

## スモン (SMON) の疾患感受性遺伝子に関する研究

深尾 敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)  
大西 秀典 (岐阜大学医学部附属病院小児科)  
久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)  
小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)  
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 (国立病院機構静岡富士病院院長)  
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)  
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

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 (rs 1800566) 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。本年度も症例数を増やして解析しているが有意差が認められなかった。それに加え NQO1 のプロモーター領域の転写活性に影響を与えると報告されていた多型 (rs 689455) についても調べたが、この多型は上記機能喪失型多型と完全に連鎖していた。また欧米から SMON 発症に関連があるのではと指摘された ABCC4 rs 3765334 および ABCC11 rs 17822931 についても日本人における頻度と SMON 患者における頻度に全く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？ もちろん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。

キノホルムが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。そこで平成 28 年度から 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。また NQO1 遺伝子のプロモーター領域の多型 (-1221 A>C) が報告されており、転写活性に影響すると報告されている。こちらについても解析した。

一方 2019 年 Perez らは、Pharmacology and Therapeutics にキノホルムの総説の中で、cAMP-transporting ABC pumps をキノホルムが抑制するが、それに transporter 機能の低下を引き起こす遺伝学的な背景が重なって神経学的異常をきたしたのではと推測し、cAMP-transporting ABC pumps の ABCC4 と ABCC11 における欧米人に比べ日本人に非常に頻度の高い多型があたかも SMON が日本に多発した原因であるかのような記載をおこなっている。そこで、今回この 2 遺伝子の日本人で頻度が高いと指摘されている多型についても、スモン患者と日本人一般集団での頻度比較を行った。

## B. 研究方法

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 (rs 1800566)、-1221 A>C のプロモーター領域の多型 (rs 689455) についてサンガー法もしくは TaqMan 法を用いて解析を行なった。ABCC4 rs 3765334 (c.G2268A, E857K) および ABCC11 rs 17822931 (c.538A, G180R) についても今回同様にサンガー法もしくは TaqMan 法で解析した。

(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

### 1) NQO1 C609T 多型 (rs 1800566)

合計 125 例の解析で C/C (wild-type) 39 名 C/T (hetero) は 68 例、T/T (homo) は 18 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、現在の解析検体数では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言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。

### 2) NQO1 -1221 A>C のプロモーター領域の多型 (rs 689455)

45 例の SMON 患者に対して解析したが、45 人ともこの多型の A/A, A/C, C/C の方は上述の C609T 多型の C/C, C/T, T/T を持っており完全に一致しており、この 2 つの多型は連鎖してると考えられ、それ以上の解析は行わなかった。iJGVD (Integrative Japanese Genome Variation Database) においても rs 1800566 と rs 689455 のアレル頻度はほぼ一致しており、連鎖が確認できる。

### 3) ABCC4 rs 3765334 (c.G2268A, E857K) および ABCC11 rs 17822931 (c.538A, G180R)

この 2 つの多型については、その頻度分布は SMON 患者と健常日本人データベース (Human Genomic Variation database, iJGVD) との間で有意差を認めなかった。

## 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 の機能喪失型多型である NQO1 C609T 多型をもてば、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、またこの多型は日本人に多いことがわかっている。これが日本でスモンが多発したことも関連がある可能性を考え、SMON 患者に機能喪失多型を持つものが多いという仮説のもとに現在までに 120 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照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、その点有意差が出にくい原因となっているのではと推測している。さらに症例が増やせれば増やして解析したい。

一方 2019 年 Perez らは、Pharmacology and Therapeutics にキノホルムの総説で ABCC4 と ABCC11 の日本人に非常に頻度の高い多型があたかも SMON が日本に多発した原因であるかのような記載をおこなっていたが、SMON 患者と一般日本人におけるこれら 2 つの遺伝子の多型においてまったく頻度の差は認められず、SMON の発症に関与したという根拠がないことが明らかになった。

何らかの体質的な差が発症に関与した可能性はあるため、今後 SNP アレイやエクソーム解析などで SMON 発症に関与する遺伝的背景について調べることも必要と思われる。

#### E. 結論

現時点では SMON 患者において NQO1 の C609T 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。さらに症例数を加えて解析することが必要である。ABCC4 rs 3765334 (c.G2268A, E857K) および ABCC11 rs 17822931 (c.538A, G180R) は SMON との関連性は低いと考えられた。

#### 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