

8. 現在医療機関にかかられている頻度を教えてください。  
 ( ) ヶ月に1度
9. CMTの患者会「CMT友の会」について  
 知らなかった       知っているが入会していない       入会している (会員である)
10. 現在受けておられる、あるいは、過去に受けられたことのある医療処置についてすべてチェックしてください。  
 特別に作製した靴  
 靴の中底 (インソール)  
 短下肢装具  
 長下肢装具  
 上肢装具 (どんな装具ですか? : )  
 杖  
 車椅子 (手動)  
 車椅子 (電動)  
 手術療法  
 気管切開  
 人工呼吸器  
 リハビリ (作業療法・上肢リハビリ)  
 リハビリ (理学療法・下肢リハビリ)  
 リハビリ・自主トレーニング  
 サプリメント (どんな薬を内服していますか )  
 痛みに対する薬 (どんな薬を内服していますか )

11. 下記のような症状が出現した時期や、下記のような装具等を導入された時期について、覚えておられる範囲で教えてください。

|                                   | あてはまる場合    | あてはまらない方はこちら<br>にチェックしてください |
|-----------------------------------|------------|-----------------------------|
| ・ 足底板や足底の楔状板を導入                   | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 市販の足関節サポーターを使用開始した              | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ ハイカット、バスケットシューズ、ブーツ型の靴を履くようになった | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 1本杖を使用開始した                      | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 2本杖を使用開始した                      | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 短下肢装具を導入した                      | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 手指の筋力が低下した                      | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 一人では階段昇降が困難となった                 | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 手動車椅子を導入した                      | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 電動車椅子を導入した                      | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |
| ・ 臥位からの起き上がりに介助が必要                | (      歳頃) | <input type="checkbox"/>    |

12. 過去に受けたことのある手術を教えてください。(内容は下記の a～f から選んでください。  
記入できるところは書き込んでください(足りなければ欄外に記入ください。)

部位： 足(右足：年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 (左足：年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 脊椎 (年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 手(右手：年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 (左手：年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 股関節(右股関節：年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 (左股関節：年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)  
 その他の部位(部位； \_\_\_\_\_ 年齢； \_\_\_\_\_、内容； \_\_\_\_\_ その他 \_\_\_\_\_)

手術の内容(ここから選んで上記の内容欄に記入ください)

- a. 関節固定、b. 骨切り、c. 腱の移行、d. アキレス腱延長、e. 神経の手術、f. 脊椎変形の矯正術

13. 日常生活での「痛み」や「しびれ」についてお伺いします。

- 痛みが  ない  ある(どこが痛みますか： \_\_\_\_\_)
- 痛みに効いた薬があれば教えてください( \_\_\_\_\_)
- しびれが  ない  ある(どこがしびれますか： \_\_\_\_\_)
- しびれに効いた薬があれば教えてください( \_\_\_\_\_)

14. 日常生活に関するご質問(□にチェックしてください)

① 車椅子から便器へ移る際や便器から立ち上がる際、誰かがそばにしている必要がありますか？

- いいえ  はい

② 質問①に「いいえ」と答えられた方にお伺いします。手すりや足につける装具等が必要ですか？

- はい  いいえ 質問②に答えた方はここで終了です。

③ 質問①に「はい」と答えられた方にお伺いします。なぜそばにしている必要がありますか？

- A. 見守りもしくは車椅子のブレーキや足の台を上げるなどの準備が必要なため。  
 B. 身体に触れて介助する必要があるため。

上の質問③で B と答えられた方にお伺いいたします。どのくらいの介助が必要ですか？

- 身体に軽く触れているくらい。
- 身体を軽く持ち上げるくらい。
- 身体をしっかり持ちあげ、まわす。
- 全て介助で行っている。

15. あなたの現在の年齢・性、お住まいの都道府県について教えてください。

[ \_\_\_\_\_ 歳] [ 男性 ・ 女性 ]  
 [ \_\_\_\_\_ 都・道・府・県]

ご協力ありがとうございました。

お答えいただきました情報は、皆様の診療に役立てるよう、医療機関や行政に発信していきたいと考えております。

## 研究成果刊行に関する一覧表

研究成果刊行に関する一覧表

\*雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル   | 発表誌名             | 巻号    | ページ       | 出版年<br>(西暦) |
|---|--|------------------|-------|-----------|-------------|
| 中川正法  | 神経系疾患の遺伝子学   | 最新医学             | 65(9) | 2053-2068 | 2010.       |
| Abe A, Nakamura K,<br>Kato M, Numakura C,<br>Honma T, Seiwa C,<br>Shirahata E,<br>Kishikawa Y,<br>Hayasaka K            | Compound heterozygous<br>PMP22 deletion mutations<br>causing severe<br>Charcot-Marie-Tooth<br>disease type 1 | J Hum Genet.     | 55    | 771-773   | 2010        |
| 和田太, 小田太士,<br>越智光宏, 蜂須賀研<br>二, 白山義洋, 武本<br>暁生, 樺島美由紀  | 上肢リハビリテーションロ<br>ボットの運動様式と脳賦<br>活.  | 北九州医工学術<br>者協会誌  | 20    | 7-8       | 2010        |
| Walton C, Interthal<br>H, Hirano R, Salih<br>MA, Takashima H,<br>Boerkoel CF.   | Spinocerebellar ataxia<br>with axonal neuropathy.  | Adv Exp Med Biol | 685   | 73-83     | 2010        |
| Shiga K, Mizutani<br>R, Isayama R,<br>Shimazaki C, Tokuda<br>T, Nakagawa M.   | Amyloid myopathy: a<br>therapeutic trial for the<br>rare and underdiagnosed<br>myopathy with bortezomib      | J Neurol         | 257   | 2091-93   | 2010        |
| 諫山玲名、滋賀健介、<br>田中瑛次郎、五影昌<br>弘、徳田隆彦、中川<br>正法.   | 構音障害とともなった封入<br>体筋炎の1例   | 臨床神経学            | 50    | 695-699   | 2010        |
| 滋賀健介、中川正法   | シャルコー・マリー・トゥ<br>ース病患者診療の現況   | Peripheral Nerve | 21    | 360-361   | 2010        |
| Noto Y, Kanai K,<br>Misawa S, Shibuya<br>K, Iose S, Nasu<br>S, Sekiguchi Y,<br>Fujimaki<br>Y, Nakagawa M,<br>Kuwabara S | Distal motor axonal<br>dysfunction in<br>amyotrophic lateral<br>sclerosis                                    | J Neurol Sci     | 302   | 58-62     | 2011        |

研究成果刊行に関する一覧表

\* 雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル  | 発表誌名                          | 巻号    | ページ       | 出版年<br>(西暦) |
|---|---|-------------------------------|-------|-----------|-------------|
| 中川正法、滋賀健介   | Charcot-Marie-Tooth 病の<br>治療  | 神経治療学                         | 28(2) | 129-133   | 2011        |
| 中川正法  | Charcot-Marie-Tooth 病の<br>診断と治療・ケア  | Peripheral Nerve              | 22(2) | 125-131   | 2011        |
| 中川正法  | Charcot-Marie-Tooth 病の<br>治療戦略  | 臨床神経                          | 51    | 1015-1018 | 2011        |
| Ohara R, Hata K,<br>Yasuhara N, Mehmood<br>R, Yoneda Y,<br>Nakagawa M,<br>Yamashita T   | Axotomy induces<br>axonogenesis in<br>hippocampal neurons by a<br>mechanism dependent on<br>importin $\beta$ .                                | Biochem Biophys<br>Res Commun | 405   | 697-702   | 2011.       |
| Noto Y, Misawa S,<br>Kanai K, Sato Y,<br>Shibuya K, Iose S,<br>Nasu S, Sekiguchi<br>Y, Fujimaki Y,<br>Ohmori S, Nakagawa<br>M, Kuwabara S | Activity-dependent<br>changes in impulse<br>conduction of single human<br>motor axons: A stimulated<br>single fiber<br>electromyography study | Clin<br>Neurophysiol          | 122   | 2512-2517 | 2011        |
| Muranishi M,<br>Inokawa H, Yamada<br>H, Ueda Y,<br>Matsumoto N,<br>Nakagawa M, Kimura<br>M  | Inactivation of the<br>putamen selectively<br>impairs reward<br>history-based action<br>selection   | Exp Brain Res                 | 209   | 235-246   | 2011        |
| Okamoto Y, Higuchi<br>I, Sakiyama Y,<br>Tokunaga S,<br>Watanabe O, Arimura<br>K, Nakagawa M,<br>Takashima H                               | A new<br>mitochondria-related<br>disease showing myopathy<br>with episodic<br>hyper-creatine<br>kinase-emia                                   | Ann Neurol                    | 70(3) | 486-492   | 2011.       |

研究成果刊行に関する一覧表

\*雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル   | 発表誌名                          | 巻号 | ページ      | 出版年<br>(西暦) |
|---|--|-------------------------------|----|----------|-------------|
| Nakagawa M.   | Optinurin inclusions in proximal hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P): familial amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuronopathy? | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 82 | 1299     | 2011        |
| Nakagawa M.   | A commentary on Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan   | J Hum Genet                   | 56 | 341-342  | 2011        |
| Ohara R, Fujita Y, Hata K, Nakagawa M, Yamashita T              | Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons through STAT3  | Cell Death Dis (on line)      | —  | —        | —           |
| 渡邊耕太、<br>山下敏彦   | シャルコー・マリー・トゥース病の外科的治療  | 末梢神経学会誌                       | 22 | 22-30    | 2011        |
| 木井雄一郎、鈴木智之、三好俊行、渡邊耕太、山下敏彦                                       | 足部横アーチの評価とその荷重による変化：CTによる3次元解析   | 北整災誌                          | 53 | 91-94    | 2011        |
| Abe A, Numakura C, Kijima K, Hayashi M, Hashimoto T, Hayasaka K | Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan   | J Hum Genet.                  | 56 | 364-368, | 2011        |
| 松嶋康之、<br>蜂須賀研二  | シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーション  | Peripheral Nerve              | 22 | 31-38    | 2011        |

研究成果刊行に関する一覧表

\* 雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル   | 発表誌名                   | 巻号      | ページ             | 出版年<br>(西暦) |
|---|--|------------------------|---------|-----------------|-------------|
| Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, Takashima H. | A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy. | Acta Neuropathol.      | 121(6)  | 775-783         | 2011        |
| Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H.                                     | A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-CKemia.  | Ann Neurol.            | 70(3)   | 486-492         | 2011        |
| Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Tanabe N, Takashima H, Nomoto M.  | Three SCA2 siblings with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy.   | Internal Medicine      | 150(13) | 1429-32         | 2011        |
| 滋賀健介  | シャルコー・マリー・トゥース病の内科的治療・注意すべき薬剤・麻酔について.  | Peripheral Nerve       | 22      | 12-21           | 2011        |
| 中川正法、滋賀健介   | Charcot-Marie-Tooth 病の治療   | 神経治療学                  | 28      | 129-133         | 2011        |
| Sakamoto K, Imamura T, Niwa F, Komori S, Ishihara Y, Shiga K, Ito M, Hosoi M  | Dermatomyositis developed in a recipient of allogenic BMT; the differentiation of chronic GVHD and autoimmune disease        | Bone Marrow Transplant | 125     | doi:10.1038/bmt | 2011        |

研究成果刊行に関する一覧表

\*雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル   | 発表誌名          | 巻号      | ページ     | 出版年<br>(西暦) |
|--|--|---------------|---------|---------|-------------|
| 橋口昭大、高嶋 博  | Hereditary neuropathy:<br>variety of<br>disease-causing genes and<br>progress of molecular<br>genetic diagnosi | Brain Nerve   | 63 (6)  | 539-548 | 2011        |
| Nakamura T,<br>Hashiguchi A,<br>Suzuki S, Uozumi K,<br>Tokunaga S,<br>Takashima H. | Vincristine exacerbates<br>asymptomatic<br>Charcot-Marie-Tooth<br>disease with a novel EGR2<br>mutation.       | Neurogenetics | 13 (11) | 77-81   | 2012        |

\*書籍

| 著者<br>氏名      | 論文<br>タイトル名                            | 書籍全体の<br>編集者名             | 書籍名                            | 出版社名 | 出版地 | 出版年  | ページ   |
|---------------|--|---------------------------|--------------------------------|------|-----|------|-------|
| 中川正法、<br>滋賀健介 | シャルコー・マリー・<br>トゥース病<br>とは              | CMT 診療マ<br>ニュアル編<br>集委員会編 | シャルコー・マリー・ト<br>ゥース病診療マニユア<br>ル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 1-5   |
| 滋賀健介          | 臨床症状<br>と診断                            | CMT 診療マ<br>ニュアル編<br>集委員会編 | シャルコー・マリー・ト<br>ゥース病診療マニユア<br>ル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 7-19  |
| 服部直樹          | 病理                                     | CMT 診療マ<br>ニュアル編<br>集委員会編 | シャルコー・マリー・ト<br>ゥース病診療マニユア<br>ル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 21-27 |
| 高嶋 博          | 遺伝疾患<br>としての<br>側面：総論                  | CMT診療マ<br>ニュアル編集<br>委員会   | シャルコー・マリー・ト<br>ゥース病診療マニユア<br>ル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 29-36 |
| 高嶋 博          | 遺伝疾患<br>としての<br>側面：<br>PMP22/CMT<br>1A | CMT診療マ<br>ニュアル編集<br>委員会   | シャルコー・マリー・ト<br>ゥース病診療マニユア<br>ル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 37-40 |



研究成果刊行に関する一覧表

\*書籍

| 著者<br>氏名  | 論文<br>タイトル名                  | 書籍全体の<br>編集者名     | 書籍名                    | 出版社名 | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|---|------------------------------|-------------------|------------------------|------|-----|------|---------|
| 早坂 清  | 遺伝疾患としての側面：Po 蛋白 (MPZ) 遺伝子異常 | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 41-43   |
| 小野寺 理   | 遺伝疾患としての側面：CMTX とは           | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 44-49   |
| 小野寺 理   | 遺伝疾患としての側面：CMT2 型            | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 50-52   |
| 小野寺 理   | 遺伝疾患としての側面：その他の CMT          | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 53-56   |
| 早坂 清  | 遺伝カウンセリング                    | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 57-59   |
| 蜂須賀研二、<br>高橋真紀、<br>岩永 勝、<br>小田大志、<br>舌間秀雄、<br>牧野健一郎 | リハビリテーション                    | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 61-87   |
| 中川正法  | 薬物治療、投与に注意した方がよい薬物、麻酔の際の注意   | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 89-96   |
| 山下敏彦  | 痛み・しびれへの対応                   | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 97-99   |
| 渡邊耕太、<br>山下敏彦                                       | 手術療法・術後療法                    | CMT 診療マニュアル編集委員会編 | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル | 金芳堂  | 京都市 | 2010 | 101-110 |

研究成果刊行に関する一覧表

\* 書籍

| 著者<br>氏名       | 論文<br>タイトル名                     | 書籍全体の<br>編集者名                            | 書籍名                         | 出版社名      | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|----------------|---------------------------------|--|-----------------------------|-----------|-----|------|---------|
| 大竹弘哲           | 日常生活と工夫, 社会資源の利用                | CMT 診療マニュアル<br>編集委員会編                    | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル      | 金芳堂       | 京都市 | 2010 | 111-120 |
| 山田隆司           | CMT 患者会とその活動について                | CMT 診療マニュアル<br>編集委員会編                    | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル      | 金芳堂       | 京都市 | 2010 | 121-141 |
| 滋賀健介           | 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 診療マニュアル<br>編集委員会編                    | シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル      | 金芳堂       | 京都市 | 2010 | 143     |
| 蜂須賀研二          | 運動ニューロン疾患のリハビリテーション             | 上月正博,<br>芳賀信彦,<br>生駒一憲                   | リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学 | 先端医療技術研究所 | 東京  | 2010 | 185-188 |
| 橋口昭大、<br>高嶋 博. | Charcot-Marie-Tooth 病の網羅的遺伝子診断. | 鈴木則宏、<br>祖父江元、<br>荒木信夫、<br>宇川義一、<br>川原信隆 | Annual Review 神経 2012       | 中外医学社     | 東京都 | 2012 | 267-273 |

## ● 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

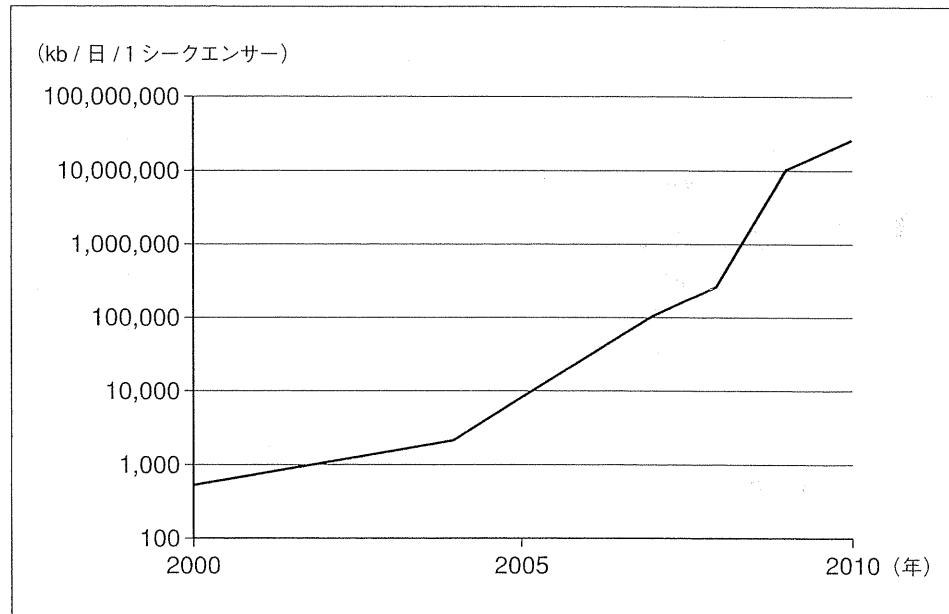
2000年6月米国ワシントンホワイトハウスで、当時のクリントン大統領が Craig Venter 博士と Francis Collins 博士と並んで、ヒトゲノムドラフトシーケンスの解読を発表してから10年が経過した。2003年にはヒトゲノムの完全版の解読が終了したことが宣言され、その後国際ヒトゲノムコンソーシアムによってさらにその詳細な解析が行われ、ヒト遺伝子の数はハエと同じ約2万3,000個であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。さらに、これらの遺伝子からメッセンジャーRNA (mRNA) に転写される際の選択的スプライシング (alternative splicing) による多様性、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<sup>2)</sup>。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、 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子 (SNCA)<sup>3)</sup> や Gaucher 病遺伝子 (GBA)<sup>4)</sup> 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<sup>2)</sup>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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

### 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。

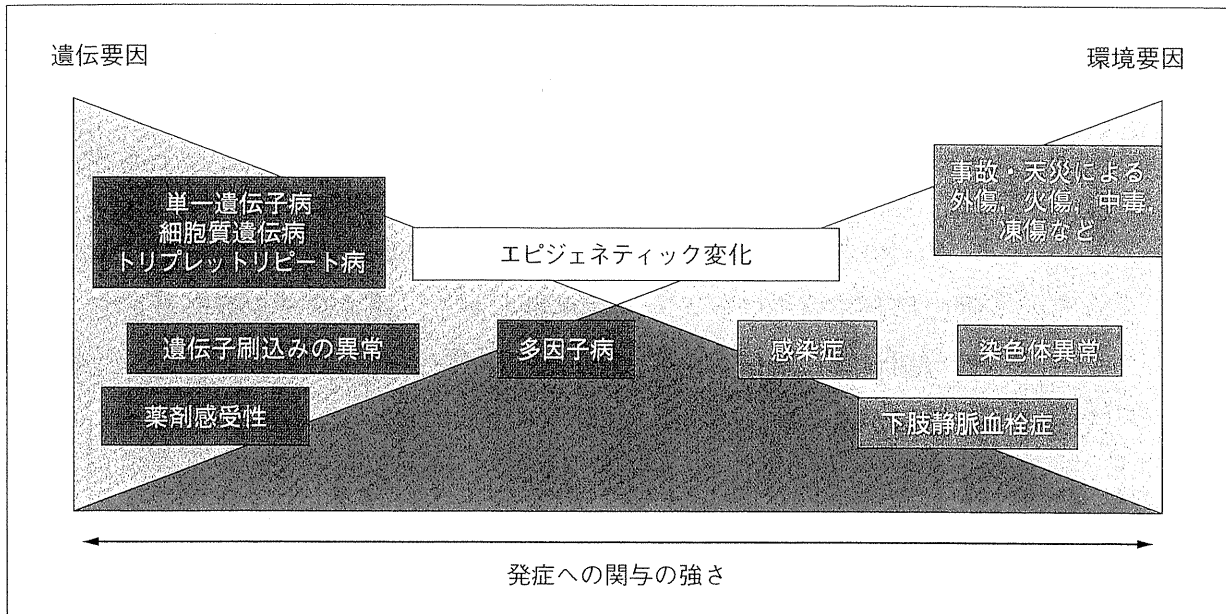
表1 主な神経系疾患のゲノムワイド関連解析 (GWAS)

| 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        | $6.9 \times 10^{-14}$  | Mitsui ら        |
|             | <i>LRRK2</i>                     | 1.39        | $2.72 \times 10^{-8}$  | Satake ら        |
|             | <i>SNCA</i> ( $\alpha$ -シヌクレイン)  | 1.37        | $7.35 \times 10^{-17}$ | Satake ら        |
| 多系統萎縮症      | <i>SNCA</i> ( $\alpha$ -シヌクレイン)  | 6.2         | $5.5 \times 10^{-12}$  | Scholz ら        |
| 多発性硬化症      | <i>IL2RA</i>                     | 1.19~1.25   | $2.16 \times 10^{-7}$  | Hafler ら        |
|             | <i>IL7RA</i>                     | 1.18        | $2.94 \times 10^{-7}$  | 〃               |
|             | <i>HLA-DRA</i>                   | 1.99        | $8.94 \times 10^{-81}$ | 〃               |
|             | <i>KIF1B</i>                     | 1.35        | $2.5 \times 10^{-10}$  | Aulchenko ら     |
|             | <i>STAT3</i>                     | 0.87        | $2.75 \times 10^{-10}$ | Jakkula ら       |
| 筋萎縮性側索硬化症   | <i>FGGY, ITPR2 and DPP6</i>      | —           | >0.05                  | Chio ら          |
| 脳梗塞関連虚血性脳卒中 |                                  |             |                        |                 |
|             | <i>PRKCH</i>                     | 1.4         | $5.1 \times 10^{-7}$   | Kubo ら          |
|             | <i>AGTRL1</i>                    | 1.14~1.47   | $6.6 \times 10^{-5}$   | Hata ら          |
|             | <i>PITX2</i>                     | 1.54        | $8.05 \times 10^{-9}$  | Gretarsdottir ら |
|             | <i>ZFH3</i>                      | 1.22        | $2.1 \times 10^{-4}$   | Gudbjartsson ら  |
|             | <i>NINJ2</i>                     | 1.33        | $<5 \times 10^{-8}$    | Ikram ら         |
|             | <i>CELSR1</i>                    | 1.78 ~ 1.85 | $1.0 \times 10^{-4}$   | Yamada ら        |
|             | None                             |             |                        | Matarin ら       |
| 脳動脈瘤        | <i>PLCL1</i>                     | 1.24        | $4.4 \times 10^{-8}$   | Bilguvar ら      |
|             | <i>SOX17</i>                     | 1.36        | $1.4 \times 10^{-10}$  | 〃               |
|             | <i>CDNK2A / CDNK2B / ANRIL</i>   | 1.29        | $1.4 \times 10^{-10}$  | 〃               |
| アルツハイマー病    | <i>APOE</i>                      | 4.01        | $5.30 \times 10^{-34}$ | Coon ら          |
|             | <i>CLU</i> ( <i>APOJ</i> )       | 0.86        | $8.5 \times 10^{-10}$  | Harold ら        |
|             |                                  | 0.86        | $7.5 \times 10^{-9}$   | Lambert ら       |
|             | <i>PICALM</i>                    | 0.86        | $1.3 \times 10^{-9}$   | Harold ら        |
|             | <i>CR1</i>                       | 1.21        | $3.7 \times 10^{-9}$   | Lambert ら       |
|             | <i>BIN1</i>                      | 1.13        | $1.59 \times 10^{-11}$ | Seshadri ら      |
|             | <i>EXOC3L2 / BLOC1S3 / MARK4</i> | 1.18        | $6.45 \times 10^{-9}$  | 〃               |

