

## スモン患者における NQO1 多型の解析

深尾 敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)  
小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院)  
久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院)  
木村 暁夫 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科)  
溝口 功一 (国立病院機構静岡医療センター)  
小池 春樹 (名古屋大学大学院医学系研究科神経内科)  
杉本精一郎 (国立病院機構宮崎東病院神経内科)  
松尾 秀徳 (国立病院機構長崎川棚医療センター神経内科)  
軸丸 美香 (大分大学医学部神経内科)  
三ツ井貴夫 (国立病院機構徳島病院臨床研究部)  
高橋 美枝 (高知記念病院神経内科)  
坂井 研一 (国立病院機構南岡山医療センター臨床研究部)  
峠 哲男 (香川大学医学部看護学科健康科学)  
大越 教夫 (筑波技術大学学長)  
井上 学 (大阪市立総合医療センター神経内科)  
杉本精一郎 (国立病院機構宮崎東病院神経内科)  
松本 英樹 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

### 研究要旨

昨年より NQO1 (NADH quinone acceptor oxidoreductase 1) という多機能な抗酸化酵素の機能喪失型 C609T 遺伝子多型について、この機能喪失多型を持つ方が SMON に易罹患で、重症化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の解析を進めている。一昨年度は東海 4 県で 45 件、昨年は全国的な協力体制の 1 年目で 26 件の検体追加があり、本年度はさらに 43 例の検体を追加して解析した。SMON 患者において、変異アレルのヘテロが多い傾向が見られているが、本年度解析した症例での NQO1 多型頻度は昨年までのそれに比べて日本人集団全体の頻度に近く、有意差が認められなかった。

### 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。そこで一昨年から

NQO1 (NADH quinone acceptor oxidoreductase 1) という多機能な抗酸化酵素の C609T 遺伝子多型に注目し解析を行なっている。本多型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であり、日本を含むアジア系では頻度が高い。そこで機能喪失多型を持つ方が SMON に罹患しやすかった、重症化しやすかったという仮説のもとに、スモン患者の本遺伝子多型の解析を進めてい

る。

#### B. 研究方法

一昨年度は東海地区（岐阜、愛知、三重、静岡）の SMON 検診にて 45 名の協力を得た。昨年は全国で臨床研究の倫理審査を申請していただいております、可能となったところから順次検体を集めており、追加で 26 名の協力を得た。本年度はさらに多くの地区の協力を得て 43 名の解析を行なった。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。本多型の検出は Taqman 法を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認を受けたのち、研究協力者の施設でも倫理審査の承認を受けて行なった。

#### C. 研究結果

本年度 43 名の多型を解析した。C/C (wild-type) 18 名 C/T (hetero) は 20 例、T/T (homo) は 5 例であった。これまでの全合計では 114 名で、C/C (wild-type) 38 名 C/T (hetero) は 60 例、T/T (homo) は 16 例であった。日本人の本多型の頻度は Human Genomic Variation database にて C/C 471 名 C/T 542 名 T/T 197 名となっており、ヘテロが SMON 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 SMON 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。また視力、運動機能の重症度とこの多型についての関連性についても調べたが有意差は認められなかった。特に本年度解析例ではスモンの方にも正常 C/C の頻度が高く認められたため、原因は不明である。

#### D. 考察

キノホルムのミトコンドリア障害が、NQO1 のタンパク発現量と負の相関があり、NQO1 の発現が低い細胞ほど強く障害されることが細胞レベルの実験から示唆されている。このため NQO1 の機能喪失型多型をもてば、それだけキノホルムによる細胞障害が強く生じる可能性があると考えられた。本多型はキノンの遺

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。またこの機能喪失型多型の頻度はヨーロッパよりも日本などの東アジアに多いことから、日本でスモンが多発したこととも関連がある可能性も示唆された。そこでこのプロジェクトが立ち上がり、現在までに 114 例の解析を行って来た。この解析ではキノホルムを同様に内服していたのにスモンを発症しなかった人を対象にすることができず、日本人の 1000 人ゲノムの多型頻度と比較しており、その点有意差が出てく原因となっているのではと推測している。発症に至ったキノホルム使用量という因子が含まれないことも要因であると考えられる。

#### E. 結論

現時点では SMON 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。

#### 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