

CQ 17-1

てんかんと遺伝の関係はどうか

要約

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。

解説

てんかん発症の要因として、多くの場合で遺伝子の関与は大きくない<sup>1)</sup>。したがって、遺伝要因についての過剰な不安や誤解を患者や家族に与えないようにすることが重要である。

てんかんの家系調査からは、常染色体優性または劣性遺伝、伴性遺伝などの明瞭な遺伝形式を示す家系(てんかん症候群)も存在するが、てんかん全体としての遺伝形式は明瞭ではない。同一てんかん症候群においても家系内有病率、脳波異常出現率が異なることなどから、多くの因子が重なって発症する多要因遺伝形式をとると推定される。てんかん患者の子孫における発症率は6%であり、一般人口の20歳までの発症率(1~2%)より明らかに高く、母親がてんかんである場合および両親の一方が欠伸発作をもつ場合の発症率は8~9%とさらに高くなる<sup>2)</sup>。また、てんかん患者の同胞には比較的高い頻度でてんかんが認められ、発端者の発症年齢が15歳未満の場合は、その同胞の20歳までのてんかん発症率は3~5%となる<sup>2)</sup>。加えて、発端者の脳波に全般性棘徐波複合が出現している場合、および発端者の親がてんかんに罹患している場合(その両方の場合も含む)は、発端者の同胞の発症率は5~15%と高くなる<sup>2)</sup>。

熱性けいれんに関しては、小児人口の有病率は7~11%(海外では約4%)であるのに対し、熱性けいれん患者の同胞においては20~25%と高くなる。また、親がてんかんの場合に、その子どもに熱性けいれんが出現した際の無熱性けいれん(てんかん)への移行率も高い<sup>3,4)</sup>。

文献

- 1) Genetics commission of International League Against Epilepsy. 日本てんかん学会 訳。「てんかんと遺伝学：あなたが知りたいこと」。  
[http://square.umin.ac.jp/jes/images/jes-image/GC\\_Genetics%20pamphlet%20for%20ILAE%20FINAL%20japan.pdf](http://square.umin.ac.jp/jes/images/jes-image/GC_Genetics%20pamphlet%20for%20ILAE%20FINAL%20japan.pdf)
- 2) Hauser WA, Hesdorffer DC. Facts about epilepsy. New York : Demos press, 1999. p.1-16.
- 3) Granstrom ML, Gaily E, Beck-Mannagetta G. Febrile convulsions, epileptic seizures and EEG abnormalities in offspring of epileptic mothers. In : Beck-Mannagetta G, Anderson VE, Dooze H, Janz D eds. Genetics of epilepsies, Berlin : Springer-Verlag, 1989. p.137-141.
- 4) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会 編, 日本小児神経学会 監修. 熱性けいれん診療ガイドライン2015. 東京, 診断と治療社. 2015.

## ■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索：2015 年 6 月 28 日

文献数 63 "epilepsy/genetics [majr] AND heredity [mesh] Sort by: Relevance Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; Japanese"

医中誌検索：2015 年 6 月 28 日

文献数 100, ((てんかん/MTH) and ((遺伝学的検査/TH or 遺伝学的検査/AL))) and (PT=会議録除く)

## てんかんの遺伝子研究および遺伝子検査の現状はどうか

## 要約

種々のてんかん症候群で、さまざまな遺伝子変異が判明している。しかし、遺伝子診断が臨床的な意義を有するてんかん症候群は、遺伝子異常の同定が確定診断につながる進行性ミオクローヌステんかん、Angelman 症候群、Rett 症候群、Dravet 症候群など一部に限られる。

## 解説

各種てんかん症候群の責任遺伝子を表 1 に示した<sup>1,2)</sup>。また、進行性ミオクローヌステんかん (PME) の責任遺伝子を表 2 に示した<sup>3)</sup>。Dravet 症候群が疑われる場合、SCN1A の遺伝子検査による所見は、臨床症状のみからの診断が得られる時期より早期の段階での治療方針の設定や遺伝カウンセリングへ生かすことができるので有用である<sup>4)</sup>。

