

多数の日本人のSCN1A変異陽性者での遺伝型と表現型に関する研究

研究分担者 廣瀬 伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨

SCN1A遺伝子は中枢神経発現の電位依存性Na⁺チャンネルNa_v1.1の 1サブユニットをコードする遺伝子である。その変異は難治性のてんかんのDravet症候群を引き起こすばかりでなく、その変異や多型はワクチン脳症を初めとする急性脳症・脳炎にも関係していることが先行研究で明らかになっている。今回SCN1Aに遺伝子変異の遺伝子型とその表現型を明らかにする目的で、SCN1A遺伝子を持つ多数の日本人を対象に遺伝子情報と臨床情報を比較検討した。患者遺伝子変異解析は福岡大学病院倫理委員会で改定認可された方法で実施した。その結果同じDravet症候群を引き起こすSCN1A遺伝子の変異でありながら、トランケーション群とミスセンス群では遺伝子内の分布、集積に差異があることが明らかとなり、特にミスセンスが病的か否かの判定の際の一助となると思われた。また、トランケーション群の変異は知的退行への影響が、ミスセンス群に比して顕著であり、遺伝子型より病状の進展をある程度予想することが可能であった。さらに、トランケーション群の変異とミスセンス群で、抗てんかん薬への反応性が異なっており、遺伝子型により、抗てんかん薬の選択が可能であることが示された。以上のように、診療に寄与する知見が得られた。

A．研究目的

SCN1A 遺伝子は中枢神経発現の電位依存性 Na⁺チャンネル Na_v1.1 の 1サブユニットをコードする遺伝子である。その変異は難治性のてんかんのDravet 症候群を引き起こすことが知られている。さらに、Dravet 症候群患者では脳症を来す危険性が高く、その変異や多型はワクチン脳症を初めとする急性脳症・脳炎にも関係していることが先行研究で明らかになっている。今回 SCN1A に遺伝子変異の遺伝子型とその表現型を明らかにする目的で、SCN1A 遺伝子を持つ多数の日本人を対象に遺伝子情報と臨床情報を比較検討した。

B．研究方法

SCN1A 遺伝子に変異を持つ、Dravet 症候群の患者日本人 285 人（男性 144 人と女性 141 人）を対象とした。変異が 1 サブユニットにトランケーションを来す群（トランケーション群）とアミノ酸置換を来す（ミスセンス群）に分類した。両群の臨床像とくに、Dravet 症候群の発症時期、精神運動発達障害及び、投与された抗てんかん薬の種

類とその効果について、比較検討した。
（倫理面への配慮）

患者遺伝子変異解析を行うにあたり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」に基づき、施設間の譲渡書の作成、同意書の改定、説明文書の準備および遺伝カウンセラーの設置などをバンク参加施設で統一し、さらに「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）を受け、同意書の整備、匿名化の再評価を実施した。以上の指針・法律に基づき、患者遺伝子変異解析は福岡大学病院倫理委員会で改定認可された方法で実施した。

C．研究結果

トランケーション群の変異は、SCN1A遺伝子に一樣に分布しているのに対して、ミスセンス群の変異は分布に偏りがあった。すなわち、ミスセンス群は、健常日本人のデータベースで認められる、ミスセンスのバリエーションとは明らかに異なり、S4 voltage sensor and pore loopsに集簇している

ことがわかった。

トランケーション群の知的退行に及ぼす影響は、ミスセンス群のそれに比べて著しかった。一方、トランケーション群は発症の時期にかかわらず、知的退行が強く、ミスセンス群では発症時期が早いほど知的退行の進行が早いことがわかった。トランケーション群とミスセンス群で、抗てんかん薬に対する反応性の違いがあることが明らかとなった。すなわち、トランケーション群で効果が認められた薬剤の、スチリペントール (STM) トピラマート (TPM) プロマイド (Br) レベチラセタム (LEV) フェノバルビタール (PB) の順であるのに対して、ミスセンス群はクロナゼパム (CZP) Br、TPM、PB、STP の順であった。

D . 考察

同じDravet症候群を引き起こすSCN1A遺伝子の変異でありながら、トランケーション群とミスセンス群では遺伝子内の分布、集積に差異があることが明らかとなり、特にミスセンスが病的か否かの判定の際の一助となると思われた。

また、トランケーション群の変異とミスセンス群で、知的退行への影響に差があり、病状の進展をある程度予想することが可能であり、臨床に寄与する情報となった。

さらに、トランケーション群の変異とミスセンス群で、抗てんかん薬への反応性が異なっており、遺伝子型により、抗てんかん薬の選択が可能であることが示され、上記と同様に診療に役立つ知見と思われた。

E . 結論

Dravet症候群を引き起こすSCN1A遺伝子の変異でありながら、トランケーション群とミスセンス群に知的退行への影響、抗てんかん薬への反応などの表現型の差があることがあきらかとなった。臨床・診療に寄与する知見が得られた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. *Stem Cell Res.* 2018;28:100-4.

Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(3):657-62.

Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraishi H. Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene. *Brain Dev.* 2018;40(3):226-8.

Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y,

Hirose S. CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report. *Brain Dev.* 2018;40(2):130-3.

Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a Kcnq2 model of early onset epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(8):1430-9.

Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D. Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of SCN1A. *Brain Dev.* 2017;39(1):72-4.

Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S. A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Clin Genet.* 2017;92(6):654-8.

Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y. Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in PKD2L1 Channel Voltage-Sensing. *Sci Rep.* 2017;7(1):9760.

Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF. Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2017;58(2):282-90.

Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S. A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2017;54(3):202-11.

Ishii A, Hirose S. Genetic Background of Encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe L S, Okumura A, editors. *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders.* Elsevier: USA; 2017. p. 45-52.

Ishii A, Hirose S. New Genes for Epilepsy - Autism Comorbidity. *J Pediatr Neurol.* 2017;15:105-14.

Hanaya R, Niantiaro FH, Kashida Y, Hosoyama H, Maruyama S, Otsubo T, Tanaka K, Ishii A, Hirose S, Arita K. Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying seizures with impaired consciousness. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:16-9.

Hammer MF, Ishii A, Johnstone L, Tchourbanov A, Lau B, Sprissler R, Hallmark B, Zhang M, Zhou J, Watkins J, Hirose S. Rare variants of small effect size in neuronal excitability genes influence clinical outcome in Japanese cases of SCN1A truncation-positive Dravet syndrome. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180485.

2. 学会発表

Voltage-Gated sodium Ion Channels in Epileptic Encephalopathy /Hirose S /AOCCN 2017/2017.5/4-5/7 日本
Status epilepticus in genetic epilepsies/

Hirose S, Ishii A/Joint CNSP-PLAE Symposium on Status Epilepticus & 9th National Epilepsy Congress (2017.7/17-7/19 Cebu, Philippines)
The potential of stem cells in precision medicine/ Hirose S/ 32nd International Epilepsy Congress(2017.9.2-6Barcelona, Spain)
Pediatric Research in Japan : Past and present / Hirose S. / 大韓小児科学会 (2017.10.26-27 韓国)
Genetics of epileptic encephalopathy / Hirose S, Souvenir, 4th National Conference of Society for Indian Academy of Medical Genetics (SIAMG) (2017.12.8-10.インド)
Cme in management of genetic disorders Newborn

screening for LSD / Hirose S, Souvenir, 4th National Conference of Society for Indian Academy of Medical Genetics (SIAMG) (2017.12.8-10.インド)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし