

HLA-DQB1*06:02 陰性の真性過眠症候群の感受性遺伝子の探索

宮川 卓^{1,2)}, Khor Seik-Soon²⁾, 豊田裕美²⁾, 三島和夫³⁾, 本多 裕⁴⁾, 本多 真^{1,4)}, 徳永勝士²⁾

- 1) 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野
- 2) 東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻人類遺伝学分野
- 3) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
- 4) 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

【研究の背景】

真性過眠症候群(essential hypersomnia; EHS)はナルコレプシーと同様に日中の耐え難い眠気を主な症状とする過眠症であるが、情動脱力発作を起こさない点がナルコレプシーとは異なる。EHS は、睡眠障害国際分類第 2 版(ICSD-2)における情動脱力発作を伴わないナルコレプシー及び長時間睡眠を伴わない特発性過眠症に相当する。EHS はヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)との関連が知られており、EHS 患者の約 30~40%が *HLA-DQB1*06:02* を保有している(一般集団では 12%)¹⁾。さらに、*HLA-DQB1*06:02* の有無によって EHS の病態が異なる可能性が示唆され、*HLA-DQB1*06:02* 陽性の患者ではナルコレプシーと同様にその病態に免疫が関与することが考えられている。一方、*HLA-DQB1*06:02* 陰性の患者ではその病態が現在のところ不明である。

【目 的】

そこで、原因が不明であり、これまで感受性遺伝子が同定されていない *HLA-DQB1*06:02* 陰性の EHS の感受性遺伝子を探索することとした。

【方 法】

*HLA-DQB1*06:02* 陰性 EHS 患者 119 例及び健常者コントロール 1,582 例を対象にゲノムワイド関連解析を実施した。サンプルの QC(quality control)として、Call rate97%未満、主成分分析による Outliers 及び血縁関係のあるサンプルを除外した。SNP(single nucleotide polymorphism)の QC として、Call rate99%未満、コントロール群において Hardy-Weinberg's equilibrium の P 値 0.001 未満及びマイナーアレル頻度 5%未満の SNP は除外した。ゲノムワイド関連解析の結果より、候補の SNP を選択し、その再現性を確認するために独立のサンプルセット(患者 191 例及びコントロール 433 例)を用い、replication study を行った。また、本研究は当該研究機関の倫理委員会の承認を得て実施している。

【結 果】

ゲノムワイド関連解析及び replication study の結果、*CRAT*(carnitine acetyltransferase)遺伝子近傍の SNP(rs10988217)が *HLA-DQB1*06:02* 陰性 EHS とゲノムワイドレベルで有意な関連を認めた($P < 5 \times 10^{-8}$, odds ratio=2.8)。さらに、この rs10988217 が日本人ナルコレプシー、ヨーロッパ集団ナルコレプシー及びヨーロッパ集団 *HLA-DQB1*06:02* 陰性過眠症と関連するか検討した結果、いずれの患者群とも有意な関連を示した($P < 0.05$)。次に、eQTL 解析により rs10988217 のリスクアレルを持つ群で、脳を含む各種の組織及び臓器において *CRAT* 遺伝子の mRNA 発現量が有意に高いことを確認した($P < 0.05$)。*CRAT* は、ミトコンドリア内のアシル CoA/CoA 比の調整に関わる代謝経路の重要な酵素である。そこで、The Metabolomics GWAS Server データベース²⁾を用いて rs10988217 がメタボローム解析の結果と関連を示すか確認した。その

結果、rs10988217 のリスクアリルを持つ群では血中のスクシニルカルニチン濃度が高いことがわかった ($P < 10^{-17}$)。

【考 察】

ゲノムワイドレベルで有意な関連を認めた *HLA-DQB1*06:02* 陰性 EHS の感受性遺伝子を、初めて同定した。また、ヨーロッパ集団の患者においても有意な関連を認めたことから、集団を超えた感受性遺伝子と考えられる。さらに、*HLA-DQB1*06:02* 陰性 EHS の病態に脂肪酸代謝経路の異常が関わる可能性が示唆された。このことを検証するために、まず *HLA-DQB1*06:02* 陰性 EHS 及び健常者の血液サンプルを用いてメタボローム解析を行う必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

脂肪酸代謝異常が *HLA-DQB1*06:02* 陰性 EHS の原因であることを解明できれば、その脂肪酸代謝異常を改善することが治療につながることを期待される。これまでの EHS の治療薬は中枢神経を直接刺激するため、副作用が多かった(特にメチルフェニデート)。今後、本研究を副作用の少ない新しい治療薬開発につなげたいと考えている。

【参考・引用文献】

- 1 Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, et al: Polymorphism located between CPT1B and CHKB, and HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype confer susceptibility to CNS hypersomnias (essential hypersomnia). PLoS One 4, e5394, 2009.
- 2 Shin S Y, Fauman E B, Petersen A K, et al: An atlas of genetic influences on human blood metabolites. Nat Genet 46, 543-550, 2014.