

2021年度第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会
2021年8月1日

てんかんに関する遺伝の基礎



国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科／遺伝カウンセリング室
竹下 絵里

てんかんと遺伝

親がてんかんの場合、その子どもにてんかんが発症する頻度は4~6%であり、一般の2~3倍であるが、てんかんの成因によって頻度が異なる。てんかん全体としての明確な遺伝形式はない。

<てんかん診療ガイドライン2018>

遺伝

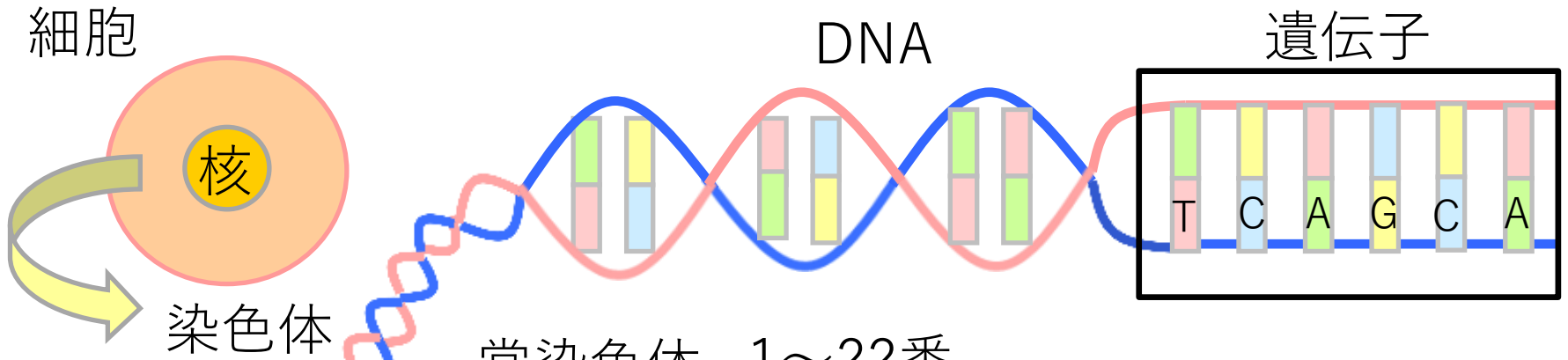
ある形質（形や特徴）が親から子、子から孫へ伝わっていく現象

遺伝性疾患

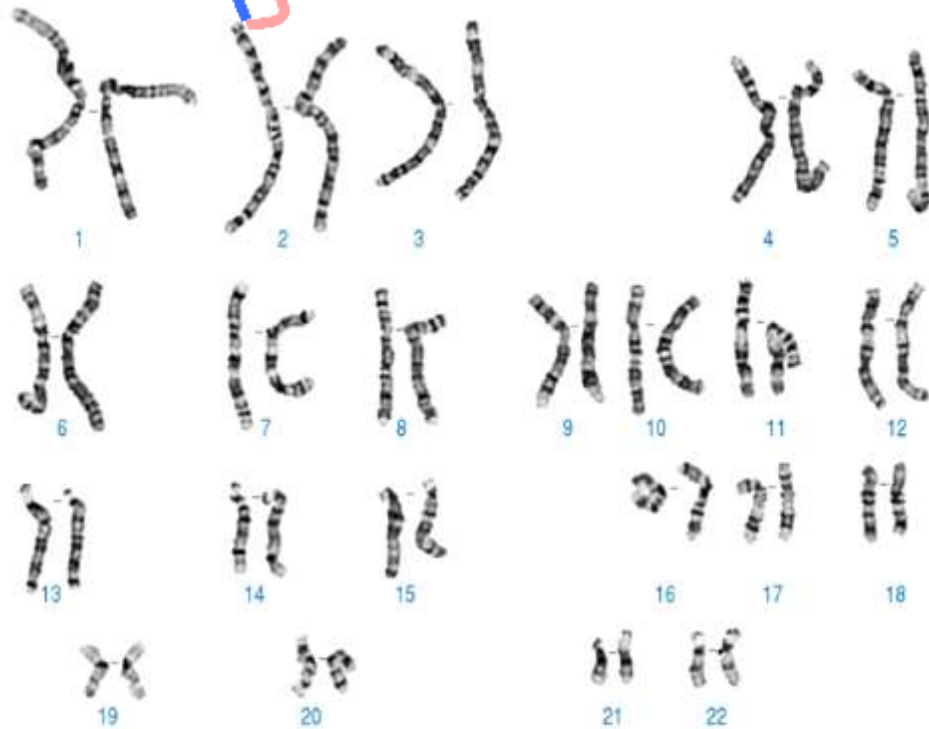
染色体や遺伝子の変化によっておこる病気



染色体、DNA、遺伝子



常染色体 1~22番

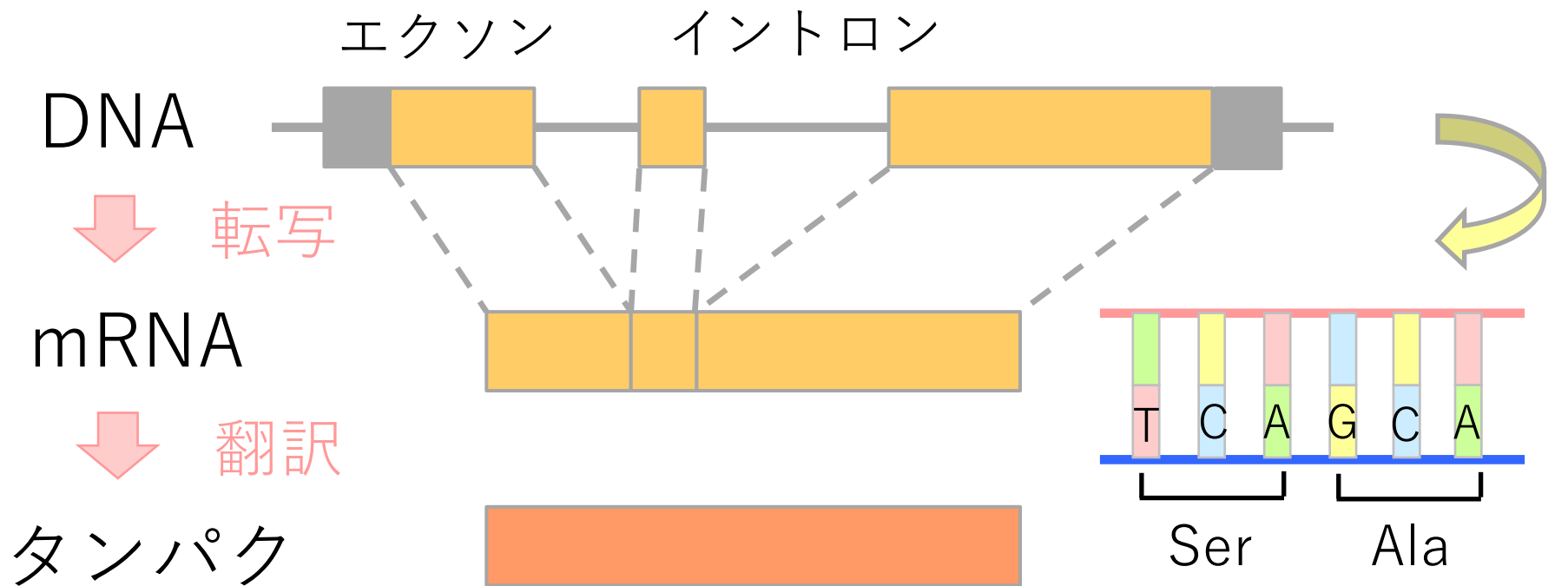


性染色体

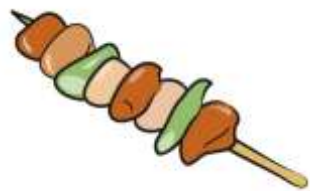
男性
X 1本 Y 1本

女性
X 2本

遺伝子がはたらくには



タンパク



エクソン = 焼き鳥
イントロン = 串

3文字で
1つのアミノ酸

遺伝性疾患の分類

染色体異常

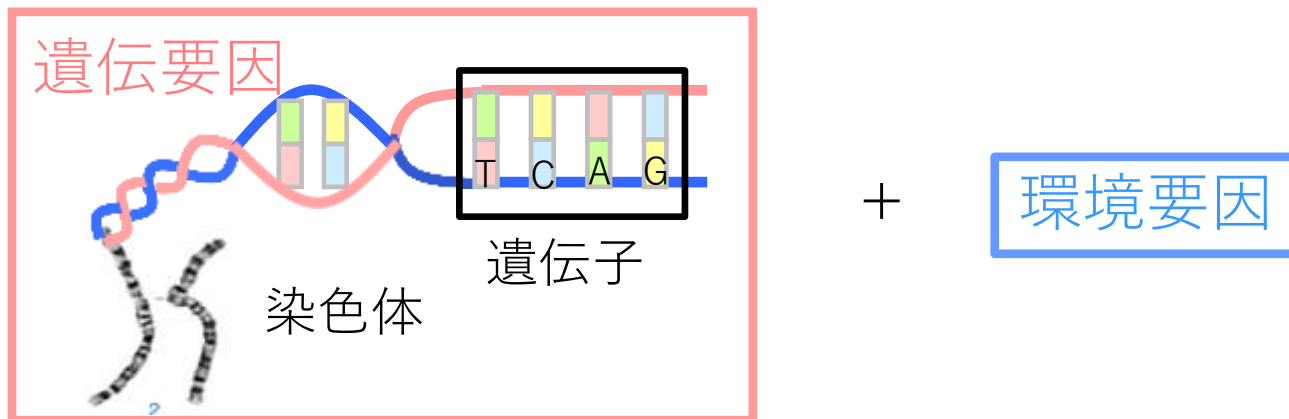
染色体に含まれる複数の遺伝子の過不足で発症

単一遺伝子病

ある遺伝子の変異で発症

多因子遺伝病

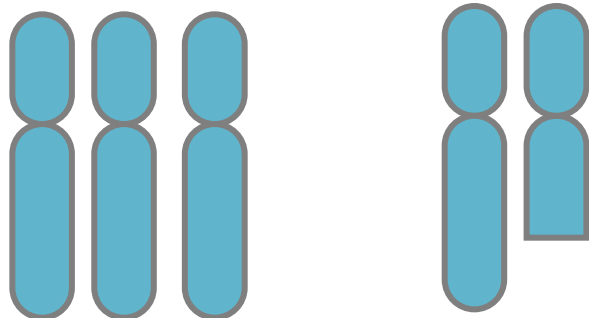
複数の遺伝子 + 環境要因の相互作用で発症



てんかんの病因となる遺伝性疾患の例

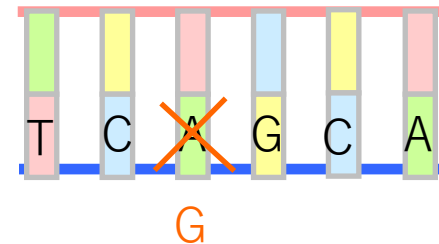
染色体異常

1p36欠失
4p欠失 (WolfHirschhorn症候群)
環状14番染色体
環状20番染色体
15q11-13欠失 (Angelman症候群)
17p13.3欠失 (Miller-Dieker症候群)
21トリソミー (Down症候群)
22q11.2欠失
⋮
⋮
⋮



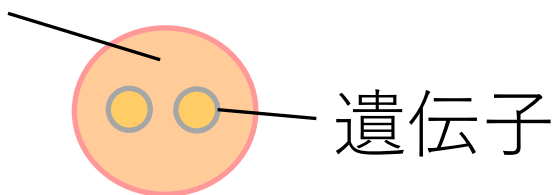
単一遺伝子病

<i>ARX</i>	<i>KCNT1</i>
<i>CDKL5</i>	<i>LG11</i>
<i>CHRNA4</i>	<i>MECP2</i>
<i>CHRNB2</i>	<i>PCDH19</i>
<i>CHRNA2</i>	<i>PRRT2</i>
<i>FOXG1</i>	<i>SCN1A</i>
<i>GABRG2</i>	<i>SCN2A</i>
<i>GABRA1</i>	<i>STXBP1</i>
<i>KCNQ2</i>	<i>UBE3A</i>
<i>KCNQ3</i>	⋮
	⋮

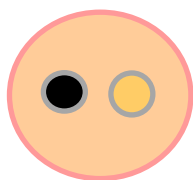


優性と劣性（顕性と潜性）

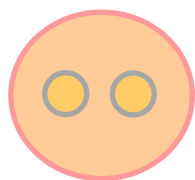
細胞



遺伝子は2個で1セット
父から1個
母から1個もらう



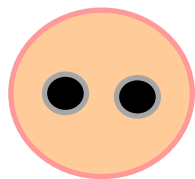
病気



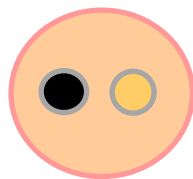
健康

優性（顕性）

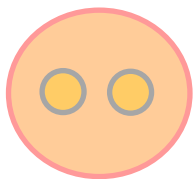
1つの遺伝子に変化がおこると
症状が出る



病気



健康
(保因者)



