

などがあります。しかし、CMT の患者さんは上肢の中でも特に手指機能の障害が高度であるので、上肢全体の機能を補助するこれらのロボットでは十分な機能支援が得られない可能性があります。

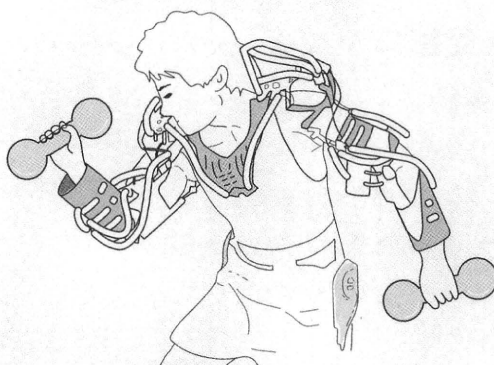


図 17 マッスルスーツ

● 上肢訓練支援ロボット

上肢機能の訓練を補助するロボットを上肢訓練支援ロボットと分類します。代表的な上肢訓練支援ロボットにマーヌスがあります。これは手でロボット・アームを握り、ディスプレイの表示に合わせてこのアームを動かすと軌跡が表示され、指示に従いアームを動かすことにより訓練を行うことができます。もっと単純な構造のアーム・トレーナー (Free University) は、両手でグリップを握り手関節を曲げ伸ばし、あるいは回旋させて上肢訓練を行います (図 18)。新しい装置であるレオゴーは (Motorika, 図 19) より複雑な上肢訓練が可能です。患者さんは棒状のレバーを握り、ディスプレイの表示に合わせて棒状のレバーを操作します。麻痺の程度に応じて、ロボットが補助する内容と程度をあら

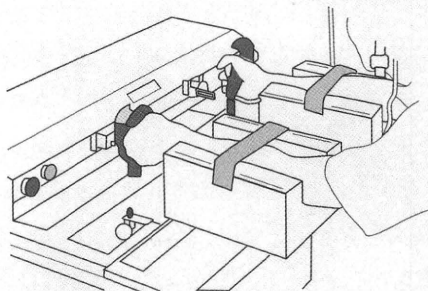


図 18 アーム・トレーナー

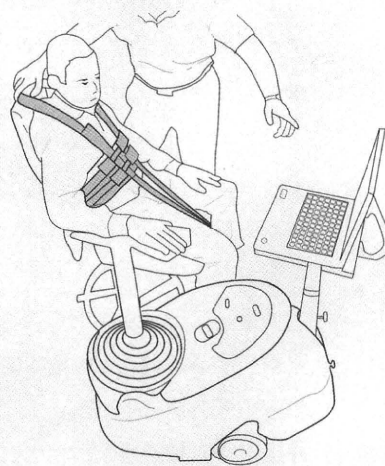


図 19 レオゴー

7 薬物治療, 投与に注意したほうがよい薬物, 麻酔の際の注意

● はじめに

CMT の治療薬の開発に関しては, 1) 神経栄養因子, 2) プロゲステロン阻害薬, 3) アスコルビン酸, 4) クルクミンなどの研究が進められています. さらに, CMT の原因遺伝子の解明とその分子病態の解明に伴って, 新たな治療戦略が考えられています. ここでは, CMT 治療の最近の研究と CMT の患者さんが何らかの別の病気で治療を受ける際に注意が必要な薬や手術のため麻酔を受ける際の注意について述べます.

● これまでの CMT 治療研究

遺伝子診断が現代のように行われていなかった時代の治療試験として, Cronassial 筋注(ガングリオシド製剤), γ -リノール酸(必須アミノ酸), ビタミン E, コエンザイム Q10 などが試みられています. CMT 患者さん 46 人に対するコエンザイム Q10 投与の小規模試験が行われていますが有効性は明らかではありません (NCT00541164 at <http://www.clinicaltrials.gov>). ナルコレプシーに使用されるモダフィニルを 4 例の CMT1A 患者に投与し, 昼間の疲労感が改善したとの報告もあります. いずれの研究も十分な規模の無作為化比較対照試験 randomized controlled trial (RCT) ではありません.

● CMT1A の治療戦略 (図 1)

CMT1A は *PMP22* の重複によって引き起こされる病態であり, *PMP22* の過剰発現と Schwann 細胞の機能障害の関連について研究が進んでいます. *PMP22* はミエリン形成における Schwann 細胞の分化制御に重要であり, その軸索-髄鞘相互作用に関与しています. 動物モデルでは, *PMP22* の過剰発現はユビキチン化 *PMP22* 凝集体を形成し, そのタンパク分解系を傷害することが示唆されています. したがって, Schwann 細胞における *PMP22* 発現レベルの是正は CMT1A の末梢神経障害の改善につながる合理的な治療戦略と考えられています.

8 痛み・しびれへの対応

● 痛み・しびれのしくみ

痛みはその発生メカニズムから、侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) と神経障害性疼痛 (neuropathic pain) に分けられます。

侵害受容性疼痛とは、関節や脊柱の構成要素に存在する侵害受容器 (nociceptor) が有害刺激によって興奮することで発生する痛みです。有害刺激には、関節や脊柱の変形や不安定性による機械的刺激や、炎症による化学的刺激・熱刺激があります。神経障害性疼痛とは、神経自体が損傷を受けたり機能障害をきたして発生する痛みで、しばしば難治性となります。

痛みの感覚は、細い感覚神経線維 (C線維, A δ 線維) によって中枢に伝達されます。一方、触覚、振動覚、位置覚などの感覚は太い神経線維 (A β 線維) によって伝達されます。太い神経線維が障害されると、ピリピリ感やジーンとした感じなどの「しびれ」の感覚が生じます。

● シャルコー・マリー・トゥース病と痛み・しびれ

身体の痛みやしびれは、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) において高頻度に認められます。Charcot-Marie-Tooth International の登録メンバーを対象とした調査によると、CMT患者617名のうち440名 (71%) が疼痛を有していました。このうち171名 (39%) が日常生活動作 (ADL) に支障をきたしていました。

痛みの部位としては、腰部 (70%) が最も多く、以下、膝関節 (53%)、足関節 (50%)、足趾 (46%)、足部 (44%) の順でした。

痛みは、強烈な (intense)、焼けるような (burning)、鈍い (dull) などと表現されるこ

フットノート

侵害受容器：痛みの感覚受容器。自由神経終末の形態をとる。

感覚神経線維：直径が細く、伝導速度が遅い順に、C線維 (無髄神経)、A δ 、A β 、A α 線維 (有髄線維) に分類される。

Charcot-Marie-Tooth International：カナダのオンタリオ州に本部がある世界規模のCMT支援組織。

9 手術療法・術後療法

● どのような場合に手術療法の適応となるか

シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) では、両側下肢遠位筋から始まる脱力と筋萎縮が徐々に進行することにより足の変形を生じます。そのため、手術治療は足に行われることが多くなります。CMT の筋力低下は足内在筋から始まり、短腓骨筋、前脛骨筋、腓腹筋の順に障害されるとされています。障害された筋とその拮抗筋との筋緊張のバランスが崩れることにより、特徴的な足変形をきたします。内反足、尖足、凹足、鉤爪趾変形などの変形が組み合わされ、足関節背屈筋麻痺による下垂足も合併します。拘縮予防や筋力訓練などのリハビリテーションや装具療法によっても歩行障害の改善が小さい場合や、変形に伴う足部の疼痛や皮膚潰瘍の問題が生じる場合には手術治療が必要になります。

足に遅れて手にも麻痺が生じるので、手に対する手術治療も必要になることがあります。また、股関節の臼蓋形成不全や脊柱変形の合併に対して、手術治療が行われることがあります。

● CMT に対する主な手術療法

ここでは CMT により問題の生じる各部位に対する代表的な手術方法を記載します。

▶ 足の手術 ◀

前述のように CMT の足部変形は、内反足、尖足、凹足、鉤爪趾変形などの変形が組み合わされ、足関節背屈筋麻痺による下垂足も合併します。それぞれの変形の程度はさまざまであるので、各症例に応じた手術計画を立てる必要があります。最も一般的な変形は内反凹足です。足内在筋の萎縮と拘縮により足の縦アーチが挙上します。また、後脛骨筋と



フットノート

尖足：立位で踵（かかと）が接地できない足。

凹足：足部縦アーチが増強し足の甲が高い足。

鉤爪趾変形：MTP 関節が中間位から伸展位、PIP 関節と DIP 関節が屈曲位となる変形。

10 日常生活と工夫，社会資源の利用

● はじめにー CMT 患者の生活の質 (QOL) など

これまでの説明の通り，CMT の症状は生命を脅かすことがまれであり，進行は緩徐なので，特に筋萎縮性側索硬化症などの神経内科疾患に比べて，医療者は軽微な疾患と受け取られる傾向があります。それに対して，CMT 発症者やその家族たちが抱える悩みは決して小さなものではありません。

主治医から「遺伝性の進行性の病気で，治療法はありません」と説明されただけで，生活の中で気をつけることなどの示唆も受けられず，さらに「何をしても治らないのだから，何をしてもいい」といわれて，却って不安になってしまった患者さんの声もあります。海外やわが国の報告で，CMT 患者の QOL が著しく低下していることが示されています (図 1)。

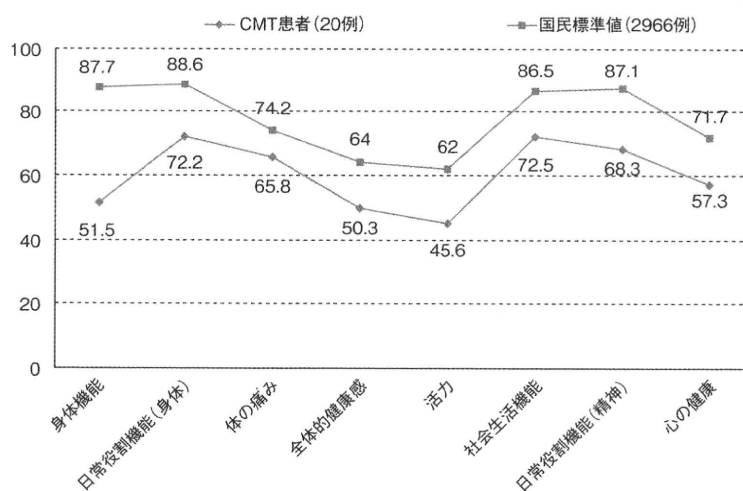


図 1 CMT 患者の QOL (SF-36 で評価，高い値ほど良好)

📝 フットノート

QOL : Quality of Life の略であり，しばしば「生活の質」と訳される。明確な定義はないが，病気をもつ人でも症状に十分対応した治療やケアを受けることによって，身体的にあるいは精神的に満足のできる生活を送ることができている状態を，「QOL が保たれている」と表現されることがある。一方，患者さんの介護を担当している家族が同じ病気に罹患していなかったとしても，身体的または精神的な問題を抱えてしまい，「QOL の低下」が心配されることもある。

11

CMT 患者会とその活動について

● 「CMT 友の会」とは ……………

はじめに

シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease, 以下 CMT とします) は末梢神経が損傷されることで、主に手・足の機能の一部が不自由になる病気です。ゆっくりとですが進行性であること、現在有効な治療法がないこと、また、患者数が少ないために情報が得られにくいことなどから、一人で不安を抱えたまま生活している人が多いのです。この CMT 患者会は、CMT を抱える当事者の有志によって設立されました。前向きな生活を送るために、基礎的な情報を発信するのが私たちの役割です。

(「CMT 友の会」ホームページより)

1. CMT 友の会 概略

「CMT 友の会」は日本において、CMT 単一疾患での唯一の患者会組織です。CMT は非常に広範な臨床像をもつ疾患であり、患者同士であってもまったく別の疾患ではないかとさえ思われます。当会はそのような CMT 患者をはじめとし、さまざまな人や情報が集まる「窓口・場」として活用されるようにと設立されました。

運営は患者たちが行っており、その活動の中心は年に数回開かれる交流会での「交流」と、インターネットを利用した「情報発信」となっています。また、患者同士だけではなく「患者と医療の架け橋」的な存在を担うことも重要な責務と考えており、CMT にかかわる医療・研究機関との相互協力も行っています。2009 年 12 月時点では 120 名を超える患者とその関係者が会員登録しており、それぞれがもつ情報や経験そしてさまざまな想いをやり取りしては「共感の輪」を広げています。

2008 年 6 月に設立されてから日はまだ浅く、組織作りは始まったばかりです。活動を展開させていくにつれてさまざまな問題点や課題が出てきていますが、それら一つずつクリアしながら「患者たちが自分らしい生活を営めること」を求めて歩みを進めています。発展途上の患者団体です。

①組織概要 (2009 年 12 月現在)

名称：『CMT 友の会』

事務局：〒 111-0053 東京都台東区浅草橋 1-18-9 山上ビル 日本金融新聞内

12

シャルコー・マリー・トゥース病の専門医療機関・リンク集

● CMT のホームページへのリンク集

- ▶ CMT の診断・治療・ケアに関する研究
 本研究班のホームページ (HP) <http://www.cmt-japan.com/index.html>
- ▶ CMT 友の会
 日本の代表的な CMT 患者会の HP <http://www.j-cmt.org/>
- ▶ CMT Association
 米国の CMT 患者会の HP <http://www.charcot-marie-tooth.org/>
- ▶ CMT United Kingdom
 英国の CMT 患者会の HP <http://www.cmt.org.uk/>
- ▶ Charcot-Marie-Tooth Association AUSTRALIA
 オーストラリアの CMT 患者会の HP <http://www.cmt.org.au/>
- ▶ Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database
 遺伝性ニューロパチーのデータベース <http://www.molgen.ua.be/CMTMutations/>
- ▶ NIH medlineplus (CMT に関するガイド)
 NIH の CMT に関するガイド
 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/charcotmarietoothdisease.html>
- ▶ Facts about CMT
 Muscular dystrophy association の CMT に関するオーバービュー
 <http://www.mdausa.org/publications/fa-cmt.html>

● CMT の専門医療機関・施設リスト

- ・ CMT の患者さんを診療可能な病院のリストを示します。このリストは、2009 年本研究班で施行した CMT に関するアンケートを全国の診療施設に施行した結果をもとに作成したものです。アンケートで CMT の患者さんを 1 人以上診療していると回答いただいた施設、あるいは大学病院神経内科・小児科で本マニュアルへの記載に同意いただいた施設を掲載しております。
- ・ 診断・検査に関しては神経内科・小児科に、外科的治療に関しては整形外科に、リハビリテーションに関してはリハビリテーション科に相談されることをお勧めします。ただ

● 総説

神経系疾患の遺伝子学

京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学 教授

中川正法

要旨

2000年以降のDNAシーケンス技術の飛躍的發展により、ゲノムワイド関連解析(GWAS)が比較的容易となり、遺伝子学の研究対象も単一遺伝子疾患からcommon diseasesへと広がっている。神経系疾患でも、GWASによる疾患感受性遺伝子多型の報告が相次いでいる。薬理ゲノミクス(PGx)の面でも、より有効で副作用の少ない治療法の選択が可能となっており、個別化医療が今後急速に展開されていくと予想される。タンパク解析技術やエピジェネティクスの研究も進んでいる。これからの10年間は神経系疾患の遺伝子学においても、これまでの10年間をはるかにしのぐ展開が期待される。

はじめに

臨床遺伝子学は、遺伝子の視点から病気の成因や病態生理を解明し、それを診断・治療に応用しようとする学問領域である。『臨床遺伝子学'04』が発刊されて以降、ほかの疾患と同様に神経系疾患においても、遺伝子解析技術の飛躍的な発展に伴う病態解明研究の展開には目を見張るものがある。本稿では、2000年以降の神経系疾患の遺伝子学の発展を概観し、神経系疾患の病因論と遺伝子学との関連に焦点を

