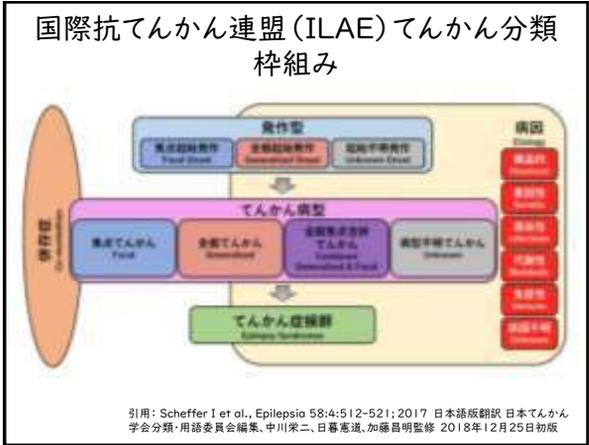


2024年第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会
2024年7月21日

てんかんの遺伝学的検査

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経小児科
竹下絵里

1



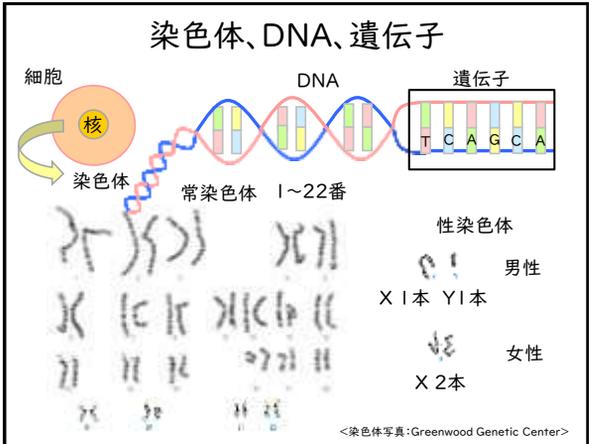
2

てんかんと遺伝の関連

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。てんかんの原因は多種多様であり、その中の一部に遺伝性疾患が関わっている。

引用: てんかん診療ガイドライン2018 日本神経学会監修、「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編集

3



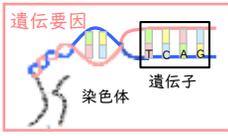
4

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
ある遺伝子の病的バリエーションで発症

多因子遺伝病 multifactoria (多因子性)
複数の遺伝子+環境要因の相互作用で発症
polygenic (多遺伝子性)



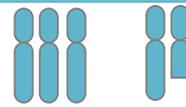
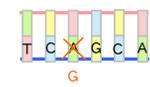
+

環境要因

5

てんかんの病因となる遺伝学的要因

染色体異常	単一遺伝子病
1p36欠失	ARX KCNT1
4p欠失 (WolfHirschhorn症候群)	CDKL5 LGI1
環状14番染色体	CHRNA4 MECP2
環状20番染色体	CHRN2 PCDH19
15q11-13欠失 (Angelman症候群)	CHRNA2 PRRT2
17p13.3欠失 (Miller-Dieker症候群)	FOXP1 SCN1A
21トリソミー (Down症候群)	GABRG2 SCN2A
22q11.2欠失	GABRA1 STXBPI
⋮	KCNQ2 UBE3A
	KCNQ3 ⋮

6

主な染色体・遺伝子の検査

100Mb

10Mb

1Mb

100kb

10kb

1kb

100bp

10bp

1bp

*bp=塩基数

G分染法



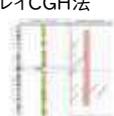
FISH法



シーケンス法



アレIGH法



MLPA法



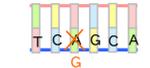
7

てんかんの病因となる遺伝学的要因

染色体異常	単一遺伝子病
1p36欠失	ARX KCNT1
4p欠失 (WolfHirschhorn症候群)	CDKL5 LGI1
環状14番染色体	CHRNA4 MECP2
環状20番染色体	CHRN2 PCDH19
15q11-13欠失 (Angelman症候群)	CHRNA2 PRRT2
17p13.3欠失 (Miller-Dieker症候群)	FOXP1 SCN1A
21トリソミー (Down症候群)	GABRG2 SCN2A
22q11.2欠失	GABRA1 STXBPI
⋮	KCNQ2 UBE3A
	KCNQ3 ⋮



2021年10月~アレIGH法
保険適用 (59疾患)



保険適用の遺伝子検査は
ごく一部

8

てんかんの遺伝学的検査の意義

- ✓ 有効な治療法の選択につながる。
過去の報告例をもとに症状の予後の予測に役立つ。
- ✓ 遺伝形式、再発率などの具体的な情報提供が可能。
→ 遺伝カウンセリングにおいて重要。

9

症例 I

I 歳2か月、女児

経過

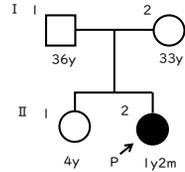
4か月：発熱時に全身性强直間代けいれん
熱性けいれんと判断

6か月：発熱時に同様の発作が重積
脳波検査では明らかな異常なし
入浴時にも発作が誘発

9か月：無熱時に左半身の間代性けいれん
てんかん発作としてVPA開始

11か月：四肢のミオクローヌス発作出現

1歳2か月：明らかな運動発達遅滞なし
有意語未



10

Dravet症候群の診断基準

A. 症状

1. 全身又は半身けいれん発作。
2. 多焦点性発作、ミオクローニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起しやすい。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査：特異的所見なし。
2. 病理検査：特異的な所見なし。
3. 画像検査：乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査：脳波では背景活動の徐液化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査：幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
痙攣型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクローニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19関連症候群。

D. 遺伝学的検査

SCN1A遺伝子の検索をすすめる（ヘテロ変異を75%に、微小欠失を数%に認める。）。陰性の場合には、さらにSCN1B、SCN2A、GABRG2遺伝子も検索する。

<診断のカテゴリ>

1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもってDefinite(確定診断)とする。
ただし、1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を2つ以上有し、かつB3~5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でもDefinite(確定診断)とする。

引用：難病情報センター ドラベ症候群 (指定難病140) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4745>

11

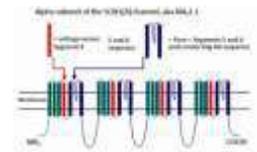
SCN1A

Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1

電位依存性Naイオンチャンネルα1サブユニットをコード
遺伝子座: 2q24.3

- ・Dravet症候群→約80%の病因
- ・全般性てんかん熱性けいれんプラス (GEFS+)
- ・早期発症発達性てんかん性脳症 (DEE) 6B
- ・家族性熱性けいれん3A
- ・家族性片麻痺性片頭痛3

参考：石井 小児内科 53:10:1673-1676; 2021
参考：石井 脳と発達 53:1:5-9; 2021



引用：GeneReviews® [Internet]. SCN1A Seizure Disorders <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/>

12

症例1の遺伝学的検査

ドラベ症候群遺伝子検査
かずさDNA研究所
保険点数:8000点
SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2

⇒*SCN1A*に既知のナンセンスバリエントあり

13

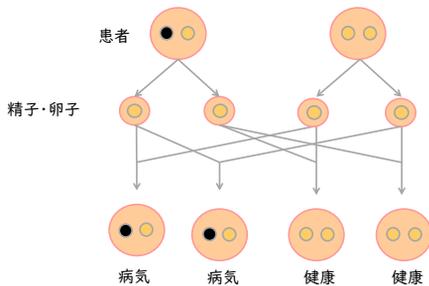
症例1の遺伝学的検査について

- ✓ 治療
VPA, CLB, STP, KBr, TPM
Naチャンネルブロッカー(CBZ, PHT, LTG)は避ける
- ✓ 予後
思春期までの死亡率約10%
突然死(sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP)
急性脳症
- ✓ 遺伝形式
常染色体顕性(優性)遺伝
Dravet症候群では約90%はde novo

参考:石井 小児内科 53:10:1673-1676; 2021
参考:石井 Epilepsy 16:2:25-31; 2022
参考:難病情報センター ドラベ症候群(指定難病140)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4745>

14

常染色体顕性(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(50%)
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

