

Cure KCNH1 Foundation

Cure KCNH1 ファミリー・専門家カンファレンス 2026

[プログラム本文](#)

このプログラムについて

p. 3	ようこそ
p. 4	会場マップ
p. 5-7	イベントスケジュール
p. 8-12	講演者略歴
p. 13-16	セッション概要
p. 17-19	科学用語集
p. 20	追加情報
p. 21-23	メモ用空白ページ

スポンサーの皆さまに感謝します

Biohub

ARIA: Aligning Research to Impact Autism

Fondation Ipsen

素晴らしいボランティアとパートナーの皆さまへ: ありがとうございます!

イベントの力は、それを支えるコミュニティの力そのものです。皆さまが時間、エネルギー、そしてさまざまな資源を惜しみなく提供して下さらなければ、このイベントを実現することはできませんでした。本当に皆さまのおかげです!

ようこそ

第1回 Cure KCNH1 ファミリー・専門家カンファレンスへようこそ!

ここまでの道のりが、海を越える旅であっても、大陸を横断する旅であっても、あるいは隣の区からの移動であっても、KCNH1 コミュニティ初の国際的な集まりに参加するために足を運んでくださったことを心からうれしく思います。私たち全員にとって大きな節目です!

長い間、このコミュニティは受信箱、Zoomミーティング、Facebookメッセージの中でつながってきました。この週末、ようやく画面越しの交流を、握手、会話、そして抱擁へと変えることができます。この数日間には、直接顔を合わせ、アイデアを交換し、経験を共有し、メール上の名前や画面上の顔としてだけでなく、KCNH1 コミュニティをともに作る家族、臨床医、研究者、アドボケート、友人として、本当にお互いを知る機会があります。私たちは心から楽しみにしています。

学び、つながり、協働する週末になります。このカンファレンスを終えるとき、到着時よりもKCNH1について深く理解していることを願っています。研究者の皆さまには新しい問い、アイデア、共同研究者とのつながりを、臨床医の皆さまには患者ケアに役立つ新たな知見を、そしてご家族にはより多くの知識、つながり、希望を持ち帰っていただければと思います。

ご参加いただきありがとうございます。皆さまの経験、専門知識、アイデア、そしてこのコミュニティへの思いを持ち寄ってくださることに感謝します。忘れられない週末にしましょう!

会場マップ

Studio DE: すべてのセッション

Studio F: ファミリーラウンジ

レベル2 - スタジオ階

Galerie: 食事

ロフト階

イベントスケジュール

9月25日(金): ようこそ

5:00-7:00 PM ご家族の受付 & ウェルカムミキサー

9月26日(土): ファミリーデー

9:00 AM 歓迎・開会のあいさつ

Michaëlle J innette

9:10 AM KCNH1の遺伝学と治療アプローチ入門

Ali Rosenberg

10:30 AM KCNH1研究のための資金調達

Breanne Dollar

11:15 AM 「Birds of a Feather」分科グループ

言語・年齢別のディスカッショングループ

12:00 PM 昼食

1:00 PM 神経科医でKCNH1当事者家族の父親でもあるDr. Price TippingとのQ&A

Price Tipping

1:30 PM レジストリ結果と今後のステップ

Malin Zaddach / Leonie Nicolai

2:15 PM KCNH1関連疾患の口腔・歯科症状

Nhat Minh Do

2:45 PM 研究参加の機会

Cure KCNH1 チーム

4:00 PM 任意参加のコミュニティ交流アクティビティ

(近隣スカベンジャーハント)

6:30 PM コミュニティディナー

9月27日(日): 科学シンポジウム

8:00 AM イントロダクション

8:15 AM セッション1: 疾患モデルとメカニズム

進行: Malin Zaddach

Xenopus卵母細胞におけるKCNH1バリエーションの機能解析

Luis Pardo

培養ヒト細胞・ニューロンにおけるKCNH1バリエーションの機能解析

Al George

KCNH1関連てんかんにおけるバリエーション特異的なイミプラミン反応

Oleg Vinogradov

反復性KCNH1-p.R357Qバリエーションの新規マウスモデル

Jennifer Kearney

患者由来の新しいKCNH1 マウスモデル: ヒト化P560S マウスと関連表現型

Matt Simon (録画)

