

ラジオNIKKEI ■放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2015年6月17日放送

てんかん学の進歩 原因遺伝子の解明

福岡大学 小児科
教授 廣瀬 伸一

てんかんは頭痛に次ぎ最も多い神経疾患です。また古くから知られる疾患ではありますが、その原因遺伝子は今日に至るまで長い間不明でした。このため、分子病態に基づくてんかんの治療が行えていないのが現状です。ところが、最近分子生物学の技術革新により、原因遺伝子が発見されるようになってきました。本日はてんかん学の中で急速に進歩している、てんかんの原因遺伝子の解明の状況についてお話したいと思います。

てんかんはその患者数は人口の1.0%近くもあると言われ、脳神経疾患の中では頭痛について頻度が高い疾患です。また、ヒポクラテスに時代には脳の疾患であると認識されていた程、古くから知られた疾患です。ところが、てんかんは、その定義、「大脳ニューロンの過剰な突発的発射に由来する反復性の発作を主徴とする慢性の脳疾患」とあるように、単一の疾患ではなく、様々の疾患の総称にしか過ぎません。この多様性のために、長い間、原因遺伝子の解明に至らず、このため分子生物学的病態に基づく、根治的な治療は出来ませんでした。従って、多くの抗てんかん薬の開発にも拘わらず、約2割の患者さんが発作が止まらなかったり、副作用に苦しんだりしています。

しかしながら、最近の分子生物学の急速な進歩により、てんかんの原因遺伝子解明への糸口が見えるようになってきました。最初に遺伝性が明確で、てんかん発作ばかりでなく他の神経症状も特徴的な進行性ミオクローヌステんかんという一群のてんかんで原因遺伝子の解明が始まりました。次に、一般的なたんかんの症状を呈するけれども、遺伝性が明確で、頻度もまれな家族性てんかんの種々の病型で原因遺伝子が発見されるようになりました。ごく最近では、次世代シーケンサーという革新的な遺伝子解析装置が出現して、家族性のない、すなわち孤発性の新生児・乳児期に激しいてんかん発作が起こる、てんかん性脳症で次々と

原因遺伝子が解明されています。

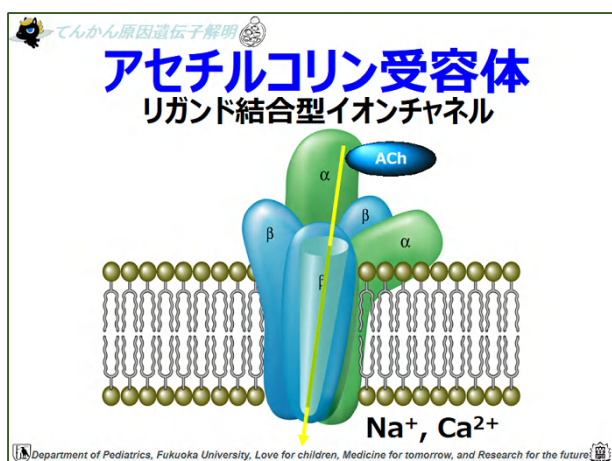
最初に原因遺伝子解明が始まったのは、進行性ミオクローヌステんかんと呼ばれる特殊なてんかんです。これは主に家族性で、小脳性運動失調、ミオクローヌス、てんかん、精神的退行などの特異的な臨床症状を持つてんかんの総称です。代表的なものは、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、ラフォラ病などです。しかしながら、症状は同じですが先天代謝異常症に当たるような疾患、例えば若年性ゴーシェ病等も含まれています。このため、これらの疾患は一般的

てんかん原因遺伝子解明			
進行性ミオクローヌステんかん			
疾患名	遺伝子名	疾患名	遺伝子名
進行性ミオクローヌステんかん 1A (Unverricht-Lundborg病), EPM1A	CSTB	神経セロイド病アスチン症, CLN2	TPP1
進行性ミオクローヌステんかん 1B, EPM1B	PRICKLE1	神経セロイド病アスチン症, CLN3	CLN3
進行性ミオクローヌステんかん 2A (Lafora病)	EPM2A	神経セロイド病アスチン症, CLN4A	CLN6
進行性ミオクローヌステんかん 2B (Lafora病)	NHLRC1	神経セロイド病アスチン症, CLN4B	DNAJC5
進行性ミオクローヌステんかん 3, EPM3	KCTD7	神経セロイド病アスチン症, CLN5	CLN5
進行性ミオクローヌステんかん 4, EPM4	SCARB2	神経セロイド病アスチン症, CLN6	CLN6
進行性ミオクローヌステんかん 5, EPM5	PRICKLE2	神経セロイド病アスチン症, CLN7	MFSD8
進行性ミオクローヌステんかん 6, EPM6	GOSR2	神経セロイド病アスチン症, CLN8	CLN8
赤色ほろ線維を伴うミオクローヌステんかん症候群, MERRF	MTTK, MTTL1, MTTH, MTTSL1, MTTSL2, MTTTF, MTNDS	神経セロイド病アスチン症, CLN10	CTSD
若年性Gaucher病, III型	GBA	神経セロイド病アスチン症, CLN11	GRN
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, DRPLA	ATN1	神経セロイド病アスチン症, CLN13	CTSF
神経セロイド病アスチン症, CLN1	PPT1	シアリートン型	NEU1
		若年型Huntington舞蹈病	HTT

的なてんかんという疾患概念とは趣を異にしますが、特異的な症状や遺伝性が明確なこともあり、遺伝子異常の同定が最初に進みました。従来、進行性ミオクローヌステんかんの診断は病歴・発作症状・小脳症状の等の臨床評価と、酵素活性測定などの検査や病理学的検査で実施していました。しかしながら、早期に遺伝学的検査で確定診断を行うことも可能かもしれません。

一方、一般的な大多数のてんかんでは、進行性ミオクローヌステんかんとは異なり、進行する知的退行や神経症状がなく、発作間欠期はおおむね臨床症状を欠き、画像上も特にてんかんの原因が発見できません。以前は、こういったてんかんは、idiopathic epilepsy、「特発性てんかん」と呼ばれていました。しかし最近ではこれに代わって genetic epilepsy と呼ぶようになりました。これを日本語では「素因性てんかん」と呼ぶ事が日本てんかん学会で決まっています。この素因性てんかんのなかで、頻度は非常に希で、しかも優性遺伝形式を示す家族性てんかんで原因遺伝子が発見されるようになりました。これは大きな進歩でした。遺伝子形式こそ、てんかんとしては特殊ですが、症状そのものはいわゆる一般的なてんかんと同様であったためです。

1995年に最初に原因遺伝子解明がなされた家族性素因性てんかんは「常染色体優性夜間前頭葉てんかん」と呼ばれる特殊なてんかんです。睡眠中の手足や身体各部分の大きな動きを伴うけいれんが特徴的です。この疾患は明確な優性遺伝形式をとるので、非常に多数の患者を擁する大家系を使って、当時主流であった連鎖解析という手法で、原因遺伝子の染色体上での位置を絞り込み、その変異を探り当てたのです。原因遺伝子はニコチン性アセチルコリン受容体の



遺伝子でした。この受容体は細胞の膜に存在して、イオンを通過させることにより電気信号を発生するイオンチャネルでした。患者さんで見つかった変異は、この電気信号に異常をもたらすことが確認されました。

その後、同様に常染色体優性遺伝形式をとる希な素因性てんかんで次々と原因遺伝子の解明がなされました興味深いことに、その原因遺伝子の多くが様々なイオンチャネルの遺伝子でした。その後、イオンチャネル遺伝子以外の原因遺伝子が同定されるようになり、てんかんの発症にはイオンチャネル以外の多くの遺伝子が関与していることが分かってきました。

このように、てんかんとしては希で特殊な家族性素因性てんかんで原因遺伝子解明が進みました。同時に、注意しなくてはいけないこともいくつか分かってきました。まず、異なる原因遺伝子の異常が原因でも、临床上は全く区別できないてんかん病型になる場合があることが分かりました。逆に同じ原因遺伝子の異常でも、全く異なるてんかんを起こす場合もあります。もう

てんかん原因遺伝子解明	
素因性てんかんの遺伝子	
疾患名	遺伝子名
常染色体優性夜間前頭葉てんかん	CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1
良性家族性新生児てんかん	KCNQ2, KCNQ3
常染色体優性側頭葉てんかん	LGI1
素因性てんかん熱性けいれんプラス	SCN1A, SCN1B, GABRG2
ドラベ症候群 (EIEE6)	SCN1A, SCN2A, GABRG2, GABRA1, STXBP1
良性家族性新生児乳児てんかん	SCN2A
良性家族性乳児てんかん	PRRT2
常染色体優性焦点性てんかん	DEPDC5
常染色体優性若年ミオクロニーてんかん	GABRA1
若年ミオクロニーてんかん	CACNB4
小児欠神てんかん	CACNA1H
特発性全般てんかん	CACNB4, CLCN2
若年ミオクロニーてんかん	EFHC1

Department of Pediatrics, Fukuoka University, Love for children, Medicine for tomorrow, and Research for the future.

一つ大事なことは、遺伝子異常が見つかる率は、さほど高くないことです。例えば临床上は典型的な常染色体優性夜間前頭葉てんかんと診断される例でも 10%程度しか遺伝子異常が発見されません。すなわち、遺伝子異常が発見されなかったと言っても診断が間違っていたということでないわけです。てんかんの多様性、複雑性が遺伝子レベルでも実証されたわけです。

ドラベ症候群と呼ばれるてんかんでは、素因性てんかんのなかで例外的に高率に遺伝子の異常が発見されます。ドラベ症候群は以前、「重症乳児ミオクロニーてんかん」と言われたてんかん性脳症です。てんかん性脳症とは、新生児期から乳児に発症し、てんかん性活動そのものが原因となり、大脳機能の進行性障害をもたらす状態を表します。ドラベ症候群はその典型で、乳児期から発症し、その後、知的発達の停止を認め、難治性で予後不良です。7～8割の患者さんでナトリウムチャネル遺伝子異常が発見されますので、遺伝学的診断が期待できます。

2011年頃より次世代シーケンサーによるてんかんの原因遺伝子の発見が発表されるようになりました。次世代シーケンサーは、ヒトの遺伝子の配列すべてでも数日の間に解析できる能力を持つ解析機器です。次世代シーケンサーは、今まで解析が難しかった主にてんかん性脳症のような孤発性てんかんに威力を発揮し、爆発的にてんかんの遺伝子解明が進み、これにより現在まで約 400 のてんかんの原因遺伝子が同定されています。

また、こういったてんかん性脳症では、ドラベ症候群などのいくつかの病型を除いて、明確な遺伝子型と表現型の相関がないため、一つの遺伝子に絞って従来型のシーケンサーで

遺伝学的診断を行うことは出来ませんでした。しかしながら、一度に大量の遺伝子解析が出来る次世代シーケンサーなら、遺伝学的診断が可能となります。今の所、次世代シーケンサーでの解析の費用は高額ですが、今後さらなるコストダウンが見込まれます。近い将来には、身近な臨床検査として活用されることでしょう。

一方で一般的な大多数のてんかんでは、今まで述べてきましたような、一つの遺伝子の異常、すなわち単一遺伝子異常による疾患ではなく、いくつかの疾患感受性遺伝子が関与していると推定されています。今のところ、こういった複数の遺伝子が関与する一般的なてんかんの遺伝子の解明は出来ていません。しかしながら、日進月歩の遺伝子解析技術により、遠くない将来、すべてのてんかんの分子病態が明らかになり、分子病態に基づくてんかんの根治的治療が開発されることを願って、本日の話を終わります。

てんかん原因遺伝子解明	
遺伝子変異の検出率	
常染色体優性夜間前頭葉てんかん	<10%
良性家族性新生児てんかん	<50%
常染色体優性側頭葉てんかん	~50%
素因性てんかん熱性けいれんプラス	5~10%
ドラベ症候群	70~80%

Department of Pediatrics, Fukuoka University, Love for children, Medicine for tomorrow, and Research for the future

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>