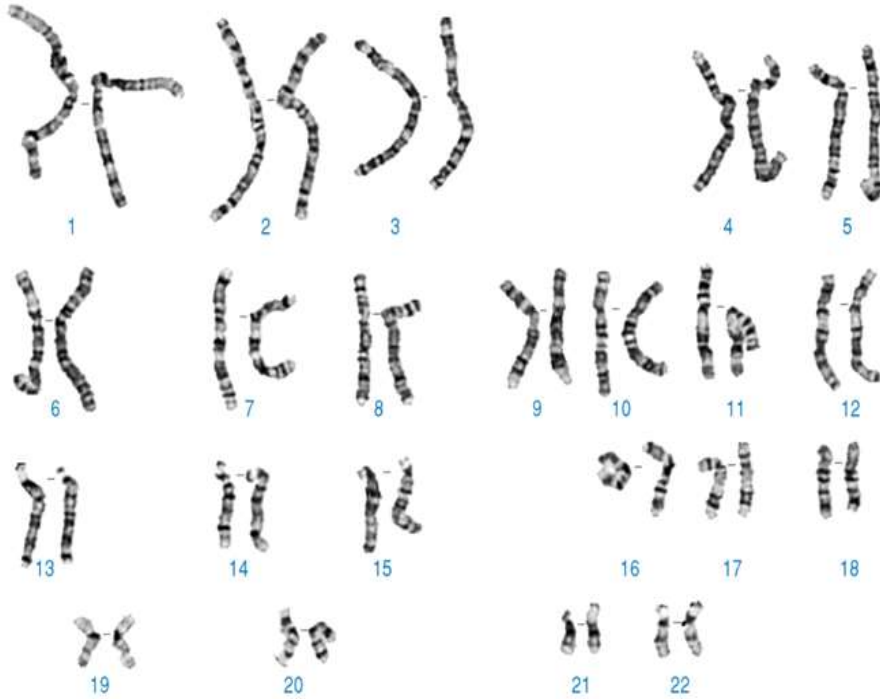
健康

劣性（潜性）

2つの遺伝子に変化がおこると
症状が出る
1つの遺伝子に変化があっても
症状は出ない（保因者）

遺伝形式の種類

常染色体



常染色体優性
常染色体劣性

X染色体



男性

1本

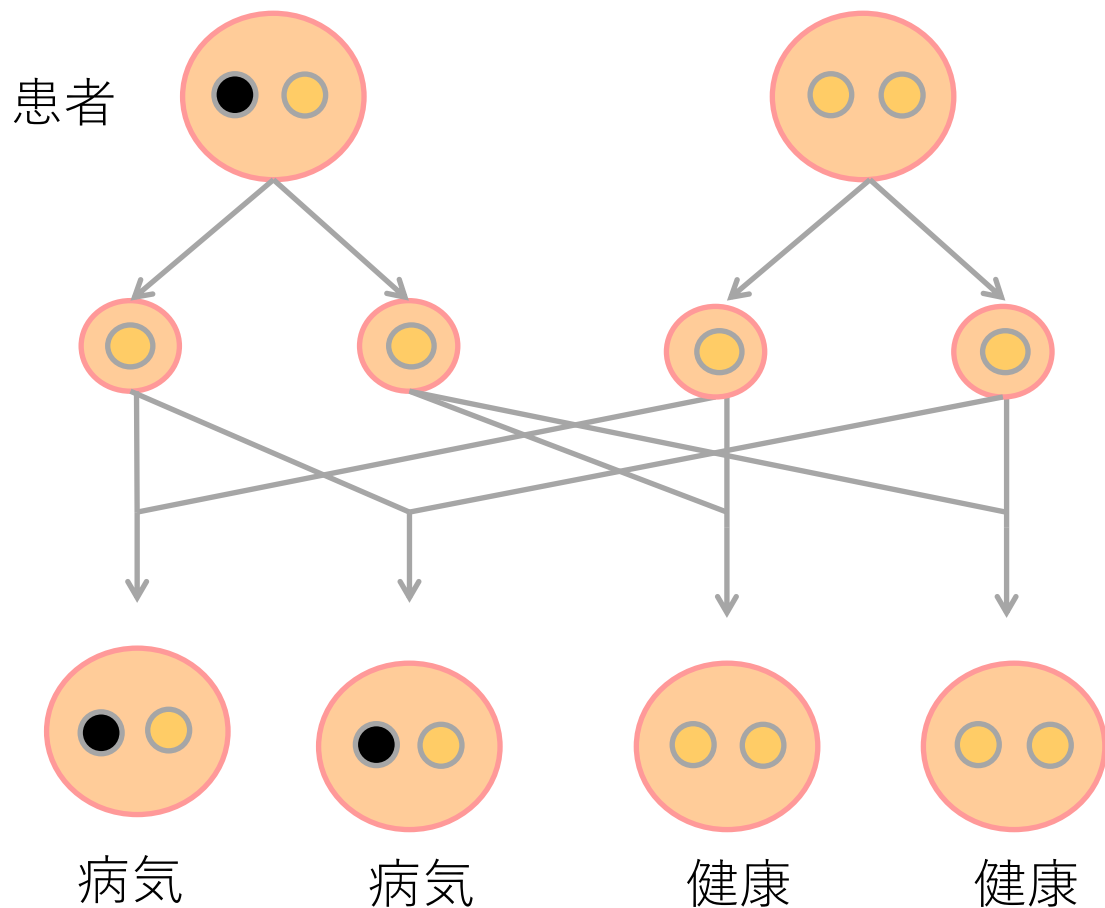


女性

2本

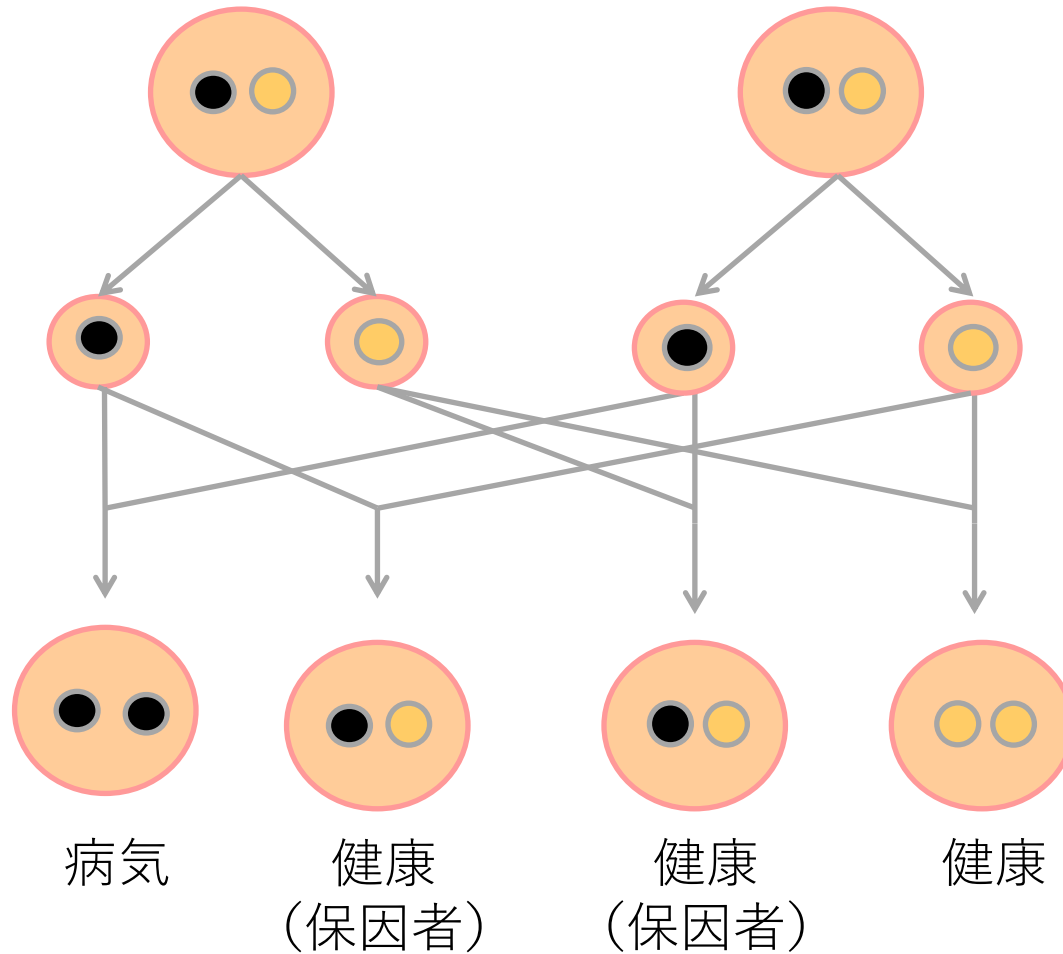
X連鎖優性
X連鎖劣性

常染色体優性遺伝



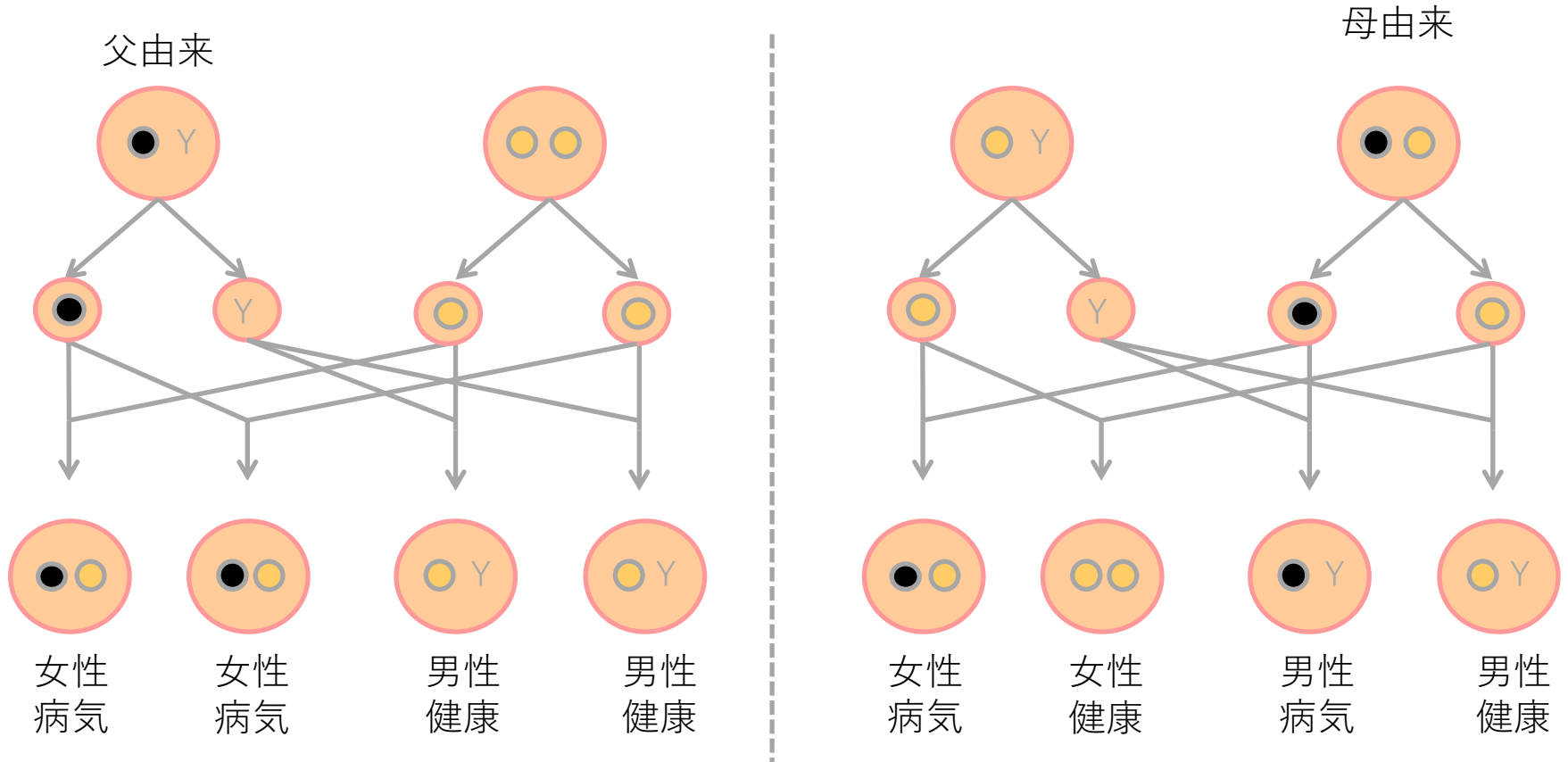
患者の変異が自分の子どもに伝わる可能性は1/2
突然変異の場合は、変異が患者のきょうだいにある可能性は一般と同じ

