

S2-1 イントロダクション：遺伝と遺伝相談

大澤真木子（東京女子医科大学小児科）

分子遺伝学の進歩に伴い、てんかんも一部では細胞の活動電位に関するチャネル異常あるいはGABAの伝達を抑制する遺伝子異常として理解され、原因解明の可能性が高まった。しかし、てんかんに罹患している方々のself esteem、経済的自立、結婚、妊娠、出産、授乳、育児、夫婦生活の問題、あるいは難治性てんかんの方の家族の家族計画の悩みなどに対する問題は未解決である。この古くて新しい問題を振り返る時間を頂いた。患者さんの結婚では、1. 基本的に疾病予後は良好で、子における同病の再発率、2. 妊娠中の服薬や発作の胎児への影響、3. 服薬中の授乳、4. 育児中の発作、5. 経済的独立性などが問題となる。男性では1と4、5のみが、女性では1-4が重要課題。ここでは遺伝と再発率を考える。遺伝的要因は、単一遺伝子の異常 {常染色体優性遺伝 (AD) 常染色体劣性遺伝 (AR) X連鎖性劣性遺伝 (XR) X連鎖性優性遺伝 (XD)}、ミトコンドリア (Mt) 遺伝子の異常、多因子遺伝、染色体異常に分けられ、更に片親性ダイソミー、ゲノム刷り込み現象 (Angelman症候群など)、X染色体不活化異常も関連する。症候性てんかンをきたす単一遺伝子疾患は200以上あり、大部分は稀である。ある単一遺伝子てんかん (Unverricht-Lundborg 病、良性家族性新生児けいれん、AD夜間前頭葉てんかん) は罹患家族の中で表現型が同一だが、多くの特発性遺伝性てんかんは同一家族内で症候が異なる。例えば、熱性けいれん (FC) を伴う全汎てんかんの家系では、FCのみの例、6歳以降発熱に誘発されて全身けいれんや複雑部分発作を呈す例など家系内で臨床症状に幅がある。遺伝的異質性はあるが、各家系毎にGABA受容体 $\alpha 2$ サブユニット (SU) の遺伝子異常、Naチャンネルの19q (19番長腕) にある $\beta 1$ SUの遺伝子 (SCN1B)、2q (2番長腕) の $\alpha 1$ SUの遺伝子 (SCN1A)、 $\alpha 2$ SUの遺伝子 (SCN2A) の異常が判明している。ADなら、罹患者の子における再発率は $1/2$ 、同胞では両親が共に非罹患者なら発端者は突然変異であり、突然変異の反復は非常に稀なので稀、罹患者の健康な同胞の子における再発は原則としてない。ARなら、患児一人をもつ場合、片親性ダイソミーの場合を除き、夫婦共に保因者なので、該当夫婦が次子を設けその子が罹患する可能性は $1/4$ 。罹患者の健康な同胞の子における再発率は、該当同胞が保因者である可能性は $2/3$ だが、結婚相手が保因者でなければ該当同胞の子が罹患する可能性はない。XRでは、罹患者は原則男性。患児一人をもつ場合、母は保因者の可能性があり、該当夫婦が次子を設けた場合その子が罹患する可能性は男子なら $1/2$ 、女子なら $1/2$ の可能性で保因者である。男性患者の子は非罹患。XDでは、罹患者は女性が多い。母は保因者/軽症の可能性が高く、該当夫婦が次子を設けその子が罹患する可能性は男子も、女子も $1/2$ 。男児は重症になる。Mtは、核の遺伝子支配も受けているが、Mt遺伝子自体の異常では、子のMtは母由来故母系遺伝。罹患者の子でも同一疾患に非罹患。罹患者家族の遺伝相談では、疾病予後は様々だが、疾病再発率、予後改善の可能性が主な論点となり、基礎疾患の診断が重要。點頭てんかんを考えた場合、原因にDown症候群、AUの結節性硬化症1、2、ARのPEHO症候群、Miller-Dieker 症候群、Tay-Sachs病、先天性Glycosylation障害 I/IIx型、ニューパチーを伴う脳梁欠損、Mt 呼吸鎖複合体IV欠損症、一次性低Mg血症、小頭症と裂孔ヘルニアを伴うネフローゼ症候群、ピオチニダーゼ異常、硫化システイン尿症、X連鎖性ではXR點頭てんかん症候群、Aicardi症候群、ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症などがある。多くのてんかんは、年齢や環境要因も関与する複雑な遺伝の形をとる。