### 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<sup>7)</sup>。

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、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*）<sup>8)</sup>、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*）<sup>9)</sup>などは世界的に注目を浴びている。*OPTN*以外にも*TARDBP*<sup>10)</sup>、*FUS/TLS*<sup>11)</sup>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<sup>17)</sup>より引用改変）

| 疾患名  | 遺伝形式 | 染色体座           | 遺伝子記号             | 文献  |
|--|------|----------------|-------------------|---|
| <b>脳血管障害</b>                                       |      |                |                   |   |
| 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         |
| <b>認知症関連疾患</b>                                     |      |                |                   |   |
| 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              |
| <b>錐体外路系疾患</b>                                     |      |                |                   |   |
| 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            |
| <b>運動失調症</b>                                       |      |                |                   |   |
| 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>KCNC3</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            |
| <b>家族性痙性対麻痺</b>                                    |      |                |                   |   |
| 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          | <i>SCN1A</i>   | Lancet 366: 371-377, 2005          |
| hyperekplexia, hereditary  | AD             | 11p15.2-p15.1 | <i>SLC6A5</i>  | Nature Genet 38: 801-806, 2006     |
| generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia   | AD             | 10q22.3       | <i>KCNMA1</i>  | Nature Genet 37: 733-738, 2005     |
| myoclonic epilepsy, progressive  | AR             | 7q11.21       | <i>KCTD7</i>   | Ann Neurol 61: 579-586, 2007       |
| neurofibromatosis, type 1-like syndrome  | AD             | 15q13.2       | <i>SPRED1</i>  | Nature Genet 39: 1120-1126, 2007   |
| Kufor-Rakeb syndrome   | AR             | 1p36          | <i>ATP13A2</i> | Nature Genet 38: 1184-1191, 2006   |
| basal ganglia disease, biotin-responsive   | AR             | 2q36.3        | <i>SLC19A3</i> | 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          | <i>ACAD9</i>   | Am J Hum Genet 81: 87-103, 2007    |
| coenzyme Q10 deficiency  | AR             | 10q12.1       | <i>PDSS1</i>   | J Clin Invest 117: 765-772, 2007   |
| coenzyme Q10 deficiency  | AR             | 6q21          | <i>PDSS2</i>   | Am J Hum Genet 79: 1125-1129, 2006 |
| combined oxidative phosphorylation deficiency 4  | AR             | 16p11.2       | <i>TUFM</i>    | Am J Hum Genet 80: 44-58, 2007     |
| mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency  | AR             | 1q25.1        | <i>DARS2</i>   | Nature Genet 39: 534-539, 2007     |
| mitochondrial DNA depletion syndrome, encephalomyopathic form, with methylmalonic aciduria | AR             | 13q12.2-q13   | <i>SUCLA2</i>  | 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  | <i>LMNB1</i>   | Nature Genet 38: 1114-1123, 2006   |
| leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy                                     | AR             | 1p32          | <i>SCP2</i>    | Am J Hum Genet 78: 1046-1052, 2006 |
| retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy  | AD             | 3p21.3-p21.2  | <i>TREX1</i>   | 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<sup>12)</sup>。

## 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関連しており、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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。

## 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<sup>15)</sup>。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