キーワード：ゲノムワイド関連解析, common diseases, 単一遺伝子病, 個別化医療, 遺伝子診断ガイドライン

絞って概説する。

全ゲノム時代の最初の 10 年とこれからの 10 年

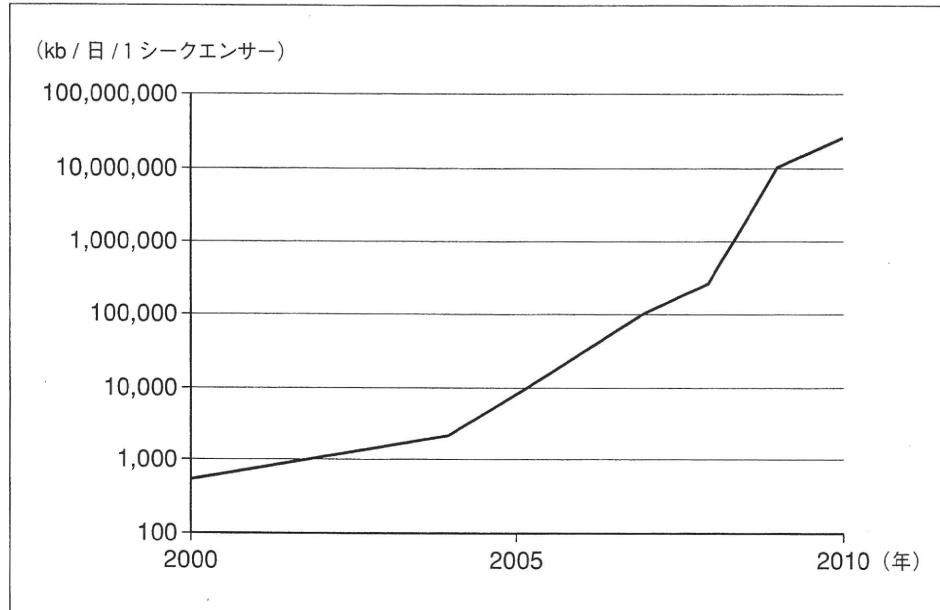
2000 年 6 月米国ワシントンホワイトハウスで、当時のクリントン大統領が Craig Venter 博士と Francis Collins 博士と並んで、ヒトゲノムドラフトシーケンスの解読を発表してから 10 年が経過した。2003 年にはヒトゲノムの完全版の解読が終了したことが宣言され、その後国際ヒトゲノムコンソーシアムによってさらにその詳細な解析が行われ、ヒト遺伝子の数はハエと同じ約 2 万 3,000 個であることが明らかとなった¹⁾。さらに、これらの遺伝子からメッセンジャー RNA (mRNA) に転写される際の選択的スプライシング (alternative splicing) による多様性、翻訳されたタンパクの翻訳後修飾 (posttranslational modification) メカニズム、RNA 干渉による遺伝子発現制御のメカニズムなどが明らかとなってきた。

1. DNA シークエンス技術の飛躍的發展

この 10 年間の DNA シークエンス技術の進歩により、DNA シークエンスコストは 1/14,000 になり、ヒト全ゲノム解析が 1,000 ドルで行える時代が近づきつつある。次世代シーケンサーでは 250 億塩基以上/1日の解析が可能となり (図 1)、全ゲノムが明らかとなっているのは、14 ほ乳動物を含めて 3,800 種類以上となっている²⁾。また、DNA 解析技術の画期的進歩により、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) も可能となり、全ゲノムの塩基配列の違いを検討する国際 Haplotype Map Project (HapMap Project) によって作成された SNP データベースが公開されている (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>)。

2. 疾患感受性遺伝子多型

遺伝子学の研究対象も、単一遺伝子疾患から GWAS によるありふれた疾患 (common diseases) の解析へと広がり、心疾患、糖尿病、がん、免疫異常における発症リスク遺伝子多型が次々と明らかになってきた。神経系疾患でも GWAS による疾患感受性遺伝子多型の報告が相次いでいる (表 1)。パーキンソン病では、 α -シヌクレイン遺伝子 (SNCA)³⁾ や Gaucher 病遺伝子 (GBA)⁴⁾ との強い関連を我が国の研究者が世界に先駆けて報告している。アルツハイマー病に関して

図1 DNA シークエンス能力の経年的変化 (文献²⁾より引用改変)

2000年と比較してゲノムシークエンス速度は約5万倍になっている。

も複数の施設から、*APOE*, *CLU*, *CRI*, *PICALM* との関連が報告されている⁵⁾。一方、脳卒中関連では我が国からの報告を含めてこれまでに8報告があるが、共通した関連遺伝子は見いだされていない⁶⁾。

3. 薬理ゲノミクス (PGx)

遺伝子学的解析に基づいて、より有効で副作用の少ない治療法の選択が可能となってきており、個別化医療が今後急速に展開されていくと予想される。

4. タンパク解析技術

GWAS などによる全遺伝子解析研究も進められるが、一方では高性能質量分析装置を用いて、異常タンパクを直接的に解析し疾患の原因を明らかにする研究も、急速に広がるものと予想される。

5. エピジェネティクス

環境要因などによる遺伝子メチル化などの、化学修飾による遺伝子機能修飾機構の解明も期待される。

これからの10年間は、新たな疾患原因遺伝子・関連遺伝子の同定、診断法・治療法・予防法の開発において、2000年からの10年間をはるかにしのぐ展開が期待される。

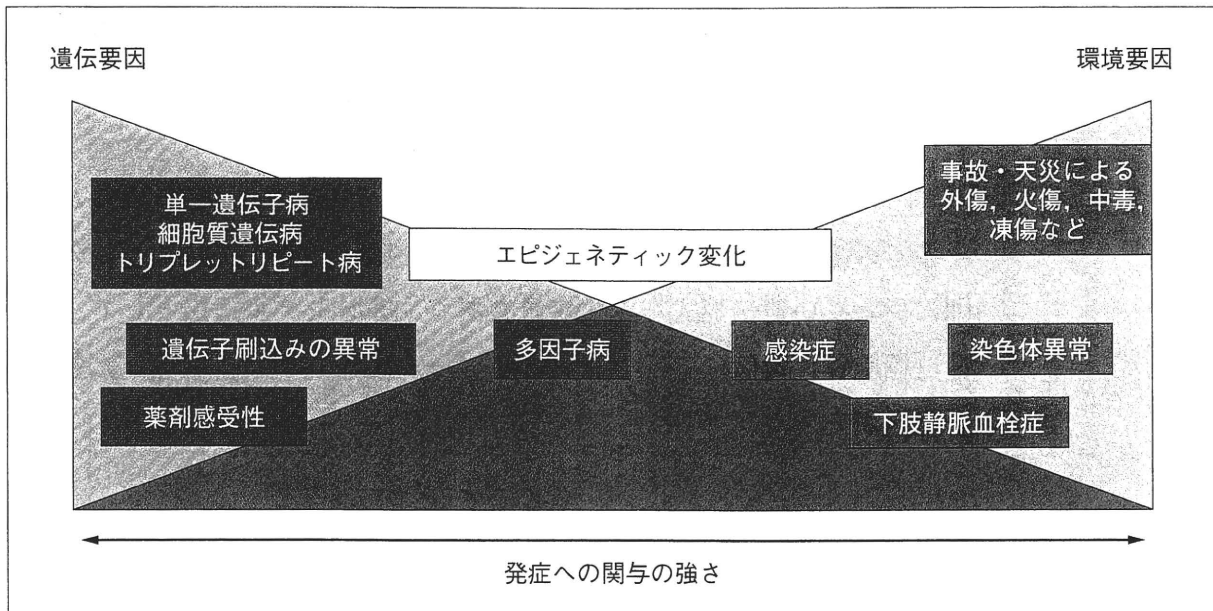
表1 主な神経系疾患のゲノムワイド関連解析 (GWAS)