その一方、現状で得られているてんかんの遺伝子研究の知見では、遺伝子検査の結果が陽性であっても、その予後を正確には断定できない (例えば、同一の SCN1A 変異を有する患者間で異なる表現型を示すことがある)。また、遺伝子検査の結果が陰性であっても、未知の遺伝子による影響やコピー数多型など通常のシーケンスによる解析では同定できない遺伝子異常を有している可能性を否定できないことから、遺伝子検査が除外診断としては限界があることに留意する必要がある。

また、多くの場合、現状では遺伝子検査は通常の保険適用がなく、日常臨床レベルでの実施は困難である。

## 文献

- 1) Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010 ; 51(4) : 655-670.
- 2) 石井敦士. Dravet 症候群と GEFS+ の遺伝子—SCN 遺伝子変異のスペクトラムと他の遺伝子. *医学のあゆみ*. 2015 ; 253(7) : 561-567.
- 3) 中山東城. 進行性ミオクローヌステんかんの分子遺伝学. *医学のあゆみ*. 2015 ; 253(7) : 584-588.
- 4) Hirose S, Scheffer IE, Marini C, et al. Genetics Commission of the International League Against Epilepsy. SCN1A testing for epilepsy : application in clinical practice. *Epilepsia*. 2013 ; 54(5) : 946-952.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 28 日  
 文献数 21, "epilepsy/genetics [majr] AND genes [mesh] Filters: Review; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; Japanese"

医中誌検索 : 2015 年 6 月 28 日  
 文献数 27, ((てんかん/MTH) and ((遺伝子/TH or 遺伝子/AL))) and (PT=総説)

表 1 | てんかん症候群から同定された責任遺伝子

てんかん症候群	遺伝子座	責任遺伝子	転写産物
良性家族性新生児けいれん	20q13.3 8q24	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	K <sub>v</sub> 7.2(K <sup>+</sup> チャネル) K <sub>v</sub> 7.3(K <sup>+</sup> チャネル)
良性家族性新生児乳児けいれん	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i>	Na <sup>+</sup> チャネル α <sub>2</sub> サブユニット
良性乳児てんかん	16p11.2	<i>PRRT2</i>	Proline-rich transmembrane protein 2
大田原症候群	9q34.1 Xp22.13	<i>STXBP1</i> <i>ARX</i>	Syntaxin binding protein 1 Aristaless related homeobox
点頭てんかん (非定型 Rett 症候群・West 症候群)	Xp22	<i>STK9/CDKL5</i>	Cyclin-dependent kinase-like 5
X連鎖性点頭てんかん	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox
乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet 症候群)	2q24 2q24.3 5q34-q35 9q34.1	<i>SCN1A</i> <i>GABRG2</i> <i>GABRA1</i> <i>CHD2</i> <i>STXBP1</i>	Na <sup>+</sup> チャネル α <sub>1</sub> サブユニット GABA <sub>A</sub> 受容体 γ <sub>2</sub> サブユニット GABA <sub>A</sub> 受容体 α <sub>1</sub> サブユニット Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 2 Syntaxin binding protein 1
素因性てんかん熱性けいれんプラス (GEFS+)	2q24 19q13.1 5q34	<i>SCN1A</i> <i>SCN1B</i> <i>GABRG2</i> <i>GABRD</i> <i>SCN9A</i> <i>STX1B</i>	Na <sub>v</sub> 1.1(Na <sup>+</sup> チャネル) Na <sup>+</sup> チャネル β <sub>1</sub> サブユニット GABA <sub>A</sub> 受容体 γ <sub>2</sub> サブユニット GABA <sub>A</sub> 受容体 δサブユニット Na <sup>+</sup> チャネル α <sub>9</sub> サブユニット Syntaxin 1B
小児欠神てんかん (熱性けいれんプラス)	5q34	<i>GABRG2</i>	GABA <sub>A</sub> 受容体 γ <sub>2</sub> サブユニット
女性に発症する <i>PCDH19</i> 関連てんかん	Xq22	<i>PCDH19</i>	プロトカドヘリン 19
早期発症欠神てんかん (グルコーストランスポーター 1 欠損症候群)	1p35-p31.1	<i>SLC2A1</i>	GLUT1
若年ミオクロニーてんかん	5q34-q35 6p12-p11	<i>GABRA1</i> <i>EFHC1</i>	GABA <sub>A</sub> 受容体 α <sub>1</sub> サブユニット EF-hand domain-containing protein 1
常染色体優性夜間前頭葉てんかん	20q13.2-q13.3 1q21 8p21	<i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i> <i>CHRNA2</i>	nACh受容体 α <sub>4</sub> サブユニット nACh受容体 β <sub>2</sub> サブユニット nACh受容体 α <sub>2</sub> サブユニット
常染色体優性外側頭葉てんかん (聴覚症候を伴う常染色体優性てんかん)	10q24	<i>LGI1</i>	Leucine rich glioma inactivated 1
全般てんかんを伴う発作性ジスキネジア	10q22	<i>KCNMA1</i>	K <sub>Ca</sub> 1.1(K <sup>+</sup> チャネル)
欠神てんかんを伴う発作性運動失調 II 型	19p13	<i>CACNA1A</i>	Ca <sub>v</sub> 2.1(Ca <sup>2+</sup> チャネル)
部分てんかんを伴う発作性運動失調 I 型	12p13	<i>KCNA1</i>	K <sub>v</sub> 1.1(K <sup>+</sup> チャネル)
てんかんを伴う家族性片頭痛	1p21-23	<i>ATP1A2</i>	Sodium-potassium ATPase
Angelman 症候群	15q11-13	<i>UBE3A</i> を含む欠失	(UBE3A)
Rett 症候群	Xp28 14q12	<i>MECP2</i> <i>FOXP1</i>	Methyl-CpG-binding protein-2 Forkhead box protein G1

[Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010 ; 51 (4) : 655-670. より一部改変]

表 2 | 進行性ミオクローヌスてんかん (PME) における責任遺伝子

疾患名	発症年齢 (歳)	臨床症状	遺伝子座	責任遺伝子
神経セロイドリポフスチン症 (NCL)*				
乳児型 (Infantile NCL)	0.5~2	視力障害・小頭症・てんかん・退行	1p34.2 11p15.4 16p11.2	CNL1 CNL2 CNL3
遅発乳児型 (Late Infantile NCL)	2~4	視力障害・てんかん・ミオクローヌス	20q13.33 13q22.3 15q23	CNL4 CNL5 CNL6
若年型 (Juvenile NCL)	4~10	視力障害・てんかん	4q28.2 8p23.3	CNL7 CNL8
成人型 (Adult NCL)	12~50	てんかん・失調・認知症	Not Mapped 11p15.5 17q21.31 11q13.2 7q11.21	CNL9 CNL10 CNL11 CNL13 CNL14
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)	全年齢	ミオクローヌス・小脳失調・てんかん	12p13.31	ATN1
ミトコンドリア脳筋症 (MERRF)	5~42 (多くは小児期)	低身長・聴力障害・心筋症	mtDNA mtDNA mtDNA mtDNA 13q34	MT-TK MT-TL1 MT-TF MT-T1 CARS2
Unverricht-Lundborg 病 (ULD)	6~16	ミオクローヌス・てんかん・知的障害がみられないか軽度	21q22.3 12q12 4q21.1 17q21.32	CSTB PRICKLE1 SCARB2 GOSR2
K <sup>+</sup> チャンネルに変異を有する PME	6~14	Unverricht-Lundborg 病に類似	11p15.1	KCNK1
Lafora 病	9.5~18	てんかん・ミオクローヌス・退行	6q24.3 6p22.3	EPM2A EPM2B

\*NCL の遺伝子座と責任遺伝子は、臨床型のサブカテゴリーごとに対応しているものではなく、NCL 全体で同定されているものである。  
[中山東城. 進行性ミオクローヌスてんかんの分子遺伝学. 医学のあゆみ. 2015; 253(7): 584-588 をもとに一部改変]