15

症例2

6か月、男児

経過

在胎39週、3100g、仮死なく出生

日齢0:無呼吸発作 日齢1:強直発作

→PBとCBZで一時発作消失

→再燃、発作増加

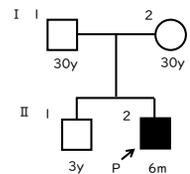
3か月:発達退行

6か月:寝たきり、経管栄養

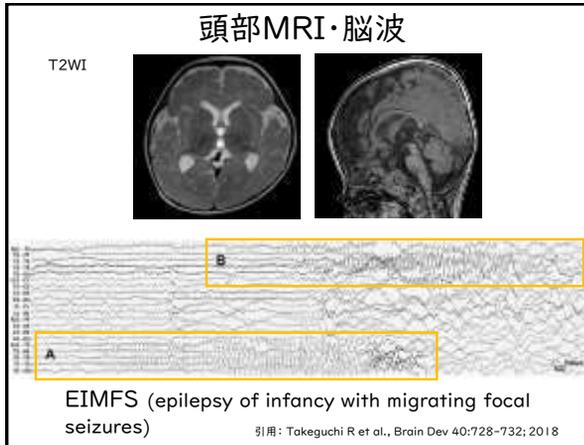
複数の抗てんかん薬に難治

発作頻度はさらに増加

治療目的で当院転院



16



17

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

A. 症状

1. 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）。
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涙などの自律神経症状を伴う。
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
4. 発作前の発達に正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査・特異的所見なし。
2. 画像検査：初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。
3. 生理学的検査：初期にはてんかん性波はまれて、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側又は同側の離れた部分に移動し、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。

C. 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシン酸依存症、アルパース (Alpers) 病、乳児の良性部分てんかん、家族性又は非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクローン脳症。

D. 遺伝学的検査

KCNT1、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22*の変異。

E. 診断のカテゴリー

Definite: 発達が正常な生後6か月未満の児にA1がみられ、B3が確認できれば診断は確定する。

引用: 難病情報センター 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (指定難病148)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4718>

18

EIMFSの責任遺伝子

常染色体 顕性(優性)遺伝	常染色体 潜性(劣性)遺伝	X連鎖性
<i>KCNT1</i> (~27%)	<i>AIMP1</i>	<i>CDKL5</i>
<i>SCN2A</i> (~7%)	<i>BRAT1</i>	<i>SMC1A</i>
<i>SCN1A</i>	<i>ITPA</i>	<i>PIGA</i>
<i>GABRA1</i>	<i>KARS</i>	
<i>GABRB1</i>	<i>PLCB1</i>	
<i>GABRB3</i>	<i>QARS</i>	
<i>HCN1</i>	<i>SLC12A5</i>	
<i>KCNQ2</i>	<i>SLC25A22</i>	
<i>SCN8A</i>	<i>TBC1D24</i>	
<i>ATP1A3</i>	<i>WWOX</i>	

参考: Bayat A, et al. Genes (Basel) 12:1051; 2021

ドラベ症候群遺伝子検査に含まれる

19

EIMFSの責任遺伝子

常染色体 顕性(優性)遺伝	常染色体 潜性(劣性)遺伝	X連鎖性
<i>KCNT1</i> (~27%)	<i>AIMP1</i>	<i>CDKL5</i>
<i>SCN2A</i> (~7%)	<i>BRAT1</i>	<i>SMC1A</i>
<i>SCN1A</i>	<i>ITPA</i>	<i>PIGA</i>
<i>GABRA1</i>	<i>KARS</i>	
<i>GABRB1</i>	<i>PLCB1</i>	
<i>GABRB3</i>	<i>QARS</i>	
<i>HCN1</i>	<i>SLC12A5</i>	
<i>KCNQ2</i>	<i>SLC25A22</i>	
<i>SCN8A</i>	<i>TBC1D24</i>	
<i>ATP1A3</i>	<i>WWOX</i>	

参考: Bayat A, et al. Genes (Basel) 12:1051; 2021

他疾患で保険適用
他疾患で非保険

20

症例2の遺伝学的解析

全エクソーム解析
患児・父・母のトリオで検体提出
(横浜市立大学 松本直通先生)

FGF12 にヘテロ接合性ミスセンスバリエーションあり
[NM_021032.4:c.341G>A:p.(Arg114His)]

De novo (父・母にはなし)

21

FGF12

Fibroblast growth factor 12

線維芽細胞成長因子 (FGF) ファミリー
電位依存性Naチャンネルの正の制御に関与
主に神経系に局在
遺伝子座: 3q28-q29

- ・2016年にSiekierskaら
早期発症てんかん性脳症の例を初めて報告
- ・本例と同じバリエーションで複数例の報告
NM_021032.4:c.341G>A:p.(Arg114His)

