

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

SSPE 患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索 （第 2 報）

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科
 研究協力者：石崎義人 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨 SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した結果、昨年度に報告した *CCDC150* 遺伝子に加えて新たに 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

A. 研究目的

SSPE の宿主遺伝要因は正確には解明されていない。私たちは、これまで、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中で *MxA* と *TLR3*、獲得免疫に関わる遺伝子の中で *IL4* と *PDI* のバリエーションが SSPE の発症に関与していることを報告してきた。

近年、次世代シーケンサー技術とバイオインフォマティクスの著しい進歩に伴い、ヒト遺伝子の全エクソンのシーケンス解析を容易に行うことが可能になり、種々の遺伝性疾患におけるゲノム変異データが蓄積されてきている。我々は、SSPE 患者と両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、SSPE の疾患感受性に関与している候補遺伝子の検索を行った。本研究は、「SSPE の診療ガイドラインの策定・改訂」に関連した研究である

B. 研究方法

SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 (Family 1) 2 検体、および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 (Family 2, Family 3) 6 検体の合計 3 家系 8 検体とした。

HiSeq™ シーケンスシステム (HiSeq2000, Illumina 社) を用いてエキソーム解析を行った。遺伝子解析の第 1 段階では、Coding Sequence 領域におけるミスセンス変異と挿入/欠失によるフレームシフト変異を検索した。エキソーム解析データの質を示す Quality が 100 以上であり、Minor Allele Frequency (MAF) 5% 未満という条

件を満たす病的変異を OMIM の Short Genetic Variations database (dbSNP) を用いて絞り込んだ。次に、家系ごとに、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある *CCDC150* (昨年度に報告) 以外の遺伝子を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は所属施設の倫理委員会の承認を受けており、被検者あるいは保護者の文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

Family 1 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*AQP12A*, *GSPT1*)、複合ヘテロ変異 7 遺伝子 (*AHNAK2*, *C17orf97*, *CELSR1*, *FER1L6*, *FRAS1*, *NEB*, *OBSCN*) を見出した。Family 2 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*ADARB2*, *FAM171A1*)、複合ヘテロ変異 9 遺伝子 (*DDX51*, *DSPP*, *EP400*, *GOLGA5*, *MYOM2*, *MRO*, *TBCID3*, *SPEN*, *VPS13A*) を見出した。Family 3 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*LOR*, *RAX*)、複合ヘテロ変異 4 遺伝子 (*CACNAIS*, *CYLC2*, *EXOG*, *LRIG1*) を見出した。

D. 考察

昨年度は、Family 1 と Family 2 に共通する複合ヘテロ変異が見出された遺伝子として *CCDC150* を報告したが、今回行った家系ごとのエキソーム解析の結果、新たに 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。National Center

for Biotechnology Information (NCBI) の遺伝子データベース¹⁾によれば、これらのうち以下の遺伝子については、コードする蛋白の機能が明らかにされている。

AHNAK2 : Ca チャネル蛋白を介して Ca シグナリングに作用。

CELSRI : 細胞間シグナル伝達に関与する細胞膜上の受容体。

FRAS1 : 器官形成に関与する細胞外マトリクス蛋白。Fraser 症候群 1 の原因遺伝子。

NEB : 細胞骨格マトリクスの構成成分である巨大蛋白 (nebulin)。nemaline myopathy の原因遺伝子。

OBSCN : 筋原線維の形成や筋原線維と筋小胞体の相互作用に関わる蛋白 (obscurin)。

ADARB2 : RNA-editing を制御する二本鎖 RNA アデノシンデアミナーゼ。

DSPP : 象牙質の石灰化に関わる蛋白。象牙質形成不全症の原因遺伝子。

GOLGA5 : ゴルジ体局在蛋白である golgin ファミリーの 1 つ。

MYOM2 : サルコメアに連結する巨大蛋白である titin の関連蛋白 (myomesin 2)

MRO : 性分化に関与する蛋白 (maestro)。

SPEN : ホルモンで誘導される転写抑制因子。

VPS13A : エンドソーム、ライソゾーム、細胞膜に向かう trans-Golgi network を介して蛋白のサイクリンを制御。

LOR : 終末分化した表皮細胞の角化細胞エンベロープの主成分 (loricrin)。Vohwinkel 症候群の原因遺伝子。

RAX : 眼の形成に関わる転写因子。

CACNA1S : 骨格筋細胞の L 型電位依存性抑制性 Ca チャネルの構成成分。

CYLC2 : 精子頭部の形態形成に関わる蛋白 (cylicin 2)。

EXO1 : 5'-3' エクソヌクレアーゼ活性を持つ エンドヌクレアーゼ/エクソヌクレアーゼ。

家系ごとのエキソーム解析で見出されたこれらの遺伝子(コードする蛋白の機能が不明のものも含む)と昨年度に報告した *CCDC150* について変異/多型の関連解析を行うことにより、SSPE の新たな疾患感受性遺伝子を明らかにすることができるものと思われる。

E. 結論

SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、新たに 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

[参考文献]

1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし