

厚生労働科学研究費補助金 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3報)

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科  
 研究協力者：竹本竜一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
 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  
 研究協力者：酒井康成 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
 研究協力者：大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
 研究協力者：Marissa B. Lukban Department of Pediatrics and Neurosciences, University of the Philippines – Philippine General Hospital

**研究要旨** 3家系のエキソーム解析で SSPE の疾患感受性候補遺伝子として抽出された *CCDC150* 遺伝子について、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の遺伝子解析を行った。2 家系に共通する複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認められず、これらが位置する 3 エクソンに見出された新たな 3 つの変異は複合ヘテロではなかった。

### 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 *PD1* 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。SSPE の疾患感受性に関与している候補遺伝子を検索するために、次世代シーケンサーを用いた SSPE 患者を含む 3 家系のエキソーム解析で SSPE の疾患感受性候補遺伝子として抽出された *CCDC150* 遺伝子について、フィリピン人患者 60 名の解析を行った。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

対象：フィリピン人 SSPE 患者 60 名  
 方法：平成 29 年度の研究で行った 3 家系のエキソーム解析では、*CCDC150* 遺伝子に 1 家系

で母親由来の p.His511Tyr と父親由来の p.Val704Ile で構成される複合ヘテロ変異、もう 1 つの家系で母由来の p.Val704Ile と父由来と推測される p.Met365Val で構成される複合ヘテロが確認され、本遺伝子が SSPE の疾患感受性候補遺伝子として抽出された。*CCDC150* 遺伝子は 2 番染色体 (2q33.1) の 128kb の範囲に存在し 33 個のエクソンを持つサイズの大きい遺伝子であるため、エキソーム解析で認められた複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異 (p.Met365Val, minor allele 頻度 0.0018; p.His511Tyr, 同 0.0014; p.Val704Ile, 同 0.0005) が位置する exon10, 14, 19 について解析した。各 exon の塩基配列は PCR sequencing により決定した。

### (倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析は、所属施設の倫理委員会およびフィリピン大学 Research and Development Office 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

フィリピン人 SSPE 患者 60 名の解析では 3 名にそれぞれ p.Gln375His, p.Ala524Glu, p.Ala674Val

の3つのアミノ酸置換を伴う変異が認められたが、いずれも複合ヘテロ変異ではなかった(表)。また日本人患者家系のエキソーム解析で2家系に認められた複合ヘテロ変異を構成する3つの変異は認めなかった。

#### D. 考察

CCDC150 (coiled-coil domain-containing protein 150) という分子は、特に精巣で高発現しており、脳でも低いながら発現が認められている。本分子をコードする *CCDC150* 遺伝子が種を超えて保存されていることから重要な分子と推測されるが、その機能は明らかでない。Boldt らの蛋白のネットワーク解析の論文<sup>1)</sup>に EF-Hand Domain-Containing Protein 1 (EFHC1) と *CCDC150* の間に相互作用があるとの記載がある。EFHC1 は神経細胞の細胞骨格に関わる分子で、ミオクロニーてんかんに関連しているので、高率にミオクロニーがみられる SSPE の病態を考える上で興味深い。

今回、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の *CCDC150* 遺伝子解析を行ったが、複合ヘテロ変異は認められず、本遺伝子と SSPE 発症との関連を明らかにすることはできなかった。今後、日本人 SSPE 患者における *CCDC150* 遺伝子の解析を進めていく予定である。

#### E. 結論

フィリピン人 SSPE 患者を対象に、エキソ-

ーム解析で SSPE の疾患感受性候補遺伝子として抽出された *CCDC150* の遺伝子解析を行ったが、複合ヘテロ変異は認められなかった。

#### [参考文献]

- 1) Boldt K, van Reeuwijk J, Lu Q et al. An organelle-specific protein landscape identifies novel diseases and molecular mechanisms. *Nat Commun* 7:11491, 2016.

#### 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

表 フィリピン人 SSPE 患者で認められた *CCDC150* 遺伝子の変異

Pt No	Base substitution change	Amino acid change
30	C2021T (exon19)	P. Ala674Val
31	G1125T (exon10)	P. Gln375His
40	C11571A (exon14)	P. Ala524Glu