RAPSN*)、*Dok-7* 遺伝子(*DOK7*)、糖化酵素 *GFPT1* 遺伝子(*GFPT1*)の病的バリエーションが高頻度に同定される。*RAPSN* p.Asn88Lys [76-79]、*DOK7* c.1124_1127dupTGCC [80]、*CHRNE* c.1327delG [81] は欧米における病的ファウンダーバリエーションである。本邦における病的ファウンダー

バリエーションの存在は知られていない。

6. 遺伝

SCCMS、シナプトタグミン2 (*SYT2*)-CMS の一部症例、*SNAP25*-CMS の3型は常染色体顕性(優性)遺伝形式を示し、他のCMS はいずれも常染色体潜性(劣性)遺伝形式である。SCCMS はAChR イオンチャンネル開口時間の異常延長に伴う機能獲得バリエーションが原因である。*SYT2*-CMS と*SNAP25*-CMS は共に先天性 Lambert-Eaton 症候群の表現型を呈するが、この2遺伝子が常染色体顕性(優性)遺伝形式を示す理由は不明である。

7. 神経筋接合部信号伝達の正常分子機構

神経筋接合部に発現する遺伝子の先天性な病的バリエーションにより神経筋接合部分子の欠損及び機能異常をきたすことがCMS の病因である。CMS の病因を理解するための神経筋接合部信号伝達の正常分子機構を概説する。脊髄運動ニューロンの軸索の活動電位が軸索末端の神経終末に伝わり、電位依存性 P/Q 型カルシウムチャンネル(*CACNA1A* 遺伝子)を開口させる。神経終末に流入したカルシウムイオンはシナプトタグミン(synaptotagmin 2, *SYT2* 遺伝子)の C2B ドメインに結合しSNARE (Soluble NSF Attachment protein REceptor) 複合体を活性化し[82]、神経伝達物質アセチルコリンを含むシナプス小胞(synaptic vesicle)が神経終末のシナプス前膜に融合し、アセチルコリンが約 70 nm の神経筋接合部間隙に放出される。シナプス小胞から放出されたアセチルコリンの一部はアセチルコリンエステラーゼ(AChE)により分解され、分解をされなかったアセチルコリンがアセチルコリン受容体(AChR)に結合する。AChR との結合から離れたアセチルコリンはAChEによりコリンに分解される。シナプス間隙のコリンは、神経終末膜に発現する高親和性コリントランスポーター(high affinity choline transporter, ChT, *SLC5A7* 遺伝子)により神経終末に取り込まれる[83]。神経終末部細胞質に発現をするコリンアセチルトランフェラーゼ(choline acetyltransferase, ChAT, *CHAT* 遺伝子)により、コリンとアセチル CoA からアセチルコリンが合成される。シナプス小胞膜に発現をする小胞プロトン ATPase (vacuolar proton ATPase, V-ATPase)により作られるプロトン勾配を動力源として、合成されたアセチルコリンはシナプス小胞膜に発現する小胞アセチルコリントランスポーター(vesicular acetylcholine transporter, vAChT, *SLC18A3* 遺伝子)を介してシナプス小胞に取り込まれる[84]。

AChR は $\alpha 1$, $\beta 1$, δ , ϵ の4つのサブユニットからなり、 $\alpha 1$ サブユニットのみが2分子含まれる5量体である($\alpha 2\beta\delta\epsilon$)。AChR サブユニットは4つの膜貫通部位を持ち(M1, M2, M3, M4)、N末端とC末端が細胞外にある。第2膜貫通ドメイン(M2)がイオンチャンネル孔を形成する。AChR サブユニットN末端側は巨大な細胞外ドメインを形成し、AChR の $\alpha 1$ - δ サブユニット間、 $\alpha 1$ - ϵ サブユニット間にそれぞれ1分子のアセチルコリンが結合することによりAChR イオンチャンネルが開口し、 Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} などすべての陽イオンが細胞内に流入し筋終板が脱分極する。AChR は陽イオン選択性を持たないが、細胞外で最も高濃度の陽イオンが Na^+ のため Na^+ が主たるイオンチャンネル電流を作る。このAChR 開口に伴う筋終板の脱分極を終板電位(endplate potential, EPP)と呼ぶ。

筋終板電位は骨格筋膜上の電位依存性ナトリウムイオンチャンネル(*Nav1.4*, *SCN4A* 遺伝子)を開口させ、骨格筋活動電位(muscle action potential)を誘発する。*Nav1.4*

は神経筋接合部に高密度に発現をするが、骨格筋細胞膜全体にも広く分布をしており神経筋接合部から始まる Nav1.4 の開口による筋活動電位は筋膜全周に伝播する。骨格筋細胞膜は T 管構造により筋線維内部に入り込んでおり筋活動電位は筋線維深部に迅速に到達する。T 管の脱分極を L 型カルシウムチャンネル Cav1.1 (L-type calcium channel = dihydropyridine receptor, DHPR receptor, *CACNA1S* 遺伝子)がセンシングし、Cav1.1 にカップリングをしたリアノジン受容体(ryanodine receptor, RyR, *RYR1* 遺伝子)を活性化する。リアノジン受容体は筋小胞体(sarcoplasmic reticulum, SR)から Ca^{2+} を筋細胞質に遊離させる。筋細胞質に遊離した Ca^{2+} はトロポニン(troponin)に結合し、アクチン(actin)を覆うトロポミオシン(tropomyosin)をスライドさせ、アクチンのミオシン頭部結合部位を露出することによりミオシン頭部とアクチンを結合させ、アクチンとミオシンのスライディングによる筋収縮を実現させる。

精緻に制御された神経筋接合部信号伝達を実現するために複数の分子が関与し筋終板(muscle endplate)に AChR を集積(clustering)させる(図 2)。神経終末から放出されるアグリン(agrins, *AGRN* 遺伝子)は、筋終板膜に発現する low-density lipoprotein-related receptor 4 (LRP4, *LRP4* 遺伝子)に結合する[85,86]。LRP4 2 分子は MuSK (*MUSK* 遺伝子)2 分子とヘテロ四量体を形成し、agrins に結合した LRP4 は MuSK の自己リン酸化を誘導する。MuSK 自己リン酸化を細胞内分子 Dok-7 (*DOK7* 遺伝子)が増強する[87]。リン酸化 MuSK は AChR $\beta 1$ サブユニット(*CHRNA1* 遺伝子)をリン酸化する。リン酸化された AChR $\beta 1$ サブユニットは、筋終板直下の構造タンパク質 rapsyn (*RAPSN* 遺伝子)と 2:1 もしくは 1:1 で結合し、筋終板における AChR クラスタを形成する[88]。rapsyn は相分離(phase separation)により自己重合し AChR クラスタを形成するために細胞膜直下にネットワーク構造を作る[89]。Rapsyn の細胞質側に β -catenin と chromodomain helicase DNA binding protein 8 (CHD8, *CHD8* 遺伝子)が結合し、rapsyn ネットワークを補強する。胎生期において神経終末が形成される段階においては弱い AChR クラスタが骨格筋中央部に形成される。この形成には Wnt が関与する。Wnt は MuSK の Frizzled-like domain に結合するとともに、Wnt の Frizzled 受容体への結合を介して β -catenin を増やし rapsyn ネットワークを増強すると考えられている。LRP4 は、筋終板における agrins 受容体としての機能に加えて、筋終板から神経終末への逆行性シグナルを担っていることが報告をされている[90,91]。加えて、agrins-LRP4-MuSK 信号系を増強する細胞外分泌分子として Rspo2 [92,93], Fgf18 [94], CTGF [95]が同定されている[96]。

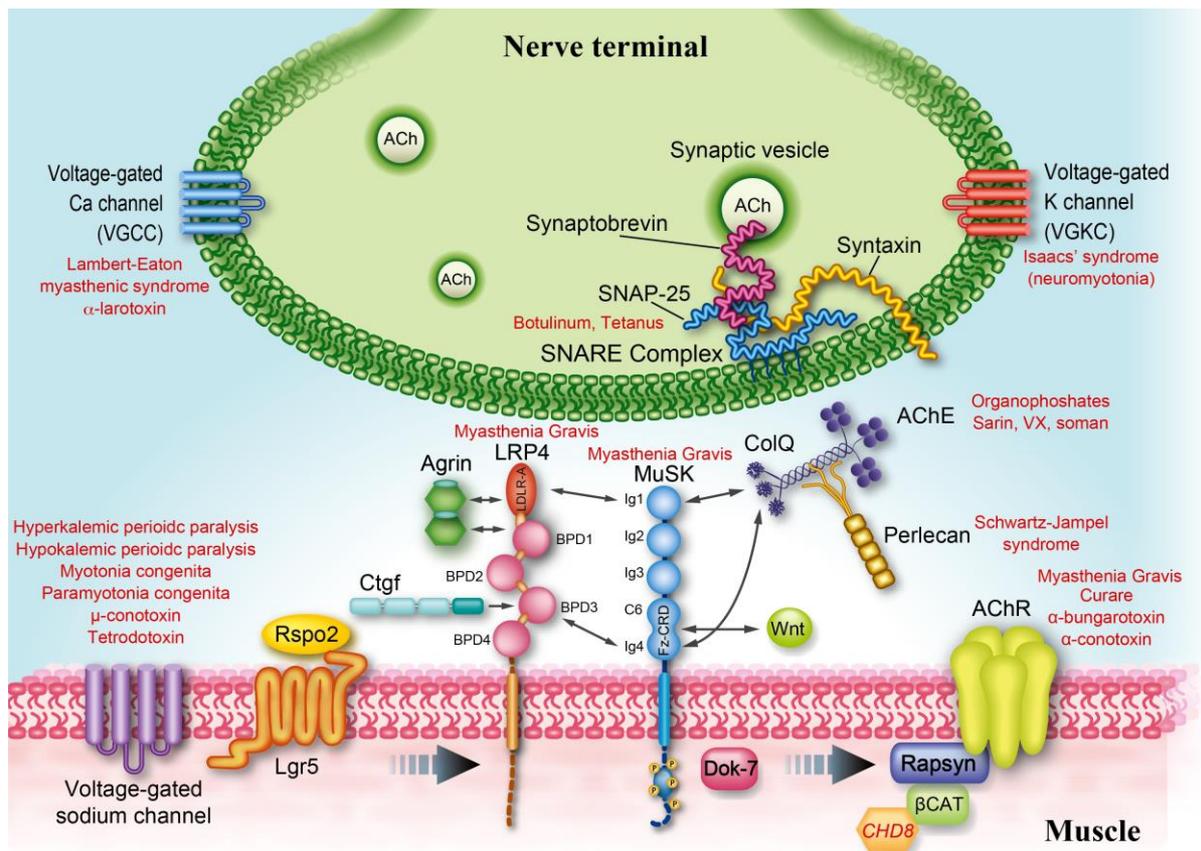


図 2. 神経筋接合部の代表的な分子と AChR クラスター形成を誘導する agrin-LRP4-MuSK シグナル経路。ドメイン間の結合を両矢印線で示す[21,95,97-99]。終板の波線矢印はシグナル分子を省略したことを示す。CMS 以外の疾患と神経筋接合部に対する毒を赤字で示す。βCAT, β-catenin; BPD, β-propeller domain; C6, six-cysteine-box; Ctgf, connective tissue growth factor; Fz-CRD, frizzled-like cysteine-rich domain; Ig, immunoglobulin-like domain; LDLR-A, low density lipoprotein receptor class A repeat; Lgr5, leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5; Rspo2, R-spondin 2。

8. 病態・臨床症状・治療

病態・臨床症状・治療は欠損分子により大きく異なる。

8-1. 終板アセチルコリン受容体(AChR)欠損症(*CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRND*, *CHRNE*, *RAPSN*) (病態)

AChR は胎生期にはγサブユニットを使う胎児型α₂βδγ五量体を形成する。出生とともにγサブユニットの代わりにεサブユニットを使う成人型(α₁)₂β₁δε五量体を形成する。成人型(α₁)₂β₁δε五量体は胎児型α₂βδγ五量体に比して開口時の陽イオン流量が多く(コンダクタンスが高く)、開口時間が短い。成人においてεサブユニットが欠損、もしくは極端に発現量が減る場合にはγサブユニットが代わりに発現し胎児型γ-AChRが神経筋接合部に作られる[45,100-102]。一方、α₁, β₁, δの3つのサブユニットが欠損すると代替サブユニットが存在しないために神経筋接合部における信号伝達ができ

なくなり生存することができない。従って、AChR サブユニットの両アレルの完全な機能喪失バリエント（ナルバリエント）はεサブユニットのみに認められる。

また、AChR α1, β1, δ, εサブユニットの病的ミスセンスバリエントが各サブユニットの発現を高度に低下させることにより終板 AChR 受容体欠損症を惹き起こす[103,104]。これらの病的ミスセンスバリエントは神経筋接合部における AChR 発現を低下させると同時にスローチャンネル症候群(SCCMS)・ファーストチャンネル症候群(FCCMS)に見られるイオンチャンネル動態の異常をきたすものがある[105]。AChR α1, β1, δ, εサブユニットの病的ミスセンスバリエントとナンセンスバリエントの複合ヘテロ接合体の患者も存在する。

特殊な病態としてスプライシング異常による AChR α1サブユニット(*CHRNA1* 遺伝子)欠損がある。*CHRNA1* にはエクソン 2 とエクソン 3 の間にヒトと類人猿にしか存在しない 75 塩基からなるエクソン P3A が存在する。エクソン P3A が含まれた P3A(+)転写産物から翻訳をされたα1サブユニットは AChR を作ることができない。正常 AChR α1サブユニットはエクソン P3A が含まれない P3A(-)転写産物から作られる。生理的意義は不明であるが、ヒト骨格筋では P3A(+)と P3A(-)が 1:1 で作られる。このエクソン P3A ならびに上流イントロンの病的バリエントにより P3A(+)転写産物のみが作られることにより CMS を発症する[106-108]。

AChR クラスターリングの裏打ちをする細胞膜直下の構造タンパク質 rapsyn の病的バリエントは AChR 欠損を惹き起こす。Rapsyn の自己重合能は保存されているが AChR クラスターリングを阻害する病的ミスセンスバリエントや[109]、rapsyn 自己重合能を阻害する病的ミスセンスバリエントが報告されている[110]。Rapsyn は agrin-LRP4-MuSK 経路によりリン酸化され自己重合するとともに E3 ligase 活性が活性化される。*RAPSN* の病的ファウンダーバリエント p.N88K はこの E3 ligase 活性を阻害する[111]。近親婚から生まれた 4 人の子供全例が *RAPSN* の病的ホモバリエント (c.491G>A, p.R146H)を有していたが、CMS は 2 例のみであった。CMS の 2 例のみに *AK9* のホモバリエントがあり *RAPSN* と *AK9* の両遺伝子が CMS の原因であると報告された[112]。*AK9* は 9 種類のアデニル酸キナーゼの一種でありヌクレオシド三リン酸とヌクレオシド二リン酸のリン酸基を転移する。*AK9* で同定されたバリエントは *RAPSN* イントロン 5 の 3'末端から 14 塩基上流の一塩基置換であり、このバリエントが新たに翻訳開始部位を作る可能性が示されているが実験的な証拠は示されていない[112]。加えて、この *RAPSN* の病的バリエント(c.491G>A, p.R146H)は別の *RAPSN*-CMS でも報告されており[113]、*AK9* の病的ホモバリエントを有さない 2 名が無症状であった理由は不明である。

(臨床症状・治療)

CHRNA1-CMS, *CHRNBI*-CMS, *CHRND*-CMS, *CHRNE*-CMS による終板 AChR 欠損症は、1996 年に *CHRNE*-CMS [114]が報告されて以来数多く報告されてきた。*CHRNE* のホモナルバリエントによる CMS は終板 AChR 欠損症であることが自明であるが、それ以外の病的バリエントの多くは 8-3 で述べるスローチャンネル症候群・ファーストチャンネル症候群との鑑別が行われないうちに報告されてきている。そのために、他の原因遺伝子のように過去の論文を網羅することは困難である。*CHRNA1*-CMS, *CHRNBI*-CMS, *CHRND*-CMS, *CHRNE*-CMS による終板 AChR 欠損症は重症筋無力症と類似の病態であり臨床症状も類似する。しかし、神経筋接合部信号伝達障害が胎児期から存在するために外眼筋麻痺にともなう複視を訴えることが少なく、胎動の低下による骨格筋低形成や軽度の顔面奇形を有することがあり重症筋無力症とは症状が異なる。

RAPSN-CMSは2002年以来38報が報告されてきた[33,69,70,76,77,79,80,109-113,115-140]。RAPSN-CMSの10例はいずれも類似の臨床症状を呈し、新生児期に発症し、変動する眼瞼下垂・球症状・頸部筋筋力低下・軽度の四肢筋力低下を主徴とし、成人になっても発作性の増悪を繰り返すことが指摘をされている[131]。しかし、これらの症状は多くのCMSで認められる症状でありRAPSN-CMS特異性はない。

さらに、8-2にも紹介するように*CHRNA1* [141], *CHRND* [141], *RAPSN* [69,70,141,142]の病的バリエーションによる致死的多発性翼状片症候群(lethal form of multiple pterygium syndrome, LMPS)・胎児無動変形シーケンス(fetal akinesia deformation sequence, FADS)が報告されている。これらは胎児期の胎動の低下が原因と考えられており、すべてのCMSにおいて起こり得る病態である。

原因遺伝子に関わらず終板AChR欠損症の治療は重症筋無力症に準じてコリンエステラーゼ阻害剤が有効である。CMSに限らないがコリンエステラーゼ阻害剤過剰投与による8-4で述べる終板AChE欠損症と類似の筋無力症状増悪があり注意が必要である。また、エフェドリンやサルブタモール(アルブテロール)が終板AChR欠損症や*DOK7*-CMSを初めとする各種CMSに有効である[143]。交感神経が神経筋接合部に到達しており神経筋接合部信号伝達を促進する[22]。この交感神経支配がエフェドリンとサルブタモールが有効な理由と想定される。加えて、アミファンプリジンも終板AChR欠損症に有効である[143,144]。

8-2. Escobar 症候群(*CHRNA1*)と致死的多発性翼状片症候群・胎児無動変形シーケンス(*CHRND*, *MUSK*, *RAPSN*, *DOK7*, *SLC18A3*)

(病態)

胎児型AChRのみに含まれるγサブユニット遺伝子(*CHRNA1*)の機能喪失遺伝子バリエーションは先天性多発性関節拘縮症(arthrogryposis multiplex congenita)と翼状片(ptyerygium)を特徴とし、非進行的で良性の経過を辿るEscobar症候群(Escobar variant of multiple pterygium syndrome, EVMPS)と致死的多発性翼状片症候群(lethal form of multiple pterygium syndrome, LMPS)を惹き起こす[65-67]。いずれも胎生期の無動が多発性関節拘縮症と翼状片の原因と考えられる。ゲノムの一領域が片親だけからなる片親性ダイソミー(uniparental disomy)が原因のEscobar症候群が報告されており、片親性ダイソミーは潜性(劣性)遺伝性疾患において見逃されている可能性が高いことが指摘されている[145]。

胎児無動変形シーケンス(fetal akinesia deformation sequence, FADS)は致死的多発性翼状片症候群(lethal form of multiple pterygium syndrome, LMPS)と連続したスペクトラムとして報告されている[142]。FADS/LMPSにおける*CHRNA1* [141], *CHRND* [141], *MUSK* (*FADS1*) [146,147], *RAPSN* (*FADS2*) [69,70,141,142], *DOK7* (*FADS3*) [142,148], *SLC18A3*[149]の病的バリエーションが報告されている。これらも胎生期の高度の無動が原因と考えられる。

(臨床症状・治療)

Escobar症候群は72家系101名の報告がされている[65-68,145,150-154][75,155-160]。AChRγサブユニットは出生後にAChRεサブユニットに置換されるため出生後は筋力低下・筋無力症状を認めず、Escobar症候群も致死的多発性翼状片症候群もCMSとは臨床病型が異なるがCMSの亜型に分類される[66]。手指関節拘縮のみで翼状片を認めない不全型Escobar症候群が存在し[67,68]、軽度の手指関節拘縮の小児の中に未診断の本症が存在すると思われる。先天性多発性関節拘縮症は220以上の原因遺伝子

が知られているが *CHRNA1* の病的バリエントが最も多く 17 家系中 6 家系に認められる[68]。スペインの遺伝子解析で病的バリエントが同定できた 64 名の CMS 患者のうち 5 名が *CHRNA1* バリエントによる Escobar 症候群であったと報告されている[75]。手指関節拘縮に対する手術が行われる。

8-3. スローチャンネル症候群(SCCMS)・ファーストチャンネル症候群(FCCMS) (*CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*) (病態)

SCCMS は AChR イオンチャンネル開口時間が異常に延長する病態であり、逆に、FCCMS は AChR イオンチャンネル開口時間が異常に短縮する病態である。イオンチャンネル開口時間に関して全く正反対の病態が共に神経筋接合部信号伝達障害を起こす。

SCCMS は AChR $\alpha 1$, $\beta 1$, δ , ϵ サブユニット遺伝子の片アレルの病的ミスセンスバリエントが原因であり、常染色体顕性(優性)遺伝形式を示すが、潜性(劣性)遺伝形式の一例が報告されている[161,162]。SCCMS の病的バリエントは 2 群に大別できる。第 1 群はアセチルコリンが結合する細胞外ドメインならびに第 1 膜貫通ドメイン(M1)の病的ミスセンスバリエントである。これらの病的バリエントはアセチルコリンの AChR からの遊離を遅延させる。第 2 群はイオンチャンネル孔を作る第 2 膜貫通ドメイン(M2)の病的ミスセンスバリエントである[163,164]。スローチャンネル症候群においてイオンチャンネル開口時間の異常延長が筋無力症を起こす機序として以下の 3 つが想定されている。第 1 の機序は、AChR イオンチャンネルの開口により細胞内 Na^+ 濃度が増加し、筋終板における静止膜電位が脱分極することである。静止膜電位が脱分極することにより筋終板電位(endplate potential, EPP)の電位変動幅が小さくなり、骨格筋膜に発現する電位依存性ナトリウムチャンネル(*Nav1.4*)が EPP を感知できなくなり、*Nav1.4* による骨格筋活動電位が生じにくくなる。2 番目の機序は終板筋症(endplate myopathy)である[165]。AChR は陽イオン非選択性イオンチャンネルのために正常においてもイオンチャンネルの開口により Ca^{2+} が筋終板に流入する。成人型 ϵ -AChR では 7% の終板電流が Ca^{2+} により運ばれており、胎児型 γ -AChR よりも高い。スローチャンネル症候群では過剰な Ca^{2+} が流入することによりアポトーシスが誘導され筋終板の構造が破壊される。さらに、2 つのスローチャンネルバリエント(*CHRNA1* p.T284P [163], *CHRNA1* p.V279F [166])では Ca^{2+} の透過性が正常の 1.5 倍から 2 倍亢進することにより終板筋症が加速する[167]。3 番目の機序は AChR の脱感作である[168]。持続的なアセチルコリンの存在下で AChR は脱感作し、アセチルコリンに反応できなくなる。脱感作状態のシビレエイの AChR の構造解析によると、脱感作により AChR の 2 か所の ACh 結合部位が細胞膜に対して反時計回りに回転するとともに、ひとつの α サブユニットの M4 ドメインの細胞外側の構造が大きく変化する[169]。脱感作により EPP を産生できる AChR 数が減り神経筋接合部信号伝達が障害をされる。

FCCMS は、AChR イオンチャンネル動態の上ではスローチャンネル症候群と正反対の病態である。3 種類の病的バリエントが存在する。第 1 のグループは、AChR サブユニットのアセチルコリン結合部位を含む細胞外ドメインの病的バリエントである[170]。興味深いことにアセチルコリン結合部位の FCCMS 病的バリエントの多くはアセチルコリンの AChR への結合ではなく AChR チャンネル開口に影響を与える[104,170-172]。しかし、アセチルコリンの AChR への結合に影響を与えるアセチルコリン結合部位バリエント[171]や、アセチルコリンの AChR への結合と AChR チャン

ネル開口の両者に影響を与えるアセチルコリン結合部位バリエーション[173]も存在する。第2のグループは、M3-M4膜貫通ドメインをつなぐ長い細胞質ループ(long cytoplasmic loop, LCP)の病的バリエーションであり、AChRの開口状態を不安定化させる[174-176]。第3のグループは、AChRのM3膜貫通ドメインの病的バリエーションであり、M2膜貫通ドメインからなるイオンチャンネル孔を過度に後方から圧迫することによりチャンネル孔が狭められる[177]。

(臨床症状・治療)

SCCMSは1995年以来34報が報告されてきた[23-25,61,161,162,164,166,168,178-202]。他の多くの常染色体顕性(優性)遺伝性疾患と同様にSCCMSは成人発症例が多く、成人発症例では重症例は少ない。理由は不明であるが上肢伸筋の特異的な筋力低下を認める症例がある。上肢伸筋の筋力低下はDOK7-CMS 15例中10例においても認められたと報告されている[16]。COLQ-CMS, PURA-CMSと同様に単発神経刺激による反復CMAPが認められる。60名のSCCMS患者の解析により、反復CMAPが認められる時には平均のAChRバースト開口時間が正常の8.68倍に延長しており、反復CMAPが認められない時には正常の3.84倍の延長であったことが報告されている[195]。ナトリウムチャンネルブロッカーはAChRイオンチャンネルも軽度にもブロックするとの知見に基づき、ナトリウムチャンネルブロック作用がある抗不整脈薬キニジン[30]とSSRIフルオキセチン[31]のSCCMS-AChRに対する効果が単一チャンネル記録により実証された。事実、キニジン[32]もフルオキセチン[31]もSCCMSに有効であることが報告された。いずれの薬剤もSCCMSの終板筋症の改善が必要なため筋無力症状の改善には1年以上を要する。15名のSCCMSの治療効果のレビューによると、ほとんどの患者でキニジンとフルオキセチンが有効であったが、呼吸筋麻痺や眼瞼下垂に対する効果は明らかではなかった[23]。キニジンを投与された6名の患者のうち2名に過敏症と肝機能障害が認められた[23]。フルオキセチンを投与された10名の患者のうち7名で明らかな効果を認めたが3名ではセロトニンクライシス、傾眠、低血圧が認められ高用量(40 mg/day)の投与は不可能であった[23]。同様にフルオキセチンの最初の報告において2例中1例に不眠、傾眠、食欲不振が認められた[31]。フルオキセチンの副作用としてよく知られているが、フルオキセチン投与開始直後の自殺企図を示したSCCMS症例が報告されている[203]。60名のSCCMSをまとめた別の報告ではSCCMS発症後11.6年後にキニジンやフルオキセチンの投与を開始して良好な反応を示した[198]。キニジンもフルオキセチンも正常AChRのチャンネル開口時間を軽度短縮するのみであるが、うつに対して偶然に処方されたフルオキセチンがRAPSN-CMSを増悪させた症例が報告されており[33]、SCCMS以外のCMSに対するこれらの薬剤は慎重に使用する必要がある。コリンエステラーゼ阻害剤やアミファンプリジンは多くの症例で無効であるが[23,61,185,189]、コリンエステラーゼ阻害剤が有効であったSCCMSも報告されている[186]。コリンエステラーゼ阻害剤はAChRを刺激して脱感作状態にすることによりSCCMSに効果を発揮すると思われる。加えて、SCCMSに対するエフェドリンとサルブタモール(アルブテロール)の効果も報告されており[23-25]、マウスモデルでも実証されている[204,205]。

FCCMSは1996年以来11報が報告されてきた[14,127,170,173,176,206-211]。AChRサブユニット遺伝子の病的ミスセンスバリエーションがFCCMSを惹起するか終板AChR欠損症を惹起するかを鑑別するためには単一チャンネル記録が必要である。このことがFCCMSの報告数が増えない理由と思われる。CHRNBI遺伝子の病的バリエーションに

よる FCCMS は理論上は存在し得るが報告はない。しかし、FCCMS と終板 AChR 欠損症は治療法が類似しており未診断であることは患者にとっての実質的な不利益はない。FCCMS はコリンエステラーゼ阻害剤[127,173,200,210,212]、アミファンプリジン[210,212]、サルブタモール(アルブテロール)[213]が有効である。エフェドリンも有効である可能性があるがコリンエステラーゼ阻害剤で十分な効果が得られるためかこれらの効果に関する報告はない。

8-4. 終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症(COLQ)とシナプス間隙の構造分子欠損による先天性筋無力症候群(LAMB2, COL13A1)

(病態)

正常骨格筋においてアセチルコリンエステラーゼ(AChE)はアセチルコリンを水解する酵素活性を持つ AChE 分子が 1, 2, 4 個集まった球状 AChE (G₁, G₂, G₄)と、3 重鎖構造を取る 3 本のコラーゲン Q (ColQ)に AChE 分子が 4, 8, 12 個集まった非対称性 AChE (A₄, A₈, A₁₂)の 6 種類が存在する。神経筋接合部においては非対称性 AChE が豊富に存在する。ColQ には 3 つのドメインがある。N 末端のプロリンに富む PRAD (proline-rich attachment domain)がある。AChE は PRAD を介して 4 量体を形成し ColQ 3 重鎖に結合する。次にコラーゲンドメインである。コラーゲンドメインは他のコラーゲンタンパク質と同様に 3 残基ごとにプロリンを持つことにより安定した 3 重鎖構造を取る。コラーゲンドメインの 2 か所に正電荷をもつアミノ酸が豊富な領域があり、ヘパラン硫酸プロテオグリカン(heparan sulfate proteoglycan, HSP) 結合ドメイン(HSP-binding domain, HSPBD)と呼ばれる[214]。最後に C 末端ドメインである。C 末端ドメインには電荷をもつアミノ酸とシステインが豊富に含まれ安定をした 3 次元構造を取る。非対称性 AChE はゴルジ体で作られ細胞外に分泌され、ColQ を介してシナプス基底膜(synaptic basal lamina)に係留する。HSPBD を介してパルカン(perlecan)をはじめとするシナプス基底膜に豊富な HSP に結合する[215]。また、C 末端ドメインが神経筋接合部に発現をする筋特異的受容体チロシンキナーゼ(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)に結合する[99,216,217]。

終板 AChE 欠損症は COLQ 遺伝子の機能喪失バリエント(loss-of-function mutations)によって起きる[218-222]。ACHE 遺伝子の病的バリエントは他の疾患を含めて報告されていない。AChE は中枢神経のコリン作動性シナプスを含めて全身で重要な機能を担っているため、病的 ACHE バリエントを持つヒトは生存できないと推定される。ColQ は神経筋接合部において重要な機能を担っているが、COLQ 遺伝子発現は骨格筋に加えて精巣・単核球などで発現しており神経筋接合部以外で未知の機能を有している可能性がある。しかし、ColQ 欠損マウスは終板 AChE 欠損症以外の表現型を示さない[223,224]。また、疾患関連バリエントではないが ACHE 遺伝子の SNP p.His322Asn (rs1799805)は YT 血液型を決定する[225]。COLQ 遺伝子の病的バリエントを 3 つのクラスに分けることができる[221]。第 1 のクラスは PRAD バリエントであり、病的バリエントを持つ ColQ は AChE に結合できない。第 2 のクラスはコラーゲンドメインバリエントである。このドメインの病的バリエントの多くはナンセンスバリエント、フレームシフトバリエントなど ColQ タンパク鎖の翻訳が途中で止まる病的バリエント(truncation variants)である。第 3 のクラスが C 末端ドメインの病的バリエントであり、MuSK を介した神経筋接合部への係留を阻害する[222,226]。

終板 AChE 欠損症による過剰なアセチルコリンが神経筋接合部信号伝達を傷害する機構は、上に述べた SCCMS の 3 つの機構のうち 2 つを共有する。初めに、終板に

おける静止膜電位の脱分極シフトに伴い電位依存性ナトリウムチャンネル(Nav1.4)が反応しなくなる。第3の機構として、AChの過剰によるAChRの脱感作が想定されるが、スローチャンネル症候群と異なりコリンエステラーゼ阻害剤が症状を改善することはないためにAChRの脱感作がどの程度病態に関与しているか不明である。一方、SCCMSに認められて終板AChE欠損症に認められない機構として、Ca²⁺の過剰流入による終板のアポトーシスである。SCCMSと異なり終板AChE欠損症では神経終末のシュワン細胞が神経筋接合部シナプス間隙に侵入をすることにより神経筋接合部の面積を小さくするとともに神経終末のサイズを小さくし、運動神経活動電位によって放出をされるアセチルコリン量を減少させるように代償機構が働き、SCCMSで認められる終板筋症(endplate myopathy)は起きない。

神経筋接合部ではβ2ラミニンを含む laminins-221, -421, -521 が発現している。ラミニンはα, β, γの3量体であり、laminins-221, -421, -521は、それぞれ、α2, α4, α5ラミニンがβ2ラミニンとγ1ラミニンで3量体を作ること示している。これらのラミニンはシナプス基底膜の重要な構成分子である[227]。神経筋接合部シナプス間隙のラミニンは、前シナプス構造と後シナプス構造のお互いの配置やシュワン細胞の神経筋接合部周囲への配置に重要な役割を果たしている。β2ラミニンはP/Q型ならびにN型電位依存性カルシウムイオンチャンネル(VGCC)に直接結合し[228-230]、シナプス前アクティブゾーンの形成に必須である[231]。β2ラミニンは腎糸球体と眼球にも発現しており、*LAMB2* 遺伝子の病的バリエントは眼球異常と致死的ネフローゼ症候群を主徴とする Pierson 症候群[232]や、ネフローゼ症候群5型[233]を惹き起こす。Pierson 症候群と重度のCMSを合併した20歳女性一例において*LAMB2* 遺伝子の病的バリエントが報告されている[15]。*LAMB2*-CMSの生検肘筋の超微形態解析にて神経終末のサイズの著しい減少・シュワン細胞のシナプス間隙への貫入・1次シナプス溝の著しい拡大を認め、電気生理学解析では神経終末からのアセチルコリン放出の著しい低下が認められた。電気生理学的な解析によりアセチルコリンの量子放出の顕著な低下が認められた[15]。*Lamb2* ノックアウトマウスも同様の表現型を呈する[234]。

単一の膜貫通ドメインを持つコラーゲン13α1鎖は神経筋接合部に豊富に存在しAChRの成熟と維持に重要である[235]。*COL13A1* 遺伝子のフレームシフトバリエントがCMSを惹き起こす[236]。患者で同定されたフレームシフトバリエントをC2C12細胞に導入することにより筋管分化に伴うAChRクラスタリングが低下することが示されている[236]。*Col13a1* 欠損マウスは神経筋接合部の形成不全に加えて[235,237]、骨形成不全も示す[238]。

(臨床症状・治療)

COLQ-CMSは1998年以来30報が報告されてきた[12,29,34,218,219,222,239-257][137,138,258-260]。*COLQ*-CMSの多くは出生時の外眼筋麻痺・呼吸筋麻痺・吸引力低下で発症する。3歳から48歳の*COLQ*-CMS15症例を最大10年間の経過を追った報告では、80%の患者は歩行が可能であり、87%の患者は呼吸困難がないと記載されている[250]。*COLQ*-CMS22症例の報告では*DOK7*-CMSを代表とする肢帯型筋無力症類似の近位筋優位の筋力低下を認める[244]。全例ではないが体幹筋の筋無力による「変動する側弯症(fluctuating scoliosis)」を病初期に認め、後に高度の側弯症に移行し、*COLQ*-CMSと*DOK7*-CMSの特徴的な兆候であると指摘されている[246]。眼瞼下垂や外眼筋麻痺を約半数で認める[244,250]。症状の日内変動や筋力低下の進行も約半数で認める[250]。*COLQ*-CMSに特徴的な臨床症状として瞳孔のAChE欠損による対光

反射の遅延があるが 25%の患者に認められるのみである[244]。SCCMS, *PURA*-CMS と同様に単発神経刺激による反復 CMAP が約半数で認められる[250]。*COLQ*-CMS では筋終板に残存する球状 AChE とブチリルコリンエステラーゼ(*butyrylcholinesterase*)によって神経筋接合部のアセチルコリンを代謝しているため、コリンエステラーゼ阻害剤により呼吸停止など重篤な副作用が起き得る[12-14]。しかし、22例の *COLQ*-CMS の解析においてコリンエステラーゼ阻害剤の長期効果をいずれの症例でも認めないものの 4例において短期的な改善効果を示したことが報告されている[244]。*COLQ*-CMS に対してエフェドリンや β_2 刺激薬サルブタモール(アルブテロール)が有効と報告されている[26-28]。特に2症例においてエフェドリンが著効を示したと報告されているが[26]、これらが有効である機序は不明である。さらに、アミファンプリジンの有効性も報告されているが[12,29]、この薬効機序も不明である。加えて SCCMS に有効なフルオキシセチンが著効を示した *COLQ*-CMS の一例も報告されている[34]。フルオキシセチンは正常 AChR のチャンネル開口時間をほとんど短縮しないため[30]、*COLQ*-CMS に対して有効であった理由は不明である。

LAMB2-CMS は 2009 年に報告された一例のみであり、Pierson 症候群と重度の CMS を合併した 20 歳女性例であった[15]。患者は新生児に呼吸困難を繰り返し、縮瞳と重度のタンパク尿もあった。運動発達遅延を認めたが、タンパク尿は 7 歳時の腎移植で改善している。眼瞼下垂・外眼筋麻痺・高度の近位筋優位の筋力低下を認めた。反復神経刺激で 24%の CMAP 減衰を認めた。コリンエステラーゼ阻害剤は症状を増悪させ呼吸補助が必要となった。エフェドリンが有効であった。2009 年の *LAMB2*-CMS の報告以降の *LAMB2* バリエーションによる Pierson 症候群においても筋力低下や筋無力症状の記載がなく、*LAMB2*-CMS 初報告例が CMS の表現型を呈した要因は不明である。

COL13A1-CMS は 2015 年以來 19 家系 41 例が報告されてきた[137,138,236,261-263]。いずれも出生時の呼吸困難・吸引力障害で発症している。高度の眼瞼下垂と軽度の外眼筋麻痺に加えて、顔面・球筋・呼吸筋・体幹筋優位の筋力低下を呈する。体幹筋に比べて四肢筋の障害は軽度である。コリンエステラーゼ阻害剤[236,261,262]は無効であるが、サルブタモール[236,261,262]とアミファンプリジン[262]が有効である。

8-5. 骨格筋ナトリウムチャンネル筋無力症候群(*SCN4A*) (病態)

SCN4A の機能喪失バリエーションは CMS を惹き起こす[35,36,264]。一方、*SCN4A* の機能獲得バリエーションは高カリウム性周期性四肢麻痺[265]、低カリウム性周期性四肢麻痺[265]、カリウム誘発先天性ミトトニア[266]、先天性パラミトトニア[267]を惹き起こす。静止膜電位に近い電位でも病的バリエーションを有する Nav1.4 は早期不活化状態になりやすいことに加えて、長時間の過分極状態が必要であることが原因である。つまり早期不活化曲線が過分極にシフトし、定常状態にもどりにくい。1 回目の Nav1.4 の開口は正常と同様に行われるが、2 回目以降は Nav1.4 が不活化し開口しにくくなることにより、反復神経刺激における複合筋活動電位(compound muscle action potential, CMAP)が減衰し筋無力症状を引き起こす。なお、Nav1.4 の機能獲得バリエーションによる高カリウム性周期性四肢麻痺・低カリウム性周期性四肢麻痺・カリウム惹起性ミオトニア・先天性パラミオトニアでは、一般に CMS と逆に早期不活化状態になりやすく、早期不活化曲線が脱分極にシフトし、Nav1.4 が繰り返し開口する、もしくは閉口状態でも Na⁺が Nav1.4 を介して漏れて流入する。

(臨床症状・治療)

SCN4A-CMS は2003 年以来6 症例が報告されてきた[35,36,137,264,268,269]。SCN4A-CMS は頻回の発作性の無呼吸・球筋麻痺・筋力低下を呈し 30-60 分間持続する。発作間欠期にも外眼筋麻痺・顔面筋・体幹筋・四肢の軽度の筋力低下を認める。278 例の乳児突然死症候群(SIDS)の中の4 例は SCN4A-CMS であったことが報告されている[9]。SCN4A-CMS と後述の神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損(CHAT-CMS, SLC18A3-CMS, SLC5A7-CMS, PREPL-CMS)の一部症例では高頻度反復神経刺激のみで CMAP の減衰が明らかになることに加えて発作性の筋無力症状が特徴的である。コリンエステラーゼ阻害剤は有効な症例[35,139,269]、無効な症例[264]、少量で顕著なコリン作動性副作用が認められた症例[268]が報告されている。サルブタモールも一例で有効であった[139]。同様に、アセタゾラミドが筋無力発作の予防に有効な症例と[35,268]と無効な症例[36]が報告されている。

8-6. 神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群(AGRN, MUSK, LRP4, DOK7)

(病態)

Agrin (AGRN 遺伝子)は神経終末から分泌される分子量約 200 kDa の大きな分子であり、ラミニン・NCAM・ α ジストログリカン・LRP4 に対する結合ドメインが知られている。AGRN の病的バリエーションはいずれも AChR クラスタリングを障害するが、病的バリエーションが存在するドメインによって、(i) MuSK リン酸化の障害、(ii) agrin 分子の分解の促進、(iii) agrin 分子の神経筋接合部への係留の障害の3 種類の病態機構が存在する[270]。

LRP4 の第3 β プロペラドメインに agrin が結合し、このドメインの病的バリエーションは LRP4 の agrin ならびに MuSK への結合を障害し、MuSK リン酸化を低下させ、AChR クラスタ形成を障害する[21]。LRP4 第3 β プロペラドメインには2 型骨硬化症(sclerosteosis type 2, SOST2)の原因となる病的ミスセンスバリエーションが報告されている[271]。CMS バリエーションは agrin-LRP4-MuSK シグナル活性を障害するが、SOST2 バリエーションは障害しない。一方、SOST2 バリエーションは LRP4 による Wnt シグナル抑制効果を欠損するが、CMS バリエーションは欠損しない。CMS バリエーションは第3 β プロペラドメイン周囲に位置する一方、SOST2 バリエーションはこのドメイン中央部に位置しており、病的バリエーションのドメイン内における位置によって2 つの異なる表現型を呈する。LRP4 の病的バリエーションは、SOST2 以外にも合指症を主徴とする Cenani-Lenz syndactyly 症候群でも報告をされており[272]、LRP4 の病的バリエーションには、agrin-LRP4-MuSK シグナル系を障害するものと Wnt シグナル抑制系を障害するものの両者が存在する。

MUSK 遺伝子の病的バリエーションには、agrin による MuSK リン酸化能には影響を与えず MuSK タンパク質の細胞膜発現を減弱させるものや[273]、agrin による MuSK リン酸化能・AChR 集積能を著しく減弱させるものが存在する[274]。

DOK7 遺伝子の病的バリエーションが数多く報告されてきている。Dok-7 の発現を低下させるバリエーションや、MuSK リン酸化能・AChR β 1サブユニットリン酸化能を低下させる[275-278]。DOK7-CMS 患者由来 iPS 細胞の解析により DOK7 の病的ミスセンスバリエーションがアグリソームを形成し Dok-7 を減少させることが報告された[278]。

(臨床症状・治療)

AGRN-CMS は 2009 年以來 13 報で報告されている[5,138,139,269,270,279-286]。2009 年の **AGRN-CMS** の最初の 1 家系 2 例は小児期発症の軽度の四肢筋力低下と片眼の眼瞼下垂を呈する 42 歳女性例と 36 歳男性例であった[279]。コリンエステラーゼ阻害もアミファンプリジンも無効と報告されている。その後報告された症例の多くも新生児期から小児期の発症で走ることができない程度の中程度の下肢筋優位の筋力低下から呼吸器による補助呼吸が必要な程度の重度の筋力低下を認める。コリンエステラーゼ阻害とアミファンプリジンは無効もしくは軽度有効と報告されている。一方、サルブタモール(アルブテロール)は投与された 12 例中 10 例で有効であった[281]。同様にエフェドリンが有効であった症例が報告されている[282]。**AGRN** の両アレルのナルバリアントによって妊娠 30 週で死産となった胎児無動変形シークエンス(**fetal akinesia deformation sequence**)の 1 例が報告されている[287]。加えて本邦の 262 名の自閉症スペクトラム障害(**ASD**)における *de novo* バリアントの解析にて **AGRN** のナルバリアントが同定されている[288]。しかし、片アレルの **AGRN** ナルバリアントは **CMS** 患者の無症状の両親に認められ、別の遺伝因子や環境因子が **ASD** の発症に関与すると思われる。加えて、遺伝性運動性ニューロパチーにおいて **AGRN** 病的ミスセンスバリアントが同定されている[289]。単一筋線維筋電図でジッターの増大が報告されているが前景に立つ表現型は遺伝性運動性ニューロパチーである。

MUSK-CMS は 2004 年以來 15 報で報告されてきた[20,74,138,273,274,290-299]。**MUSK-CMS** 15 例のレビューでは出生時から 8 歳の発症で、近位筋筋力低下・眼瞼下垂・外眼筋麻痺・顔面筋力低下・球筋麻痺・体幹筋筋力低下を多くの症例で認め、約半数で呼吸筋麻痺による呼吸補助が必要である[20]。コリンエステラーゼ阻害剤は無効もしくは症状を増悪し、アミファンプリジンとサルブタモール(アルブテロール)は軽度から顕著な効果を示す[20]。加えて、8-2 にも述べたように **MUSK** の病的バリアントによる胎児無動変形シークエンス(**fetal akinesia deformation sequence, FADS**)の 19 例が報告されている[146,147]。

LPR4-CMS は 2014 年に上述の 2 つの病的ミスセンスバリアントを持つ一例が報告されたのみである[21]。この症例は出生後呼吸筋麻痺を発症し 6 歳まで呼吸器による人工呼吸が必要であった。9 歳と 14 歳時の評価では軽度の外眼筋麻痺と近位筋優位の高度の筋力低下を認める。コリンエステラーゼ阻害剤は数日間で患者の筋力低下を増悪した。

DOK7-CMS は 2006 年以來 34 報の報告がある [14,16-19,56,57,73,75,80,136-139,142,275-277,300-315]。**DOK7-CMS** 15 例のレビューによると発症は出生時から幼児期に多く最高齢の発症は 13 歳であった[16]。近位筋と体幹筋優位の筋力低下を全例に認め、脊椎の湾曲を高頻度で認めた。また、四肢遠位筋(特に手指伸筋)の筋力低下を 12 例で認めた。約半数で筋の低形成を認め、11 例で眼瞼下垂・外眼筋麻痺を認め、8-9 例で顔面筋・球筋の筋力低下を認めた。**DOK7-CMS** は肢帯型 **CMS** と報告されてきたが眼瞼下垂・外眼筋麻痺・顔面筋力低下・球筋麻痺の存在も無視できない。ほぼ全例で症状の日内変動を認めている。重症筋無力症と診断されてきたのは 15 例中 4 例のみで、他は先天性筋症・代謝性筋症・ミトコンドリア筋症と指弾されてきたと報告されている。因果関係は不明であるが **DOK7-CMS** に僧帽弁閉鎖不全を合併した兄弟例が報告されている[313]。**DOK7-CMS** に対するエフェドリンやサルブタモール(アルブテロール)による交感神経刺激が **DOK7-CMS** に有効であることが繰り返し報告されている[14,16-19,57,301,306-308,312,315]。加えて本邦から β 2 刺激薬ツロブテロール貼付薬が **DOK7-CMS** に有効であったと報告されている[10]。一方、コリンエステ

ラーゼ阻害剤は無効もしくは症状を増悪させる[14,16-19]。アミファンプリジンが有効であった本邦症例が報告されている[310]。SCCMS と当初考えられてフルオキセチンが投与された *DOK7*-CMS においてフルオキセチンが有効であった症例が報告されている[316]。*Dok7* の病的ミスセンスバリエーションを持つモデルマウスに対して *Dok-7* を刺激する抗体を投与し顕著な効果が得られたことが報告されており、実用化が期待される[317]。機序は不明であるが 40-50 年間にわたるステロイド治療が有効であった *DOK7*-CMS の一例が報告されている[318]。加えて、8-2 にも述べたように *DOK7* の病的バリエーションによる胎児無動変形シーケンス(*fetal akinesia deformation sequence, FADS*)の 4 例が報告されている[142,148]。

8-7. 骨格筋構造タンパク質欠損による先天性筋無力症候群(*PLEC*)

(病態)

Plectin は機械的にストレスが加わる部位に発現する中間径線維であり、骨格筋においては筋鞘膜・Z バンドに発現する。皮膚においてはヘミデスマゾームを形成する。*PLEC* (*plectin*) 遺伝子の病的バリエーションは表皮水疱症(*epidermolysis bullosa simplex*)[319]と常染色体潜性(劣性)肢帯型筋ジストロフィー17 型[320]を惹き起こす。表皮水疱症と筋ジストロフィーの両表現型を有する症例において終板 AChR 欠損症が報告されてきた[321-323]。表皮水疱症を合併せず筋ジストロフィーと終板 AChR 欠損症のみの症例も報告されている[324,325]。トルコから報告された常染色体潜性(劣性)肢帯型筋ジストロフィー17 型の 3 家系 3 症例[320]と、同じくトルコから報告された終板 AChR 欠損症の 4 家系 4 症例[325]は同一の *PLEC* の病的ホモバリエーションが原因であり、常染色体潜性(劣性)肢帯型筋ジストロフィー17 型は神経筋接合部信号伝達障害を常に併発する可能性がある。*Plectin* は神経筋接合部に高度に発現し、デスミンとジストロフィン複合体をつなぐとともに、*rapsyn*-AChR 複合体に結合し、神経筋接合部の構造を安定化させる[326]。事実生検筋の電顕観察で終板構造の破壊と再構築が見られる[321]。

(臨床症状・治療)

PLEC-CMS は 1999 年以來 22 症例が報告されている[269,321,323-325,327-329]。表皮水疱症を認める症例[321,323,327,328]と認めない症例[324,325]がある。小さい水泡を 1 カ所だけに認める軽症の表皮水疱症例もある[328]。*PLEC* の病的バリエーションを持つ 117 例中 14 例に CMS 表現系が 14 例に認められている[329]。しかし、同一著者らは自験 15 例中 7 例に CMS 表現系があると報告しており[329]、*PLEC*-CMS の合併は報告されているよりも多い可能性がある。*PLEC*-CMS は筋ジストロフィーが高頻度で合併する。発症は幼児期から 26 歳まで幅があり、四肢筋力低下・嚥下困難・呼吸困難・眼瞼下垂・外眼筋麻痺などの筋無力症状を呈する[321,323,325,328]。低頻度の反復神経刺激で CMAP 減衰を認める。3 例ではコリンエステラーゼ阻害剤の効果がなく[323]、3 例では有効であった[328]。4 例ではコリンエステラーゼ阻害剤とサルブタモール(アルブテロール)の併用が有効であった[325]。アミファンプリジンは 1 例で有効であり[328]、2 例で無効であった[323,328]。加えて *PLEC* の両アレルの 36 bp 挿入バリエーションと *CHRNE* の両アレルのフレームシフトバリエーションを持ち表皮水疱症と CMS の表現型をとる *PLEC*-*CHRNE*-CMS の一例が報告されている[322]。この症例ではコリンエステラーゼ阻害剤とエフェドリンが軽度有効であった。

8-8. 神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損による先天性筋無力症候群(*CHAT*,

SLC18A3, SLC5A7, PREPL

(病態)

神経終末においてコリンとアセチル CoA からアセチルコリンを再合成する酵素コリンアセチルトランフェラーゼ(choline acetyl transferase, ChAT)をコードする *CHAT* 遺伝子の第 1 イントロン内に、再合成されたアセチルコリンをシナプス小胞に輸送する小胞アセチルコリントランスポーター(vesicular acetylcholine transporter, vAChT)をコードする *SLC18A3* 遺伝子が入れ子になっている。この入れ子遺伝子構造は線虫から保存されている。*CHAT* 遺伝子の機能喪失バリエントが発作性無呼吸を伴う CMS を惹き起こす[330,331]。ChAT は中枢神経のコリン作動性シナプスにも発現しており、*CHAT*-CMS の約半数に認められる発達障害は無呼吸発作による低酸素脳症の可能性と中枢コリン作動性シナプスの障害の 2 つの可能性が想定される。*CHAT* の欠失アレルをヘテロで持つ親は無症状である。一方、*CHAT* の両アレルを完全欠損した患者は存在しない。ChAT 酵素活性が 50%-30% ぐらいに低下をすると CMS の症状を呈すると想定される。*SLC18A3* の機能喪失バリエントも CMS の原因となるが分子レベルでの研究はほぼされていない。

また、片アレルにおいて *CHAT* 遺伝子・*SLC18A3* 遺伝子を含む 10q11.2 領域の大きな欠失や重複(large-scale DNA rearrangement)が自閉症・発達遅延・多発先天奇形・先天性脳症の 41 名の患者で同定されている[332]。10q11.2 領域欠失症例に認められる筋低緊張・眼瞼下垂・睡眠時無呼吸は *CHAT* と *SLC18A3* のハプロ不全の可能性が示唆されている。しかし、*CHAT* 遺伝子の片アレルの完全な機能欠失は *CHAT*-CMS の親に見られるが親は無症状であり、ChAT 活性の半減に加えて vAChT 活性の半減が 10q11.2 欠失の症状を顕在化している可能性がある。また、片アレルの 10q11.2 領域の欠失が、もう一方のアレルの *CHAT* の病的スプライシングバリエント、もしくは *SLC18A3* の病的ミスセンスバリエントが CMS の発症につながった 2 症例が報告されている[333]。

神経終末膜に発現する高親和性コリントランスポーター(high affinity choline transporter, ChT, *SLC5A7* 遺伝子)がコリンを神経終末に取り込む。ChT はホモオリゴマーを形成する膜トランスポーターである。*SLC5A7* の片アレルのフレームシフトバリエントは顕性(優性)遺伝する遺伝性運動性ニューロパチー(distal hereditary motor neuropathy type VIIA, DHMN7A)の表現型を呈することが報告された[334,335]。DHMN7A は 10 歳代発症の進行性の四肢遠位筋の筋力低下と筋萎縮を示し声帯麻痺の合併を特徴とする。その後、潜性(劣性)遺伝する *SLC5A7* の病的バリエントが CMS を起こすことが報告された[71]。培養細胞を用いた実験により、顕性(優性)遺伝する病的バリエント[334]は dominant negative 効果による機能低下により、潜性(劣性)遺伝する病的バリエント[71,336]は機能喪失によりコリンの細胞への取り込みを阻害することが示されている。ChT はホモオリゴマーとして機能をするため、顕性(優性)遺伝する病的バリエントはホモオリゴマーの形成を阻害し、潜性(劣性)遺伝する病的バリエントはホモオリゴマーの形成を阻害しないと思われる。しかし、DHMN7A と CMS という異なった病態を呈する理由は不明である。*Slc5a7* を欠損したマウスは生後数分でおそらく呼吸不全のため死亡する[337]。脊髄運動神経特異的に *Slc5a7* を発現させることによりマウスは生後約 24 時間の生存が可能になる[338]。片アレルのみのノックアウトにより心筋のアセチルコリンが減少することにより心臓副交感神経活動が低下し安静時頻拍になる[339]。しかし、この表現型は *SLC5A7*-CMS 患者では報告されていない。

プロリルエンドペプチダーゼライク(*PREPL* 遺伝子)はセリンペプチダーゼのひとつである。生理的な基質は不明である。*PREPL* 遺伝子と *SLC3A1* 遺伝子(シスチン、二塩基性および中性アミノ酸トランスポーター)は 3'末端が重複して反対方向にコードされており、両遺伝子の欠失は低筋緊張シスチン尿症候群(hypotonia-cystinuria syndrome, HCS)を惹き起こす[340]。*PREPL* 遺伝子の欠失が CMS による低筋緊張を惹き起こし[341]、*SLC3A1* 遺伝子の欠失がシスチン尿症を惹き起こす[342]。*PREPL* 欠損は、終板 AChR 欠損症を起こすことなくアセチルコリンのシナプス小胞への充填を阻害し、アセチルコリンの量子放出数と量子放出率を下げるが、その詳細な病態分子機構は不明である[341]。アセチルコリン再合成の障害を特徴とする *CHAT*-CMS, *SLC18A3*-CMS, *SLC5A7*-CMS と類似の病態が想定される。

(臨床症状・治療)

CHAT-CMS は 2001 年以來 19 報で報告されてきた[75,137-139,330,331,333,343-354]。11 例の *CHAT*-CMS を最大 12 年間フォローアップした報告によると、*CHAT*-CMS は新生児期に発症し無呼吸発作・呼吸困難・嚥下困難・四肢筋力低下を呈する群と、乳児期に発症し無呼吸発作・軽度の筋力低下を呈する群が存在する[348]。軽症の乳児期発症群も成長とともに筋力低下が増悪し車イスが必要になると述べられている。また、無呼吸発作がてんかんと誤診をされることが多いことが指摘されている[348]。発作性無呼吸は他の CMS でも認められ *CHAT* の病的バリエーション特異性はない。上述の *SCN4A*-CMS と同様に、低頻度反復神経刺激では約半数で減衰を認めず、10 Hz の高頻度刺激試験で減衰が明らかになる。乳幼児の無呼吸発作に対して睡眠時無呼吸モニタが重要である。*CHAT*-CMS はコリンエステラーゼ阻害剤がほとんどの症例で有効であり、アミファンプリジンも有効である[330,331]。

SLC18A3-CMS は 2016 年以來 6 家系 7 例が報告されており、出生時発症の重度の筋力低下・筋緊張低下・関節拘縮・呼吸不全を示す[333,355-357]。全例ではないが眼瞼下垂と外眼筋麻痺や、*CHAT*-CMS のような発作性無呼吸を認める[333,355,357]。加えて、CMS の表現型ではないが、8-2 に述べたように *SLC18A3* の両アレルのナンセンスバリエーションによる致死的な胎児無動変形シーケンス(fetal akinesia deformation sequence, FADS)の 2 症例が報告されている[149]。反復神経刺激の結果が記載された 3 例の *SLC18A3*-CMS では、2 例[355,357]において低頻度反復神経刺激による CMAP の減衰が認められ、1 例[355]では *SCN4A*-CMS や *CHAT*-CMS のように等尺性収縮後においてのみ低頻度反復神経刺激による CMAP の減衰が明らかになった[355]。*SLC18A3*-CMS に対してはコリンエステラーゼ阻害剤[355-357]、エフェドリン[355,357]、アミファンプリジン[355,357]が有効である。

SLC5A7-CMS は 2016 年以來 10 家系 12 例が報告されている[71,336,358,359]。新生児期発症の無呼吸発作・筋緊張低下・筋力低下・啼泣力低下を特徴とし、関節拘縮・奇形を伴い新生児期に死亡する症例や発達遅延を認める症例が報告されている。反復神経刺激の結果が記載された 8 例の *SLC5A7*-CMS では、5 例において低頻度反復神経刺激による CMAP の減衰が認められ[71,336,358]、1 例では 20 Hz 10 秒間の刺激後においてのみ低頻度反復神経刺激による CMAP の減衰が明らかになった[71,355]。*SLC5A7*-CMS の 1 例において進行性の脳萎縮が報告されており、繰り返す無呼吸発作に伴うものである可能性がある[336]。また、*SLC5A7*-CMS の 1 家系 2 例において原因不明の繰り返す腸管穿孔が報告されている[336]。コリンエステラーゼ阻害剤が有効であり[71,336,358]、エフェドリンによる追加の効果が報告されている[336]。アミファンプリジンは効果がない[336]。

*PREPL*のみ欠損した CMS 11 症例[63,341,360-366]と *PREPL* と *SLC3A1* の両者を欠失した HCS 7 例[63,341]における神経筋信号伝達障害が 2014 年以來報告されている。*PREPL*-CMS は出生時からの変動する筋緊張低下と摂食困難を特徴とし、時に呼吸器によるサポートが必要である。3 歳を超えてからも眼瞼下垂・鼻声・嚥下困難・顔面筋力低下を示し、時に近位筋の筋力低下も認める。知能は軽度に低下もしくは正常である。低頻度反復神経刺激による CAMP 減衰が報告されている[361,366]。20Hz 2 分間の刺激後の低頻度反復神経刺激により CAMP の減衰が明らかになった一例が報告されている[366]。HCS を含む *PREPL*-CMS の 10 症例がいずれも Prader-Willi 症候群が当初想定されていたと述べられている[63]。コリンエステラーゼ阻害剤が有効であり[341,362,364]、最初の *PREPL*-CMS 報告例では筋力低下は続いていたものの 12 ヶ月齢でコリンエステラーゼ阻害剤を中止できたと報告されている[341]。

8-9.先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群(*SYT2*, *SNAP25*, *UNC13A*, *VAMP1*, *RPH3A*, *LAMA5*) (病態)

シナプトタグミン 2 (synaptotagmin 2, Syt2)は、神経終末の P/Q 型カルシウムチャンネルから流入したカルシウムイオンを感知して、アセチルコリンシナプス小胞をシナプス間隙に放出するための SNARE 複合体形成の引き金を引く。Lambert-Eaton 症候群類似の表現型を呈する常染色体顕性(優性)遺伝 CMS において *SYT2* のカルシウムイオン結合ドメインに 2 種類の病的ミスセンスバリエントが同定され、ショウジョウバエを用いた機能解析にてアセチルコリンシナプス小胞の放出障害が証明されている[367,368]。

SNARE 複合体を形成する *SNAP25* の片アレルの *de novo* 機能喪失ミスセンスバリエントが、知能発達障害と失調を合併する CMS を惹き起こす[44]。*SNAP25* は 118 bp の exon 5A を使う *SNAP25A* スプライスアイソフォームと 118 bp の exon 5B を使う *SNAP25B* スプライスアイソフォームからなる。胎児期の *SNAP25A* が出生後に *SNAP25B* に代わる。*SNAP25B* をコードする exon 5B 上に病的ミスセンスバリエントが同定された。*SNAP25B* バリエントを含む t-SNARE リポソームの v-SNARE リポソームとのカルシウムイオン誘発による融合が障害された。加えて *SNAP25B* バリエントを誘導したウシクロム親和性細胞は脱分極誘発性エキソサイトーシスが著しく障害された。

SNARE 複合体を形成するシンタキシン 1 (syntaxin 1)は静止時に中央部が折れ曲がって閉じた状態である。Munc18-1 が シンタキシン 1 を閉じた状態で安定させる。カルシウムイオンの神経終末への流入により *UNC13A* によってコードされる Munc13-1 が Munc18-1 を排除してシンタキシン 1 に結合しシンタキシン 1 を開いた状態で安定化させる[369]。Munc13-1 は中枢のグルタミン酸シナプスに加えて神経筋接合部に発現する。*UNC13A* の両アレルのトランケーションバリエントが出生時の重度の筋力低下と小頭症・脳梁低形成・脳皮質興奮性亢進を呈する[40]。生検筋の微小電極解析により、*UNC13A*-CMS ではシナプス小胞量子数が低下するが、量子放出頻度は保たれていた。なお、*UNC13A* の両アレルの病的ミスセンスバリエントはジスキネジア・発達障害・自閉症を呈し[370]、*UNC13A* の完全欠損による *UNC13A*-CMS と異なる表現型となる。

SNARE 複合体を形成するシナプトブレビン 1 (synaptobrevin1, vesicle-associated membrane protein 1, *VAMP1* 遺伝子)の両アレルの機能喪失バリエントが、新生時期に

発症する CMS を惹き起こす[371-373]。 *Vamp1* 欠損マウスは顕著な筋終板の縮小と終板電位の減少を認め、電気生理学的にも Lambert-Eaton 筋無力症候群類似の異常を示した[371]。

Rabphilin 3a (*RPH3A* 遺伝子)は Ras スーパーファミリー分子 Rab3A の effector であり、神経終末において Rab3A に結合する。加えて Rabphilin 3a は SNAP25 と 14-3-3 にも結合する。ショウジョウバエにおいて 14-3-3 は神経筋接合部神経終末のカリウムチャンネルに結合し機能を制御する[374]。マウス[375]とショウジョウバエ[376]において *Rph3a* のノックアウトは表現型を示さないが、イカ巨大軸索への rabphilin 3a のマイクロインジェクションによりシナプス小胞の放出が抑制される[377]。先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群の一例において同定された 2 種類の病的ミスセンスバリエーションを導入した *RPH3A* は 14-3-3 への結合が減弱したが、Rab3a への結合と SNAP-25 への結合は阻害されないことが HEK293 細胞で示された[41]。

ラミニン $\alpha 5$ (*LAMA5* 遺伝子)は神経筋接合部に高発現する。*Lama5* を欠損するマウスは胎生致死となるが[378]、ラミニン $\alpha 4$ (*Lama4*)とラミニン $\alpha 5$ (*Lama5*)の骨格筋特異的なノックアウトはシナプス後膜構造形成の高度の障害をもたらす[379]。骨格筋特異的な *Lama5* のみのノックアウトは明らかな運動障害を示さないがシナプス終末の分化が障害され、運動神経終末は一部の運動終板のみをカバーする[379]。*LAMA5*-CMS 患者の神経筋接合部の解析では神経終末の活動電位によるシナプス小胞の放出量が極端に低下し、筋終板のフォールディングは正常ではあるが神経終末に覆われない、もしくは小さい神経終末に覆われる。Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A)はシナプス小胞膜タンパク質でありシナプトタグミンと結合する。*LAMA5* の病的ミスセンスバリエーションは SV2A との結合を阻害する[42]。

SYT2-CMS の一部症例[38,367,368,380]と *SNAP25*-CMS の全 2 症例[44,381]はともに顕性(優性)遺伝形式であり他の病型は潜性(劣性)遺伝形式である。

(臨床症状・治療)

SYT2-CMS は、2014 年以來 2 報が報告されてきた[38,367]。凹足(pes cavus)や槌趾(hammer toe)を含む足の変形を伴う肢帯型 CMS の 2 家系 10 例において顕性(優性)遺伝する *SYT2* バリエーションが同定された[38,367]。四肢筋の筋無力症状を認めるが眼瞼下垂や外眼筋麻痺はない。Lambert-Eaton 症候群と同様の低頻度神経刺激による CMAP 減衰と短時間の運動による CMAP 増強が認められる。その後、同様に顕性(優性)遺伝する *SYT2*-CMS の 2 家系 5 例が報告されるとともに[368,380]、*SYT2* 遺伝子の両アレルの早期終結コドンによる潜性(劣性)遺伝形式の *SYT2*-CMS の 7 家系 9 例が報告された[380,382,383]。*SYT2*-CMS の 2 家系は当初 Charcot-Marie-Tooth 病と遺伝性遠位型運動性ニューロパチーと診断されていたと報告されている[38]。*SYT2*-CMS においてコリンエステラーゼ阻害剤[382,383]とアミファンプリジン[38,383]が有効である。アミファンプリジンは神経終末のカリウムイオンチャンネルを阻害し神経活動電位を増強する。その結果、神経終末へのカルシウムイオンの流入が増強し、アセチルコリンの放出が促進される。コリンエステラーゼ阻害剤よりもアミファンプリジンの方がより効果が高い[38]。また、サルブタモールは無効と報告されている[383]。

SNAP25-CMS は 2014 年に一例[44]が 2022 年に一例[381]が報告されている。*SNAP25*-CMS は出生時の重度の筋低緊張・筋力低下・多発性関節拘縮を示す。2014 年の 1 例は 7 歳時に歩行器を使った歩行が可能な程度であり、時に眼瞼下垂を認めた[44]。コリンエステラーゼ阻害剤は無効であったが、アミファンプリジンは有効であった[44]。2022 年の 1 例は生後 6 日で呼吸不全のため死亡している[381]。

UNC13A-CMS の一例が報告されている[40]。*UNC13A-CMS* は出生時の重度の筋力低下・筋低緊張と小頭症・脳梁低形成を呈する。てんかん発作はないが EEG 上シャープ波が認められる。コリンエステラーゼ阻害剤とアミファンプリジンは電気生理学的な改善を示したが臨床症状はミニマムな改善のみであった。患児は 50 ヶ月齢で呼吸不全により死亡している。

VAMPI-CMS は 2017 年以來 7 家系 9 名が報告されている[39,371-373]。出生時[39,371,373]、もしくは 6 ヶ月齢[372]からの筋緊張低下・筋力低下・筋無力症状を特徴とし、電気生理学的に Lambert-Eaton 症候群類似の低頻度神経刺激による CMAP 減衰と高頻度刺激による CMAP 漸増が認められる[39,371]。眼筋麻痺・球症状も認める[39,371,373]。*VAMPI-CMS* に対してコリンエステラーゼ阻害剤が有効である[39,371-373]。*VAMPI-CMS* に対してアミファンプリジンは投与されておらず効果は不明である。

RPH3A-CMS の 11 歳女兒の一例が報告されている[41]。3 歳ごろから軽度の四肢筋力低下・鼻声・耐運動能低下に気づかれていた。学習障害も認めたが行動は正常であった。眼瞼下垂や外眼筋麻痺を認めず、軽度の四肢近位筋と頸部筋の筋力低下を認めた。原因は不明であるが反復する腹痛と高血糖も記載されている。2 Hz の反復神経刺激では CMAP の低下を認めず 30 Hz の反復神経刺激で CMAP の漸増を認め先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群に合致する表現型であった。サルブタモール(アルブテロール)が有効であったが他の薬剤の使用は記載されていない。

LAMA5-CMS の一例が 2017 年に報告されている[42]。出生時から啼泣力の低下などに気づかれ、その後、呼吸器による補助呼吸を必要としている。兄が筋力低下で死亡しているが詳細な診断は不明である。顔面小奇形も記載されている。低頻度神経刺激による CMAP の最大 55%の低下を認め、30 秒間の最大筋収縮後における CMAP の 250%の増大も認めている。アミファンプリジンとコリンエステラーゼ阻害剤の併用が有効であった。

8-10. 糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群(*GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *GMPPB*) (病態)

GFPT1 は N-グリコシル化と O-グリコシル化を含む多くのグリコシル化反応のソースとなる UDP-GlcNAc を合成する律速酵素である。一方、*DPAGT1* と *ALG14* は N-グリコシル化においてドリチルリン酸に GlcNAc を付加する最初の 2 段階の反応を担う。*DPAGT1* 遺伝子バリエーション[384]と *ALG2* 遺伝子バリエーション[385]は、乳児痙攣、発達遅延、小頭症、手指小奇形など多彩な症状を呈する先天性グリコシル化異常症 (congenital disorder of glycosylation, CDG) Ij で同定をされてきた。CDG では筋緊張低下や筋力低下が報告をされており、CDG の骨格筋症状は終板 AChR 欠損症によるものである可能性がある。*ALG2* はこの反応においてさらにマンノースを付加する反応を担う。また、*GMPPB* はマンノース 1 リン酸から GDP-マンノースを作る酵素で、N-マンノース化・O-マンノース化の両者に必須である。バリエーション *GFPT1* をゼブラフィッシュに発現をさせることにより骨格筋線維と神経筋接合部の構造異常が誘発される[386]。*GFPT1* ノックダウンは AChR の細胞膜発現を高度に低下させる[387]。*ALG14* のノックダウンにより細胞膜 AChR 発現が低下することが示されている[46]。AChR 欠損の表現型は培養細胞レベルで検証されているが、これら 4 種類の糖化酵素

の遺伝子バリエーションが終板 AChR 欠損症を惹起する詳細な分子機構は十分に解明されていない。

(臨床症状・治療)

GFPT1-CMS は 2011 年以來 17 報が報告されてきた[49-51,75,132,137,269,386,388-390]。 *DPAGT1*-CMS [52,391-394]と *GMPPB*-CMS [47,59,137,138,269,395,396]は 2012 年以來それぞれ 5 報と 8 報が報告されてきた。 *ALG2*-CMS は 2013 年以來 4 家系 9 症例が報告されてきた[46,397]。 *ALG14*-CMS は 2013 年以來 7 家系 12 症例が報告されてきた[46,398-401]。 *GFPT1*-CMS の一例の筋生検においてグリコーゲンの蓄積を認め糖原病が疑われた症例が報告されている[402]。 *ALG14*-CMS 12 例中 10 例にてんかん発作を認め[398-401]、2 例には高度の知能障害を認めた[399]。

GFPT1[386], *DPAGT1*[52], *ALG2*[46], *ALG14*[46]のバリエーションが骨格筋管状凝集体 (tubular aggregates)を伴う肢帯型 CMS を惹き起こす。 *GFPT1*-CMS の 3 例では縁取り空胞(rimmed vacuole)[50]、 *GFPT1*-CMS の 2 例ではデスミンの蓄積を伴う筋原繊維性ミオパチー[390]が報告されている。 *GMPPB*[47]のバリエーションも肢帯型 CMS となるが、骨格筋管状凝集体を認めない。いずれの病型も眼瞼・外眼筋症状や球症状は稀である。

O-マンノース化に関わる各種酵素の欠損は福山型筋ジストロフィーをはじめとする先天性筋ジストロフィーにおいて認められ、ジストログライコノパチーと呼ばれる。 *GMPPB* は筋ジストロフィー・ジストログリコノパチー (muscular dystrophy-dystroglycanopathy, MDDG type 14)の原因遺伝子であり[58]、生検骨格筋において α ジストログリカンの糖鎖低下に加えて、筋ジストロフィーに合致する所見が得られる[47]。骨格筋 MRI において傍脊柱筋や小臀筋など近位筋優位に[403]、筋ジストロフィーで認められる骨格筋の線維組織や脂肪組織への置換が認められる[47]。 *GMPPB*-CMS では血清 CK 値が正常上限の 2 倍から 24 倍 (平均 10.7 倍) に上昇する[6,7]。 *GFPT1*-CMS でも血清 CK 値が正常上限の約 3 倍に上昇する[6,7]。 *GMPPB*-CMS [47]と同一のバリエーションが肢帯型筋力低下症例で報告されており[404]、筋無力症の評価が行われていない可能性がある。

糖化酵素欠損による CMS (*GFPT1*-CMS [386], *DPAGT1*-CMS [52], *ALG2*-CMS [46,397], *ALG14*-CMS [46,398], *GMPPB*-CMS [6,47,395])に対してはいずれもコリンエステラーゼ阻害剤が有効であるが、コリンエステラーゼ阻害剤が無効であった *ALG2*-CMS も報告されている[405]。 *DPAGT1*-CMS に対してはアミファンプリジンも有効と報告されている[52,53]。 *GFPT1*-CMS [406], *DPAGT1*-CMS [53], *GMPPB*-CMS [47]に対してはサルブタモールも有効と報告されている。 *ALG2*-CMS に対してエフェドリンが有効と報告されている[405]。

8-11. 神経終末形成障害による先天性筋無力症候群(*MYO9A*, *SLC25A1*)

(病態)

Myo9a (myosin 9A)は、Rho-GAP ドメインを持ち末梢神経に発現する異型のミオシンでありアクチンに結合することにより細胞内輸送を制御する。 *Myo9a* は Rho-GAP ドメインを介して GTPase 活性を刺激し RHOA を阻害する[407]。 *MYO9A* の両アレルの機能喪失ミスセンスバリエーションが CMS を惹き起こす[408]。ゼブラフィッシュの 2 つのオルソログ *myo9aa/ab* のノックダウンにて運動ニューロンのアクソンの短縮と異常な分枝を認め神経筋接合部信号伝達障害を起こす[408]。 NSC34 神経細胞の *Myo9a* をノックダウンすることにより、 *Myo9a* は神経細胞の細胞構築の維持に重要な役割を果たし、加えてシナプス小胞の輸送とタンパク質分泌にも関わることが明らか

かされた[409]。 *myo9aa/ab* をノックダウンしたゼブラフィッシュを *agrin* 断片で治療することにより神経突起の延長と運動能が改善した[409]。興味深いことに *MYO9A* の両アレルの機能喪失バリエントは上述の *CHRNA3* バリエントと同様に先天性多発性関節拘縮症(*arthrogryposis multiplex congenita*)を惹き起こす[68]。加えて *MYO9A* の片アレルの早期終結コドンを持つ機能喪失バリエントが常染色体顕性(優性)遺伝する巣状分節性糸球体硬化症(*focal segmental glomerulosclerosis*)の原因であることが報告された[410]。

ミトコンドリア内膜のクエン酸輸送担体 *SLC25A1* の病的バリエントは混合型 D-2, L-2 ヒドロキシグルタル酸尿症[411]と CMS [412]を惹き起こす。*SLC25A1* の欠損により脂質代謝・ステロール生合成・グルコース新生・グルコース分解に異常をきたし CMS を発症する機序が想定される[413]。ゼブラフィッシュの *Slc25a1* のノックダウンにより運動ニューロンの軸索の走行が異常になり正常の神経筋接合部の形成が阻害されることから、*SLC25A1*-CMS は神経終末側の異常による CMS が想定されている[412]。

(臨床症状・治療)

MYO9A-CMS の 2 家系 3 症例が 2016 年に報告されている[408]。出生前から胎動が少ないことに気づかれており、出生後、眼瞼下垂に気づかれ、以後、嚥下困難・四肢遠位筋と近位筋の筋力低下・発作性無呼吸・呼吸困難・外眼筋麻痺を発症している。1 家系 2 例において眼振が記載されている。いずれの症例も軽度の発達障害がある。コリンエステラーゼ阻害剤が有効であり、コリンエステラーゼ阻害剤とアミファンプリジンと併用した一例では著効を示した。しかし一例においてアミファンプリジンとフルオキセチンの併用により呼吸逼迫になったと報告されている。

SLC25A1-CMS の近親婚同胞 2 例[412]、3 家系 9 例[414]、4 家系 6 例[415]、孤発 1 例[416]、孤発 1 例[417]が 2014 年以来報告されている。四肢筋無力症状と眼瞼下垂を共通して認める。外眼筋・球筋・呼吸筋は症例によって侵される。最初に報告された同胞 2 例[412]を含めて発達遅延を示す症例がある。コリンエステラーゼ阻害剤とアミファンプリジンは多くの症例で無効であるが、一部の症例で部分的な効果が報告されている。

8-12. 核膜ラミン関連タンパク 1 欠損による先天性筋無力症候群(*TOR1AIP1*)

(病態)

ラミン関連タンパク 1 (*lamin-associated protein 1, LAP1, TOR1AIP1*)は多くの組織に発現する核内膜タンパクである。その N 末端ドメインは核質の A 型ラミンとエメリンに結合する[418]。また、その C 末の核内腔ドメインは角質の Torsin A に結合し Torsin A を活性化する[419]。*Tor1aip1* ノックアウトマウスは終板 AChR 欠損症に合致する表現型を示し、神経筋接合部の筋核の顕著な増加を認めた。*TOR1AIP1* の機能喪失バリエントは肢帯型筋ジストロフィー・ジストニア・拡張型心筋症を呈することが今までに報告されており[420-422]、CMS は第 4 の表現型となる。核膜タンパク質 *Lamin A* をコードする *LMNA* の病的バリエントも多彩な臨床症状を呈するため、両核膜タンパク質には多彩な表現型を呈する共通の病態機構が存在する可能性がある。

(臨床症状・治療)

TOR1AIP1-CMS の 2 兄弟成人例が 2020 年に[423]、3 兄弟成人例が 2022 年に[424]報告された。いずれも小児期から 20 歳代に四肢筋力低下と四肢筋の易疲労性に気づき緩徐進行性もしくはほぼ症状が不変であった。肢帯型 CMS を示し、軽度から中等

度の筋力と筋量の低下を示す。コリンエステラーゼ阻害剤が有効である[423,424]。サルブタモールの追加効果は認められなかった[423]。

8-13. クロマチンリモデリング酵素欠損による先天性筋無力症候群(*CHD8*)

(病態)

CHD8 (chromatin helicase DNA binding protein 8)はATP依存性クロマチンリモデリング酵素のひとつとして同定をされたが、*CHD8*はWntシグナルにおける β -cateninに結合し、 β -cateninによる標的遺伝子の転写活性化を阻害することが報告されていた[425-427]。*CHD8-CMS*の病態解析において、*CHD8*は神経筋接合部に集積するとともに、 β -cateninを介してrapsynに結合することが示された[428]。したがって、(i) β -cateninの転写活性抑制作用と(ii) β -cateninとrapsynを介した神経筋接合部構築のいずれかの障害が*CHD8-CMS*の病態機構として想定される[428]。加えて、*CHD8*が結合する β -catenin (*Ctnnb1* 遺伝子)のノックアウトマウスはAChRクラスタリングが障害されるとともに神経終末からのアセチルコリンの放出が障害される[429]。ショウジョウバエにおいては*CHD8*ホモログKisは神経筋接合部神経終末におけるエンドサイトーシスを促進する[430]。同様に線虫ではChd8の機能喪失によりシナプス小胞のリサイクリングが障害される[431]。後述する*CHD8-CMS*に対するアミファンプリジンの顕著な効果とコリンエステラーゼ阻害剤やサルブタモールが無効であったことにより*CHD8-CMS*における神経終末の障害を示している可能性が指摘されている[428]。

(臨床症状・治療)

*CHD8-CMS*の一卵性双生女児例が2020年に報告された[428]。新生児期発症で、呼吸困難・眼瞼下垂・四肢筋力低下を呈した。報告時には14歳で頻回の転倒と筋無力症状を呈するとともに急速に進行する側弯症が記載されている。コリンエステラーゼ阻害剤とサルブタモールは無効であったが、アミファンプリジンは顕著な効果を示した[428]。*CHD8*の片アレルの病的バリエーションは自閉症を伴う精神発達障害で同定されており、巨大児・巨頭症・腸管障害など多彩な症状を呈する(IDDAM)[432,433]。*CHD8-CMS*の著者らはpersonal communicationとして*CHD8*の病的バリエーションを有する66例中4例において筋緊張低下や筋力低下を認めたと報告している[428]。

8-14. *PURA* 症候群における先天性筋無力症候群(*PURA*)

(病態)

