

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
2018年度共同研究者派遣実施報告書

[研究分野：④ 疾病の神経生物学]

1. 所属機関・職名・氏名：福岡大学 医学部小児科学教室・教授・廣瀬伸一
福岡大学医学部小児科学教室・准教授・石井敦士

2. 研究課題名：
*KCNQ2*遺伝子変異による新生児期発症てんかんの日米共同病態解明研究

3. 米国側研究機関・共同研究者：
Edward C. Cooper, Associate Professor
Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

4. 派遣期間：2018年度は、研究者間のスケジュールが合わず実施ができなかった。
(しかしながら、当初の予定通り、*KCNQ2*遺伝子変異による新生児期発症てんかんの日米共同病態解明に資する以下の結果を得た。)

5. 研究の概要，成果および意義（1000字）：

【目的】

KCNQ2 遺伝子は電位依存性 K⁺チャンネルをコードする遺伝子で、良性（家族性）新生児てんかん（Benign (familial) neonatal epilepsy: B(F)NE）と *KCNQ2* 脳症の原因遺伝子の一つである。そのバリエーションのうち病原性と非病原性、また、B(F)NE と *KCNQ2* 脳症を区別に関与するものの特徴を明らかにする。

【対象と方法】

B(F)NE か *KCNQ2* 脳症の可能性があると判断された症例と、*KCNQ2* 遺伝子異常の症例を集めた2つのデータベース（Epilepsygene と RIKEE）の症例を集積した。また非病原性コントロールとして Genome Aggregation Database (gnomAD) を使用した。集積したミスセンスバリエーションを B(F)NE 群と *KCNQ2* 脳症群とコントロール群に分け、累積分布関数で比較した。また、どの予測スコアが病原性や B(F)NE と *KCNQ2* 脳症を区別するものとして役に立つのかも比較し統計を行った。

【結果】

259の *KCNQ2* 遺伝子の病原性バリエーションを認め、そのうち148が B(F)NE で111が *KCNQ2* 脳症であった。148の B(F)NE のうち、56がミスセンスであった。111の *KCNQ2* 脳症のうち、109がミスセンスであった。コントロールは2967ミスセンスバリエーションがあった。それぞれのミスセンスバリエーションを累積分布関数で比較した。S3-S6やヘリックスA-Dを形成している部位のバリエーションは病原性が多く、セグメントやヘリックス以外の領域のバリエーションは非病原性が多くなっていた。累積分布関数で B(F)NE のバリエーションが S2-S3 領域で多く、*KCNQ2* 脳症のそれはイオン膜孔から S6 までの領域で多かった。予測スコアの中で、Protein Variation Effect Analyzer (PROVEAN) and Percent Accepted Mutation (PAM) 30 のスコアが、S3-HelixA の間の領域で、B(F)NE と *KCNQ2* 脳症のバリエーションが、コントロールより有意低く、バリエーションが病原性と非病原性かの区別をするのに役に立つことが示唆された。

【結論】

バリエーションの特徴より病原性と非病原性、また、B(F)NE と *KCNQ2* 脳症を区別に関与するものを明らかにした。また予測スコアの中で、PROVEAN と PAM30 スコアがバリエーションの病原性と非病原性の判別に役立つことが示唆された。

この日米共同研究の内容は2019年に *Epilepsia* に発表された。（添付）

6. その他（実施上の問題点，特記事項）

研究実施においては、双方ともに新たな研究費の獲得が必要であることも判明した。

◎参考資料があれば、添付ください。