常染色体劣性遺伝



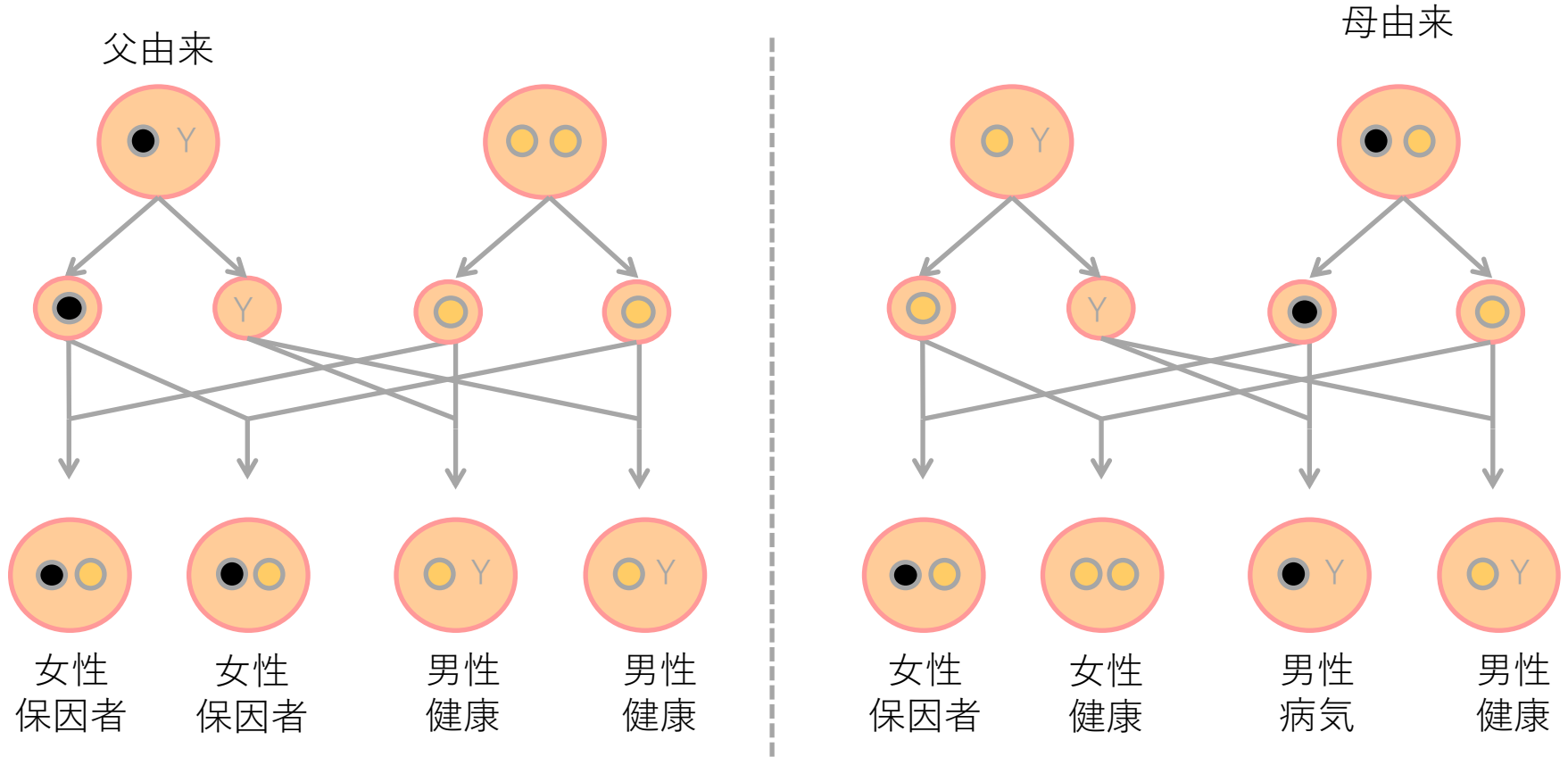
患者の両親は保因者である可能性が高い
患者のきょうだいが病気である確率は $1/4$
患者のきょうだいが保因者の確率は $1/2$

X連鎖優性遺伝



男性が病気の場合、自分の子どもの女性は全員病気、男性は全員健康
女性が病気の場合、自分の子どもの男性・女性とも1/2が病気
突然変異の場合は、変異が患者のきょうだいにある可能性は一般と同じ

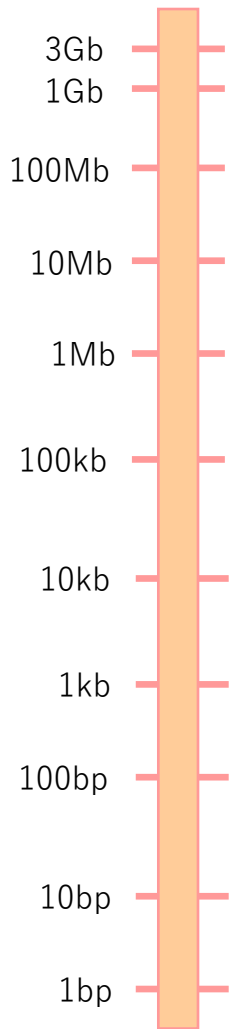
X連鎖劣性遺伝



男性が病気の場合、自分の子どもの女性は全員保因者、男性は全員健康
女性が保因者の場合、自分の子どもの男性の1/2が病気、女性の1/2が保因者
突然変異の場合は、変異が患者のきょうだいにある可能性は一般と同じ

染色体・遺伝子の検査

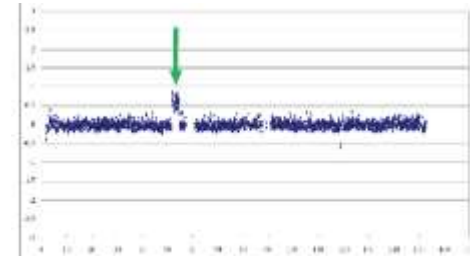
染色体検査→大きなレベルの変化をさがす



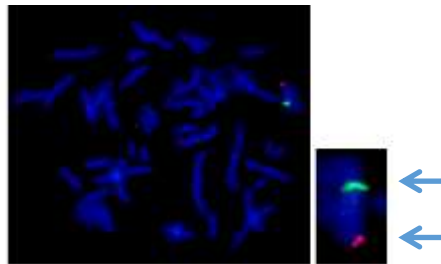
G分染法



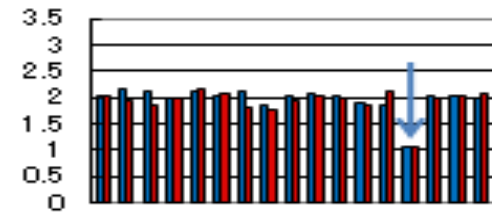
アレイCGH法



FISH法



MLPA法



シーケンス法



* bp = 塩基数

遺伝子検査→小さなレベルの変化をさがす

次世代シーケンサーによる解析

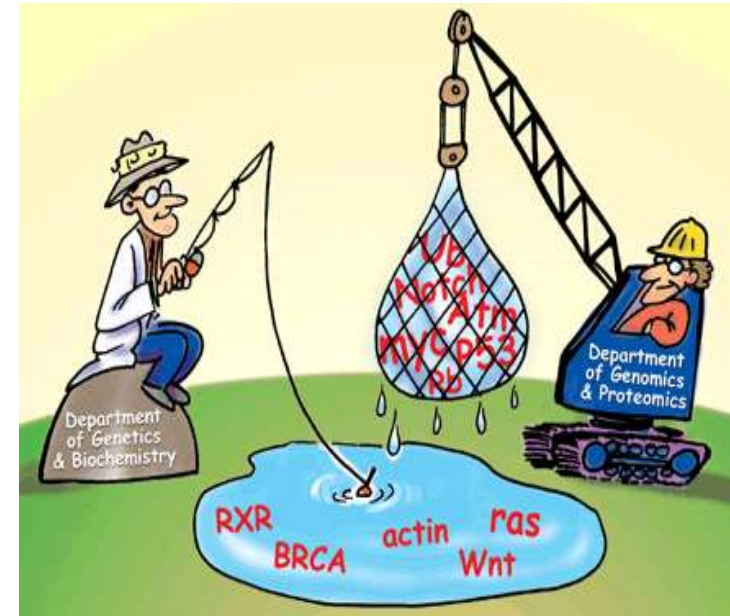
従来の遺伝子検査

遺伝子をひとつずつ解析

→時間と手間がかかる

多くの情報を
短時間で効率的に解析

- ターゲットリシーケンシング
目的の遺伝子のグループを調べる
例：てんかん関連遺伝子50個
- 全エクソーム解析
遺伝子のエクソン領域を全部読む
※全ゲノム配列の約1%
- 全ゲノムシーケンシング
30億塩基対のゲノム配列を全部読む



症例①：6か月 男児

【周生期歴】 在胎39週、3202g、問題なく出生

【経過】

出生当日：無呼吸発作 日齢1：強直発作

→PBとCBZで一時発作消失→再燃、発作頻度増加

3ヵ月：発達退行

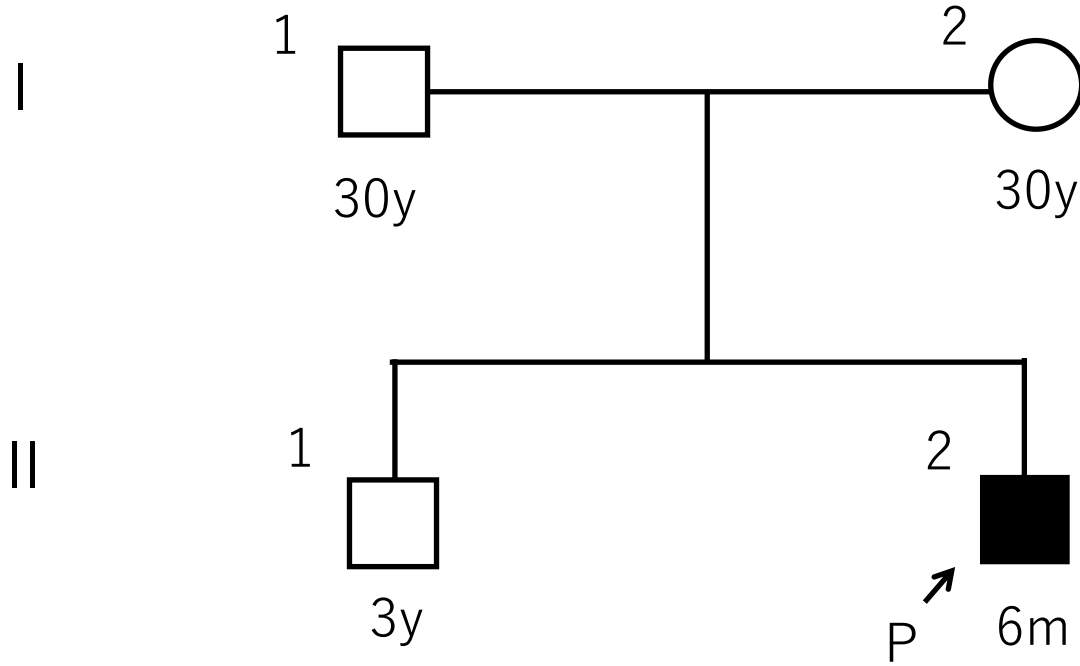
6ヵ月：寝たきり、経管栄養、複数の抗てんかん薬に難治

発作頻度は更に増加→治療目的で当院へ転院

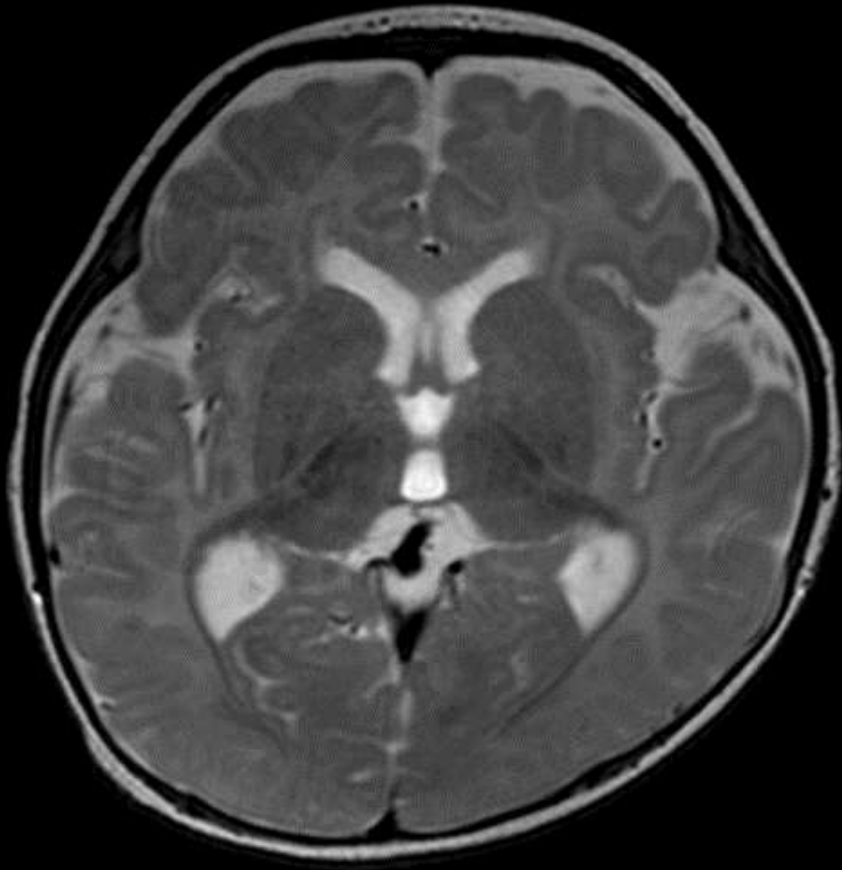
【入院時所見と検査結果】

- ・寝たきり、筋緊張低下、自発的な体動なし
- ・MRI、採血、代謝疾患のスクリーニング検査等 ⇒ 異常なし
- ・発作間欠期脳波：左右独立して鋭波を散見

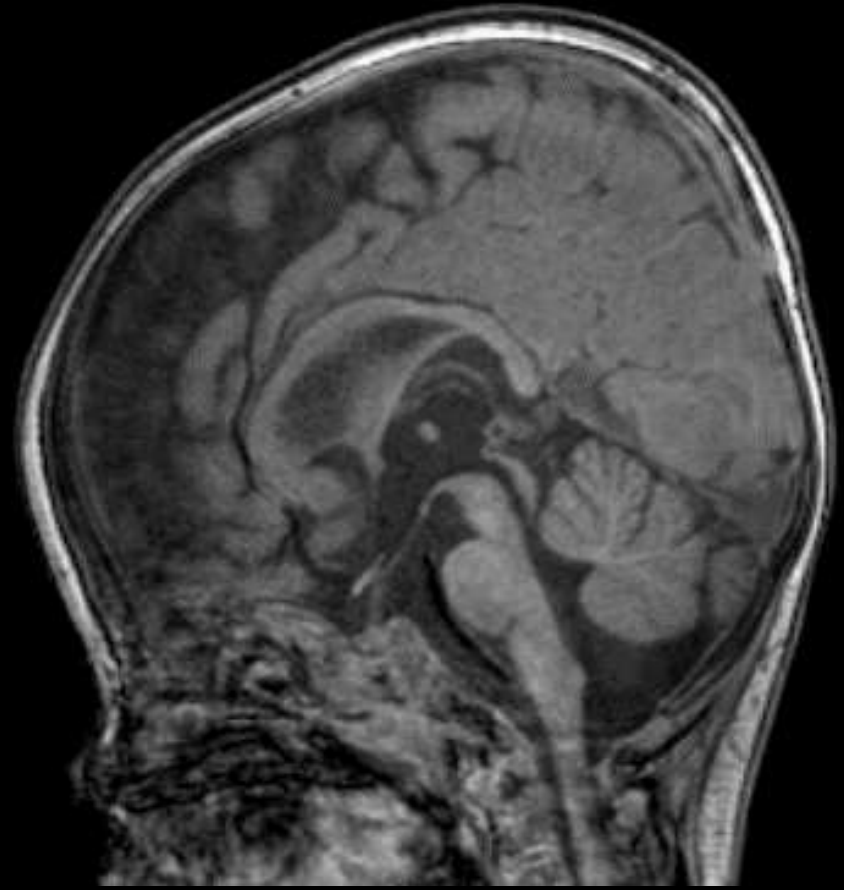
家系図



頭部MRI

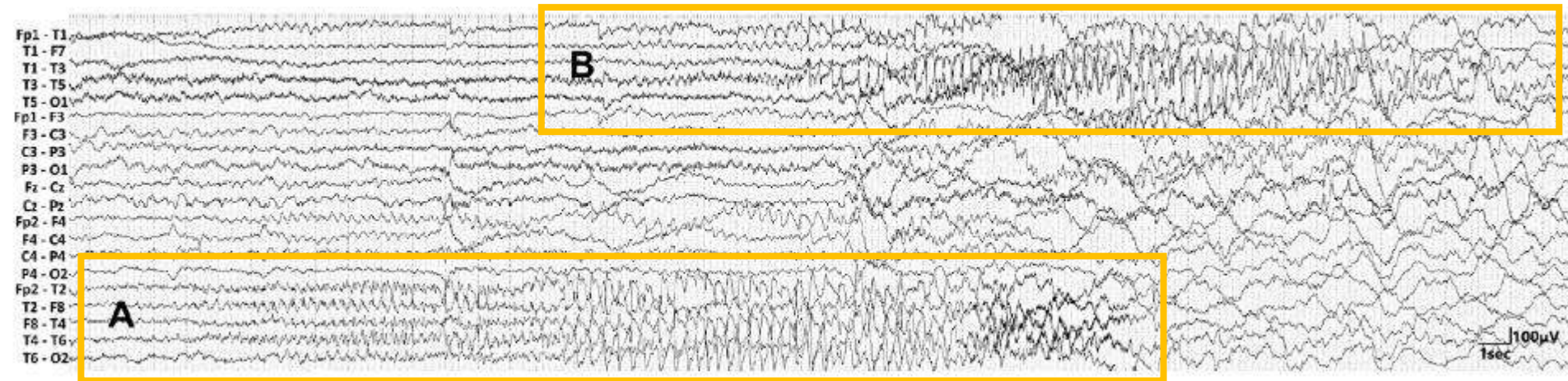


T2強調画像



T1強調画像

発作時脳波



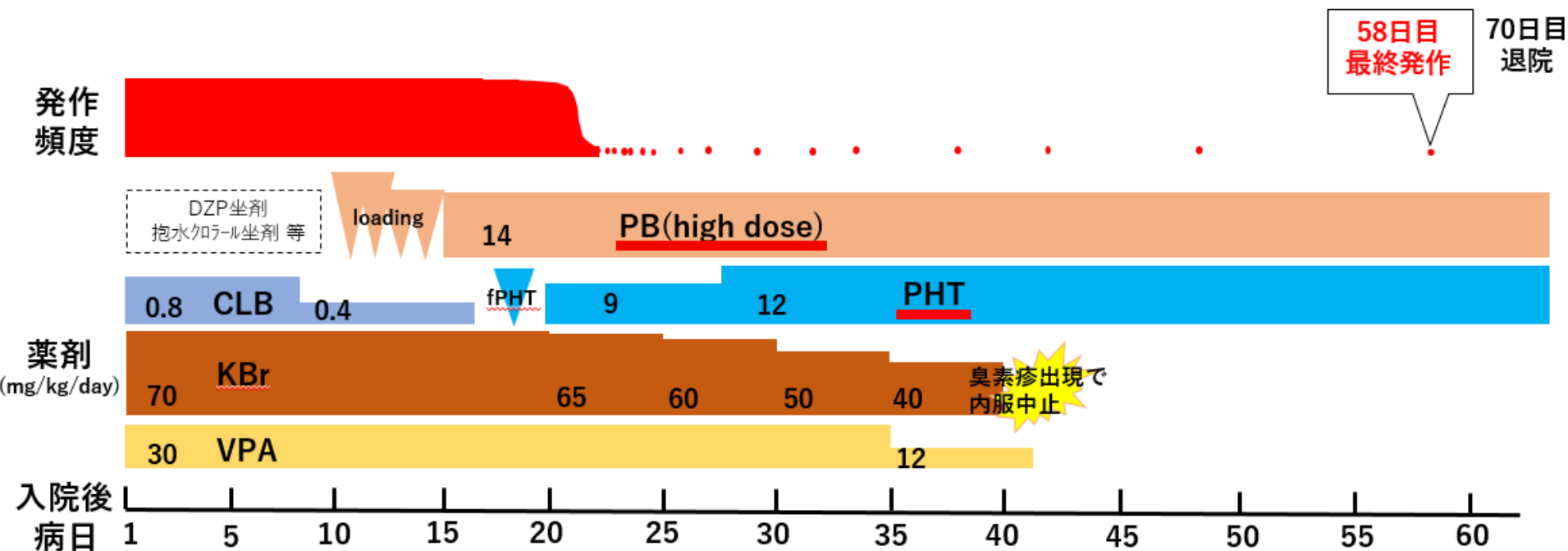
発作波が右前頭側頭部から起始(A)

→左前頭側頭部から同期しない発作波出現(B)

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

EIMFS (epilepsy of infancy with migrating focal seizures) と診断

入院後の経過



PHTとPB大量療法が著効、発作消失