PURA (purine-rich element-binding protein A)はDNA複製・転写、RNAトランスポート、mRNA翻訳の調整に関わる種間で保存された遺伝子あり、脳の発達、シナプス形成、神経細胞・グリア細胞増殖に重要な役割をはたす。*PURA*の片アレルの機能喪失バリエーションが2014年に神経発達障害患者2117名のうち11名に[434]、同年、神経発達障害患者1133名のうち4名に[435]、さらに2016年に6名に[436]同定された。患者の表現系はNEDRIHF (neurodevelopmental disorder with neonatal respiratory insufficiency, hypotonia, and feeding difficulties)と表現される。既報32例と自験22例の解析によりこれらの患者は、重度の神経発達障害(100%)に加えて、新生児期発症の筋緊張低下(96%)、呼吸障害(57%)、哺乳障害(77%)を示し、神経筋接合部信号伝達障害の併発としても説明可能な兆候である[437]。加えて、患者は異常な驚愕反射(44%)、過眠(66%)、低体温(35%)、てんかん(54%)、胃腸障害(69%)、斜視・遠視などの眼球障害(51%)、内分泌障害(42%)を示すが、これらは神経筋接合部の障害とは関連しないものと思われる。*PURA*は幅広い組織に発現するが神経筋接合部における役割は未解明

である。

(臨床症状・治療)

PURA-CMS の2児が変動する筋力低下を示し、反復神経刺激をおこなったところ *CMAP* の異常減衰を示し神経筋接合部信号伝達障害が示されることが2022年9月に報告された[438]。一例は新生児で、もう一例は5歳であった。新生児例は *COLQ-CMS* や *SCCMS* に認められるよりも高い振幅の反復 *CMAP* を示した。5歳児例に投与されたコリンエステラーゼ阻害剤は無効であったがサルブタモールは有効であり、無呼吸発作が軽減し *NIPPV* による呼吸補助が不要となった。5歳児例は2歳以降は神経筋接合部信号伝達障害を示す所見が消失した。報告の時系列では8ヶ月遡るが、変動する筋力低下を示すものの低頻度 *RNS* では減衰を示さなかった新生児が64日齢で投与を開始したコリンエステラーゼが顕著に筋力低下を改善したことが2022年1月に報告されている[439]。

9. 略語

ACh	acetylcholine, アセチルコリン
AChE	acetylcholinesterase, アセチルコリンエステラーゼ
AChR	acetylcholine receptor, アセチルコリン受容体
Cav1.1	L-type calcium channel, L型カルシウムチャンネル
CDG	congenital disorder of glycosylation, 先天性グリコシル化異常症
ChAT	choline acetyltransferase, コリンアセチルトランフェラーゼ
CHD8	chromatin helicase DNA binding protein 8
ChT	high affinity choline transporter, 高親和性コリントランスポータ
CMAP	複合筋活動電位
CMS	congenital myasthenic syndromes, 先天性筋無力症候群
ColQ	collagen Q, コラーゲン Q
Ctgf	connective tissue growth factor, 結合組織増殖因子
Dok-7	docking protein 7
EPP	endplate potential, 終板電位
EVMPs	Escobar variant of multiple pterygium syndrome, Escobar 症候群
FADS	fetal akinesia deformation sequence, 胎児無動変形シークエンス
FCCMS	fast-channel congenital myasthenic syndrome, ファーストチャンネル症候群
Fgf18	fibroblast growth factor 18, 線維芽細胞増殖因子 18
GlcNAc	N-acetylglucosamine, N-アセチルグルコサミン
HSC	hypotonia-cystinuria syndrome, 低筋緊張シスチン尿症候群
HSP	heparan sulfate proteoglycan, ヘパラン硫酸プロテオグリカン
HSPBD	HSP-binding domain, ヘパラン硫酸プロテオグリカン結合ドメイン
LAP1	lamin-associated protein 1, ラミン関連タンパク 1
LCP	long cytoplasmic loop, アセチルコリン受容体 M3-M4 膜貫通ドメインをつなぐ長い細胞質ループ
LMPS	lethal form of multiple pterygium syndrome, 致死的多発性翼状片症候群
LRP4	LDL receptor related protein 4
Myo9a	myosin 9A, ミオシン 9A
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase, 筋特異的受容体チロシンキナーゼ
NASNE	nonsense-mediated alternative splicing of a remote exon, ナンセンスバリアン

ト依存遠隔エクソン選択的スプライシング

Nav1.4	Skeletal muscle voltage-gated sodium channel, 骨格筋電位依存性ナトリウムチャンネル
NCAM	neuronal cell adhesion molecule, 神経細胞接着分子
NMJ	neuromuscular junction, 神経筋接合部
NMD	nonsense-mediated mRNA decay, ナンセンスバリエーション依存 mRNA 分解
PRAD	proline-rich attachment domain, プロリンに富む接着ドメイン
PREPL	propyl endopeptidase like, プロリルエンドペプチダーゼライク
PTC	premature termination codon, 未成熟終止コドン
Rspo2	R-spondin 2
SCCMS	slow channel congenital myasthenic syndrome, スローチャンネル症候群
SNARE	soluble NSF attachment protein receptor
SNP	single nucleotide polymorphisms, 一塩基多型
SOST2	sclerosteosis type 2, 2 型骨硬化症
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤
vAChT	vesicular acetylcholine transporter, 小胞コリントランスポーター

10. 日本語参考文献

1. 大野欽司「終板アセチルコリン受容体欠損症 (アセチルコリン受容体サブユニット変異)」骨格筋症候群(第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 402-408 日本臨牀社、大阪、2015
2. 大野欽司「スローチャンネル症候群、ファーストチャンネル症候群 (アセチルコリン受容体サブユニット変異)」骨格筋症候群(第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 409-417 日本臨牀社、大阪、2015
3. 大野欽司「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症 (コラーゲン Q 変異)」骨格筋症候群(第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 418-424 日本臨牀社、大阪、2015
4. 大野欽司「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症候群(コリンアセチルトランスフェラーゼ・骨格筋ナトリウムチャンネル変異)」骨格筋症候群(第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 425-430 日本臨牀社、大阪、2015
5. 大野欽司「神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群 (アグリン, LRP4, MuSK, Dok-7 変異)」骨格筋症候群(第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 431-435 日本臨牀社、大阪、2015
6. 大野欽司「構造タンパク欠損と糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群 (ラプシン、プレクチン、 β 2 ラミニン、GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG4 変異)」骨格筋症候群(第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 436-440 日本臨牀社、大阪、2015
7. 大野欽司「先天性筋無力症候群」『筋ジストロフィー・筋疾患 最近の進歩』医学のあゆみ 259(1): 80-86, 2016
8. 大野欽司「先天性筋無力症候群の治療研究」『筋肉研究の最前線』*Clinical Calcium* 27(3): 98-104, 2017
9. 大野欽司「先天性筋無力症候群」脳神経内科診断ハンドブック pp 445-450 中外医学社、東京、2022
10. 大野欽司「先天性筋無力症候群」医学のあゆみ 283(10): 1014-1018, 2022

11. 引用文献

1. den Dunnen JT, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 37: 564-9, 2016.
2. Ohno K, et al. 2014. Molecular Genetics of Congenital Myasthenic Syndromes. In *eLS*: John Wiley & Sons, Inc. DOI: 10.1002/9780470015902.a0024314.
3. Ohno K, et al. Recent advances in congenital myasthenic syndromes. *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 246-59, 2016.
4. Ohno K. [Studies on therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes.]. *Clin Calcium* 27: 421-28, 2017.
5. Nicole S, et al. Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. *Brain* 137: 2429-43, 2014.
6. Rodriguez Cruz PM, et al. Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 802-9, 2016.
7. Ohno K. Is the serum creatine kinase level elevated in congenital myasthenic syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 801, 2016.
8. Byring RF, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord* 12: 548-53, 2002.
9. Mannikko R, et al. Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *Lancet* 391: 1483-92, 2018.
10. Miyana K, et al. Tulobuterol is a potential therapeutic drug in congenital myasthenic syndrome. *Pediatr Int* 64: e15115, 2022.
11. Schara U, Lochmuller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 5: 542-7, 2008.
12. Wargon I, et al. Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by COLQ mutations. *Neuromuscul Disord* 22: 318-24, 2012.
13. Yis U, et al. Genetic Landscape of Congenital Myasthenic Syndromes From Turkey: Novel Mutations and Clinical Insights. *J Child Neurol* 32: 759-65, 2017.
14. Durmus H, et al. Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. *Neuromuscul Disord* 28: 315-22, 2018.
15. Maselli RA, et al. Mutations in *LAMB2* causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet* 46: 203-8, 2009.
16. Ben Ammar A, et al. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in *DOK7*. *J Neurol* 257: 754-66, 2010.
17. Lashley D, et al. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in *DOK7*. *Neurology* 74: 1517-23, 2010.
18. Khadilkar S, et al. Limb girdle weakness responding to salbutamol: an Indian family with *DOK7* mutation. *Indian Pediatr* 52: 243-4, 2015.
19. Lozowska D, et al. Anticholinesterase Therapy Worsening Head Drop and Limb Weakness Due to a Novel *DOK7* Mutation. *J Clin Neuromuscul Dis* 17: 72-7, 2015.
20. Luan X, et al. Limb-girdle congenital myasthenic syndrome in a Chinese family with novel mutations in *MUSK* gene and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 150: 41-45, 2016.
21. Ohkawara B, et al. *LRP4* third beta-propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet* 23: 1856-68, 2014.
22. Khan MM, et al. Sympathetic innervation controls homeostasis of neuromuscular junctions in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 746-50, 2016.
23. Chaouch A, et al. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol* 259: 474-81, 2012.
24. Santovito LS, et al. Salbutamol as effective treatment in slow-channel syndrome- first report. *Neurol Sci* 42: 1611-12, 2021.
25. Tawara N, et al. Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in *CHRND*. *Muscle Nerve* 63: E30-E32, 2021.
26. Bestue-Cardiel M, et al. Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency responsive to ephedrine. *Neurology* 65: 144-6, 2005.

27. Liewluck T, et al. Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. *Muscle Nerve* 44: 789-94, 2011.
28. Chan SH, et al. Neuromuscular junction acetylcholinesterase deficiency responsive to albuterol. *Pediatr Neurol* 47: 137-40, 2012.
29. Guven A, et al. Recurrent COLQ mutation in congenital myasthenic syndrome. *Pediatr Neurol* 46: 253-6, 2012.
30. Fukudome T, et al. Quinidine normalizes the open duration of slow-channel mutants of the acetylcholine receptor. *Neuroreport* 9: 1907-11, 1998.
31. Harper CM, et al. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 60: 1710-3, 2003.
32. Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 43: 480-4, 1998.
33. Visser AC, et al. Rapsyn congenital myasthenic syndrome worsened by fluoxetine. *Muscle Nerve* 55: 131-35, 2017.
34. Vidanagamage A, et al. A rare mutation in the COLQ gene causing congenital myasthenic syndrome with remarkable improvement to fluoxetine: A case report. *Neuromuscul Disord* 31: 246-48, 2021.
35. Tsujino A, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 7377-82, 2003.
36. Habbout K, et al. A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis. *Neurology* 86: 161-9, 2016.
37. O'Connell K, et al. Pregnancy outcomes in patients with congenital myasthenic syndromes. *Muscle Nerve* 66: 345-48, 2022.
38. Whittaker RG, et al. Electrophysiologic features of SYT2 mutations causing a treatable neuromuscular syndrome. *Neurology* 85: 1964-71, 2015.
39. Shen XM, et al. Novel synaptobrevin-1 mutation causes fatal congenital myasthenic syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 4: 130-38, 2017.
40. Engel AG, et al. Loss of MUNC13-1 function causes microcephaly, cortical hyperexcitability, and fatal myasthenia. *Neurol Genet* 2: e105, 2016.
41. Maselli RA, et al. Presynaptic congenital myasthenic syndrome with altered synaptic vesicle homeostasis linked to compound heterozygous sequence variants in RPH3A. *Mol Genet Genomic Med* 6: 434-40, 2018.
42. Maselli RA, et al. Presynaptic congenital myasthenic syndrome with a homozygous sequence variant in LAMA5 combines myopia, facial tics, and failure of neuromuscular transmission. *Am J Med Genet A* 173: 2240-45, 2017.
43. Nicolau S, Milone M. The Electrophysiology of Presynaptic Congenital Myasthenic Syndromes With and Without Facilitation: From Electrodiagnostic Findings to Molecular Mechanisms. *Front Neurol* 10: 257, 2019.
44. Shen XM, et al. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology* 83: 2247-55, 2014.
45. Ohno K, et al. Myasthenic syndromes in Turkish kinships due to mutations in the acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 44: 234-41, 1998.
46. Cossins J, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain* 136: 944-56, 2013.
47. Belaya K, et al. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain* 138: 2493-504, 2015.
48. Guergueltcheva V, et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol* 259: 838-50, 2012.
49. Huh SY, et al. Limb-girdle myasthenia with tubular aggregates associated with novel GFPT1 mutations. *Muscle Nerve* 46: 600-4, 2012.
50. Selcen D, et al. GFPT1-myasthenia: clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology* 81: 370-8, 2013.
51. Bauche S, et al. Mutations in GFPT1-related congenital myasthenic syndromes are associated with synaptic morphological defects and underlie a tubular aggregate myopathy with

- synaptopathy. *J Neurol* 264: 1791-803, 2017.
52. Belaya K, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet* 91: 193-201, 2012.
 53. Finlayson S, et al. Clinical features of congenital myasthenic syndrome due to mutations in DPAGT1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 1119-25, 2013.
 54. Selcen D, et al. DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology* 82: 1822-30, 2014.
 55. Engel AG, et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol* 11: 553-69, 1982.
 56. Muller JS, et al. Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain* 130: 1497-506, 2007.
 57. Palace J, et al. Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain* 130: 1507-15, 2007.
 58. Carss KJ, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 93: 29-41, 2013.
 59. Nicolau S, et al. A homozygous mutation in GMPPB leads to centronuclear myopathy with combined pre- and postsynaptic defects of neuromuscular transmission. *Neuromuscul Disord* 29: 614-17, 2019.
 60. Souza PV, et al. Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. *Arq Neuropsiquiatr* 74: 750-60, 2016.
 61. Kao JC, et al. Congenital myasthenic syndromes in adult neurology clinic: A long road to diagnosis and therapy. *Neurology* 91: e1770-e77, 2018.
 62. Lorenzoni PJ, et al. Congenital myasthenic syndrome in a cohort of patients with 'double' seronegative myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr* 80: 69-74, 2022.
 63. Regal L, et al. PREPL deficiency: delineation of the phenotype and development of a functional blood assay. *Genet Med* 20: 109-18, 2018.
 64. Niles KM, et al. Fetal arthrogryposis multiplex congenita/fetal akinesia deformation sequence (FADS)-Aetiology, diagnosis, and management. *Prenat Diagn* 39: 720-31, 2019.
 65. Morgan NV, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 79: 390-5, 2006.
 66. Hoffmann K, et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet* 79: 303-12, 2006.
 67. Seo J, et al. Rare cases of congenital arthrogryposis multiplex caused by novel recurrent CHRNG mutations. *J Hum Genet* 60: 213-5, 2015.
 68. Bayram Y, et al. Molecular etiology of arthrogryposis in multiple families of mostly Turkish origin. *J Clin Invest* 126: 762-78, 2016.
 69. Vogt J, et al. Mutation analysis of CHRNA1, CHRNB1, CHRND, and RAPSN genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet* 82: 222-7, 2008.
 70. Winters L, et al. Massive parallel sequencing identifies RAPSN and PDHA1 mutations causing fetal akinesia deformation sequence. *Eur J Paediatr Neurol* 21: 745-53, 2017.
 71. Bauche S, et al. Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. *Am J Hum Genet* 99: 753-61, 2016.
 72. Parr JR, et al. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child* 99: 539-42, 2014.
 73. Mihaylova V, et al. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 973-7, 2010.
 74. Troha Gergeli A, et al. Prevalence and genetic subtypes of congenital myasthenic syndromes in the pediatric population of Slovenia. *Eur J Paediatr Neurol* 26: 34-38, 2020.
 75. Natera-de Benito D, et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord* 27: 1087-98, 2017.
 76. Richard P, et al. Possible founder effect of rapsyn N88K mutation and identification of novel rapsyn mutations in congenital myasthenic syndromes. *J Med Genet* 40: e81, 2003.

77. Dunne V, Maselli RA. Common founder effect of rapsyn N88K studied using intragenic markers. *J Hum Genet* 49: 366-9, 2004.
78. Muller JS, et al. The congenital myasthenic syndrome mutation RAPSN N88K derives from an ancient Indo-European founder. *J Med Genet* 41: e104, 2004.
79. Ohno K, Engel AG. Lack of founder haplotype for the rapsyn N88K mutation: N88K is an ancient founder mutation or arises from multiple founders. *J Med Genet* 41: e8, 2004.
80. Abicht A, et al. Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice: a study of 680 patients. *Hum Mutat* 33: 1474-84, 2012.
81. Croxen R, et al. Novel functional epsilon-subunit polypeptide generated by a single nucleotide deletion in acetylcholine receptor deficiency congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 46: 639-47, 1999.
82. Desai RC, et al. The C2B domain of synaptotagmin is a Ca(2+)-sensing module essential for exocytosis. *J Cell Biol* 150: 1125-36, 2000.
83. Apparsundaram S, et al. Molecular cloning of a human, hemicholinium-3-sensitive choline transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 276: 862-7, 2000.
84. Erickson JD, et al. Functional identification of a vesicular acetylcholine transporter and its expression from a "cholinergic" gene locus. *J Biol Chem* 269: 21929-32, 1994.
85. Kim N, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 135: 334-42, 2008.
86. Zhang B, et al. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 60: 285-97, 2008.
87. Okada K, et al. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 312: 1802-5, 2006.
88. Borges LS, et al. Identification of a motif in the acetylcholine receptor beta subunit whose phosphorylation regulates rapsyn association and postsynaptic receptor localization. *J Neurosci* 28: 11468-76, 2008.
89. Xing G, et al. Membraneless condensates by Rapsn phase separation as a platform for neuromuscular junction formation. *Neuron* 109: 1963-78 e5, 2021.
90. Wu H, et al. Distinct roles of muscle and motoneuron LRP4 in neuromuscular junction formation. *Neuron* 75: 94-107, 2012.
91. Yumoto N, et al. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 489: 438-42, 2012.
92. Nakashima H, et al. R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep* 6: 28512, 2016.
93. Li J, et al. Differential effects of spinal motor neuron-derived and skeletal muscle-derived Rspo2 on acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction. *Sci Rep* 8: 13577, 2018.
94. Ito K, et al. Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. *Sci Rep* 8: 434, 2018.
95. Ohkawara B, et al. CTGF/CCN2 facilitates LRP4-mediated formation of the embryonic neuromuscular junction. *EMBO Rep* 21: e48462, 2020.
96. Ohkawara B, et al. Secreted Signaling Molecules at the Neuromuscular Junction in Physiology and Pathology. *Int J Mol Sci* 22: 2455, 2021.
97. Zhang W, et al. Agrin binds to the N-terminal region of Lrp4 protein and stimulates association between Lrp4 and the first immunoglobulin-like domain in muscle-specific kinase (MuSK). *J Biol Chem* 286: 40624-30, 2011.
98. Zong Y, et al. Structural basis of agrin-LRP4-MuSK signaling. *Genes Dev* 26: 247-58, 2012.
99. Otsuka K, et al. Collagen Q and anti-MuSK autoantibody competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep* 5: 13928, 2015.
100. Ohno K, et al. Congenital myasthenic syndromes due to heteroallelic nonsense/missense mutations in the acetylcholine receptor epsilon subunit gene: identification and functional characterization of six new mutations. *Hum Mol Genet* 6: 753-66, 1997.
101. Ohno K, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by a mutation in the Ets-binding site of the promoter region of the acetylcholine receptor epsilon subunit gene. *Neuromuscul Disord*

- 9: 131-5, 1999.
102. Ohno K, et al. A frameshifting mutation in *CHRNE* unmasks skipping of the preceding exon. *Hum Mol Genet* 12: 3055-66, 2003.
 103. Milone M, et al. Unusual congenital myasthenic syndrome (CMS) with endplate (EP) AChR deficiency caused by alpha subunit mutations and a remitting relapsing clinical course. *Neurology* 52: A185-A86, 1999.
 104. Shen XM, et al. Myasthenic syndrome AChRalpha C-loop mutant disrupts initiation of channel gating. *J Clin Invest* 122: 2613-21, 2012.
 105. Azuma Y, et al. Congenital myasthenic syndrome in Japan: ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Neuromuscul Disord* 25: 60-9, 2015.
 106. Masuda A, et al. hnRNP H enhances skipping of a nonfunctional exon P3A in *CHRNA1* and a mutation disrupting its binding causes congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 17: 4022-35, 2008.
 107. Rahman MA, et al. HnRNP L and hnRNP LL antagonistically modulate PTB-mediated splicing suppression of *CHRNA1* pre-mRNA. *Sci Rep* 3: 2931, 2013.
 108. Ohno K, et al. Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction. *J Neurochem* 142 Suppl 2: 64-72, 2017.
 109. Ohno K, et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 70: 875-85, 2002.
 110. Cossins J, et al. Diverse molecular mechanisms involved in AChR deficiency due to rapsyn mutations. *Brain* 129: 2773-83, 2006.
 111. Xing G, et al. A mechanism in agrin signaling revealed by a prevalent Rapsyn mutation in congenital myasthenic syndrome. *Elife* 8: 2019.
 112. Lam CW, et al. Limb girdle myasthenia with digenic RAPSN and a novel disease gene AK9 mutations. *Eur J Hum Genet* 25: 192-99, 2017.
 113. Milone M, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 73: 228-35, 2009.
 114. Engel AG, et al. End-plate acetylcholine receptor deficiency due to nonsense mutations in the epsilon subunit. *Ann Neurol* 40: 810-7, 1996.
 115. Burke G, et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 61: 826-8, 2003.
 116. Dunne V, Maselli RA. Identification of pathogenic mutations in the human rapsyn gene. *J Hum Genet* 48: 204-7, 2003.
 117. Maselli RA, et al. Rapsyn mutations in myasthenic syndrome due to impaired receptor clustering. *Muscle Nerve* 28: 293-301, 2003.
 118. Muller JS, et al. Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. *Neurology* 60: 1805-10, 2003.
 119. Ohno K, et al. E-box mutations in the *RAPSN* promoter region in eight cases with congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 12: 739-48, 2003.
 120. Banwell BL, et al. Novel truncating *RAPSN* mutations causing congenital myasthenic syndrome responsive to 3,4-diaminopyridine. *Neuromuscul Disord* 14: 202-7, 2004.
 121. Muller JS, et al. A newly identified chromosomal microdeletion of the rapsyn gene causes a congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 14: 744-9, 2004.
 122. Yasaki E, et al. Electrophysiological and morphological characterization of a case of autosomal recessive congenital myasthenic syndrome with acetylcholine receptor deficiency due to a N88K rapsyn homozygous mutation. *Neuromuscul Disord* 14: 24-32, 2004.
 123. Ioos C, et al. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: three cases with arthrogryposis and bulbar symptoms. *Neuropediatrics* 35: 246-9, 2004.
 124. Muller JS, et al. Impaired receptor clustering in congenital myasthenic syndrome with novel *RAPSN* mutations. *Neurology* 67: 1159-64, 2006.
 125. Maselli R, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by two non-N88K rapsyn mutations. *Clin Genet* 72: 63-5, 2007.
 126. Gaudon K, et al. Multiexon deletions account for 15% of congenital myasthenic syndromes with *RAPSN* mutations after negative DNA sequencing. *J Med Genet* 47: 795-6, 2010.