疾患名	関連遺伝子	オッズ比	p 値	報告者
パーキンソン病	<i>GBA</i> (Gaucher 病遺伝子)	28.0	6.9×10^{-14}	Mitsui ら
	<i>LRRK2</i>	1.39	2.72×10^{-8}	Satake ら
	<i>SNCA</i> (α -シヌクレイン)	1.37	7.35×10^{-17}	Satake ら
多系統萎縮症	<i>SNCA</i> (α -シヌクレイン)	6.2	5.5×10^{-12}	Scholz ら
多発性硬化症	<i>IL2RA</i>	1.19~1.25	2.16×10^{-7}	Hafler ら
	<i>IL7RA</i>	1.18	2.94×10^{-7}	〃
	<i>HLA-DRA</i>	1.99	8.94×10^{-81}	〃
	<i>KIF1B</i>	1.35	2.5×10^{-10}	Aulchenko ら
	<i>STAT3</i>	0.87	2.75×10^{-10}	Jakkula ら
筋萎縮性側索硬化症	<i>FGGY, ITPR2 and DPP6</i>	—	>0.05	Chiò ら
脳梗塞関連虚血性脳卒中	<i>PRKCH</i>	1.4	5.1×10^{-7}	Kubo ら
	<i>AGTRL1</i>	1.14~1.47	6.6×10^{-5}	Hata ら
	<i>PITX2</i>	1.54	8.05×10^{-9}	Gretarsdottir ら
	<i>ZFHX3</i>	1.22	2.1×10^{-4}	Gudbjartsson ら
	<i>NINJ2</i>	1.33	$<5 \times 10^{-8}$	Ikram ら
	<i>CELSR1</i>	1.78 ~ 1.85	1.0×10^{-4}	Yamada ら
	None			Matarin ら
脳動脈瘤	<i>PLCL1</i>	1.24	4.4×10^{-8}	Bilguvar ら
	<i>SOX17</i>	1.36	1.4×10^{-10}	〃
	<i>CDNK2A / CDNK2B / ANRIL</i>	1.29	1.4×10^{-10}	〃
アルツハイマー病	<i>APOE</i>	4.01	5.30×10^{-34}	Coon ら
	<i>CLU (APOJ)</i>	0.86	8.5×10^{-10}	Harold ら
		0.86	7.5×10^{-9}	Lambert ら
	<i>PICALM</i>	0.86	1.3×10^{-9}	Harold ら
	<i>CR1</i>	1.21	3.7×10^{-9}	Lambert ら
	<i>BIN1</i>	1.13	1.59×10^{-11}	Seshadri ら
	<i>EXOC3L2 / BLOC1S3 / MARK4</i>	1.18	6.45×10^{-9}	〃

神経系疾患の病因論と遺伝子学

遺伝子の異常は種々の疾病の原因となる。突発的な事故などによる疾病を除いて、多くの疾病は環境要因と遺伝要因が相加的 (additive) また相乗的 (epistatic) に関与して引き起される。遺伝病の発症・進行が、すべて遺伝要因だけで規定されるものではない (図2)。モデル動物を用いた環境要因と遺伝性疾患の発症に関する研究が、環境要

図2 遺伝要因と環境要因の発症への関与



多くの疾病は環境要因と遺伝要因が相加的また相乗的に関与して引き起される。地震などの自然災害からの避難生活にみられる下肢静脈血栓症なども主に環境要因に依拠しているが、プロテインC欠損症などの遺伝的要因が潜在している場合もある。感染症も環境要因の関与が大きいが宿主側の抵抗性という遺伝的要因もあり、環境要因と遺伝要因が相互に関与している。遺伝子変異がなくても、翻訳後修飾により機能が障害されるエピジェネティクスが関与する場合もある。

因の重要さを示している。例えば、アルツハイマー病の遺伝子改変動物モデルをより良い環境 (environmental enrichment) で飼育することによって、学習・記憶能力が改善され、アミロイドβタンパクが減少し、神経栄養因子やネプリライシンの発現が増加することが報告されている⁷⁾。

偶発的な事故による場合でも、100%環境要因によるとは限らない。地震などの自然災害からの避難生活にみられる下肢静脈血栓症(いわゆるエコノミークラス症候群)なども主に環境要因に依拠しているが、プロテインC欠損症などの遺伝的要因が潜在している場合もある。感染症も環境要因の関与が大きいですが、宿主側の抵抗性という遺伝的要因もあり、環境要因と遺伝要因が相互に関与している。最近のゲノム研究の進歩は、遺伝要因が大きく関与している単一遺伝子病の研究から、遺伝要因と環境要因が複雑に関与している common diseases の全ゲノムレベルでの解析へと進んでいる。また、遺伝子変異がなくても、翻訳後修飾により機能が障害される場合もある。翻訳後修飾は

mRNA から翻訳されたタンパクが機能を発現するまでに受ける修飾であり、がん、心臓病、脳卒中、糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病における疾患プロテオーム解析研究が進められている。

神経系疾患の遺伝学的分類

多くの遺伝性神経系疾患はメンデルの法則に従うが、メンデルの法則に従わない遺伝形式を示す疾患もある。非メンデル遺伝として、母性（細胞質）遺伝、トリプレットリピート変異、ゲノム刷込み、多因子遺伝がある。

