

スモンと NQO1 C609T 多型の関連についての検討

— 東海地区での結果

深尾 敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

木村 暁夫 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学)

犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学)

久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院)

小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院)

研究要旨

スモンはキノホルムによる薬害である。しかしなぜ日本において多発したのか、日本においてもキノホルムを服用した一部の方がスモンを発症しており、薬に対する感受性などの体質、遺伝的要因が関与している可能性がある。NQO1 (NADH quinone acceptor oxidoreductase 1) という抗酸化酵素にはキノンの還元活性がヘテロで正常の約 30%、ホモでは数%にまで低下する機能喪失多型 C609T が知られており、日本を含むアジア系では、この多型の頻度が高い。そこでこの機能喪失多型が日本におけるスモン多発、個人差と関連する可能性について検討した。東海 4 県のスモン検診にて研究への参加の承諾を得てスモン患者 45 名から血液を採取し、岐阜大学にて DNA を抽出し、PCR ダイレクトシーケンスによって多型部位の配列を決定した。スモン患者における多型頻度を日本人データベースにおける頻度と比較したが、今回の解析数では有意に機能喪失 T アレルがスモン患者において頻度が高いと言う結果は得られなかった。

今後症例数を増やした解析、重症度との関連の解析などが必要である。

A. 研究目的

キノホルムによる薬害であるスモンがなぜ日本において多発したのか？ 服用した全員が発症したわけではないのはなぜか？ 勿論投与量等は重要な因子と考えられるが、キノホルムに感受性の高くなる何らかの体質が発症に関連した可能性も否定は出来ない。キノホルムの細胞内過酸化状態をひきおこすことが病態と関連していることが示唆されている。そこで NQO1 (NADH quinone acceptor oxidoreductase 1) という多機能な抗酸化酵素に注目した。本酵素遺伝子にはキノンの還元活性がヘテロで正常の約 30%、ホモでは数%にまで低下する機能喪失多型 C609T が知られており、日本を含むアジア系では、この多型の頻度が高い。そこで機能喪失多型を持つ方が SMON に罹患し

やすかったという仮説のもとに、SMON 患者の本遺伝子多型を解析した。

B. 研究方法

東海地区 (岐阜、愛知、三重 静岡) のスモン検診にて研究への参加の承諾を得て血液を採取し、岐阜大学にて DNA を抽出。今回は NQO1 の C609T という機能喪失型多型についてのみ解析するためこの位置を挟むプライマーを設定した。NQO1 C609T Forward 5'-AAG CCC AGA CCA ACT TCT -3', NQO1 C609T Reverse 5'-GCG TTT CTT CCA TCC TTC -3'. PCR で増幅後ダイレクトシーケンスによって多型部位の C/T について決定した。今後多数検体においては Taqman 法を用いる予定である。

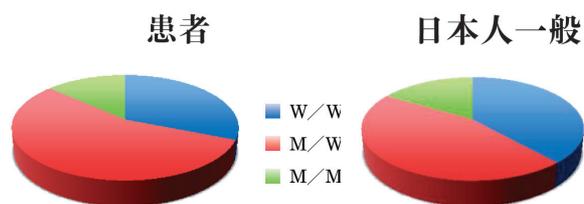
(倫理面への配慮)

本研究は岐阜大学および国立鈴鹿病院での医学研究等倫理審査委員会の承諾を得て実施している。

C. 研究結果

4県で45名のスモン患者の方から承諾を得て解析を行った。C/C (wild-type) 14名、C/T (hetero) は24例、T/T (homo) は6例であった。日本人の本多型の頻度は Human Genomic Variation database にて C/C 459名、C/T 540名、T/T 197名となっており、ヘテロがスモン患者で多い傾向がみられたが、優性遺伝モデルにおいてもアレル頻度においても、統計学的には機能喪失 T アレルがスモン患者に有意に高頻度であるという結果は得られなかった。

	C/C	T/C	T/T
SMON	14	24	6
Gifu Control	8	8	1
HGV Japanese population	459	540	197



またこの多型と SMON 重症度との関連についても症例数が少ないながら、視力、歩行について T/T 型、T/C 型が正常の C/C 型にくらべて症状が重い傾向が見られたが有意差は得られていない。

D. 考察

NQO1 C609T 多型は、ヨーロッパでは C/C 型が約 8割を占めているが、日本では C/C 型は 35%程度となっており、もともと C/T、T/T など機能喪失多型を持つ頻度が高い。NQO1 活性が低いことがキノホルムに対する細胞毒性が強いことと関連する (Nuri et al. 未発表データ) ことから、日本でスモンが多発した理由の 1つに日本人には NQO1 C609T 機能喪失多型を持つ症例が多いことが関与したのではないかと考えられる。そうであればスモン患者において機能喪失型多型を持つ頻度

は、日本人の一般集団の頻度より高のではないかと考えられる。この仮説のもとに研究を行った。結果は現時点では有意差は出なかったが、症例数を増やすこと、スモン重症度との比較および本機能喪失多型以外の多型が存在しないのかという検討が必要と考えられた。

E. 結論

現時点ではスモン患者において NQO1 の機能喪失多型が日本人における平均的頻度と比較し有意に高い頻度で同定されると言う結果は得られなかった。症例数を増やすこと、スモン重症度との比較および本機能喪失多型以外の多型が存在しないのかという検討が必要と考えられた。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

なし