

論文内容要旨

論文題目

早期発症てんかん性脳症における遺伝学的背景の解明

指導（紹介）教授： 三井 哲夫
氏 名： 中村 和幸

【要 旨】

早期発症てんかん性脳症 (Early-onset epileptic encephalopathy: EOEE)とは、けいれん発作を反復し、発作間欠時脳波でてんかん性異常波を認め、知的や感覚、運動発達の遅滞を伴う疾患群である。EOEEに含まれる疾患として大田原症候群、West 症候群、早期ミオクロニー脳症、Dravet 症候群などが挙げられ、これまでに 30 以上の原因遺伝子が同定されている。大田原症候群の一部は West 症候群へ変容していくことが知られており、年齢依存性てんかんと呼称される。これらには共通した原因背景が存在すると推測されており、その遺伝学的基盤を明らかにするため解析を行った。

328 例の EOEE を対象とし、Whole exome sequencing (WES) と High resolution melting (HRM) 法を用いて *SCN2A* 遺伝子の変異スクリーニングを行った。

新規の *SCN2A* 変異を 15 症例 (大田原症候群が 9 例、West 症候群 1 例、分類不能 EOEE 5 例) に 14 変異同定した。全てミスセンス変異であり、12 例で新生突然変異と確認された。c.3976G>C (大田原症候群) は新生モザイク変異(変異率 18%)であり、c.634A>G (分類不能 EOEE) は transcript variant 3 に存在していた。大田原症候群の 78% (7/9) が West 症候群へ移行した。全例重度の精神運動発達遅滞を認め、15 例中 12 例は難治性てんかを示した。

次に 12 例の EOEE に対して WES を行い、続いて 367 例の EOEE に対して HRM 法もしくは WES を用いて *GNAO1* 変異スクリーニングを行った。また、同定された変異体に対する発現解析、構造解析、電気生理学的解析を行った。

大田原症候群 3 例、分類不能 EOEE 1 例に *GNAO1* 変異を同定し、3 例はミスセンス変異(p.Asp174Gly, p.Gly203Arg, p.Ile279Asn)、1 例は欠失変異(p.Thr191_Phe197del)であり、全て新生突然変異であった。p.Asp174Gly は体細胞モザイク変異 (変異率は 35~50%) であった。全例重度の精神運動発達遅滞と難治性てんかンを認め、4 例中 2 例に不随意運動がみられた。G α _s 変異体 (p.Asp174Gly, p.Ile279Asn, p.Thr191_Phe197del) では、細胞膜だけではなく細胞質への異常局在を認めた。p.Gly203Thr は、立体構造解析により GTP との結合異常をきたすことが示唆された。ノルエピネフリン投与による Ca 電流の抑制を測定した結果、3 変異 (p.Gly203Thr, p.Asp174Gly, p.Thr191_Phe197del) において、カルシウム電流の抑制は減弱する傾向があった。

また、分類不能 EOEE の 1 家系(罹患者 2 名と両親)を対象として WES を行い、*PIGO* 複合ヘテロ変異 (c.389C>A [p.Thr130Asn], c.1288C>T [p.Gln430*])を同胞 2 例に認めた。1 例は顔貌異常と重度精神運動発達遅滞を認め、もう 1 例は生後 7 か月時に死亡した。

EOEE、特に大田原症候群で *SCN2A* 変異を発見したことにより、*SCN2A* 変異関連疾患スペクトラムがより重度なてんかん症候群に広がっていることを示した。今後、EOEE の原因解析において *SCN2A* は重要な遺伝子の 1 つになると考えられた。また、大脳に強く発現している 3 量体 G 蛋白質の α サブユニット (G α _s) をコードしている *GNAO1* 遺伝子変異を同定したことで、細胞内シグナル伝達異常が EOEE の原因となることを示した。また、GPI アンカー異常症の病態も明らかになるにつれ、EOEE の遺伝学的背景がより多岐に渡っていることが示唆された。同一の遺伝子における変異により、大田原症候群や West 症候群など異なるてんかん症候群を発症することが明らかとなり、今後は遺伝子型と表現型の関連性を解析していくことが課題である。

平成 28 年 8 月 22 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書


申請者 氏名：中村 和幸

論 文 題 目：早期発症てんかん性脳症における遺伝学的背景の解明


審 査 委 員：主審査委員

加藤 丈夫 

副審査委員

佐藤 慎哉 

副審査委員

三井 哲久 

審査終了日：平成 28 年 8 月 10 日

【論文審査結果要旨】

早期発症てんかん性脳症 (Early-onset epileptic encephalopathy: EOEE)とは、反復するけいれん発作、てんかん性異常脳波、知的・感覚・運動発達遅滞を呈する乳児～小児の疾患群であり、大田原症候群、West 症候群、早期ミオクロニー脳症、Dravet 症候群など含まれる。これらの症候群の原因遺伝子として、これまで 30 以上の遺伝子が報告されているが、多くの症例で原因遺伝子は明らかではなく、遺伝子-症候群の対応関係も必ずしも明確ではない。

そこで申請者は 328 例の EOEE を対象に、whole exome sequencing (WES)と high resolution melting (HRM) 法を用いて *SCN2A* 遺伝子の変異スクリーニングを行った。その結果、新規 *SCN2A* 変異を 15 症例 (大田原症候群が 9 例、West 症候群 1 例、分類不能 EOEE 5 例) に 14 変異同定した。次に 12 例の EOEE に対して WES を行い、続いて 367 例の EOEE に対して HRM 法もしくは WES を用いて *GNAO1* 変異スクリーニングを行い、大田原症候群 3 例、分類不能 EOEE 1 例に *GNAO1* 変異を同定した。また、分類不能 EOEE の 1 家系 (罹患者 2 名と両親) を対象として WES を行い、*PIGO* 複合ヘテロ変異を同胞 2 例に認めた。

申請者は、EOEE、特に大田原症候群で *SCN2A* 変異を発見したことにより、*SCN2A* 変異関連疾患スペクトラムがより重度なてんかん症候群に広がっていること、さらに、同一の遺伝子における変異により、大田原症候群や West 症候群など異なるてんかん症候群を発症することを明らかにした。

本研究には EOEE を理解する上で重要な新知見が含まれており、また、審査発表会において主査・副査より種々の質問が出たが、申請者は適切に返答した。以上より主査・副査は、本研究は学位 (医学博士) 授与に十分に値するものと評価した。