KCNH1 P560S マウスモデルにおける早期の行動・脳異常

Matt Weston

9:40 AM

コーヒープレイク

10:05 AM

セッション2: 治療開発の進展

進行: Jennifer Kearney

KCNH1 バリエーションに対するイミプラミンの効果

Andrea Alcaraz

アンチセンスオリゴヌクレオチド療法によるヒトニューロン・マウスのKCNH1 DEEの改善

Evangelos Kiskinis

KCNH1 を対象とするASOの開発

Olivia Kim-McManus (録画)

KCNH1 R357Q に対するベース編集

Al George

KCNH1 関連疾患の口腔・歯科症状の管理

Agnès Bloch-Zupan

将来の臨床試験の基盤となるKCNH1 自然歴レジストリの結果

Malin Zaddach

11:25 AM

患者・専門家「何でも聞いてください」パネル

Malin Zaddach、Al George、Breanne Dollar、Price Tipping

12:00 PM

集合写真

12:15 PM

昼食・閉会のあいさつ

2:00-5:00 PM

研究ラウンドテーブル & カクテルアワー

研究者・臨床医対象

すべてのセッションはStudio DEで行われます。食事はGalerieで提供されます。

講演者について

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupanは、フランスのUniversité de Strasbourg歯学部で口腔生物学教授を務めています。Strasbourg University Hospitalsの希少口腔・歯科疾患リファレンスセンターCRMR O-RARESと、関連するフランス国内ネットワークを統括しています。D(4)/phenodentデータベース (www.phenodent.org) と遺伝学的診断用NGSツールGenoDENTの科学委員会を設立し、委員長を務めています。また院内ではEuropean Reference Network ERN CRANIOに関連するポートフォリオを担当し、歯の発生異常サブグループを率いています。StrasbourgのInstitute of Genetics and Molecular and Cellular Biologyで、さまざまなモデルを用いて希少疾患とその口腔症状に関するトランスレーショナル研究を行っています。さらに、これらの希少疾患の診断を支援するバーチャルエキスパートを設計するため、AIを用いたデジタルツールを開発しています。

Dr. Alfred George

Dr. Alfred Georgeは、Northwestern University Feinberg School of Medicineの薬理学教授・学科長です。イオンチャネル遺伝子の変異によって生じる疾患であるチャネル病の遺伝学と病因解明における先駆者です。研究対象は膜興奮性の遺伝性疾患で、筋肉、心臓、脳に影響し、異常な筋収縮、不整脈、突然死、てんかん、および関連する神経発達障害を引き起こす疾患が含まれます。Dr. Georgeはチャネル病研究分野の初期から携わり、複数疾患の分子遺伝学的基盤の解明、数百種類の変異イオンチャネルの機能的影響の解明、そして研究成果をこれらの希少疾患に対する新しい治療戦略へつなげることに長年貢献してきました。

Ali Rosenberg

Ali RosenbergはCure KCNH1 Foundationの科学ディレクターです。University of Pennsylvaniaで細胞・分子生物学のPhDを取得し、Duke Universityでポストドク研究を行いました。アカデミア、バイオテクノロジー、医薬品開発業務受託機関など、さまざまな科学分野で経験を積んでいます。Foundationの研究パートナーと直接連携してKCNH1研究を前進させ、研究者との関係を管理し、科学的な連携を主導しています。また、複雑な科学的知見を、より幅広いコミュニティが理解し行動に移せる言葉に置き換えることを大切にしています。

Andrea Alcaraz

Andrea Alcarazは、ドイツ・GöttingenのMax Planck Institute for Multidisciplinary Sciencesの博士課程研究者です。Universidad Autónoma de Madridで生化学の学士号、Universidad Complutense de Madridで神経科学の修士号を取得した後、International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciencesに参加しました。研究では、Xenopus laevis卵母細胞を用いた二電極電位固定法により、疾患関連KCNH1バリエーションの機能的特徴を解析しています。これらのバリエーションがKv10.1チャネル機能をどのように変えるか、またKCNH1関連神経発達疾患への転用が検討されている三環系抗うつ薬イミプラミンにどのように反応するかを評価し、ご家族により個別化された治療戦略を提供することを目指しています。