127. Brugnoli R, et al. Identification of previously unreported mutations in CHRNA1, CHRNE and RAPSN genes in three unrelated Italian patients with congenital myasthenic syndromes. *J Neurol* 257: 1119-23, 2010.
128. Alseth EH, et al. Investigation for RAPSN and DOK-7 mutations in a cohort of seronegative myasthenia gravis patients. *Muscle Nerve* 43: 574-7, 2011.
129. Leshinsky-Silver E, et al. A novel mutation in the TPR6 domain of the RAPSN gene associated with congenital myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 316: 112-5, 2012.
130. Lee H, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA* 312: 1880-7, 2014.
131. Natera-de Benito D, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to RAPSN mutations. *Neuromuscul Disord* 26: 153-9, 2016.
132. Aharoni S, et al. Congenital myasthenic syndrome in Israel: Genetic and clinical characterization. *Neuromuscul Disord* 27: 136-40, 2017.
133. Estephan EP, et al. Clinical variability of early-onset congenital myasthenic syndrome due to biallelic RAPSN mutations in Brazil. *Neuromuscul Disord* 28: 961-64, 2018.
134. Espinoza IO, et al. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: A case report with a new mutation and compound heterozygosity. *Medwave* 19: e7645, 2019.
135. Liu P, et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data. *N Engl J Med* 380: 2478-80, 2019.
136. Westra D, et al. Panel-Based Exome Sequencing for Neuromuscular Disorders as a Diagnostic Service. *J Neuromuscul Dis* 6: 241-58, 2019.
137. Estephan EP, et al. Congenital myasthenic syndrome: Correlation between clinical features and molecular diagnosis. *Eur J Neurol* 29: 833-42, 2022.
138. Krenn M, et al. The clinical and molecular landscape of congenital myasthenic syndromes in Austria: a nationwide study. *J Neurol* 2022.
139. Ozturk S, et al. Congenital Myasthenic Syndromes in Turkey: Clinical and Molecular Characterization of 16 Cases With Three Novel Mutations. *Pediatr Neurol* 136: 43-49, 2022.
140. Saito M, et al. Successful treatment of congenital myasthenic syndrome caused by a novel compound heterozygous variant in RAPSN. *Brain Dev* 44: 50-55, 2022.
141. Michalk A, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet* 82: 464-76, 2008.
142. Vogt J, et al. Germline mutation in DOK7 associated with fetal akinesia deformation sequence. *J Med Genet* 46: 338-40, 2009.
143. Sadeh M, et al. Beneficial effect of albuterol in congenital myasthenic syndrome with epsilon-subunit mutations. *Muscle Nerve* 44: 289-91, 2011.
144. Ishigaki K, et al. [Treatment approach to congenital myasthenic syndrome in a patient with acetylcholine receptor deficiency]. *No To Hattatsu* 41: 37-42, 2009.
145. Erger F, et al. Uniparental isodisomy as a cause of recessive Mendelian disease: a diagnostic pitfall with a quick and easy solution in medium/large NGS analyses. *Eur J Hum Genet* 26: 1392-95, 2018.
146. Tan-Sindhunata MB, et al. Identification of a Dutch founder mutation in MUSK causing fetal akinesia deformation sequence. *Eur J Hum Genet* 23: 1151-7, 2015.
147. Wilbe M, et al. MuSK: a new target for lethal fetal akinesia deformation sequence (FADS). *J Med Genet* 52: 195-202, 2015.
148. Radhakrishnan P, et al. Biallelic c.1263dupC in DOK7 results in fetal akinesia deformation sequence. *Am J Med Genet A* 182: 804-07, 2020.
149. Hakonen AH, et al. SLC18A3 variants lead to fetal akinesia deformation sequence early in pregnancy. *Am J Med Genet A* 179: 1362-65, 2019.
150. Vogt J, et al. CHRNG genotype-phenotype correlations in the multiple pterygium syndromes. *J Med Genet* 49: 21-6, 2012.
151. Al Kaissi A, et al. Is webbing (pterygia) a constant feature in patients with Escobar syndrome? *Orthop Surg* 5: 297-301, 2013.
152. Laquerriere A, et al. Mutations in CNTNAP1 and ADCY6 are responsible for severe arthrogyriposis multiplex congenita with axoglial defects. *Hum Mol Genet* 23: 2279-89, 2014.
153. Sung KH, et al. Orthopaedic manifestations and treatment outcome of two siblings with

- Escobar syndrome and homozygous mutations in the CHRNG gene. *J Pediatr Orthop B* 24: 262-7, 2015.
154. Retterer K, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med* 18: 696-704, 2016.
 155. Abouelhoda M, et al. Clinical genomics can facilitate countrywide estimation of autosomal recessive disease burden. *Genet Med* 18: 1244-49, 2016.
 156. Kariminejad A, et al. Truncating CHRNG mutations associated with interfamilial variability of the severity of the Escobar variant of multiple pterygium syndrome. *BMC Genet* 17: 71, 2016.
 157. Monies D, et al. Lessons Learned from Large-Scale, First-Tier Clinical Exome Sequencing in a Highly Consanguineous Population. *Am J Hum Genet* 104: 1182-201, 2019.
 158. Pingel J, et al. Sequence variants in muscle tissue-related genes may determine the severity of muscle contractures in cerebral palsy. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 180: 12-24, 2019.
 159. Pergande M, et al. The genomic and clinical landscape of fetal akinesia. *Genet Med* 22: 511-23, 2020.
 160. Shamseldin HE, et al. The morbid genome of ciliopathies: an update. *Genet Med* 22: 1051-60, 2020.
 161. Croxen R, et al. Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 59: 162-8, 2002.
 162. Croxen R, et al. Voluntary partial retraction of: Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 72: 294, 2009.
 163. Ohno K, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by prolonged acetylcholine receptor channel openings due to a mutation in the M2 domain of the epsilon subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 758-62, 1995.
 164. Shen XM, et al. Mutations Causing Slow-Channel Myasthenia Reveal That a Valine Ring in the Channel Pore of Muscle AChR is Optimized for Stabilizing Channel Gating. *Hum Mutat* 37: 1051-9, 2016.
 165. Groshong JS, et al. Calpain activation impairs neuromuscular transmission in a mouse model of the slow-channel myasthenic syndrome. *J Clin Invest* 117: 2903-12, 2007.
 166. Fidzianska A, et al. IBM-type inclusions in a patient with slow-channel syndrome caused by a mutation in the AChR epsilon subunit. *Neuromuscul Disord* 15: 753-9, 2005.
 167. Di Castro A, et al. Pathogenic point mutations in a transmembrane domain of the epsilon subunit increase the Ca²⁺ permeability of the human endplate ACh receptor. *J Physiol* 579: 671-7, 2007.
 168. Milone M, et al. Slow-channel myasthenic syndrome caused by enhanced activation, desensitization, and agonist binding affinity attributable to mutation in the M2 domain of the acetylcholine receptor alpha subunit. *J Neurosci* 17: 5651-65, 1997.
 169. Rahman MM, et al. Structural mechanism of muscle nicotinic receptor desensitization and block by curare. *Nat Struct Mol Biol* 29: 386-94, 2022.
 170. Ohno K, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by decreased agonist binding affinity due to a mutation in the acetylcholine receptor epsilon subunit. *Neuron* 17: 157-70, 1996.
 171. Shen XM, et al. Mutation causing severe myasthenia reveals functional asymmetry of AChR signature cystine loops in agonist binding and gating. *J Clin Invest* 111: 497-505, 2003.
 172. Shen XM, et al. Congenital myasthenia-related AChR delta subunit mutation interferes with intersubunit communication essential for channel gating. *J Clin Invest* 118: 1867-76, 2008.
 173. Shen XM, et al. Highly fatal fast-channel syndrome caused by AChR epsilon subunit mutation at the agonist binding site. *Neurology* 79: 449-54, 2012.
 174. Milone M, et al. Mode switching kinetics produced by a naturally occurring mutation in the cytoplasmic loop of the human acetylcholine receptor epsilon subunit. *Neuron* 20: 575-88, 1998.
 175. Wang HL, et al. Fundamental gating mechanism of nicotinic receptor channel revealed by mutation causing a congenital myasthenic syndrome. *J Gen Physiol* 116: 449-62, 2000.
 176. Shen XM, et al. Subunit-specific contribution to agonist binding and channel gating revealed by inherited mutation in muscle acetylcholine receptor M3-M4 linker. *Brain* 128: 345-55, 2005.

177. Wang HL, et al. Acetylcholine receptor M3 domain: stereochemical and volume contributions to channel gating. *Nat Neurosci* 2: 226-33, 1999.
178. Sine SM, et al. Mutation of the acetylcholine receptor alpha subunit causes a slow-channel myasthenic syndrome by enhancing agonist binding affinity. *Neuron* 15: 229-39, 1995.
179. Gomez CM, Gammack JT. A leucine-to-phenylalanine substitution in the acetylcholine receptor ion channel in a family with the slow-channel syndrome. *Neurology* 45: 982-5, 1995.
180. Engel AG, et al. New mutations in acetylcholine receptor subunit genes reveal heterogeneity in the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 5: 1217-27, 1996.
181. Gomez CM, et al. A beta-subunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. *Ann Neurol* 39: 712-23, 1996.
182. Milone M, et al. Novel slow-channel syndrome due to mutation in the acetylcholine receptor (AChR) alpha subunit with increased conductance, nanomolar affinity for acetylcholine, and prolonged open durations of the AChR channel. *Ann Neurol* 40: 9, 1996.
183. Croxen R, et al. Mutations in different functional domains of the human muscle acetylcholine receptor alpha subunit in patients with the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 6: 767-74, 1997.
184. Gomez CM, et al. Slow-channel transgenic mice: a model of postsynaptic organellar degeneration at the neuromuscular junction. *J Neurosci* 17: 4170-9, 1997.
185. Wintzen AR, et al. Acquired slow-channel syndrome: a form of myasthenia gravis with prolonged open time of the acetylcholine receptor channel. *Ann Neurol* 44: 657-64, 1998.
186. Scola RH, et al. Acquired slow-channel syndrome. *Muscle Nerve* 23: 1582-5, 2000.
187. Gomez CM, et al. Novel delta subunit mutation in slow-channel syndrome causes severe weakness by novel mechanisms. *Ann Neurol* 51: 102-12, 2002.
188. Hatton CJ, et al. Properties of the human muscle nicotinic receptor, and of the slow-channel myasthenic syndrome mutant epsilonL221F, inferred from maximum likelihood fits. *J Physiol* 547: 729-60, 2003.
189. Colomer J, et al. Long-term improvement of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neuromuscul Disord* 16: 329-33, 2006.
190. Lorenzoni PJ, et al. [Neurophysiological study in slow-channel congenital myasthenic syndrome: case report]. *Arq Neuropsiquiatr* 64: 318-21, 2006.
191. Navedo MF, et al. Novel beta subunit mutation causes a slow-channel syndrome by enhancing activation and decreasing the rate of agonist dissociation. *Mol Cell Neurosci* 32: 82-90, 2006.
192. Shen XM, et al. Slow-channel mutation in acetylcholine receptor alphaM4 domain and its efficient knockdown. *Ann Neurol* 60: 128-36, 2006.
193. Outteryck O, et al. Novel epsilon subunit mutation of the muscle acetylcholine receptor causing a slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 450-1, 2009.
194. Witoonpanich R, et al. Phenotypic heterogeneity in a large Thai slow-channel congenital myasthenic syndrome kinship: Correction. *Neuromuscul Disord* 22: 478, 2012.
195. Tan JZ, et al. A Missense Mutation in Epsilon-subunit of Acetylcholine Receptor Causing Autosomal Dominant Slow-channel Congenital Myasthenic Syndrome in a Chinese Family. *Chin Med J (Engl)* 129: 2596-602, 2016.
196. Angelini C, et al. Clinical and genetic characterization of an Italian family with slow-channel syndrome. *Neurol Sci* 40: 503-07, 2019.
197. Shen XM, et al. Slow-channel myasthenia due to novel mutation in M2 domain of AChR delta subunit. *Ann Clin Transl Neurol* 6: 2066-78, 2019.
198. Di L, et al. Determinants of the repetitive-CMAP occurrence and therapy efficacy in slow-channel myasthenia. *Neurology* 95: e2781-e93, 2020.
199. Gooneratne IK, et al. Slow-Channel Congenital Myasthenic Syndrome due to a Novel Mutation in the Acetylcholine Receptor Alpha Subunit in a South Asian: A Case Report. *J Neuromuscul Dis* 8: 163-67, 2021.
200. Huang K, et al. Pharmacological Strategy for Congenital Myasthenic Syndrome with CHRNE Mutations: A Meta-Analysis of Case Reports. *Curr Neuropharmacol* 19: 718-29, 2021.
201. Kudryavtsev D, et al. Point Mutations of Nicotinic Receptor alpha1 Subunit Reveal New

- Molecular Features of G153S Slow-Channel Myasthenia. *Molecules* 26: 2021.
202. Dejthevaporn C, et al. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome in a Thai family with fluoxetine. *J Clin Neurosci* 96: 85-89, 2022.
203. Kinali M, et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol* 201-202: 6-12, 2008.
204. Webster RG, et al. A mouse model of the slow channel myasthenic syndrome: Neuromuscular physiology and effects of ephedrine treatment. *Exp Neurol* 248: 286-98, 2013.
205. Finlayson S, et al. Slow channel congenital myasthenic syndrome responsive to a combination of fluoxetine and salbutamol. *Muscle Nerve* 47: 279-82, 2013.
206. Brownlow S, et al. Acetylcholine receptor delta subunit mutations underlie a fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenita. *J Clin Invest* 108: 125-30, 2001.
207. Shen XM, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by low-expressor fast-channel AChR delta subunit mutation. *Neurology* 59: 1881-8, 2002.
208. Sine SM, et al. Mechanistic diversity underlying fast channel congenital myasthenic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 998: 128-37, 2003.
209. Webster R, et al. Mutation in the AChR ion channel gate underlies a fast channel congenital myasthenic syndrome. *Neurology* 62: 1090-6, 2004.
210. Palace J, et al. Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. *Neuromuscul Disord* 22: 112-7, 2012.
211. Webster R, et al. Fast-channel congenital myasthenic syndrome with a novel acetylcholine receptor mutation at the alpha-epsilon subunit interface. *Neuromuscul Disord* 24: 143-7, 2014.
212. Engel AG, et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 14: 420-34, 2015.
213. Shen XM, et al. Mutations causing congenital myasthenia reveal principal coupling pathway in the acetylcholine receptor epsilon-subunit. *JCI Insight* 3: 2018.
214. Deprez P, et al. Two different heparin-binding domains in the triple-helical domain of ColQ, the collagen tail subunit of synaptic acetylcholinesterase. *J Biol Chem* 278: 23233-42, 2003.
215. Peng HB, et al. Acetylcholinesterase clustering at the neuromuscular junction involves perlecan and dystroglycan. *J Cell Biol* 145: 911-21, 1999.
216. Cartaud A, et al. MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Cell Biol* 165: 505-15, 2004.
217. Kawakami Y, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 77: 1819-26, 2011.
218. Ohno K, et al. Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 9654-9, 1998.
219. Donger C, et al. Mutation in the human acetylcholinesterase-associated collagen gene, COLQ, is responsible for congenital myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency (Type Ic). *Am J Hum Genet* 63: 967-75, 1998.
220. Ohno K, et al. Congenital end-plate acetylcholinesterase deficiency caused by a nonsense mutation and an A-->G splice-donor-site mutation at position +3 of the collagenlike-tail-subunit gene (COLQ): how does G at position +3 result in aberrant splicing? *Am J Hum Genet* 65: 635-44, 1999.
221. Ohno K, et al. The spectrum of mutations causing endplate acetylcholinesterase deficiency. *Ann Neurol* 47: 162-70, 2000.
222. Nakata T, et al. Mutations in the C-terminal domain of ColQ in endplate acetylcholinesterase deficiency compromise ColQ-MuSK interaction. *Hum Mutat* 34: 997-1004, 2013.
223. Feng G, et al. Genetic analysis of collagen Q: roles in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase assembly and in synaptic structure and function. *J Cell Biol* 144: 1349-60, 1999.
224. Ito M, et al. Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Mol Ther* 20: 1384-92, 2012.
225. Bartels CF, et al. Mutation at Codon-322 in the Human Acetylcholinesterase (Ache) Gene Accounts for Yt Blood-Group Polymorphism. *Am J Hum Genet* 52: 928-36, 1993.

226. Kimbell LM, et al. C-terminal and heparin-binding domains of collagenic tail subunit are both essential for anchoring acetylcholinesterase at the synapse. *J Biol Chem* 279: 10997-1005, 2004.
227. Rogers RS, Nishimune H. The role of laminins in the organization and function of neuromuscular junctions. *Matrix Biol* 57-58: 86-105, 2017.
228. Carlson SS, et al. Presynaptic calcium channels and alpha3-integrins are complexed with synaptic cleft laminins, cytoskeletal elements and active zone components. *J Neurochem* 115: 654-66, 2010.
229. Chen J, et al. Calcium channels link the muscle-derived synapse organizer laminin beta2 to Bassoon and CAST/Erc2 to organize presynaptic active zones. *J Neurosci* 31: 512-25, 2011.
230. Nishimune H, et al. Role of exercise in maintaining the integrity of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 49: 315-24, 2014.
231. Chen F, et al. Neuromuscular synaptic patterning requires the function of skeletal muscle dihydropyridine receptors. *Nat Neurosci* 14: 570-7, 2011.
232. Zenker M, et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 13: 2625-32, 2004.
233. Hasselbacher K, et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int* 70: 1008-12, 2006.
234. Noakes PG, et al. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin beta 2. *Nature* 374: 258-62, 1995.
235. Latvanlehto A, et al. Muscle-derived collagen XIII regulates maturation of the skeletal neuromuscular junction. *J Neurosci* 30: 12230-41, 2010.
236. Logan CV, et al. Congenital Myasthenic Syndrome Type 19 Is Caused by Mutations in COL13A1, Encoding the Atypical Non-fibrillar Collagen Type XIII alpha1 Chain. *Am J Hum Genet* 97: 878-85, 2015.
237. Haronen H, et al. Collagen XIII secures pre- and postsynaptic integrity of the neuromuscular synapse. *Hum Mol Genet* 26: 2076-90, 2017.
238. Kempainen AV, et al. The CMS19 disease model specifies a pivotal role for collagen XIII in bone homeostasis. *Sci Rep* 12: 5866, 2022.
239. Ohno K, et al. How does an A-to-G splice donor site mutation at position+3 result in aberrant splicing? A lesson learned from a mutation in the COLQ gene. *Am J Hum Genet* 65: A80-A80, 1999.
240. Shapira YA, et al. Three novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. *Neurology* 58: 603-9, 2002.
241. Ishigaki K, et al. Two novel mutations in the COLQ gene cause endplate acetylcholinesterase deficiency. *Neuromuscul Disord* 13: 236-44, 2003.
242. Muller JS, et al. Synaptic congenital myasthenic syndrome in three patients due to a novel missense mutation (T441A) of the COLQ gene. *Neuropediatrics* 35: 183-9, 2004.
243. Schreiner F, et al. Novel COLQ mutation 950delC in synaptic congenital myasthenic syndrome and symptomatic heterozygous relatives. *Neuromuscul Disord* 17: 262-5, 2007.
244. Mihaylova V, et al. Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain* 131: 747-59, 2008.
245. Yeung WL, et al. Intra-familial variation in clinical manifestations and response to ephedrine in siblings with congenital myasthenic syndrome caused by novel COLQ mutations. *Dev Med Child Neurol* 52: e243-4, 2010.
246. Duran GS, et al. Severe scoliosis in a patient with COLQ mutation and congenital myasthenic syndrome: a clue for diagnosis. *Acta Neurol Belg* 113: 531-2, 2013.
247. Arredondo J, et al. COOH-terminal collagen Q (COLQ) mutants causing human deficiency of endplate acetylcholinesterase impair the interaction of ColQ with proteins of the basal lamina. *Hum Genet* 133: 599-616, 2014.
248. Matlik HN, et al. Clinical and molecular analysis of a novel COLQ missense mutation causing congenital myasthenic syndrome in a Syrian family. *Pediatr Neurol* 51: 165-9, 2014.
249. Wang W, et al. Copy number analysis reveals a novel multiexon deletion of the COLQ gene in congenital myasthenia. *Neurol Genet* 2: e117, 2016.

250. Al-Muhaizea MA, Al-Mobarak SB. COLQ-mutant Congenital Myasthenic Syndrome with Microcephaly: A Unique Case with Literature Review. *Transl Neurosci* 8: 65-69, 2017.
251. Padmanabha H, et al. COLQ-Related Congenital Myasthenic Syndrome and Response to Salbutamol Therapy. *J Clin Neuromuscul Dis* 18: 162-63, 2017.
252. Zhang QL, et al. Newly discovered COLQ gene mutation and its clinical features in patients with acetyl cholinesterase deficiency. *J Integr Neurosci* 17: 439-46, 2018.
253. Laforgia N, et al. The First Case of Congenital Myasthenic Syndrome Caused by a Large Homozygous Deletion in the C-Terminal Region of COLQ (Collagen Like Tail Subunit of Asymmetric Acetylcholinesterase) Protein. *Genes (Basel)* 11: 2020.
254. Ren HQ, et al. [Congenital myasthenic syndrome with COLQ gene mutation: report of a case]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 49: 269-71, 2020.
255. Tay CG, et al. Congenital myasthenic syndrome with novel pathogenic variants in the COLQ gene associated with the presence of antibodies to acetylcholine receptors. *J Clin Neurosci* 72: 468-71, 2020.
256. Luo X, et al. Mechanisms of Congenital Myasthenia Caused by Three Mutations in the COLQ Gene. *Front Pediatr* 9: 679342, 2021.
257. Pallithanam JJ, et al. COLQ-Related Congenital Myasthenic Syndrome in a Child from Western India. *Neurol India* 69: 228-29, 2021.
258. Al-Sharif F, et al. Co-occurrence of Glycogen Storage Disease Type 2 and Congenital Myasthenic Syndrome Type 5 in a Pediatric Patient: A Case Report. *Cureus* 14: e26345, 2022.
259. El Kadiri Y, et al. Novel copy number variation of COLQ gene in a Moroccan patient with congenital myasthenic syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Neurol* 22: 292, 2022.
260. Yamashita A, et al. General anesthesia for treating scoliosis with congenital myasthenia syndrome: a case report. *JA Clin Rep* 8: 70, 2022.
261. Dusl M, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by novel COL13A1 mutations. *J Neurol* 266: 1107-12, 2019.
262. Rodriguez Cruz PM, et al. The clinical spectrum of the congenital myasthenic syndrome resulting from COL13A1 mutations. *Brain* 142: 1547-60, 2019.
263. Kediha MI, et al. Moderate phenotype of a congenital myasthenic syndrome type 19 caused by mutation of the COL13A1 gene: a case report. *J Med Case Rep* 16: 134, 2022.
264. Arnold WD, et al. Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 77: 840-50, 2015.
265. Statland JM, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve* 57: 522-30, 2018.
266. Lerche H, et al. Human sodium channel myotonia: slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III-IV linker. *J Physiol* 470: 13-22, 1993.
267. Ptacek LJ, et al. Mutations in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia congenita. *Neuron* 8: 891-7, 1992.
268. Berghold VM, et al. Case report: Novel SCN4A variant associated with a severe congenital myasthenic syndrome/myopathy phenotype. *Front Pediatr* 10: 944784, 2022.
269. Huang K, et al. Clinicopathological-genetic features of congenital myasthenic syndrome from a Chinese neuromuscular centre. *J Cell Mol Med* 26: 3828-36, 2022.
270. Ohkawara B, et al. Congenital myasthenic syndrome-associated agrin variants affect clustering of acetylcholine receptors in a domain-specific manner. *JCI Insight* 5: e132023, 2020.
271. Leupin O, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem* 286: 19489-500, 2011.
272. Li Y, et al. LRP4 mutations alter Wnt/beta-catenin signaling and cause limb and kidney malformations in Cenani-Lenz syndrome. *Am J Hum Genet* 86: 696-706, 2010.
273. Chevessier F, et al. MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 13: 3229-40, 2004.
274. Maselli RA, et al. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction. *Hum Mol Genet* 19: 2370-9, 2010.
275. Beeson D, et al. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science*

- 313: 1975-8, 2006.
276. Hamuro J, et al. Mutations causing DOK7 congenital myasthenia ablate functional motifs in Dok-7. *J Biol Chem* 283: 5518-24, 2008.
 277. Selcen D, et al. Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann Neurol* 64: 71-87, 2008.
 278. Zhang S, et al. A mutation in DOK7 in congenital myasthenic syndrome forms aggregates in cultured cells, and reduces DOK7 expression and MuSK phosphorylation in patient-derived iPSCs. *Hum Mol Genet* 2022.
 279. Huze C, et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet* 85: 155-67, 2009.
 280. Maselli RA, et al. LG2 agrin mutation causing severe congenital myasthenic syndrome mimics functional characteristics of non-neural (z-) agrin. *Hum Genet* 131: 1123-35, 2012.
 281. Xi J, et al. Novel SEA and LG2 Agrin mutations causing congenital Myasthenic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 12: 182, 2017.
 282. Zhang Y, et al. A Novel AGRN Mutation Leads to Congenital Myasthenic Syndrome Only Affecting Limb-girdle Muscle. *Chin Med J (Engl)* 130: 2279-82, 2017.
 283. Wu L, et al. Next-Generation Sequencing to Diagnose Muscular Dystrophy, Rhabdomyolysis, and HyperCKemia. *Can J Neurol Sci* 45: 262-68, 2018.
 284. Gan S, et al. AGRN Gene Mutation Leads to Congenital Myasthenia Syndromes: A Pediatric Case Report and Literature Review. *Neuropediatrics* 51: 364-67, 2020.
 285. Wang A, et al. Novel NtA and LG1 Mutations in Agrin in a Single Patient Causes Congenital Myasthenic Syndrome. *Front Neurol* 11: 239, 2020.
 286. Xia P, et al. Novel LG1 Mutations in Agrin Causing Congenital Myasthenia Syndrome. *Intern Med* 61: 887-90, 2022.
 287. Geremek M, et al. Null variants in AGRN cause lethal fetal akinesia deformation sequence. *Clin Genet* 97: 634-38, 2020.
 288. Takata A, et al. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep* 22: 734-47, 2018.
 289. Previtali SC, et al. Expanding the spectrum of genes responsible for hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90: 1171-79, 2019.
 290. Mihaylova V, et al. Refinement of the clinical phenotype in musk-related congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 73: 1926-8, 2009.
 291. Ben Ammar A, et al. A mutation causes MuSK reduced sensitivity to agrin and congenital myasthenia. *PLoS One* 8: e53826, 2013.
 292. Maggi L, et al. Marked phenotypic variability in two siblings with congenital myasthenic syndrome due to mutations in MUSK. *J Neurol* 260: 2894-96, 2013.
 293. Gallenmuller C, et al. Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. *Neuromuscul Disord* 24: 31-5, 2014.
 294. Al-Shahoumi R, et al. Two cases of congenital myasthenic syndrome with vocal cord paralysis. *Neurology* 84: 1281-2, 2015.
 295. Giarrana ML, et al. A severe congenital myasthenic syndrome with "dropped head" caused by novel MUSK mutations. *Muscle Nerve* 52: 668-73, 2015.
 296. Owen D, et al. Recessive variants of MuSK are associated with late onset CMS and predominant limb girdle weakness. *Am J Med Genet A* 176: 1594-601, 2018.
 297. Pinto MV, et al. Congenital Vocal Cord Paralysis and Late-Onset Limb-Girdle Weakness in MuSK-Congenital Myasthenic Syndrome. *Front Neurol* 10: 1300, 2019.
 298. Shen Y, et al. A Neonate With MuSK Congenital Myasthenic Syndrome Presenting With Refractory Respiratory Failure. *Front Pediatr* 8: 166, 2020.
 299. Rodriguez Cruz PM, et al. Congenital myasthenic syndrome due to mutations in MUSK suggests that the level of MuSK phosphorylation is crucial for governing synaptic structure. *Hum Mutat* 41: 619-31, 2020.
 300. Anderson JA, et al. Variable phenotypes associated with mutations in DOK7. *Muscle Nerve* 37: 448-56, 2008.

301. Schara U, et al. Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord* 19: 828-32, 2009.
302. Srour M, et al. DOK7 mutations presenting as a proximal myopathy in French Canadians. *Neuromuscul Disord* 20: 453-7, 2010.
303. Jephson CG, et al. Congenital stridor with feeding difficulty as a presenting symptom of Dok7 congenital myasthenic syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74: 991-4, 2010.
304. Cossins J, et al. The spectrum of mutations that underlie the neuromuscular junction synaptopathy in DOK7 congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 21: 3765-75, 2012.
305. Irahara K, et al. [Clinical features of congenital myasthenic syndrome in Japan]. *No To Hattatsu* 44: 450-4, 2012.
306. Mahjneh I, et al. DOK7 limb-girdle myasthenic syndrome mimicking congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 23: 36-42, 2013.
307. Burke G, et al. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord* 23: 170-5, 2013.
308. Lorenzoni PJ, et al. Salbutamol therapy in congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutation. *J Neurol Sci* 331: 155-7, 2013.
309. Lorenzoni PJ, et al. Congenital myasthenic syndrome and minicore-like myopathy with DOK7 mutation. *Muscle Nerve* 48: 151-2, 2013.
310. Nishikawa A, et al. [Beneficial effects of 3,4-diaminopyridine in a 26-year-old woman with DOK7 congenital myasthenic syndrome who was originally diagnosed with facioscapulohumeral dystrophy]. *Rinsho Shinkeigaku* 54: 561-4, 2014.
311. Witting N, et al. Clinical and neurophysiological response to pharmacological treatment of DOK7 congenital myasthenia in an older patient. *Clin Neurol Neurosurg* 130: 168-70, 2015.
312. Bevilacqua JA, et al. Congenital Myasthenic Syndrome due to DOK7 mutations in a family from Chile. *Eur J Transl Myol* 27: 6832, 2017.
313. Gaist D, et al. DOK7 congenital myasthenia may be associated with severe mitral valve insufficiency. *J Neurol Sci* 379: 217-18, 2017.
314. Daum H, et al. Fetal exome sequencing: yield and limitations in a tertiary referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 53: 80-86, 2019.
315. Tayade K, et al. DOK7 congenital myasthenic syndrome responsive to oral salbutamol. *QJM* 115: 323-24, 2022.
316. Santos M, et al. DOK7 myasthenic syndrome with subacute adult onset during pregnancy and partial response to fluoxetine. *Neuromuscul Disord* 28: 278-82, 2018.
317. Oury J, et al. Mechanism of disease and therapeutic rescue of Dok7 congenital myasthenia. *Nature* 595: 404-08, 2021.
318. Oh SJ, et al. Life-Long Steroid Responsive Familial Myopathy With Docking Protein 7 Mutation. *J Clin Neuromuscul Dis* 24: 80-84, 2022.
319. Smith FJ, et al. Plectin deficiency results in muscular dystrophy with epidermolysis bullosa. *Nat Genet* 13: 450-7, 1996.
320. Gundesli H, et al. Mutation in exon 1f of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1f, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 87: 834-41, 2010.
321. Banwell BL, et al. Myopathy, myasthenic syndrome, and epidermolysis bullosa simplex due to plectin deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 832-46, 1999.
322. Maselli RA, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with epidermolysis bullosa caused by homozygous mutations in PLEC1 and CHRNE. *Clin Genet* 80: 444-51, 2011.
323. Selcen D, et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 76: 327-36, 2011.
324. Fattahi Z, et al. Report of a patient with limb-girdle muscular dystrophy, ptosis and ophthalmoparesis caused by plectinopathy. *Arch Iran Med* 18: 60-4, 2015.
325. Mroczek M, et al. Four Individuals with a Homozygous Mutation in Exon 1f of the PLEC Gene and Associated Myasthenic Features. *Genes (Basel)* 11: 2020.
326. Mihailovska E, et al. Neuromuscular synapse integrity requires linkage of acetylcholine receptors to postsynaptic intermediate filament networks via rapsyn-plectin 1f complexes. *Mol Biol Cell* 25: 4130-49, 2014.

327. Fine JD, et al. Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. Generalized phenotypic features suggestive of junctional or dystrophic epidermolysis bullosa, and association with neuromuscular diseases. *Arch Dermatol* 125: 931-8, 1989.
328. Gonzalez Garcia A, et al. Novel PLEC gene variants causing congenital myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 60: E40-E43, 2019.
329. Vahidnezhad H, et al. Mutation update: The spectra of PLEC sequence variants and related plectinopathies. *Hum Mutat* 2022.
330. Ohno K, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 2017-22, 2001.
331. Shen XM, et al. Functional consequences and structural interpretation of mutations of human choline acetyltransferase. *Hum Mutat* 32: 1259-67, 2011.
332. Stankiewicz P, et al. Recurrent deletions and reciprocal duplications of 10q11.21q11.23 including CHAT and SLC18A3 are likely mediated by complex low-copy repeats. *Hum Mutat* 33: 165-79, 2012.
333. Schwartz M, et al. How chromosomal deletions can unmask recessive mutations? Deletions in 10q11.2 associated with CHAT or SLC18A3 mutations lead to congenital myasthenic syndrome. *Am J Med Genet A* 176: 151-55, 2018.
334. Barwick KE, et al. Defective presynaptic choline transport underlies hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 91: 1103-7, 2012.
335. Ingram G, et al. Distal hereditary motor neuropathy with vocal cord paresis: from difficulty in choral singing to a molecular genetic diagnosis. *Pract Neurol* 16: 247-51, 2016.
336. Wang H, et al. Choline transporter mutations in severe congenital myasthenic syndrome disrupt transporter localization. *Brain* 140: 2838-50, 2017.
337. Ferguson SM, et al. Lethal impairment of cholinergic neurotransmission in hemicholinium-3-sensitive choline transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 8762-7, 2004.
338. Lund D, et al. Motor neuron-specific overexpression of the presynaptic choline transporter: impact on motor endurance and evoked muscle activity. *Neuroscience* 171: 1041-53, 2010.
339. English BA, et al. Tachycardia, reduced vagal capacity, and age-dependent ventricular dysfunction arising from diminished expression of the presynaptic choline transporter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299: H799-810, 2010.
340. Jaeken J, et al. Deletion of PREPL, a gene encoding a putative serine oligopeptidase, in patients with hypotonia-cystinuria syndrome. *Am J Hum Genet* 78: 38-51, 2006.
341. Regal L, et al. PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. *Neurology* 82: 1254-60, 2014.
342. Barbosa M, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet* 81: 47-55, 2012.
343. Maselli RA, et al. Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. *Muscle Nerve* 27: 180-7, 2003.
344. Schmidt C, et al. Congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation in the gene encoding choline acetyltransferase. *Neuromuscul Disord* 13: 245-51, 2003.
345. Barisic N, et al. Clinical variability of CMS-EA (congenital myasthenic syndrome with episodic apnea) due to identical CHAT mutations in two infants. *Eur J Paediatr Neurol* 9: 7-12, 2005.
346. Mallory LA, et al. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. *Pediatr Neurol* 41: 42-5, 2009.
347. Yeung WL, et al. Severe congenital myasthenia gravis of the presynaptic type with choline acetyltransferase mutation in a Chinese infant with respiratory failure. *Neonatology* 95: 183-6, 2009.
348. Schara U, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 14: 326-33, 2010.
349. Dilena R, et al. Congenital myasthenic syndrome due to choline acetyltransferase mutations in infants: clinical suspicion and comprehensive electrophysiological assessment are important for early diagnosis. *J Child Neurol* 29: 389-93, 2014.
350. Arredondo J, et al. Choline Acetyltransferase Mutations Causing Congenital Myasthenic Syndrome: Molecular Findings and Genotype-Phenotype Correlations. *Hum Mutat* 36: 881-

- 93, 2015.
351. Tan JS, et al. Congenital myasthenic syndrome due to novel CHAT mutations in an ethnic kadazandusun family. *Muscle Nerve* 53: 822-26, 2016.
 352. Brunelli L, et al. A rapid gene sequencing panel strategy to facilitate precision neonatal medicine. *Am J Med Genet A* 173: 1979-82, 2017.
 353. Liu ZM, et al. [Clinical and genetic characteristics of congenital myasthenia syndrome with episodic apnea caused by CHAT gene mutation: a report of 2 cases]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 56: 216-20, 2018.
 354. Zhang Y, et al. Congenital Myasthenic Syndrome Caused by a Novel Hemizygous CHAT Mutation. *Front Pediatr* 8: 185, 2020.
 355. O'Grady GL, et al. Variants in SLC18A3, vesicular acetylcholine transporter, cause congenital myasthenic syndrome. *Neurology* 87: 1442-48, 2016.
 356. Aran A, et al. Vesicular acetylcholine transporter defect underlies devastating congenital myasthenia syndrome. *Neurology* 88: 1021-28, 2017.
 357. Lamond A, et al. Variants of SLC18A3 leading to congenital myasthenic syndrome in two children with varying presentations. *BMJ Case Rep* 14: 2021.
 358. Pardal-Fernandez JM, et al. A new severe mutation in the SLC5A7 gene related to congenital myasthenic syndrome type 20. *Neuromuscul Disord* 28: 881-84, 2018.
 359. Baker SW, et al. Automated Clinical Exome Reanalysis Reveals Novel Diagnoses. *J Mol Diagn* 21: 38-48, 2019.
 360. Silva S, et al. The second point mutation in PREPL: a case report and literature review. *J Hum Genet* 63: 677-81, 2018.
 361. Laugwitz L, et al. Isolated PREPL deficiency associated with congenital myasthenic syndrome-22. *Klin Padiatr* 230: 281-83, 2018.
 362. Kim MJ, et al. Clinical Application of Whole Exome Sequencing to Identify Rare but Remediable Neurologic Disorders. *J Clin Med* 9: 2020.
 363. Shchagina O, et al. A Family Case of Congenital Myasthenic Syndrome-22 Induced by Different Combinations of Molecular Causes in Siblings. *Genes (Basel)* 11: 2020.
 364. Zhang P, et al. First maternal uniparental disomy for chromosome 2 with PREPL novel frameshift mutation of congenital myasthenic syndrome 22 in an infant. *Mol Genet Genomic Med* 8: e1144, 2020.
 365. Yang Q, et al. PREPL Deficiency: A Homozygous Splice Site PREPL Mutation in a Patient With Congenital Myasthenic Syndrome and Absence of Ovaries and Hypoplasia of Uterus. *Front Genet* 11: 198, 2020.
 366. Prior DE, Ghosh PS. Congenital Myasthenic Syndrome From a Single Center: Phenotypic and Genotypic features. *J Child Neurol* 36: 610-17, 2021.
 367. Herrmann DN, et al. Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 95: 332-9, 2014.
 368. Montes-Chinea NI, et al. Identification of a new SYT2 variant validates an unusual distal motor neuropathy phenotype. *Neurol Genet* 4: e282, 2018.
 369. Rizo J, Xu J. The Synaptic Vesicle Release Machinery. *Annu Rev Biophys* 44: 339-67, 2015.
 370. Lipstein N, et al. Synaptic UNC13A protein variant causes increased neurotransmission and dyskinetic movement disorder. *J Clin Invest* 127: 1005-18, 2017.
 371. Salpietro V, et al. Homozygous mutations in VAMP1 cause a presynaptic congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 81: 597-603, 2017.
 372. Al-Muhaizea MA, et al. Pyrostigmine therapy in a patient with VAMP1-related congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 30: 611-15, 2020.
 373. Polavarapu K, et al. Recessive VAMP1 mutations associated with severe congenital myasthenic syndromes - A recognizable clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 31: 54-60, 2021.
 374. Zhou Y, et al. A dynamically regulated 14-3-3, Slob, and Slowpoke potassium channel complex in Drosophila presynaptic nerve terminals. *Neuron* 22: 809-18, 1999.
 375. Schluter OM, et al. Rabphilin knock-out mice reveal that rabphilin is not required for rab3 function in regulating neurotransmitter release. *J Neurosci* 19: 5834-46, 1999.

376. Staunton J, et al. Rabphilin potentiates soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor function independently of rab3. *J Neurosci* 21: 9255-64, 2001.
377. Burns ME, et al. Rabphilin-3A: a multifunctional regulator of synaptic vesicle traffic. *J Gen Physiol* 111: 243-55, 1998.
378. Miner JH, et al. Roles for laminin in embryogenesis: exencephaly, syndactyly, and placentopathy in mice lacking the laminin alpha5 chain. *J Cell Biol* 143: 1713-23, 1998.
379. Nishimune H, et al. Laminins promote postsynaptic maturation by an autocrine mechanism at the neuromuscular junction. *J Cell Biol* 182: 1201-15, 2008.
380. Maselli RA, et al. Dominant and recessive congenital myasthenic syndromes caused by SYT2 mutations. *Muscle Nerve* 64: 219-24, 2021.
381. Reynolds HM, et al. Rapid genome sequencing identifies a novel de novo SNAP25 variant for neonatal congenital myasthenic syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2022.
382. Donkervoort S, et al. Biallelic loss of function variants in SYT2 cause a treatable congenital onset presynaptic myasthenic syndrome. *Am J Med Genet A* 182: 2272-83, 2020.
383. Maselli RA, et al. Recessive congenital myasthenic syndrome caused by a homozygous mutation in SYT2 altering a highly conserved C-terminal amino acid sequence. *Am J Med Genet A* 182: 1744-49, 2020.
384. Wu X, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:Dolichol Phosphate N-Acetylglucosamine-1 Phosphate Transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of Glycosylation Type Ij. *Hum Mutat* 22: 144-50, 2003.
385. Thiel C, et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-Ii) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem* 278: 22498-505, 2003.
386. Senderek J, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 88: 162-72, 2011.
387. Zoltowska K, et al. Mutations in GFPT1 that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR. *Hum Mol Genet* 22: 2905-13, 2013.
388. Selvam P, et al. Congenital Myasthenic Syndrome: Spectrum of Mutations in an Indian Cohort. *J Clin Neuromuscul Dis* 20: 14-27, 2018.
389. Matsumoto C, et al. Phenotype of a limb-girdle congenital myasthenic syndrome patient carrying a GFPT1 mutation. *Brain Dev* 41: 470-73, 2019.
390. Jiang K, et al. Diverse myopathological features in the congenital myasthenia syndrome with GFPT1 mutation. *Brain Behav* 12: e2469, 2022.
391. Basiri K, et al. Clinical features in a large Iranian family with a limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a mutation in DPAGT1. *Neuromuscul Disord* 23: 469-72, 2013.
392. Klein A, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by mutations in DPAGT. *Neuromuscul Disord* 25: 253-6, 2015.
393. Bogdanova-Mihaylova P, et al. Congenital myasthenic syndrome due to DPAGT1 mutations mimicking congenital myopathy in an Irish family. *Eur J Neurol* 25: e22-e23, 2018.
394. Etzel JD, et al. Congenital glycosylation disorder: a novel presentation of coexisting anterior and posterior segment pathology and its implications in pediatric cataract management. *J AAPOS* 23: 297-300, 2019.
395. Luo S, et al. Novel mutations in the C-terminal region of GMPPB causing limb-girdle muscular dystrophy overlapping with congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 27: 557-64, 2017.
396. Tian WT, et al. Lysosomal degradation of GMPPB is associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2T. *Ann Clin Transl Neurol* 6: 1062-71, 2019.
397. Monies DM, et al. Clinical and pathological heterogeneity of a congenital disorder of glycosylation manifesting as a myasthenic/myopathic syndrome. *Neuromuscul Disord* 24: 353-9, 2014.
398. Schorling DC, et al. Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG. *Neurology* 89: 657-64, 2017.
399. Kvarnung M, et al. Genomic screening in rare disorders: New mutations and phenotypes,

- highlighting ALG14 as a novel cause of severe intellectual disability. *Clin Genet* 94: 528-37, 2018.
400. Palombo F, et al. A novel ALG14 missense variant in an alive child with myopathy, epilepsy, and progressive cerebral atrophy. *Am J Med Genet A* 185: 1918-21, 2021.
401. Katata Y, et al. The longest reported sibling survivors of a severe form of congenital myasthenic syndrome with the ALG14 pathogenic variant. *Am J Med Genet A* 188: 1293-98, 2022.
402. Mensch A, et al. GFPT1-Associated Congenital Myasthenic Syndrome Mimicking a Glycogen Storage Disease - Diagnostic Pitfalls in Myopathology Solved by Next-Generation-Sequencing. *J Neuromuscul Dis* 9: 533-41, 2022.
403. Siddiqui S, et al. Distinct and Recognisable Muscle MRI Pattern in a Series of Adults Harboring an Identical GMPPB Gene Mutation. *J Neuromuscul Dis* 9: 95-109, 2022.
404. Johnson K, et al. Detection of variants in dystroglycanopathy-associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness. *Skelet Muscle* 8: 23, 2018.
405. Ehrstedt C, et al. Novel pathogenic ALG2 mutation causing congenital myasthenic syndrome: A case report. *Neuromuscul Disord* 32: 80-83, 2022.
406. Ma Y, et al. Novel compound heterozygous variants in the GFPT1 gene leading to rare limb-girdle congenital myasthenic syndrome with rimmed vacuoles. *Neurol Sci* 42: 3485-90, 2021.
407. Liao W, et al. Head of myosin IX binds calmodulin and moves processively toward the plus-end of actin filaments. *J Biol Chem* 285: 24933-42, 2010.
408. O'Connor E, et al. Identification of mutations in the MYO9A gene in patients with congenital myasthenic syndrome. *Brain* 139: 2143-53, 2016.
409. O'Connor E, et al. MYO9A deficiency in motor neurons is associated with reduced neuromuscular agrin secretion. *Hum Mol Genet* 27: 1434-46, 2018.
410. Li Q, et al. Rho-GTPase Activating Protein myosin MYO9A identified as a novel candidate gene for monogenic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 99: 1102-17, 2021.
411. Nota B, et al. Deficiency in SLC25A1, encoding the mitochondrial citrate carrier, causes combined D-2- and L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Am J Hum Genet* 92: 627-31, 2013.
412. Chaouch A, et al. Mutations in the Mitochondrial Citrate Carrier SLC25A1 are Associated with Impaired Neuromuscular Transmission. *J Neuromuscul Dis* 1: 75-90, 2014.
413. Kaplan RS, et al. The mitochondrial tricarboxylate transport protein. cDNA cloning, primary structure, and comparison with other mitochondrial transport proteins. *J Biol Chem* 268: 13682-90, 1993.
414. Al-Futaisi A, et al. Missense mutations in SLC25A1 are associated with congenital myasthenic syndrome type 23. *Clin Genet* 97: 666-67, 2020.
415. Balaraju S, et al. Congenital myasthenic syndrome with mild intellectual disability caused by a recurrent SLC25A1 variant. *Eur J Hum Genet* 28: 373-77, 2020.
416. Li W, et al. A case report of an intermediate phenotype between congenital myasthenic syndrome and D-2- and L-2-hydroxyglutaric aciduria due to novel SLC25A1 variants. *BMC Neurol* 20: 278, 2020.
417. Zhao Y, et al. Congenital myasthenic syndrome in China: genetic and myopathological characterization. *Ann Clin Transl Neurol* 8: 898-907, 2021.
418. Senior A, Gerace L. Integral membrane proteins specific to the inner nuclear membrane and associated with the nuclear lamina. *J Cell Biol* 107: 2029-36, 1988.
419. Zhao C, et al. Regulation of Torsin ATPases by LAP1 and LULL1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: E1545-54, 2013.
420. Kayman-Kurekci G, et al. Mutation in TOR1AIP1 encoding LAP1B in a form of muscular dystrophy: a novel gene related to nuclear envelopathies. *Neuromuscul Disord* 24: 624-33, 2014.
421. Dorboz I, et al. Severe dystonia, cerebellar atrophy, and cardiomyopathy likely caused by a missense mutation in TOR1AIP1. *Orphanet J Rare Dis* 9: 174, 2014.
422. Ghaoui R, et al. TOR1AIP1 as a cause of cardiac failure and recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 26: 500-3, 2016.
423. Cossins J, et al. Congenital myasthenic syndrome due to a TOR1AIP1 mutation: a new disease

- pathway for impaired synaptic transmission. *Brain Commun* 2: fcaa174, 2020.
424. Malfatti E, et al. A TOR1AIP1 variant segregating with an early onset limb girdle myasthenia-Support for the role of LAP1 in NMJ function and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 48: e12743, 2022.
425. Nishiyama M, et al. Histone H1 recruitment by CHD8 is essential for suppression of the Wnt-beta-catenin signaling pathway. *Mol Cell Biol* 32: 501-12, 2012.
426. Thompson BA, et al. CHD8 is an ATP-dependent chromatin remodeling factor that regulates beta-catenin target genes. *Mol Cell Biol* 28: 3894-904, 2008.
427. Sakamoto I, et al. A novel beta-catenin-binding protein inhibits beta-catenin-dependent Tcf activation and axis formation. *J Biol Chem* 275: 32871-8, 2000.
428. Lee CY, et al. A spontaneous missense mutation in the chromodomain helicase DNA-binding protein 8 (CHD8) gene: a novel association with congenital myasthenic syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 46: 588-601, 2020.
429. Li XM, et al. Retrograde regulation of motoneuron differentiation by muscle beta-catenin. *Nat Neurosci* 11: 262-8, 2008.
430. Latcheva NK, et al. The CHD Protein, Kismet, is Important for the Recycling of Synaptic Vesicles during Endocytosis. *Sci Rep* 9: 19368, 2019.
431. McDiarmid TA, et al. Systematic phenomics analysis of autism-associated genes reveals parallel networks underlying reversible impairments in habituation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117: 656-67, 2020.
432. Bernier R, et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell* 158: 263-76, 2014.
433. Hoffmann A, Spengler D. Chromatin Remodeler CHD8 in Autism and Brain Development. *J Clin Med* 10: 366, 2021.
434. Lalani SR, et al. Mutations in PURA cause profound neonatal hypotonia, seizures, and encephalopathy in 5q31.3 microdeletion syndrome. *Am J Hum Genet* 95: 579-83, 2014.
435. Hunt D, et al. Whole exome sequencing in family trios reveals de novo mutations in PURA as a cause of severe neurodevelopmental delay and learning disability. *J Med Genet* 51: 806-13, 2014.
436. Tanaka AJ, et al. De novo mutations in PURA are associated with hypotonia and developmental delay. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 1: a000356, 2015.
437. Reijnders MRF, et al. PURA syndrome: clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published literature. *J Med Genet* 55: 104-13, 2018.
438. Qashqari H, et al. PURA syndrome: neuromuscular junction manifestations with potential therapeutic implications. *Neuromuscul Disord* 32: 842-44, 2022.
439. Wyrebek R, et al. Hypotonic infant with PURA syndrome-related channelopathy successfully treated with pyridostigmine. *Neuromuscul Disord* 32: 166-69, 2022.

表 1. 先天性筋無力症候群の診断と治療のサマリー

疾患細分類	遺伝子	OMIM	症例数	遺伝形式	低頻度反復神経刺激	高頻度反復神経刺激	治療薬						
							コリンエステラーゼ阻害剤	エフェドリン	サルブタモール	アミファンプリジン	キニジン	フルオキセチン	アセタゾラミド
8-1.	終板アセチルコリン受容体欠損症	<i>CHRNA1</i>	-	AR	漸減		有効	有効	有効	有効			
8-1.	終板アセチルコリン受容体欠損症	<i>CHRNB1</i>	CMS2C	-	AR	漸減	有効	有効	有効	有効			
8-1.	終板アセチルコリン受容体欠損症	<i>CHRND</i>	CMS3C	-	AR	漸減	有効	有効	有効	有効			
8-1.	終板アセチルコリン受容体欠損症	<i>CHRNE</i>	CMS4C	-	AR	漸減	有効	有効	有効	有効			
8-1.	終板アセチルコリン受容体欠損症	<i>RAPSN</i>	CMS11	[38]	AR	漸減	有効	有効	有効	有効			
8-2.	Escobar 症候群	<i>CHRNA1</i>		AR	漸減								
8-2.	致死的多発性翼状片症候群・胎児無動変形シーケンズ	<i>CHRND</i>		AR	漸減								
8-2.	致死的多発性翼状片症候群・胎児無動変形シーケンズ	<i>MUSK</i>		AR	漸減								
8-2.	致死的多発性翼状片症候群・胎児無動変形シーケンズ	<i>RAPSN</i>		AR	漸減								
8-2.	致死的多発性翼状片症候群・胎児無動変形シーケンズ	<i>DOK7</i>		AR	漸減								
8-2.	致死的多発性翼状片症候群・胎児無動変形シーケンズ	<i>SLC18A3</i>		AR	漸減								
8-3.	スローチャンネル症候群	<i>CHRNA1</i>	CMS1A	(14)	AD	漸減。反復 CMAP。	多くの場合無効	有効との報告がある	有効との報告がある		有効	有効	
8-3.	スローチャンネル症候群	<i>CHRNB1</i>	CMS2A	(5)	AD	漸減。反復 CMAP。	多くの場合無効	有効との報告がある	有効との報告がある		有効	有効	
8-3.	スローチャンネル症候群	<i>CHRND</i>	CMS3A	(4)	AD	漸減。反復 CMAP。	多くの場合無効	有効との報告がある	有効との報告がある		有効	有効	
8-3.	スローチャンネル症候群	<i>CHRNE</i>	CMS4A	(11)	AD/AR	漸減。反復 CMAP。	多くの場合無効	有効との報告がある	有効との報告がある		有効	有効	
8-3.	ファーストチャンネル症候群	<i>CHRNA1</i>	CMS1B	(3)	AR	漸減	有効	有効との報告がある	有効と思われるが報告はない	有効			

8-3.	ファーストチャンネル症候群	<i>CHRNBI</i>	CMS2B	(0)	AR	漸減		有効	有効との報告がある	有効と思われるが報告はない	有効
8-3.	ファーストチャンネル症候群	<i>CHRND</i>	CMS3B	(1)	AR	漸減		有効	有効との報告がある	有効と思われるが報告はない	有効
8-3.	ファーストチャンネル症候群	<i>CHRNE</i>	CMS4B	(5)	AR	漸減		有効	有効との報告がある	有効と思われるが報告はない	有効
8-4.	終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症	<i>COLQ</i>	CMS5	[30]	AR	漸減。反復CMAP。		禁忌。有効との報告もある。	有効との報告がある	有効との報告がある	有効との報告がある
8-4.	シナプス間隙の構造分子欠損による先天性筋無力症候群	<i>LAMB2</i>		1	AR	漸減		禁忌	有効		
8-4.	シナプス間隙の構造分子欠損による先天性筋無力症候群	<i>COL13A1</i>	CMS19	41	AR	漸減		無効		有効	有効
8-5.	骨格筋ナトリウムチャンネル筋無力症候群	<i>SCN4A</i>	CMS16	6	AR	正常	漸減	有効・無効・顕著な副作用が混在		少し効果あり	有効と無効が混在
8-6.	神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群	<i>AGRN</i>	CMS8	[13]	AR	漸減		無効と軽度有効が混在	有効	有効	無効と軽度有効が混在
8-6.	神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群	<i>MUSK</i>	CMS9	[15]	AR	漸減		無効と症状増悪が混在		有効	有効
8-6.	神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群	<i>LRP4</i>	CMS17	1	AR	漸減		増悪			
8-6.	神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群	<i>DOK7</i>	CMS10	[34]	AR	漸減		無効と症状増悪が混在	有効	有効	有効との報告がある
8-7.	骨格筋構造タンパク質欠損による先天性筋無力症候群	<i>PLEC</i>		22	AR	漸減		有効と無効が混在		有効との報告がある	有効と無効が混在
8-8.	神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損による先天性筋無力症候群	<i>CHAT</i>	CMS6	[19]	AR	正常	漸減	有効			有効

8-8.	神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損による先天性筋無力症候群	<i>SLC18A3</i>	CMS21	7	AR	漸減,または等尺性筋収縮後のみ漸減		有効	有効	有効
8-8.	神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損による先天性筋無力症候群	<i>SLC5A7</i>	CMS20	12	AR	漸減,または等尺性筋収縮後のみ漸減		有効	有効	無効
8-8.	神経終末アセチルコリンリサイクル機構欠損による先天性筋無力症候群	<i>PREPL</i>	CMS22	18	AR	漸減		有効		
8-9.	先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群	<i>SYT2</i>	CMS7A CMS7B	2	AD/AR	漸減	漸増	有効		有効
8-9.	先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群	<i>SNAP25</i>	CMS18	2	AD	漸減	未施行	無効		有効
8-9.	先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群	<i>UNC13A</i>		1	AR	漸減	漸増	ミニマムな効果		ミニマムな効果
8-9.	先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群	<i>VAMP1</i>	CMS25	9	AR	漸減	漸増	有効		
8-9.	先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群	<i>RPH3A</i>		1	AR	低下せず	漸増			有効
8-9.	先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群	<i>LAMA5</i>		1	AR	漸減	漸増	有効		有効
8-10.	糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群	<i>GFPT1</i>	CMS12	[17]	AR	漸減		有効		有効
8-10.	糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群	<i>DPAGT1</i>	CMS13	[5]	AR	漸減		有効		有効
8-10.	糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群	<i>ALG2</i>	CMS14	9	AR	漸減		有効と無効が混在		有効
8-10.	糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群	<i>ALG14</i>	CMS15	12	AR	漸減		有効		有効
8-10.	糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群	<i>GMPPB</i>		[8]	AR	漸減		有効		有効
8-11.	神経終末形成障害による先天性筋無力症候群	<i>MYO9A</i>	CMS24	3	AR	漸減		有効		有効
8-11.	神経終末形成障害による先天性筋無力症候群	<i>SLC25A1</i>	CMS23	19	AR	漸減		多くの症例で無効		多くの症例で無効
8-12.	核膜ラミン関連タンパク 1 欠損による先天性筋無力症候群	<i>TORIAIP1</i>		5	AR	漸減		有効		追加効果なし
8-13.	クロマチンリモデリング酵素欠損による先天性筋無力症候群	<i>CHD8</i>		2	AR	漸減		無効		無効
8-14.	PURA 症候群における先天性筋無力症候群	<i>PURA</i>		2	AD	漸減。反復 CMAP。		無効		有効

- 報告論文数を角括弧[]で、病的バリエーション数を丸括弧()で示す。

- 終板アセチルコリン受容体欠損症とファーストチャンネル症候群の原因となる病的ミスセンスバリエントの多くは発現実験が行われておらず鑑別困難のため終板アセチルコリン受容体欠損症の症例数・論文数・病的バリエント数のカウントをしなかった。
- ファーストチャンネル症候群は発現実験が行われた病的バリエント数をカウントした。