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん Epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)

症状

- ・発作中に発作焦点部位が移動する部分発作（多くは運動発作）
- ・しばしば無呼吸・顔面紅潮・流涎などの自律神経症状を伴う
- ・発作は群発ないしシリーズをなして頻発
- ・発症前の発達は正常だが重度の精神運動発達遅滞を残す

検査所見

- ・血液・生化学的検査：特異的所見なし
- ・画像検査：初期は異常なし、病変なし、進行すると脳萎縮
- ・生理学的検査：初期はてんかん性波はまれ、背景波が徐波化
→多焦点性棘波が出現、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる

EIMFSの主な病因

KCNT1、*SCN1A*、*SCN2A*、*SCN8A*、
PLCB1、*GABRG2*

⇒ 孤発例、de novo、常染色体優性遺伝形式

TBC1D24、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS*

⇒ 同胞例あり、常染色体劣性遺伝形式

エクソーム解析結果

患者・父・母のトリオで検体提出



*FGF12*にヘテロ接合性ミスセンス変異あり
c.341G>A, p.Arg114His

(横浜市立大学 松本直通先生)

- 両親にはなし
- 既報告例の変異と一致
- もう1例他院で同じ変異の症例
32歳男性、乳児早期てんかん性脳症

FGF12 変異 とてんかん性脳症

FGF12 (*Fibroblast growth factor 12*)