参考: Siekierska A et al., Neurology 86:2162-70; 2016
参考: Trivisano M et al., Epilepsia 61:e71-e78; 2020

22

症例2の遺伝学的検査について

✓ 治療

既報告ではPHT, CBZ, RFN, LTGなどの有効例
本例ではPHT, PBが有効, EIMFSの例として報告
EIMFSの病因で多い*KCNT1*ではキニジン有効例がある
EIMFSの病因となる遺伝子の大部分は保険適用ではない

✓ 遺伝形式

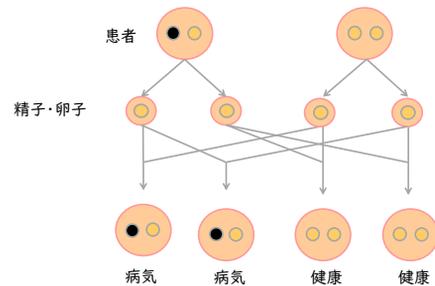
常染色体顕性 (優性) 遺伝
本例はde novo

EIMFSの病因により常染色体潜性 (劣性) 遺伝、
X連鎖性もある

参考: Siekierska A et al., Neurology 86:2162-70; 2016
参考: Trivisano M et al., Epilepsia 61:e71-e78; 2020
参考: Takeguchi R et al., Brain Dev 40:728-732; 2018
参考: 石井 Epilepsy 16:225-31; 2022

23

常染色体顕性 (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 (50%)
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

24

症例3の診断

代謝マーカー

(日本疾患メタボローム解析研究所)

・尿中6-oxopiperolate **上昇**

(岡山大学 秋山倫之先生)

・血中 α -AASA **10.2** $\mu\text{mol/l}$ (<0.3)

Pipelicolic acid **21.1** $\mu\text{mol/l}$ (0.4-5.4)

・髄液 α -AASA **7.7** $\mu\text{mol/l}$ (<0.1)

Pipelicolic acid **3.1** $\mu\text{mol/l}$ (<0.4)

遺伝学的解析 患児・父・母のトリオで解析

(岡山大学 秋山倫之先生、浜松医科大学 才津浩智先生)

ALDH7A1

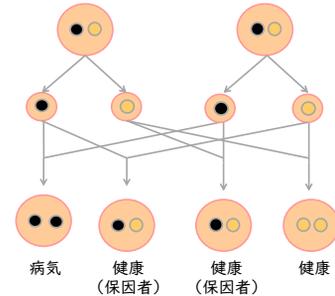
・NM_001182.5:c.1292C>T, p.Pro403Leu1 (母由来)

・エクソン 1-3 を含む 4910 塩基の欠失 (父由来)

(NC_000005.10:g.126591464_126596373del)

29

常染色体潜性(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ある確率は1/4 (25%)

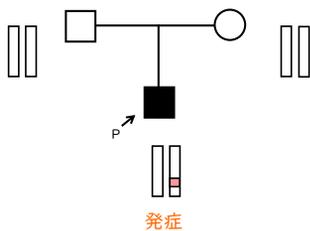
患者のきょうだいがある確率は1/2 (50%)

30

遺伝子検査が保険適用になった場合の課題

常染色体顕性(優性)遺伝の責任遺伝子

⇒新規のバリエントを同定



De novoの証明

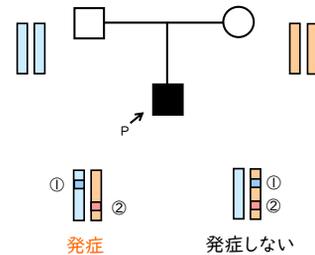
臨床像と併せて病的意義を総合的に判断

31

遺伝子検査が保険適用になった場合の課題

常染色体潜性(劣性)遺伝の責任遺伝子

⇒バリエント①、バリエント②を同定

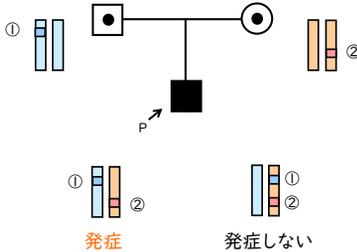


32

遺伝子検査が保険適用になった場合の課題

常染色体潜性(劣性)遺伝の責任遺伝子

⇒バリエント①、バリエント②を同定



研究ではトリオ解析、保険適用ではどうするか？

33

PCDH19関連症候群の診断基準

A. 症状(下記の特徴、特に1〜5を満たす場合、本症を疑う)

1. 女児
2. 乳児期から幼児期前半にててんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点性発作。全身けいれんが主体。
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、男性は健康である。
7. 知的障害、種々の精神神経症状(自閉、多動など)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。
2. 頭部CT/MRIは基本的に正常(軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。)
3. 生理学的所見: 発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C. 鑑別診断

PCDH19遺伝子に病的異常が同定できれば診断は確定であるが、臨床的にはSCN1A遺伝子異常に伴うドラベ(Dravet)症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D. 遺伝学的検査

PCDH19遺伝子解析で変異を同定

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状及びBの3から本症を疑い、Dの遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

引用: 難病情報センター PCDH19関連症候群(指定難病152)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4643>

34

PCDH19 Protocadherin 19

カドヘリンスーパーファミリー

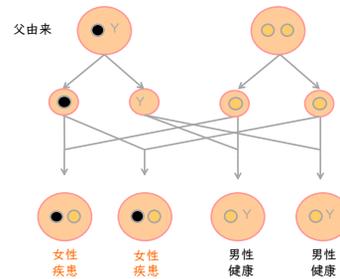
細胞接着分子、中枢神経系に豊富に分布
 遺伝子座: Xp22.1

- ・ヘテロ接合性にバリエントをもつ女性に発症
- ・ヘミ接合性にバリエントをもつ男性は発症しない
- ・PCDH19発現が正常と異常の2種類の細胞が混在する体細胞モザイクが発症に関与する可能性
- ・かずさDNA研究所 保険点数: 5000点

参考: 日轟 医学の歩み 253:7:573-577; 2015
 引用: OMIM * 300460. PROTOCADHERIN 19; PCDH19
<https://www.omim.org/entry/300460?search=PCDH19&highlight=pcdh19>

35

PCDH19関連症候群 遺伝カウンセリングの留意点



多くが孤発例 (de novo)

父が持っている場合、娘に100%遺伝する

36

Angelman症候群の診断基準

15番染色体の15q11.2-15q11.3領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子 (*UBE3A*遺伝子等) に変異を認め、下記の症状3及び4を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。

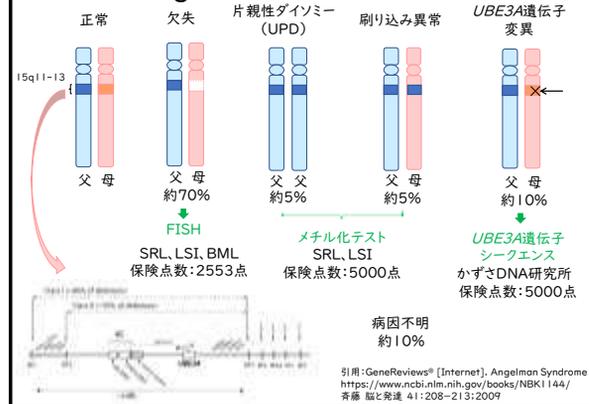
I. 主要臨床症状

1. 容易に引き起こされる笑い
2. 失調性歩行
3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞
5. てんかん発作

引用: 難病情報センター アンジェルマン症候群 (指定難病201)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4772>

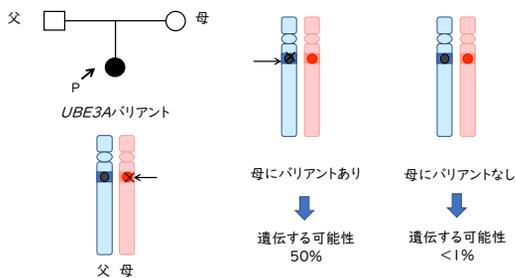
37

Angelman症候群の病因



38

UBE3AバリエントによるAngelman症候群 遺伝カウンセリングの留意点



39

まとめ

- ✓ てんかんの遺伝学的検査は、有効な治療法の選択、症状の予後の予測、遺伝カウンセリングの上で有用な場合があり、保険適用拡大が望まれる。
- ✓ 保険適用拡大を検討していく上で、結果の解釈、遺伝カウンセリング体制などの課題がある。

40