

2019年7月2日放送

てんかん性脳症の原因遺伝子

昭和大学 小児科 教授
昭和大学病院てんかん診療センター センター長
加藤 光広

ダウン症候群や先天異常に限らず、あらゆる疾患において遺伝性に関する研究が進められ、日常診療においても遺伝および遺伝子の知識が現在求められています。てんかんもその例外ではありません。むかしから「てんかんは遺伝する」との誤解と偏見があり、今でも患者さんに「てんかん」の診断を告げると即座に「うちの家系にはてんかんの人はいません」と、強く否定されることがあります。それも当然のことで、実際、てんかんが家族性に発症する割合は約5%に過ぎません。95%は家族性ではないのです。しかも家族性に発症するてんかんは、クスリが良く効いて、成長とともに発作が起きなくなるものが多いです。現在、原因遺伝子が見つかったてんかんの多くは乳幼児期に発症するてんかん性脳症とよばれる一群です。今回は、てんかん性脳症の原因遺伝子と、一般小児科の先生にぜひ知っていただきたい予防接種後脳症、ワクチン後脳症との関連についてお話ししたいと思います。

てんかん診療において遺伝の知識が必要な理由

- 新知見の増加
- 正確な診断
- 特殊な検査（遺伝子解析）
- 他の原因（脳形成異常や代謝病）判明
- 家族性発症の可能性
- 個別化（高精度）医療の実現
- 誤解と偏見の打破

家族性てんかんは約5%

家族性てんかんの多くは予後良好である

てんかん性脳症は、てんかん発作によって運動や精神活動などの脳機能の異常を伴っているタイプのてんかんです。小児でもてんかん発作が多ければ脳機能に影響を与えるようになりますが、

乳幼児期に発症するてんかん性脳症では、てんかん発作と脳機能との因果関係は必ずしも明確に区別できません。てんかん発作と脳機能の両者に影響を与える原因が多いためです。小児においては年齢によって特徴的な発作や脳波所見を示すことから、小児期発症のてんかん性脳症は、年齢依存性てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症、発達性てんかん性脳症などさまざまな名称で呼ばれています。代表的な疾患としては、新生児期に発症する大田原症候群、乳児期に発症する West 症候群もしくは點頭てんかん、幼児期に発症する Lennox-Gastaut 症候群があげられます。他にも Dravet 症候群やミオクロニー失立発作てんかんなど、特徴的な発作や臨床経過と、脳波所見などによって細かく分類されています。それらの多くは孤発例であり、症状は重篤で次の世代に遺伝子変異が伝わることはほとんどなく、頻度はとてもまれなために、ほかのてんかんに比べて原因遺伝子の解明が遅れていました。

原因遺伝子を探し出す研究手法として、2011 年までは 1 つの家系にたくさんの患者がいる大家系もしくは多数の家系を用いた連鎖解析が主体でした。そのため、それまでは、比較的予後が良好で大家系が得られやすい良性家族性新生児けいれんや、患者数が多い小児欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかんなどの特発性全般てんかんの遺伝子解析が主流でした。それらの多くはイオンチャンネルもしくはイオンチャンネルの関連遺伝子であり、てんかん=チャンネル病=予後良好と考えられていました。その当時、イオンチャンネルの遺伝子変異で起きる例外的なてんかん性脳症が Dravet 症候群でした。

2011年以前：てんかん≒チャンネル病			
遺伝子名	疾患名	座位	機能
SCN1A	Dravet症候群 熱性けいれん+ (プラス)	2q24.3	Na+チャンネル
SCN1B	熱性けいれん+ (プラス)	19q13.1	Na+チャンネル
SCN2A	熱性けいれん+ (プラス)	2q24.3	Na+チャンネル
KCNQ2	良性家族性新生児痙攣	20q13	K+チャンネル
KCNQ3	良性家族性新生児痙攣	8q24	K+チャンネル
CACNB4	若年ミオクロニーてんかん	2q23.3	Ca+チャンネル
EFHC1	若年ミオクロニーてんかん	6p12.2	Ca+流入増加
CLCN2	若年ミオクロニーてんかん 覚醒時大発作てんかん 小児欠神てんかん 若年欠神てんかん	3q26	Cl-チャンネル
GABRA1	若年ミオクロニーてんかん	5q34	GABAA受容体
GABRD	若年ミオクロニーてんかん	1p36.3	GABAA受容体
GABRG2	小児欠神てんかん 熱性けいれん+ (プラス)	5q34	GABAA受容体
CHRNA4	Dravet症候群 常染色体性夜間前頭葉てんかん	20q13	アセチルコリン受容体
SLC25A22	早期ミオクロニー脳症	11p15.5	グルタミン酸/H+輸送体
ARX	ウエスト症候群 (男)	Xp22.1	介在ニューロン発生
CDKL5	ウエスト症候群 (女)	Xp22	細胞内信号伝達
SPTAN1	ウエスト症候群	9q34.1	形質膜安定
ARX	大田原症候群	Xp22.1	介在ニューロン発生
STXBP1	大田原症候群	9q34.1	シナプス小胞放出

イオンチャンネル
の異常

↓

良性が多い?

非イオンチャンネルの異常

↓

てんかん性脳症?

Dravet 症候群は、乳児重症ミオクロニーてんかんとも呼ばれ、乳児期に熱性けいれんで発症し、その後、発熱がない時にもけいれんが出現してきます。1 歳以降ミオクロニー発作や非定型欠神発作が出現します。発作は難治で、発達の遅れも目立ちはじめ、知的障害を併発し、5~10%が突然死で亡くなります。なお、てんかんに関連する予期せぬ突然死を、sudden unexpected death in epilepsy の頭文字を取って SUDEP と呼びます。Dravet 症候群の患者の 70~80%は Na チャンネルをコードする *SCN1A* の遺伝子変異が原因です。他にも複数の遺伝子が Dravet 症候群の原因遺伝子として同定されています。治療はステイリペントールがミオクロニー発作や非定型欠神発作に特異的に有効であり、早期診断が重要です。

Naチャンネルと Dravet 症候群	
別名:	乳児重症ミオクロニーてんかん
概念:	乳児期に熱性けいれんで発症し、無熱性けいれんも出現。 1 歳以降ミオクロニー発作や非定型欠神発作が出現し、 発達遅滞も目立ち始める。発作は難治で、知的障害を併発。 5~10%が突然死SUDEP*1
原因:	70-80%に <i>SCN1A</i> 変異*2、ほかに <i>PCDH19</i> , <i>GABRA1</i> , <i>HCN1</i> , <i>STXBP1</i> , <i>CHD2</i> , <i>GABRG2</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SCN1B</i> , etc.
治療:	ステイリペントール (ミオクロニー、非定型欠神に)
* 1	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
* 2	<i>SCN1A</i> 変異は、熱性けいれんを伴う全般てんかんプラス(GEFS+)も引き起こす

Dravet 症候群の主な原因遺伝子である *SCN1A* の変異が、予防接種後脳症と関連することが明らかになっています。オーストラリアの Berkovic らが、予防接種後 72 時間以内にはじめてけいれん発作をきたし予防接種後脳症と診断されていた 14 人の乳児の臨床像を再確認したところ、12 例が Dravet 症候群に一致しました。他の 2 例は Lennox-Gataut 症候群でした。14 人に用いられたワクチンのタイプは、DPT3 種混合が 13 例、DPT とポリオと Hib の同時接種が 1 例でした。驚くべき事に、14 人中 11 例に *SCN1A* の突然変異が同定されたのです。予防接種後脳症と診断されていた 14 人の多くでは、ワクチン自体は発熱の誘因・ひきがねであって、脳症の根本的な原因ではないことが示されました。実際に、Dravet 症候群の 1/3 はワクチンによる発熱を契機に発症し、2/3 は遷延性のでんかん発作に発展します。乳児期のワクチン接種後脳症においては、*SCN1A* 変異による熱感受性のでんかん性脳症の可能性を考える必要があります。

予防接種後脳症と *SCN1A* 変異

Berkovic SF, et al. Lancet Neurology 2006

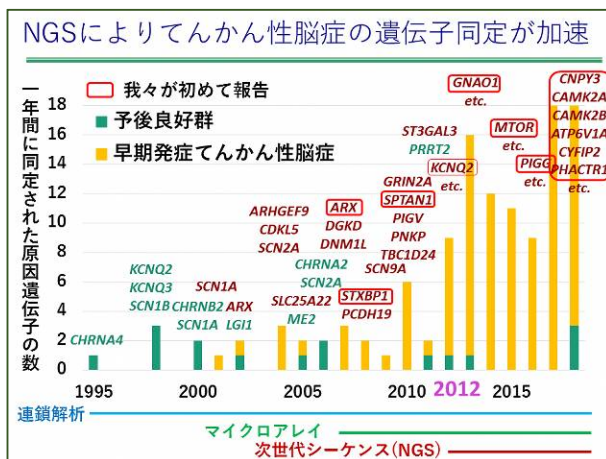
14例のワクチン脳症（疑い）

- 予防接種後72時間以内に初めて発作seizures
- 発症時期：2.5 mo~11 mo
- 接種から発作までの時間：1~48 hrs
- ワクチンのタイプ：DPT3混(初回~3回)13例, DPT+ポリオ+Haemophilus 1例

12例がDravet症候群, 2例がLennox-Gastaut症候群と診断
11例で*SCN1A*変異同定

てんかんの原因遺伝子としてイオンチャネルの遺伝子変異が次々報告される一方、Dravet 症候群以外のでんかん性脳症では、イオンチャネル以外のごく少数の原因遺伝子しか明らかになっていませんでした。大田原症候群は、現在たくさんの原因遺伝子がみつっていますが、家族例がほとんど報告されていなかったことや、もともと脳形成異常が原因として報告されていたこともあり、原因が遺伝性かどうかも疑問視されていました。私はもともと滑脳症などの脳形成異常の研究からてんかんの遺伝子解析に参入したことで、予後が良い病気よりも難病の研究を行いたいとの思いから、研究者が少なかったてんかん性脳症、特に大田原症候群と West 症候群の遺伝子解析をはじめから行っていました。