メンデル遺伝を示す疾患

1. 単一遺伝子病

1つの遺伝子座に支配される疾患であり、常染色体優性遺伝病、常染色体劣性遺伝病、X連鎖劣性遺伝病などがあり、多くの遺伝病がこのカテゴリーに分類される（OMIM 参照 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>）。一般的に各疾患の頻度は低いが、遺伝子解析技術の発展に伴い、2005年以降に報告された神経系疾患だけでも50種類以上ある（表2）。最近、我が国から報告された皮質下梗塞と白質脳症を伴う脳常染色体劣性動脈症（CARASIL）の原因遺伝子（*HTRA1*）⁸⁾、神経難病の代表的疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因遺伝子（*OPTN*）⁹⁾などは世界的に注目を浴びている。*OPTN*以外にも*TARDBP*¹⁰⁾、*FUS/TLS*¹¹⁾などが明らかとなり、前頭側頭葉変性症とALSとの関連も含めて、病態解明が進んでいる。

非メンデル遺伝を示す疾患

1. 母性（細胞質）遺伝病

母親を介して遺伝する疾患で、ミトコンドリアDNA（mtDNA）の変異で発症するKearns-Sayre症候群、脳卒中発作を伴うミトコンドリア脳筋症（MELAS）、レーバー遺伝性視神経萎縮症（LHON）などのミトコンドリア病が代表的である。難聴を伴った母系遺伝糖尿病（MIDD）はmtDNAのm.3243A>G変異と関連しており、全糖尿病患者の0.5～3.0%を占めると言われている。最近、着床前にミ

表2 2005年以降に報告された単一遺伝子異常による主な神経系疾患(文献¹⁷⁾より引用改変)

疾患名	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	文献
脳血管障害				
cerebral cavernous malformations 3	AD	3p26.1	<i>PDCD10</i>	Am J Hum Genet 76: 42-51, 2005
brain small vessel disease with hemorrhage	AD	13q34	<i>COL4A1</i>	New Engl J Med 354: 1489-1496, 2006
CARASIL	AR	10q	<i>HTRA1</i>	New Engl J Med 360: 1729-1739, 2009
認知症関連疾患				
frontotemporal dementia, ubiquitin-positive	AD	17q21.32	<i>GRN</i>	Nature 442: 916-919, 920-924, 2006
frontotemporal dementia, chromosome 3-linked	AD	2q11.2	<i>CHMP2B</i>	Nature Genet 37: 806-808, 2005
錐体外路系疾患				
gilles de la tourette syndrome	AD	13q31	<i>SLITRK1</i>	Science 310: 317-320, 2005
Kufor-Rakeb syndrome (PARK9)	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	Nature Genet 38: 1184-1191, 2006
運動失調症				
spinocerebellar ataxia 5	AD	11q13	<i>SPTBN2</i>	Nature Genet 38: 184-190, 2006
spinocerebellar ataxia 11	AD	15q15.2	<i>TTBK2</i>	Nature Genet 39: 1434-1436, 2007
spinocerebellar ataxia 13	AD	19q13.3-q13.4	<i>KCNK3</i>	Nature Genet 38: 447-451, 2006
spinocerebellar ataxia, Autosomal Recessive, type1	AR	6q25	<i>SYNE1</i>	Nature Genet 39: 80-85, 2007
Marinesco-Sjögren syndrome	AR	5q31	<i>SIL1</i>	Nature Genet 37: 1309-1311, 1312-1314, 2005
spinocerebellar ataxia 28	AD	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	Nature Genetics 42: 313-321, 2010
spinocerebellar ataxia 31	AD	16q22.1	<i>BEAN / TK2</i>	Am J Hum Genet 85: 544-557, 2009
家族性痙性対麻痺				
spastic paraplegia 8, autosomal dominant	AD	8q24.13	<i>KIAA0196</i>	Am J Hum Genet 80: 152-161, 2007
spastic paraplegia 11, autosomal recessive	AR	15q21.1	<i>SPG11</i>	Nature Genet 39: 366-372, 2007
spastic paraplegia 31, autosomal dominant	AD	2p11.2	<i>REEP1</i>	Am J Hum Genet 79: 365-369, 2006
spastic paraplegia 33, autosomal dominant	AD	10q24.2	<i>ZFYVE27</i>	Am J Hum Genet 79: 351-357, 2006

(次頁に続く)

疾患名	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	文献
運動ニューロン疾患				
spinal muscular atrophy, distal, autosomal recessive, 4	AR	1p36	<i>PLEKHG5</i>	Am J Hum Genet 81: 67-76, 2007
amyotrophic lateral sclerosis 6		16q	<i>FUS / TLS</i>	Science 323: 1205-1208, 2009
amyotrophic lateral sclerosis 9	AD	14q11.2	<i>ANG</i>	Nature Genet 38: 411-413, 2006
amyotrophic lateral sclerosis 10	AD	1p36.2	<i>TARDBP / TDP43</i>	Science 319: 1668-1672, 2008
amyotrophic lateral sclerosis 12	AR / AD	10p15-p14	<i>OPTN</i>	Nature 465: 223-226, 2010
末梢神経疾患				
Charcot-Marie-tooth disease, X-linked recessive, 5	XR	Xq22-q24	<i>PRPS1</i>	Am J Hum Genet 81: 552-558, 2007
Charcot-Marie-tooth disease, dominant intermediate B	AD	19p12-p13.2	<i>DNM2</i>	Nature Genet 37: 289-294, 2005
Charcot-Marie-tooth disease, dominant intermediate C	AD	1p35	<i>YARS</i>	Nature Genet 38: 197-202, 2006
Charcot-Marie-tooth disease, 4H	AR	12p11.2	<i>FGD4</i>	Am J Hum Genet 81: 1-16, 158-164, 2007
Charcot-Marie-tooth disease, 4J	AR	6q21	<i>FIG4</i>	Nature 448: 68-72, 2007
Navajo neurohepatopathy	AR	2p23-p21	<i>MPV17</i>	Nature Genet 38: 570-575, 2006
hypomyelination and congenital cataract	AR	7p15.3	<i>FAM126A</i>	Nature Genet 38: 1111-1113, 2006
hereditary neuralgic amyotrophy	AD	17q25	<i>SEPT9</i>	Nature Genet 37: 1044-1046, 2005
筋肉疾患				
centronuclear myopathy, autosomal dominant	AD	19p13.2	<i>DNM2</i>	Nature Genet 37: 1207-1209, 2005
autosomal recessive centronuclear myopathy	AR	2q14	<i>BIN1</i>	Nature Genet 39: 1134-1139, 2007
filaminopathy, autosomal dominant	AD	7q32.1	<i>FLNC</i>	Am J Hum Genet 77: 297-304, 2005
crisponi syndrome	AR	19p12	<i>CRLF1</i>	Am J Hum Genet 80: 971-981, 2007
myasthenia, limb-girdle, familial	AR	4p16.2	<i>DOK7</i>	Science 313: 1975-1978, 2006

(次頁に続く)

疾患名	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	文献
発作性・周期性疾患				
familial hemiplegic migraine 3	AD	2q24	SCN1A	Lancet 366: 371-377, 2005
hyperekplexia, hereditary	AD	11p15.2-p15.1	SLC6A5	Nature Genet 38: 801-806, 2006
generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia	AD	10q22.3	KCNMA1	Nature Genet 37: 733-738, 2005
myoclonic epilepsy, progressive	AR	7q11.21	KCTD7	Ann Neurol 61: 579-586, 2007
neurofibromatosis, type 1-like syndrome	AD	15q13.2	SPRED1	Nature Genet 39: 1120-1126, 2007
Kufor-Rakeb syndrome	AR	1p36	ATP13A2	Nature Genet 38: 1184-1191, 2006
basal ganglia disease, biotin-responsive	AR	2q36.3	SLC19A3	Am J Hum Genet 77: 16-26, 2005
ミトコンドリア関連				
ACAD 9 deficiency	<i>de novo</i>	3q26	ACAD9	Am J Hum Genet 81: 87-103, 2007
coenzyme Q10 deficiency	AR	10q12.1	PDSS1	J Clin Invest 117: 765-772, 2007
coenzyme Q10 deficiency	AR	6q21	PDSS2	Am J Hum Genet 79: 1125-1129, 2006
combined oxidative phosphorylation deficiency 4	AR	16p11.2	TUFM	Am J Hum Genet 80: 44-58, 2007
mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency	AR	1q25.1	DARS2	Nature Genet 39: 534-539, 2007
mitochondrial DNA depletion syndrome, encephalomyopathic form, with methylmalonic aciduria	AR	13q12.2-q13	SUCLA2	Am J Hum Genet 76: 1081-1086, 2005
白質ジストロフィー関連				
leukodystrophy, adult-onset, autosomal dominant	AD	5q23.3-q31.1	LMNB1	Nature Genet 38: 1114-1123, 2006
leukencephalopathy with dystonia and motor neuropathy	AR	1p32	SCP2	Am J Hum Genet 78: 1046-1052, 2006
retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy	AD	3p21.3-p21.2	TREX1	Nature Genet 39: 1068-1070, 2007

トコンドリア異常のある受精卵細胞の細胞質を正常の細胞質を入れ換える治療法が開発されつつある¹²⁾。

2. トリプレットリピート病

トリプレットリピート病は、CAG や CTG などの三塩基の反復配列数の伸長現象によって引き起される疾患であり、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病、脊髄小脳失調症などの疾患遺伝子がある。表現促進現象 (anticipation) とは、世代を経るごとに罹患者の発症年齢が低下し、重症度が増す現象であり、トリプレットリピート病でよくみられる現象である。古典的メンデル遺伝では説明できなかったが、三塩基の反復配列数の伸長現象と相関しており、動的変異 (dynamic mutation) と呼ばれている。減数分裂時や体細胞分裂時にリピート数が増えるが、反復配列が伸長する機序として、DNA 複製または修復時における反復配列近傍のシスエレメントの関与が示唆されている。特に、CAG リピート病はポリグルタミン病と呼ばれ、神経細胞の核内や細胞質に凝集体がみられることが特徴である。この凝集体とユビキチンプロテアソーム機能、ミトコンドリア機能、オートファジー、DNA 転写機能などとの関連が指摘されている¹³⁾。最近、我が国の研究グループから、SCA31 (これまで第 16 染色体に連鎖する常染色体優性脊髄小脳変性症と呼ばれていた) が *TK2* と *BEAN* の遺伝子間イントロン部分にある (TGGAA) 5 塩基リピート異常延長を含む 2.5 ~ 3.8 kb の挿入配列と関連していることが報告され、大きな注目を集めている¹⁴⁾。

3. ゲノム刷込み (genomic imprinting)

ゲノム刷込みは、ある遺伝子座におけるアレル発現の程度がそれが雌雄いずれの生殖細胞から伝達されるかで異なる現象で、遺伝子のメチル化による後成現象 (epigenetic phenomenon) などによるとされている。遺伝子刷込み現象は、Prader-Willi 症候群や Angelman 症候群などでみられ、脳の発達などの関連が指摘されている¹⁵⁾。ゲノム刷込み現象の破綻 (LOI) は、Wilms 腫瘍などの種々の腫瘍発生の原因となる。

