

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 石井敦士 福岡大学医学部 准教授

研究概要

「稀少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供するため、ドラベ症候群、PCDH19関連てんかん、発達性てんかん性脳症、焦点性てんかん、自然終息性家族性非家族性乳児てんかん、自然終息性家族性非家族性新生児てんかん、素因性全般てんかんの遺伝子解析を行った。キャプチャードエクソームシーケンスをてんかんで報告されている114の遺伝子の変異の有無を検索した。更に遺伝子変異同定が同定されなかった症例はエクソーム解析を行った。研究方法は福岡大学医の倫理委員会で審議され承認されている。発達性てんかん性脳症では2例目の報告となる遺伝子異常や新規の遺伝子の異常がみられた。

A. 研究目的

「稀少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供して、その情報をもとに、また他のレジストリと連携しつつ、てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、さらに、実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行う。このため、ドラベ症候群、PCDH19関連てんかん、発達性てんかん性脳症、焦点性てんかん、自然終息性家族性非家族性乳児てんかん、自然終息性家族性非家族性新生児てんかん、素因性全般てんかんといった遺伝子異常が原因と考えられる症例に対して遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

ドラベ症候群、PCDH19関連てんかん、発達性てんかん性脳症、焦点性てんかん、自然終息性家族性非家族性乳児てんかん、自然終息性家族性非家族性新生児てんかん、素因性全般てんかん

と臨床診断された症例に対して、両親を含めたトリオ検体を収集した。

2020年4月から9月までに78症例に次世代シーケンサーを用いた、キャプチャードエクソームシーケンスを実施した。具体的には発端者の検体に対しアジレントのハロプレックスを用いて、114のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。114の遺伝子には、*SCN1A*, *2A*, *8A*, *1B*等のNa⁺チャンネル遺伝子、*GABRG2*等のGABA_A受容体関連の遺伝子、*CACNA1A*, *ATPIA2*, *SCN1A*, *PRRT2*, *PCDH19*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*等様々な候補遺伝子が含まれている。同定されなかった症例ではエクソーム解析を行った。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権擁護上の配慮のため、本研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）を十分行ったのち、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）、人を対象とする医学系研究に関する倫理

指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）に基づき、すべての検体を匿名化された状態で遺伝子解析を行った。本研究は福岡大学医の倫理委員会で承認された方法により行われた。

C. 研究結果

2020年4月から9月までに78症例中、臨床的にDravet症候群またはPCDH19関連てんかんを疑われた症例は45症例だった。114遺伝子のエクソームシークエンスでは、45症例中19症例に遺伝子異常を認めた。*SCN1A*遺伝子に16症例、*CACNA1A*、*CDKL5*、*KCNH5*には各1症例づつ認め、*PCDH19*遺伝子にはみられなかった。

遺伝子異常が見られなかった26症例でのエクソームでは1症例に新規遺伝子の異常と先に1症例が報告された遺伝子の異常が見られた。

D. 考察

エクソーム解析の結果より、新規遺伝子の1例報告であり病的バリエーションと判定できなかったが、今回2症例目が同定され、病的バリエーションをもつ遺伝子と判断できた。新規遺伝子は、自閉スペクトラム症と言語発達遅滞を症状とする神経発達症で報告されている遺伝子で、てんかん患者での報告は見られなかった。

E. 結論

Dravet症候群やPCDH19関連てんかんが疑われる症例で遺伝子変異の同定率は高くなかった。女性のみで発症するPCDH19関連てんかんの頻度は低かった。

エクソーム解析を行ったDravet症候群の中に過去に1例報告されたカリウムイオンチャネル遺伝子、神経発達症を主とする疾患で同定された遺伝子がみられた。てんかんと神経発達症の分子病態の共通性が示唆された。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：得られた成果と表現型の相関を検討するとともに、てんかん病型を前向きに検討していく。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy. *Journal of human genetics*. 2020.
- 2) Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2020;414:116808.
- 3) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JJ, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain & development*. 2020;42(7):508-14.
- 4) Hoshino H, Takayama K, Ishii A, Takahashi Y, Kanemura H. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors. *Brain &*

development. 2020;42(9):686-90.

- 5) Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A. Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy. Mol Cell Neurosci. 2020;108:103535.

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし