

希少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 石井敦士 国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授

研究概要

PCDH19関連症候群、遺伝子関連てんかん、SCN1A遺伝子バリエーションデータベースSCN1A.NETの運用を分担した。「希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、PCDH19関連症候群に対するPCDH19遺伝子解析を行ってきた。既報告のPCDH19バリエーションを含めて、タンパクレベルでの変異個所の特徴や臨床像との相関を検証し、ミスセンスバリエーションとトランケーションバリエーションでは一定の分布の違いがあり、バリエーションの場所により発症年齢と知的能力の程度に一定の傾向があることが示唆された。

A. 研究目的

「希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。分担する PCDH19 関連症候群での遺伝子変異の特徴と臨床像の相関性を探索し、将来的には変異個所から予後の予測や治療薬の適正選択ができるようにし、診療ガイドラインのエビデンス作成と疾病普及を目的とした。

B. 研究方法

これまで当研究室で同定したPCDH19遺伝子変異と、2008年から2020年までに査読付き雑誌に報告されたPCDH19遺伝子変異と患者の臨床情報を網羅的に収集した。遺伝子変異をミスセンス変異とトランケーション変異

に分け、PCDH19遺伝子がコードするプロトカドヘリン19分子における位置の分布から病的となりうる領域を健常者でのバリエーションと比較することで検証した。次に、病的バリエーションと発症年齢、知的発達能力の相関を比較検討した。

（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と国際医療福祉大学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

これまで同定した PCDH19 遺伝子バリエーション 13 名分と既報の 442 名分の PCDH19 遺伝子バリエーションの情報、および臨床情報を収集した。利用可能な総計は、ミスセンスバリエーションは 198 個、トランケーションバリエーションは 173 個であった。PCDH19 遺伝子がコードするプロトカドヘリン 19 は、6 個の EC ドメイン (EC1-6) で構成され、ミスセンスバリエーションは EC1 から EC6 まで均一に分布する一方、トランケーションバリエーションは、EC1-EC4 間と、EC5-最終エキソン上流間とに二つのピークを認めた。トランケーションバリエーションの二つのピーク間で臨床情報を比較した結果、EC5-最終エキソン上流までに位置する変異を持つ患者の発症月齢は、他のバリエーションを持つ症例よりも 2 か月程度発症が遅く、知的発達能力の程度は軽度であった。

D. 考察

本法において PCDH19 関連症候群での遺伝子バリエーションは 13 名分であり、予想される患者数に対して少ない。このことは、本法での遺伝子解析未実施のてんかん症例が多数存在することが考えられる。また、本研究において示すように少なくとも発症時期や知的発達能力での多様性が見られることから症状にスペクトラムを認めることも要因と考える。PCDH19 関連症候群では、遺伝子バリエーションのタイプや位置により表現形に相関性が見られることが強く示唆される。

E. 結論

PCDH19 遺伝子ではミスセンスバリエーションは EC1 から EC6 まで均一に分布する一方、トランケーションバリエーションは、EC1-EC4 間と、

EC5-最終エキソン上流間とに二つのピークを認める。トランケーションバリエーションが EC5-最終エキソン上流までに位置する患者の発症月齢は、他のバリエーションを持つ症例よりも 2 か月程度発症が遅く、知的発達能力の程度は軽度であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, et al. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disorders*. 2022 Feb;24(1):82-94.
- 2) Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome. *Brain and Development*. 2022 Feb 2.
- 3) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, et al. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic disorders*. 2021;23(4):579-89.
- 4) Morishita T, Sakai Y, Iida H, Yoshimura S, Ishii A, Fujioka S, Tanaka SC, Inoue T. Neuroanatomical considerations for optimizing thalamic deep brain stimulation in

- Tourette syndrome. Journal of Neurosurgery. 2021 Aug 6;1(aop):1-11.
- 5) Epi25 Collaborative. Electronic address jcce, Epi C. Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. Am J Hum Genet. 2021;108(6):965-82.
- 6) Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy. Journal of human genetics. 2021;66(6):569-78.
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