Breanne Dollar

Breanne DollarはKCNH1の子どもをもつ母親です。娘Hazelが診断を受けたとき、答えを求めて情報を探し始め、ほかのKCNH1ケアギバーとのコミュニティに出会えたことを幸運に感じています。現在はCure KCNH1 FoundationのCommunity Engagement Coordinatorとして、自分を最初に迎えてくれた家族たちを支えています。家族へのアウトリーチ、FoundationのニュースレターやSNS、コミュニティでの資金調達、この国際カンファレンスの運営準備など幅広く担当しています。また、今回のカンファレンスで実施されるきょうだい向けプログラムを含め、ご家族向けプログラムやリソースの開発にも携わっています。カナダ・Calgaryで夫と2人の娘と暮らし、仕事以外では料理、ゴルフ、家族との時間を楽しんでいます。

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinisは、Northwestern University Feinberg School of MedicineのNeurology and Neuroscienceの終身在職権付き准教授です。Imperial College LondonでPhDを取得し、Harvard Universityでポストドク研究を行い、患者特異的幹細胞を用いた神経変性疾患モデルの先駆的開発に携わりました。研究室では人工多能性幹細胞 (iPSC) を用いてALSと重症小児てんかんに研究し、精密治療戦略を開発しています。疾患メカニズムの解明と有効な治療法の特定を目指しています。また、ALSや神経疾患を対象とする複数のバイオテクノロジー企業・非営利団体のアドバイザーも務めています。

Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer KearneyはNorthwestern University Feinberg School of Medicine薬理学部門の教授です。神経科学のPhDを取得後、University of Michiganでヒト遺伝学のポストドク研修を行いました。研究プログラムでは、神経発達性てんかんに寄与する遺伝要因の同定と理解に取り組んでいます。遺伝的多様性が基礎病態にどのように影響するかを理解するため、研究室では遺伝学・生理学・薬理学研究に用いるマウスモデルを開発・使用し、さらに細胞への影響を理解するためin vitroおよびex vivo系も用いています。最終的な目標は、遺伝学的知見を小児てんかんのより良い治療へつなげることです。

Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolaiは、ドイツ・MunichのLudwig-Maximilians-University、Dr. von Hauner Children's Hospitalの小児科医で、小児神経科のフェローです。臨床・研究の重点は遺伝性てんかんで、特にカリウムチャネル疾患、とりわけKCNH1関連疾患に関心を持っています。専門てんかん外来を通じてKCNH1疾患の子どもたちの診療に積極的に携わり、これら希少疾患の診断、管理、理解の向上に取り組んでいます。臨床診療とトランスレーショナルサイエンスを橋渡しし、KCNH1関連疾患の患者・家族の知識と転帰を向上させることを研究目標としています。

Dr. Luis Pardo

Dr. Luis Pardoの研究はカリウムチャネル、特にKCNH1に焦点を当てています。研究室ではチャネル活性化の分子機構と、それが健康時・疾患時の細胞挙動に与える影響を研究しています。Luis Pardoはドイツ・GöttingenのMax Planck Institute for Multidisciplinary Sciencesでグループリーダーを務めています。それ以前は、Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry (Göttingen) のProf. E. Neherの部門で1991-1993年にポストドク研究を行った後、スペインのUniversity of Oviedo生化学部門で研究者を務めました。1986年にUniversity of OviedoのBiochemistry and Molecular Biology DepartmentでPh.D.とM.D.を取得しています。

Dr. Malin Zaddach

Dr. Malin ZaddachはMunichのDr. von Hauner Children's Hospitalで小児神経科の専門研修を受けている小児科医です。University of KonstanzでLife Sciencesの学士号を取得しています。臨床では、個別化治療のための臨床研究やN-of-1試験を含め、(超)希少遺伝性てんかんに重点を置いています。またDr. Leonie Nicolaiと共同でKCNH1患者レジストリを運営し、遺伝子型-表現型相関と自然歴を研究して、KCNH1関連疾患の診断と治療の改善を目指しています。

Dr. Matt Weston

Dr. Matt WestonはVirginia TechのFralin Biomedical Research Instituteの教授です。研究室では、小児てんかんや神経疾患に関連する遺伝子バリエーションが、シナプス機能と神経興奮性をどのように障害するかを研究しています。遺伝子改変マウスモデルを用い、in vivo EEG、カルシウムイメージング、whole-cell電気生理、脳切片・初代培養でのライブイメージングを通じて、遺伝子バリエーションがネットワーク活動をどのように変化させ、発作を引き起こすかを明らかにしています。

Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simonは分子遺伝学者で、Jackson LaboratoryのRare Disease Translational Center (RDTTC) のSenior Study Directorです。患者支援団体と協働し、新規治療法やマウスモデルの開発、臨床表現型の定量化、pre-IND試験の実施を通じて希少疾患研究を加速しています。彼のチームはRett症候群、Dravet症候群、先天性糖鎖異常症、遺伝性痙攣性対麻痺、イオンチャネル疾患などの主要プログラムを担当しています。

Michaëlle Jinnette

Michaëlle JinnetteはCure KCNH1 Foundationの創設者兼会長です。認定Marriage and Family Therapistで、UC San DiegoおよびUniversity of San Diegoの学位を持っています。息子Tristanが生後15か月でKCNH1変異と診断されたことをきっかけにFoundationを設立しました。チームと共同研究者の支援のもと、トランスレーショナル治療とin vitro・in vivo疾患モデルの開発を推進し、初の国際KCNH1患者レジストリを立ち上げ、科学的発見を疾患修飾療法へ迅速につなげるための国際共同研究ネットワークを構築してきました。これにより、KCNH1関連疾患の患者と家族の生活向上を目指しています。

Dr. Nhat Minh Do

Dr. Nhat Minh Doは、特別な医療ニーズを持つ子どもの歯科診療を専門とする小児歯科医で、Strasbourg University Hospitalおよびフランスの個人診療所で診療しています。希少口腔・歯科疾患リファレンスセンターの病院研究者として、Cure KCNH1 Foundationと連携し、遺伝性チャネル病とKCNH1関連疾患に伴う歯肉肥大を研究しています。また、臨床歯科と希少疾患研究を橋渡しして患者と家族の転帰を改善することに取り組む教育者・講演者でもあります。

Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg VinogradovはHertie Institute for Clinical Brain Researchのポストドク研究者で、実験神経科学と計算神経科学の接点で研究しています。hiPSC由来ニューロンのネットワーク、培養神経系、神経データ解析を主な研究対象としています。特に、病原性カリウムチャネルバリエーションがネットワークの生理・動態をどのように形づくるかを含む疾患関連ネットワーク機能障害の理解と、新規治療戦略の探索に関心を持っています。

Dr. Olivia Kim-McManus M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus, M.D.は医師科学者で、UCSD Rady Children'sのNeurosciences Associate Clinical Professorです。California Institute for Regenerative MedicineおよびNational Institutes of Health/NCATSの支援を受け、小児神経学、てんかん、臨床神経生理学の3領域でBoard certificationを取得しています。研究では、神経学領域の希少遺伝性疾患に対する標的型精密治療の発見、開発、提供に取り組んでおり、発達性てんかん性脳症、白質ジストロフィー、乳幼児・小児に発作、自閉症、発達遅滞・退行などの神経症状を呈するその他の希少原因バリエーションに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 療法などを対象としています。

Dr. Price Tipping

Dr. Price Tippingは神経科医で、2人の娘の父親です。そのうち1人がKCNH1です。Cleveland Clinicで神経内科研修と神経感染症フェローシップを修了し、入院神経診療と神経感染症を専門としています。研究分野は医学教育、神経放射線学、希少な神経系感染症で、最近チームはヒトにおける新しいウイルス性脳炎を発見しました。病院や子どもたちと過ごしていないときは、スケッチ、水墨風の絵、ギター、料理を楽しんでいます。

セッション1 概要

Xenopus卵母細胞におけるKCNH1バリエーションの機能解析

Luis Pardo

KCNH1チャネル病は非常に幅広い症状を示します。表現型に影響する要因のひとつは、それぞれのKCNH1バリエーションがKCNH1チャネル(Kv10.1)の機能にどのような特有の変化をもたらすかです。私たちの研究室では、アフリカツメガエルXenopus laevisの卵細胞を用いてさまざまなKCNH1バリエーションのモデルを作製しています。これは、各バリエーションの主要な性質を生物物理学的・薬理的に迅速に評価できる、シンプルで堅牢な系です。測定できる主なパラメータとその解釈を説明し、これまでに解析したバリエーションから分かったことを紹介します。

培養ヒト細胞・ニューロンにおけるKCNH1バリエーションの機能解析

Al George

この発表では、個々のKCNH1バリエーションの機能的性質をヒト細胞でどのように評価するかを説明します。私たちの研究室の最近の研究では、KCNH1バリエーションの大部分が機能獲得(gain-of-function)効果を示し、予想より高い活性を持つカリウムチャネルとして働くことが分かりました。この機能獲得効果は、細胞の基礎的な電気活動レベルである静止膜電位という基本特性を変化させます。この影響は、培養非神経細胞と、反復性R357Qバリエーションを持つ患者由来幹細胞から作製したヒトニューロンの双方で観察されました。

KCNH1関連てんかんにおけるバリエーション特異的なイミプラミン反応

Oleg Vinogradov

1959年に承認された古い抗うつ薬イミプラミンは、実験室でKv10.1を阻害し、KCNH1関連疾患の治療候補として提案されています。ここでは2つの相補的研究を紹介します。まず、P560SまたはR357Q KCNH1バリエーションを持つヒト人工多能性幹細胞由来ニューロンで、イミプラミンが過剰な電気活動を低下させることを示しましたが、有効濃度はバリエーション間で異なりました。さらに、ほかのバリエーションとは異なる機序でKCNH1活性化を高めるK199Rバリエーションについて、実験室および臨床の所見を示します。そのため、このバリエーションはイミプラミンへの反応も異なる可能性があります。これらの結果は、バリエーション特異的な生物物理学的機序がKCNH1関連てんかんにおける薬剤反応を左右し、同じ治療でも患者のバリエーションによって効果が異なり得ることを示しています。

反復性KCNH1-p.R357Qバリエーションの新規マウスモデル

Jennifer Kearney

疾患のマウスモデルは重要な研究ツールです。疾患の基礎的な影響や、患者特異的な遺伝子変異を調べるために使用されます。また、治療アプローチを試験する代替モデルとしても用いられます。この発表ではKCNH1-p.R357Qマウスモデルを紹介し、KCNH1関連疾患に対する新しい精密治療の評価にどのように使用できるかを示します。

患者由来の新しいKCNH1マウスモデル: ヒト化P560Sマウスと関連表現型

Matthew Simon

KCNH1関連症候群の研究をさらに進めるため、KCNH1 P560Sを持つ患者由来アレルのマウスモデルを作製しました。この新しいマウスモデルは変異部位周辺にヒトDNA配列を持つため、ヒトDNAを標的とするベースエディターやASOなどの遺伝学的治療を開発し、そのまま臨床応用へつなげる研究が可能です。これらのマウスについて、学習障害、運動機能、行動、神経学的問題など、KCNH1患者にみられる状態を評価しました。文脈記憶の障害、電気けいれん閾値の低下、運動協調の異常など複数の明確な表現型が確認され、このマウスが治療開発と評価に有用なモデルであることが示されました。

KCNH1 P560Sマウスモデルにおける早期の行動・脳異常

Matt Weston

KCNH1の機能獲得による発達障害に伴う神経学的問題をよりよく理解し治療するため、マウスモデルでKCNH1 P560Sバリエーションが引き起こす脳活動と行動の変化を研究しています。発達中のP560Sマウスは、正常マウスと比べて体重増加と運動技能の出現が遅れることが分かりました。これらの問題は思春期・若年成体のP560Sマウスでも持続し、EEGモニタリングでは脳活動の変化も認められます。こうした異常により、P560SマウスはKCNH1疾患の有用なモデルとなり、疾患発症時期に対応したタイミングで新しい治療を評価できます。

セッション2 概要

KCNH1 バリエーションに対するイミプラミンの効果

Andrea Alcaraz

ニューロンに発現するKv10.1カリウムチャネルをコードするKCNH1 遺伝子の変異は、てんかんと発達障害を特徴とする希少神経疾患を引き起こすことがあります。イミプラミンは別の用途から転用された抗うつ薬で、一部の患者では有望な結果が報告されていますが、なぜある人には有効で別の人には有効でないのかはまだ明らかではありません。この発表では、カエル (*Xenopus laevis*) の卵母細胞でさまざまなKCNH1 バリエーションを研究し、各バリエーションがKv10.1カリウムチャネル機能をどのように変化させ、イミプラミンにどのように反応するかを調べる方法を説明します。結果は、治療反応が特定の遺伝子バリエーションによって異なることを示しており、KCNH1 関連チャネル病の患者に個別化治療戦略を提供する上で機能評価が重要であることを示しています。

アンチセンスオリゴヌクレオチド療法によるヒトニューロン・マウスのKCNH1 DEEの改善

Evangelos Kiskinis

このパイロット研究では、KCNH1 タンパク質量を減らすよう設計した遺伝子医薬の一種であるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を使い、KCNH1 mRNA 発現を減少させることがKCNH1 関連疾患の治療戦略になり得るかを評価しました。疾患原因となる2種類のKCNH1 バリエーションを持つ幹細胞由来ヒトニューロンと、KCNH1 疾患のp.R357Qマウスモデルでこの方法を試験しました。異なるKCNH1 バリエーションを持つヒトニューロンでは、ASO治療によって神経ネットワークのパターンがより正常に近づき、複数のKCNH1 バリエーションが同じ治療アプローチに反応する可能性が示されました。マウスモデルでは、KCNH1 mRNA 発現を減らすことで発作負担が低下し、生存率が改善しました。重要な点として、KCNH1 レベルの低下は健康なニューロンで良好に耐容され、この戦略のさらなる開発を支持します。これらはまだ前臨床段階の初期所見であり、人で試験する前に追加研究が必要ですが、ASOによるKCNH1 低減がKCNH1 関連疾患の治療戦略となり得ることを示す有望な証拠です。

KCNH1 を対象とするASOの開発

Olivia Kim-McManus

KCNH1 発達性てんかん性脳症 (DEE) のような機能獲得型チャネル病では、過剰に活性化したチャネルの発現を低下させることが治療の論理です。理想的には正常な遺伝子コピーを温存するアレル特異的な方法で、神経興奮性を基準値に近づけます。小児患者を対象に予定されているn=1のアレル選択的ASO介入治療試験では、ASOはイントロン内の良性一塩基多型を標的とするよう設計されています。この試験では患者に合わせたエンドポイントとアウトカム指標を設定し、発達・認知・行動の軌跡、生活の質、発作頻度・薬剤負担、脳波を追跡します。

KCNH1 R357Qに対するペース編集

Al George

この発表では、ヒト細胞と疾患マウスモデルにおいて、最も頻繁に反復するKCNH1 バリエーションを遺伝子編集で修正できるかを検証するパイロットプロジェクトの最新情報を紹介します。ペース編集はCRISPR遺伝子編集の特定の形式で、細胞内の特定のDNA変異を恒久的に修正できます。このアプローチは、疾患の根本原因を修正し、臨床転帰を変える方法となる可能性があります。

KCNH1 関連疾患の口腔・歯科症状の管理

Agnès Bloch-Zupan

フランス国立リファレンスセンターO-Raresは、歯、口腔、顔面に影響する希少疾患の診断とケアを行う専門家を結集しています。Filière TETECOおよびEuropean network ERN CRANIOと緊密に連携し、O-Raresは患者が専門的で協調的かつ生涯にわたるケアを受けられるよう支援するとともに、研究と遺伝学的診断を推進しています。この発表ではKCNH1 関連疾患を例に、口腔・歯科所見がより早期の診断、生活の質の改善、希少疾患とともに生きる人への個別化ケアにどのように役立つかを示します。

将来の臨床試験の基盤となるKCNH1 自然歴レジストリの結果

Malin Zaddach

この発表では、Cure KCNH1 Foundationが2025年2月に設立したKCNH1 自然歴レジストリの最新結果を紹介します。臨床症状、症状が時間とともにどう変化するか、患者と家族がどのような課題に直面するか、疾患が個人間でどのように異なるかを理解することで、レジストリは疾患の自然な経過について重要な知識を提供します。これらの知見は患者ケアの改善に役立ち、将来の介入臨床試験で不可欠な自然歴比較対照を提供することで、研究者が治療効果と疾患の予想される経過を区別できるようにします。

科学用語集

活動電位: 細胞膜を隔てた電圧または膜電位 (電気)

が急速に上昇し、その後低下する現象。通常はニューロンや筋細胞でみられ、神経インパルスの伝達に不可欠です。

アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO): 体内の天然RNAに結合し、特定のタンパク質の産生を増加または抑制する、小さな合成RNA断片からなる治療法です。KCNH1 関連疾患に対するASOはKCNH1を抑制するように設計されています。ASOは繰り返し投与が必要です。

チャネル病: イオンチャネルのサブユニット、またはそれを調節するタンパク質の機能障害によって生じる疾患です。KCNH1 関連疾患はチャネル病の一種です。

CRISPR/Cas9: DNAを精密に変更できるゲノム編集技術です。KCNH1 関連疾患に対する治療介入への応用が検討されています。

細胞株: 動物またはヒトから分離し、研究室で培養した細胞です。

臨床試験: ヒトのボランティアを対象として、疾患、新しい治療法、または既存治療の新しい使用方法に関する特定の問いに答えるために設計された研究です。臨床試験 (医学研究、研究試験とも呼ばれます) は、新薬や治療が安全で有効かどうかを判断するために行われます。慎重に実施される臨床試験は、人で有効な治療法を見つけるための最も迅速で安全な方法です。試験は4段階に分かれます。第I相では少数を対象に新薬・治療の安全性と毒性を評価します。一部の第I相試験は疾患の特徴のみを調べ、新しい治療法開発に必要な基礎情報を提供します。第II相では研究規模を拡大し、有効性の評価を始めます。第III相ではさらに大人数へ拡大し、しばしば標準治療と比較します。第IV相は薬剤または治療が承認され、市販された後に行われます。

de novo変異: 家族の一人に初めて現れる遺伝子変異で、その人の体のごく早い段階の細胞に自然発生したバリエーションによって生じます。これは親の生殖細胞 (卵子または精子) で生じる場合も、受精卵そのものの細胞で生じる場合もあります。

発達遅滞: 子どもが期待される時期に発達の節目へ到達しないことです。運動、言語、社会性、認知などさまざまな領域で起こります。

DNA (デオキシリボ核酸): 遺伝子は、細胞の遺伝情報を運ぶ非常に長い分子であるDNAの一部から構成されます。DNAは、ヌクレオチドの塩基対同士の化学結合によってつながった2本の鎖からなります。DNAを構成する4種類のヌクレオチドは、アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の4塩基に基づいています。

脳波検査 (EEG): 頭皮に取り付けた小さく平らな金属ディスク (電極)

を使って脳の電気活動を検出する検査です。EEGはてんかんやその他の脳疾患の診断によく用いられます。

電気生理学: 生体細胞・組織の電氣的性質を研究する分野です。電気生理学的手法は、ニューロンにおけるKCNH1 カリウムチャネルの機能や、KCNH1 変異がニューロン機能に与える影響を測定するために用いられます。

てんかん: 反復する発作を特徴とする神経疾患です。

てんかん性脳症: 脳機能と発達に影響を与える重度のてんかんです。KCNH1 変異はてんかん性脳症の既知の原因です。

遺伝子: 染色体上に存在し、特定のタンパク質をコードするDNAの一部分です。ヒトには数万の遺伝子があり、体内のほぼあらゆる生物学的反応や構造に必要な特定の酵素やその他のタンパク質を作るための設計図として働きます。

遺伝子治療: 病気の治療または治癒を目的として、人の遺伝暗号の内容を導入、除去、または変更することです。

機能獲得型 (GOF) 変異: 変異した遺伝子が新しい分子機能または新しい遺伝子発現パターンを持つようになる変異です。KCNH1 変異の多くはGOF変異で、Kv10.1 イオンチャネルとニューロン内のカリウム移動に変化を起こし、KCNH1 関連疾患につながります。GOF変異は通常、優性と考えられます。つまり遺伝子コピーの一方だけが変異し、もう一方は正常なままでも疾患が現れます。

遺伝子治療: 病気を治療または治癒するために人の遺伝子を変更する技術です。遺伝子治療はKCNH1 関連疾患の治療に向けた可能性のあるアプローチです。

ヘテロ接合変異:

遺伝子の2つのコピーのうち一方だけが変化している変異です。KCNH1 関連疾患は通常、ヘテロ接合変異によって生じます。

In vitro:

生体の外で行う研究・実験で、通常はペトリ皿や試験管などの研究室環境で実施されます。KCNH1 機能の研究によく用いられます。

In vivo: 生体内で行う研究・実験です。KCNH1 変異が個体全体に与える影響を理解するのに役立ちます。

イオンチャネル: 細胞膜に存在するタンパク質で、イオンが通過する孔と、さまざまな細胞内タンパク質やシグナルによって調節される部分を持ちます。適切な細胞シグナルに応じて開閉し、特定のイオンを細胞の内外へ通します。

イオンチャネル病:

機能不全のイオンチャネルによって生じる疾患です。KCNH1 の場合、てんかんや発達障害などの神経症状につながるがよくあります。

KCNH1: KCNH1

mRNAをコードし、それによってKv10.1 タンパク質を作る遺伝子です。KCNH1 の病理性変異はKCNH1 関連疾患を引き起こします。

Kv10.1: KCNH1 遺伝子によって作られるタンパク質で、カリウムチャネルサブユニットとも呼ばれ、ニューロンの興奮性に重要な役割を果たします。4つのKv10.1 タンパク質が集まってKv10.1 イオンチャネルを形成します。

