

スモン (SMON) の疾患感受性遺伝子に関する研究 令和4年度の進捗報告

大西 秀典 (東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科小児科学)
久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)
南山 誠 (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)
鷺見 幸彦 (国立長寿医療研究センター神経内科)
徳田 治彦 (国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター)
木村 暁夫 (東海国立大学機構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)
杉本精一郎 (国立病院機構宮崎東病院神経内科)
小池 春樹 (名古屋大学大学院医学系研究科神経内科)
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)
濱田 康宏 (香川大学医学部消化器・神経内科)
千田 圭二 (NHO 岩手病院)
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)
松本 英樹 (東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科小児科学)

研究要旨

SMON (亜急性脊髄視神経障害) はキノホルムによる薬害であり、日本人に好発したことから、SMON 発症と日本人特有の遺伝的背景との関連が示唆されている。将来的な類縁疾患の発症の予防、また難治症例に対する新規治療法の開発のため、SMON 発症と関連する遺伝的背景の解明が重要である。SMON 発症には神経細胞における酸化ストレスが影響しているとされる。NQO1 (NADH quinone acceptor oxidoreductase1) という多機能な抗酸化酵素の機能喪失型 C609T 遺伝子多型 (rs1800566) がキノホルムの毒性を用量依存性に抑制することが報告されており、我々はこれまでに 125 症例で解析を行ったが、SMON 発症と本多型との間に有意な関連性を証明できていない。今年度は同じく酸化ストレスに関わる NQO1 以外の重要な遺伝子である、SOD1 の日本人において頻度の多い機能低下型の多型 (rs2070424, rs4998557, rs4816405) について解析を行ったが、日本人における一般的な多型頻度との間に有意差は認めなかった。SMON 発症と関連する遺伝的背景のさらなる探索が必要である。

A. 研究目的

SMON (亜急性脊髄視神経障害) はキノホルムによる薬害であり、発症機序は未解明の部分が多い。日本人に好発したことから、SMON 発症と日本人特有の遺伝的背景との関連が示唆されており、将来的な類縁疾患の発症阻止及び新規治療法の開発のため、SMON 発症と関連する遺伝的背景の解明が重要である。本研究では SMON 発症に関連する遺伝子を同定し、SMON 患者に対する新規治療の開発につなげることを目的とする。

SMON 発症には神経細胞における酸化ストレスが影響しているとされる。酸化ストレスと関連する遺伝子、NQO1 に存在する機能喪失性多型 (rs1800566) がキノホルムの毒性を用量依存性に抑制することが報告されており、我々はこれまでに 125 症例で解析を行ったが、SMON 発症と本多型との間に有意な関連性を証明できていない。2022 年にオーストラリアの研究グループから NQO1 の機能低下と SMON 発症の関連について言及した論文が出版されており、我々の研究結果と照らし合わせて紹介する。

また、今年度は同じく酸化ストレスに関わる NQO1 以外の重要な遺伝子である、SOD1 の日本人に特に多い機能低下型の多型 (rs2070424, rs4998557, rs4816405) について解析を行った。

B. 研究方法

日本国内で発症した SMON 患者から本研究について書面で同意を得、血液検体を全国の協力施設から収集し、白血球分画から DNA を抽出した。Sangar 法及びアレル特異的 PCR 法により SOD1 遺伝子の以下の 3 つの SNP (rs2070424, rs4998557, rs4816405) の有無について、遺伝子解析を行った。SMON 患者群と大規模日本人遺伝子多型データベース (HGVD 及び jMorp) を比較し、SMON 発症と遺伝子多型の関連性を統計学的に検討した。大規模日本人遺伝子多型データベースに情報のない多型については、自施設の二次利用可能な DNA を対照として使用した。統計学的手法は Pearson の χ^2 検定を用いた。p 値は 0.05 未満を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得ている (承認番号 29-209, 2020-132)。

C. 研究結果

優性遺伝モデルでの比較 (自施設対照と比較 : rs2070424, p=0.15 ; rs4998557, p=0.71 ; rs4816405, p=0.15), 劣性遺伝モデルで比較 (自施設対照と比較 : rs2070424, p=0.22 ; rs4998557, p=0.15 ; rs4816405, p=0.14), アレル頻度での比較 (HGVD と比較 : rs2070424, p=0.28 ; rs4816405, p=0.19, jMorp と比較 : rs2070424, p=0.28 ; rs4816405, p=0.82, 自施設対照と比較 : rs2070424, p=0.11 ; rs4998557, p=0.31 ; rs4816405, p=0.30), いずれにおいても有意差は認めなかった。

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 (Siegel D, Pharmacogenetics 1999)。このため NQO1 の機能喪失型多型である NQO1 C609T 多型を有する者は、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判明している。これが日本で SMON が多発したことと関連がある可能性を考え、SMON 患者に NQO1 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通算 125 例の解析を行ったが、健常群との間に有意な差を認めなかった。2022 年 9 月に Chhetri らによりにクリオキノールと NQO1 の関連についての新規知見が報告された (Chhetri J, et al. Frontiers in Pharmacology 2022)。考察に NQO1 と SMON 発症についての記載があり、「NQO1 の存在/活性がクリオキノールの毒性を修飾するという前臨床データを示した。一般集団で NQO1 活性が低下する理由の 1 つは、NQO1 多型である。NQO1 (C609T) 多型は、NQO1 タンパク質の安定性が低下し、NQO1 活性も低下する。ヘテロ接合体保有者 (C/T) は、C/C 遺伝子型 (正常) の保有者に比べて、NQO1 タンパク質と活性が約 50% しかない。ホモ接合体保有者

(T/T) は、NQO1 活性が極めて低い。ヨーロッパ人の 80% 以上は正常な C/C NQO1 遺伝子型を保有しているが、日本人の 70% 近くは不活性化 C/T または T/T NQO1 遺伝子型を持っている。そのため日本人は、クリオキノール毒性に対する感受性が高いことが予想される。」と記載されていた。当研究班の研究結果からは、この記載は正確ではなく、SMON が日本に多発した原因を NQO1 C609T 多型のみを求めるのは現時点では早計と考えられる。そのため、現時点での 125 例の解析結果を基に論文として発表する予定である。

E. 結論

本研究で解析した SOD1 の 3 つの SNP と SMON 発症との間に有意な関連性は見いだせなかった。次年度も酸化ストレスに関連する別の遺伝子の日本人に多い SNP の解析を進める予定である。また、視神経症状の重症例に限定して次世代シーケンサーを使用した網羅的解析を行うことも予定している。NQO1 rs1800566 多型の解析結果については、現時点での 125 例の解析結果を論文として投稿準備中である。

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

I. 文献

特になし