2012 年を境目に状況は大きく変わります。大量の配列データを高速に読み取ることができる次世代シーケンサーを用いた塩基配列の解読が可能になり、エクソン領域を増幅濃縮するライブラリー作成技術と組み合わせた全エクソームシーケンスによって、突然変異による孤発例、すなわちてんかん性脳症の原因遺伝子同定が急速に進みました。



ヒトの遺伝性疾患および遺伝子を網羅的に登録・公開している Web site の Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)には、早期乳児てんかん性脳症の原因遺伝子が 2019 年 5 月時点で 74 個登録され、現在も毎月 1 個以上のペースで増えています。その影響は遺伝子診断にとどまら

ず、てんかんの診断分類や治療法の選択、行政の難病指定にまで広がり、てんかん診療は現在大きく変化しています。

現在、West 症候群では、30 以上の原因遺伝子が報告されています。小児の神経疾患、特にてんかん性脳症は、次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子解析に向いているのです。その理由として、乳児期に発症する例が多く、環境要因よりも遺伝要因の可能性が高いこと、原因不明例が多く新規原因遺伝子同定の余地があること、疾患の種類が多く、原因遺伝子もたくさん存在すると推測されること、孤発例が多く、両親には変異のない de novo 変異が想定され、トリオ検体による解析に向いていること、両親がまだ若く生きておられ両親の検体が得られやすいこと、症候群が多く、表現型と遺伝型の関係を解析しやすいこと、などがあげられます。私たちの解析データでは、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析により、てんかん性脳症の約半数の症例で原因遺伝子が判明します。

OMIM に登録されている早期乳児てんかん性脳症の原因遺伝子の約半数は、常染色体劣性もしくは X 連鎖性であり、次の子への遺伝の可能性があり、正しい遺伝相談が必要です。

原因遺伝子に応じた特異的な治療法開発が進められており、遺伝子変異による分子病態に応じて作用機序の異なる抗てんかん薬を使い分ける精密医療 precision medicine の実現も近づいています。「てんかんは遺伝する」という誤解と偏見を、正しい科学的知識に基づいて解消していきたいと思えます。

小児期に発症するてんかん性脳症と NGS

- 未分類・未診断例が多い
- 原因不明例が多い
- 疾患の種類が多い
- 孤発例が多い
- 希少疾患が多い
- 早期発症が多い
- 症候群が多い

トリオ検体

次世代シーケンサー (NGS) の良い適応

今は難治でも、原因を同定し、診断を確立するところから治療が始まる

早期乳児てんかん性脳症(EIEE) 74遺伝子

常染色体優性, 37遺伝子		常染色体劣性, 30遺伝子		X連鎖性, 7遺伝子
EIEE04STXBP1	EIEE45 GABRB1	EIEE03 SLC25A22	EIEE39 SLC25A12	EIEE01 ARX
EIEE05SPTAN1	EIEE46 GRIN2D	EIEE10 PNKP	EIEE40? GUF1	EIEE02 CDKL5
EIEE06SCN1A	EIEE47 FGF12	EIEE12 PLCB1	EIEE44 UBA5	EIEE08 ARHGEF9
EIEE07KCNQ2	EIEE54 HNRNP1	EIEE15? ST3GAL3	EIEE48 AP3B2	EIEE09 PCDH19
EIEE11SCN2A	EIEE56 YWHAG	EIEE16 TBC1D24	EIEE49 DENND5A	EIEE36 ALG13
EIEE13SCN8A	EIEE57 KCNT2	EIEE18 SZT2	EIEE50 CAD	MCAHS PIGA
EIEE14KCNT1	EIEE58 NTRK2	EIEE21?NECAP1	EIEE51 MDH2	CDG lim SLC35A2
EIEE17GNAD1	EIEE59 CABBR2	EIEE23 DOCK7	EIEE52 SCN1B	
EIEE19GABRA1	EIEE62 SCN3A	EIEE25 SLC13A5	EIEE53 SYNJ1	
EIEE24HCN1	EIEE64 RHOTB2	EIEE28 WWOX	EIEE55? PIGP	
EIEE26KCNB1	EIEE65 CYFIP2	EIEE29 AARS	EIEE60 CNPY3	
EIEE27GRIN2B	EIEE66 PACS2	EIEE34 SLC12A5	EIEE61 ADAM22	
EIEE30SIK1	EIEE67 CUX2	EIEE35 ITPA	EIEE63 CPLX1	
EIEE31DNM1	EIEE69 CACNA1E	EIEE37 FRRS1L	EIEE68 TRAK1	
EIEE32KCNA2	EIEE70 PHACTR1	EIEE38 ARV1	EIEE71 GLS	
EIEE33EEF1A2	EIEE72 NEUROD2			
EIEE41SLC1A2	EIEE73 RNF13			
EIEE42CACNA1A	EIEE74 GABRG2			
EIEE43GABRB3				

OMIMには76遺伝子がentryされているが、SCN9AがDravetの修飾遺伝子で、ALG13が重複のため除外

[OMIM 2019/5/10]

「小児科診療 UP-to-DATE」

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