モザイク: 一人の体の中に、ほかの細胞とは異なるゲノムを持つ細胞が存在することです。この違いは、特定のゲノムバリエーションや染色体の追加・欠失などによって生じます。受精後のごく初期の胚発生中に起こる遺伝的エラーが原因となることも、より後の発達段階で起こるこ

ともあります。モザイクはどの種類の細胞にも影響し得ますが、必ずしも疾患を引き起こすとは限りません。

変異: 遺伝子のDNA配列の変化で、バリエーションとも呼ばれます。KCNH1遺伝子の変異はさまざまな神経疾患につながる可能性があります。

メッセンジャーRNA (mRNA): タンパク質産物を作るための化学的な地図として働く1本のRNA分子です。RNAはDNAと化学的に似た分子で、対応するコードを運びます。細胞はRNAを中間分子として使い、遺伝子の情報を、その遺伝子がコードする対応タンパク質へ変換します。

ニューロン: 電気インパルスを伝える脳内の特殊な細胞です。思考だけでなく、呼吸、消化、血液循環、視覚、聴覚、体温調節など体の働きを調整するためにも不可欠です。

パッチクランプ法: 細胞内の単一または複数のイオンチャネルを研究できる電気生理学の実験法です。KCNH1チャネルの機能的性質を調べるためによく用いられます。

表現型: 体重、しわ、疾患の有無など、生物で観察できる形質や特徴です。表現型には通常、環境要因や栄養要因の影響を受ける遺伝的特徴が関係します。KCNH1の文脈では、変異によって生じる特定の症状や特徴を指します。

カリウム: ニューロン機能に重要なイオンで、Kv10.1によって調節されます。

タンパク質発現: 生体内でタンパク質が合成、修飾、調節される過程です。開発中のKCNH1関連疾患治療の一部は、KCNH1タンパク質発現を変化させることを目指しています。

多能性幹細胞: 移植された胚、胎児、発達した個体を構成するあらゆる種類の細胞へ分化できる幹細胞です。人工多能性幹細胞 (iPSC) は患者自身の細胞から作製し、研究室での研究に使用できます。

前臨床試験: 実験的な薬剤や治療を試験管内または動物で評価することを指します。ヒトでの試験を実施する前に行われます。

対症療法: 疾患の根本原因ではなく症状の軽減を目的とする治療です。現在KCNH1関連疾患で使用されている治療の多くは対症療法です。

意義不明のバリエーション (VUS): 患者のゲノム解析でバリエーションが見つかったも、そのバリエーションが実際に健康状態と関係しているか不明な場合、その所見を意義不明のバリエーション (VUS) と呼びます。こうしたバリエーションは集団内で非常にまれなことが多く、利用できる情報が少ない場合があります。通常、そのバリエーションが疾患関連かどうかを判断するには、さらに情報が必要です。

電位依存性カリウムチャネル (VGPC): 細胞膜にあるイオンチャネルの一種で、電位の変化に反応して開き、カリウムイオンをニューロン内へ流入させ、それによって活動電位を開始します。

野生型: 特定の遺伝形質について、自然集団で一般的にみられる「正常」型と考えられる表現型です。研究では変異を測定するための標準として使用されます。

追加情報

下のQRコードを読み取ると、Zoom Webinarでカンファレンスを視聴したり、パートナーのTransPerfectによるセッションの字幕・音声翻訳にアクセスしたり、翻訳版プログラムを確認したりできます。

カンファレンスを見る (Zoom Webinar)

音声・字幕翻訳

翻訳版プログラム

カンファレンス中に何か必要なことがありましたら、Cure KCNH1 FoundationチームのMichaelle J innette、Breanne Dollar、Kevin Witt、Ali Rosenbergのいずれかにお声がけください。

滞在中、KCNH1研究についての発表を楽しんでいただければ幸いです。発表内容やKCNH1関連の科学についてご質問がある場合は、科学ディレクターのAli (ali@curekcnh1.org) までご連絡ください。

ホテル & カンファレンスセンター

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center

17 Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

T +33. (0)1 40 78 78 53

カンファレンスはいかがでしたか? 次回へのアイデアはありますか?

ぜひご意見をお聞かせください!! カメラをQRコードに向けて、短いメッセージをお送りください。