- 3q28-q29に位置
- 主に神経系に局在
- 2016年に2例の早期発症てんかん性脳症ではじめて報告
c.341G>A, p.Arg114His (機能獲得性変異)
電位依存性Naチャネルの早期不活性化を遅延
→神経の興奮を高めると想定
- その後、同様に6例での報告
- 常染色体優性遺伝形式

< Siekierska et al. 2016; Al-mehmadi et al. 2016; Guella et al. 2016 >

てんかんの原因により 有効な治療が異なる可能性

- *FGF12* による報告では、PHT、CBZ、RFN、LTG
の有効例

本例でもPHTが有効

⇒Naチャンネル阻害作用が有効な可能性

本例ではPB大量療法が有効（既報ではなし）

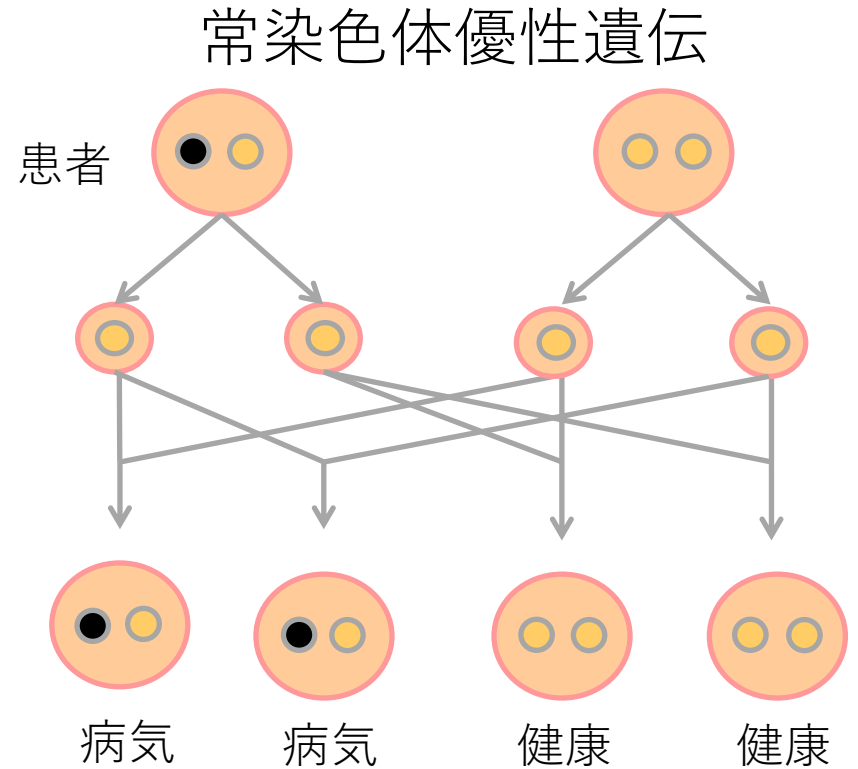
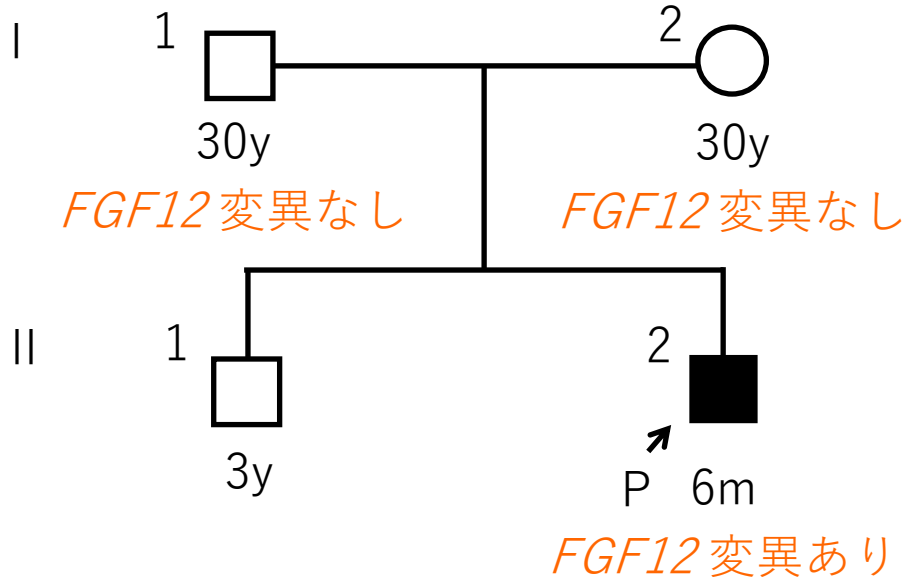
⇒今後の治療選択肢となる可能性

<Takeghichi et al. 2018; Siekierska et al. 2016; Al-mehmadi et al. 2016; Guella et al. 2016>

- *KCNT1*（Kチャンネルサブユニット）によるEIMFS
の一部ではキニジン（抗不整脈薬）が拮抗薬とし
ててんかん発作にも有効との報告あり

<Dilena et al. 2018>

遺伝の可能性



De novo の可能性が高い

※両親のいずれかが生殖細胞／体細胞モザイクという例外あり

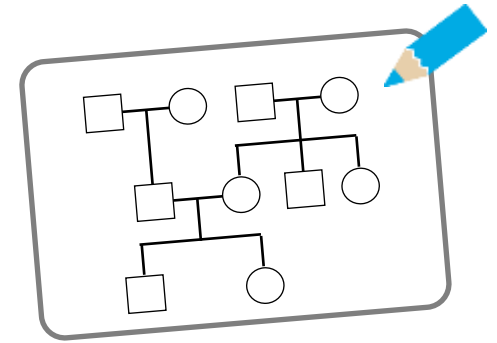
17例の *FGF12* 変異例の報告では29.5%が両親のいずれかが生殖細胞／体細胞モザイク

遺伝カウンセリングとは

対象：遺伝性の病気や遺伝子検査など遺伝に関する不安、悩みをもつ人

内容：

- 相談内容、状況の確認
- 家系図の聴取
- 情報提供（遺伝の仕組み、遺伝の確率など）
- 遺伝子検査の選択肢や家族への情報共有についての検討



さまざまな相談、状況に合わせて情報提供
問題をともに整理し、本人にとって最善の選択が
できるよう支援する



遺伝性疾患の特徴

遺伝性疾患

→ 『親に由来する』 場合、 『突然変異』 の場合

遺伝性疾患の特徴：

- 1人が遺伝性疾患と診断されると他の家族も遺伝子変異を持っている可能性が出てくる
- 結婚や出産などを考える際に問題となる場合がある
- 『遺伝』 …身近な人に相談できない人もいる



当院の遺伝カウンセリング体制

担当：臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラー

場所：一般外来2階 遺伝カウンセリング室
プライバシーに配慮した個室

費用：初診10,000円＋税 再診5,000円＋税
(自費診療／一部の病気では保険診療)

時間：約1時間

回数：希望や内容による

※完全予約制



遺伝子型と治療のオーダーメイド

薬理遺伝学 (pharmacogenetics)

薬物反応および代謝作用における遺伝的多様性の効果を扱う生化学遺伝学領域



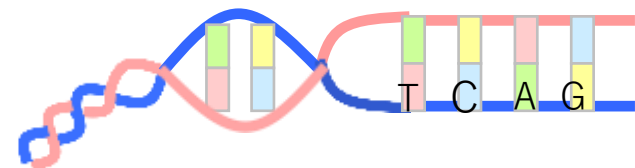
薬理ゲノム学 (pharmacogenomics)

ゲノム情報の応用または薬理遺伝学の問題に対する手法



患者さんの遺伝情報

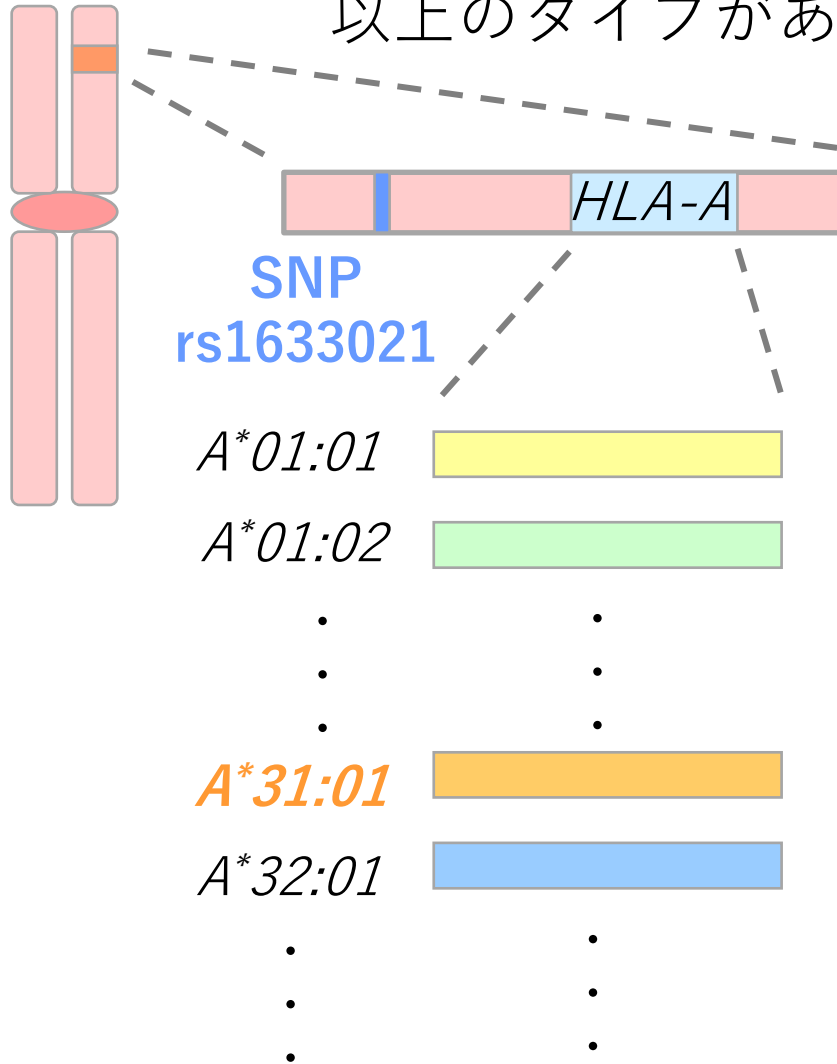
→本人の体質を考えて、効きやすい薬、副作用が起こりにくい薬についてオーダーメイドする



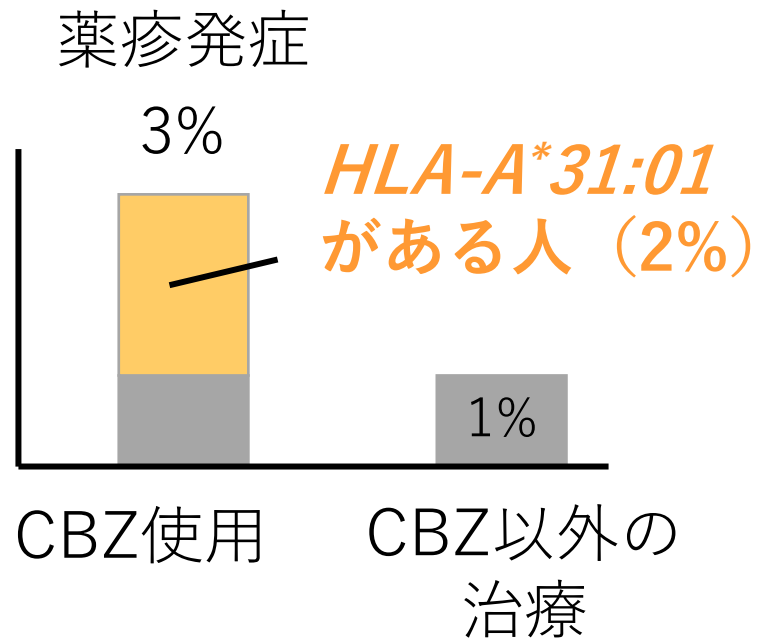
カルバマゼピン (CBZ) と薬疹

6番染色体

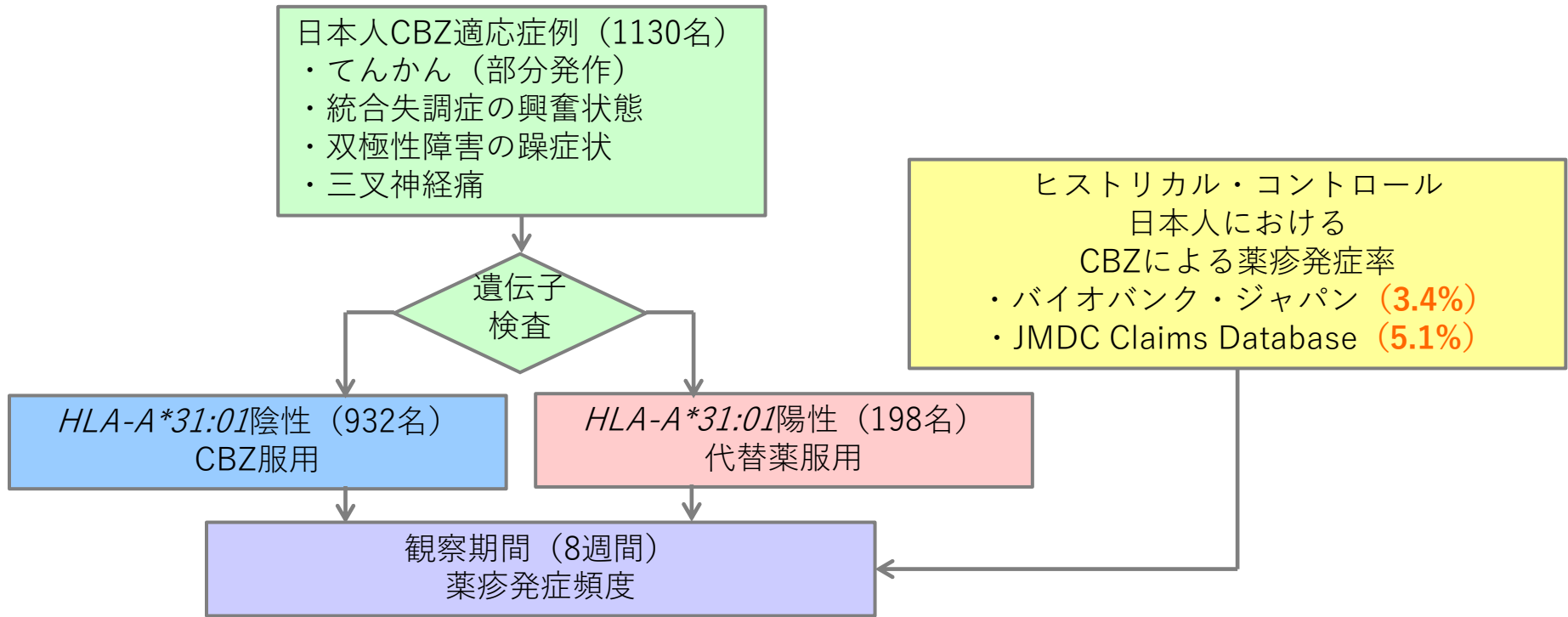
HLA-Aは100通り
以上のタイプがある



日本人ではA*31:01があると
薬疹発症が9.5倍のリスク



遺伝子型を調べて薬疹発症率を減らす



		薬疹あり	薬疹なし	合計	p値	オッズ比 (95%信頼区間)
GENCAT study		23 (2.0%)	1107 (98.0%)	1130		
ヒストリカル コントロール	バイオバンク・ ジャパン	44 (3.4%)	1268 (96.7%)	1312	0.048	0.599 (0.359-0.998)
	JMDC Claims Database	610 (5.1%)	11450 (94.9%)	12060	<0.0001	0.390 (0.256-0.594)

まとめ

- ✓ てんかんの一部は、遺伝性疾患が原因で起こる。
- ✓ てんかんの病因を特定することで、遺伝形式、予後の予測、治療への応用に役立つ場合がある。
- ✓ てんかん治療の一部に、遺伝学が応用されている。

ご清聴ありがとうございました