4. 多因子病

複数の遺伝因子に加え、環境因子が複雑に関与する形質の遺伝形式

である多因子遺伝 (multifactorial inheritance) をとる疾患を多因子病と言ひ、多くは common diseases である。近年、急速に増大している認知症も、単一遺伝子によるものもあるが多くの例は多因子遺伝による疾病と考えられる。多因子病の表現型 (多因子遺伝形質) は、質的形質と量的形質の2群に分けられる。質的形質には、先天奇形、糖尿病、統合失調症のように発症の有無で分類可能な疾病があり、量的形質には連続する数値として表される身長、体重、血圧、知能、血清脂質などが該当し、低身長、高血圧、脂質代謝異常症、肥満などの疾患と関連する。GWAS による多因子病の関連遺伝子の研究が急速に進んでおり (表1)、将来的に発症予防法の開発が期待される。最近、商業レベルで遺伝子多型に基づく疾病リスク情報が提供されるようになってきた。この消費者直結型遺伝子検査 (Direct-to Consumer : DTC Genetic Testing) の妥当性を科学的に評価するシステムが必要である。

臨床神経診断学と遺伝子学的診断

1. 臨床神経診断学

臨床神経診断学における基本は、注意深い診察による鑑別診断、必要な検査の実施、確定診断、病態評価、そして患者および家族への十分な説明である。この臨床神経診断学にも遺伝学の進歩は大きな福音をもたらしており、遺伝学的検査は神経系疾患の日常診療において不可欠なものとなりつつある。しかし、遺伝学的検査の進歩は、医療現場に検査偏重主義を助長する可能性がある。日常診療において最も大切なことは、検査を行う前に患者を丁寧に診察することと、十分な説明である。特に、遺伝性疾患が疑われるときは、患者本人のみならず家族も含めた十分な説明が必要であり、このことによって、患者および患者家族と医療側とのトラブルも回避することができる。

2. 遺伝子学的検査による診断

遺伝子学的検査は、確定診断、保因者診断、発症前診断、出生前診断、着床前診断、新生児スクリーニング、易罹患者診断、薬剤感受性診断などを目的として、末梢血、生検組織、培養細胞、絨毛膜上皮、母体血などを用いて、染色体検査、DNA 検査などによって行われる。

最近では、神経系疾患の DNA マイクロアレイを用いた診断法が普及してきた。遺伝子学的検査には、診断精度、検出感度、遺伝子異常の多様性、個人情報管理、生体試料の取扱いなどの問題がある。近年、一般臨床検査と同じように手軽に遺伝学的検査が行われるようになっており、その品質管理、個人情報管理、採算性、遺伝カウンセリングなどが問題となっている。

遺伝子診断の利点としては、酵素活性の測定などによる方法と比較して、少量の試料で安定して診断可能であることや、多数の検体を比較的短時間に処理可能であることなどが挙げられる。しかし、各疾患の遺伝子異常の検出に、最も適した方法が選択されなければ誤った診断をする可能性もあり、常に最新かつ最適な方法を用いる必要がある。

3. 神経系疾患と遺伝カウンセリング

以上述べてきたように、神経系疾患では遺伝的要因の関与が大きい疾患が多い。その臨床的特徴は、成人発症、進行性、運動機能障害、認知機能障害、治療法が未確立であることなどである。このような臨床的特徴は遺伝子医療の面からみると幾つかの留意すべき問題を提起している。成人発症ということは、本人の発症時点ですでに遺伝的リスクが次世代に広がっている可能性が高いこと、進行性であり長期間の医療を必要とすること、医療だけでなく介助も必要とすること、認知機能障害のために、発症者自身からインフォームド・コンセントを得にくい場合があることなどである。さらに、治療法がない疾患の場合に、遺伝学的検査にて確定診断を行うことの意味は何かという疑問、発症者の遺伝学的検査を行うことで、血縁者の発症前診断や出生前診断といった、より対応が困難な課題に向き合うことになる可能性も高くなる面もある。したがって、神経疾患における日常診療においては、発症者の確定診断目的に行う遺伝学的検査であっても、遺伝カウンセリング上の留意すべき問題点があることを、十分に認識しておく必要がある¹⁶⁾。遺伝性の有無にかかわらず、神経系疾患の日常診療においては、遺伝カウンセリング的側面を持っていることが多い。日本神経学会では、以上のような神経系疾患の特性を踏まえて『神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009』（医学書院）を発刊した¹⁷⁾。今後は、このガイドラインを十分に理解し、日常診療における遺伝カウンセリン

グ・マインド（傾聴と共感的理解）を高めることが、神経系疾患の診療において特に必要とされている。

神経系疾患と個別化医療

同じ疾患であっても個々の患者によって、薬剤への反応が異なることがある。PGx の発展により、例えば、「あなたはこの遺伝子の変異によって脳卒中になりやすい」と言えるようになり、より効果的で副作用のない治療薬の開発または選択が可能となる。また、薬物代謝酵素の遺伝子多型の解析により、例えば、シトクロム P450 の遺伝子多型に基づいて、薬剤の投与量または種類適切に選択することが可能となり、適切な治療法の選択、副作用の回避・軽減、臨床試験計画の作成などに利用されている¹⁸⁾。今後、保険診療としての PGx が広がっていくことが期待される。

遺伝子診療への保険適応の拡大

遺伝子診断の保険適用も徐々に拡大しており、2010 年 4 月現在 15 疾患が保険収載されている（表 3）。重要な点は、「十分な経験を有する医師が遺伝病的検査を実施し、その結果について患者等に対し情報提供を行う際に遺伝カウンセリングを実施した場合」に遺伝カウンセリング加算（月 1 回）500 点が認められていることである。施設基準も定められているが、「遺伝カウンセリングの実施にあたっては、厚生労働省及び関係学会によるガイドラインを遵守すること」と明記されているのは当然である。

難治性神経系疾患の研究体制

難治性疾患克服研究事業の対象疾患も 130 疾患に増加し、特定疾患治療研究事業対象疾患も 2009 年 10 月より、45 疾患から 56 疾患に増加した。酵素補充療法などによる治療が可能な単一遺伝子病（Pompe 病、Gaucher 病、Wilson 病、シトルリン血症など）も増加しており、我が国では高額な医療費をサポートする体制がとられている。厚生労働省難治性疾患克服事業の予算も約 4 倍の 100 億円となり、研究対象疾患も大きく増加した。我が国における稀少神経系疾患