

---

## 総 説

---

### 遺伝性疾患とてんかん

森 本 昌 史\*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学

#### Genetic Disorders and Epilepsy

Masafumi Morimoto

*Department of Pediatrics,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

てんかんは種々の病因によってもたらされる慢性の脳疾患で、本邦でも約100万人の患者がいるといわれる比較的ありふれた疾患である。てんかん患者の中で遺伝性疾患を有するものは全体の約2から3%といわれている。てんかんと関係のある遺伝性疾患としては、特定の染色体異常で極めて高いてんかん合併率を示すもの、単一遺伝子病では、遺伝子そのものには直接てんかんの発症には関与しないが、高率にてんかんを合併することが知られているもの、チャネル遺伝子や受容体遺伝子そのものの異常がてんかんの原因と考えられるものがあり、それらについての研究が進んでいる。今後、遺伝学的な知見がさらに蓄積されることにより抗てんかん薬の開発など治療への応用が進むことが期待される。

キーワード：てんかん、遺伝性疾患、染色体異常、単一遺伝子病。

#### Abstract

Epilepsy is a relatively common chronic cerebral disorder caused by various factors. The number of epilepsy patients on Japan is estimated to be around one million, and approximately 2 to 3% of them have genetic disorders. Studies have been promoted to examine epilepsy-related genetic disorders, including specific chromosomal abnormalities frequently complicated by epilepsy, single gene disorders in which genes are not directly associated with the high incidence of epilepsy, and those in which channel and receptor gene abnormalities directly cause epilepsy. It is expected that further genetic findings will facilitate the clinical application of outcomes of these studies, such as the development of antiepileptic drugs.

**Key Words:** Epilepsy, Genetic disorders, Chromosomal abnormalities, Single gene disorders.

---

平成23年12月7日受付

\*連絡先 森本昌史 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
morimoto@koto.kpu-m.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## はじめに

遺伝性疾患は遺伝病ともいわれ、染色体や遺伝子の異常によって起こる疾患で、染色体異常、単一遺伝子病、多因子遺伝病、ミトコンドリア遺伝病、体細胞遺伝病などに分けられる。一方、てんかんは種々の病因によってもたらされる慢性の脳疾患（WHO 定義）で、本邦でも約 100 万人の患者がいるといわれる比較的ありふれた疾患である。てんかん患者の中で遺伝性疾患を有するものは全体の約 2 から 3%といわれている<sup>1)</sup>。てんかんと関係のある遺伝性疾患としては、特定の染色体異常で極めて高いてんかん合併率を示すもの<sup>2)</sup>、また、単一遺伝子病では遺伝子そのものには直接てんかんの発症には関与しないが、高率にてんかんを合併することが知られているもの、つまりはてんかんの基礎疾患が単一遺伝子病であるものとチャンネル遺伝子や受容体遺伝子そのものの異常がてんかんの原因と考えられるものがある<sup>3)</sup>。この稿では遺伝性疾患としててんかんについて特に染色体異常、単一遺伝子病としててんかんについて概説する。

## 染色体異常とてんかん

様々な染色体異常で高頻度にてんかんが合併することが報告されている<sup>2,4)</sup>。染色体異常は数的異常、構造異常、染色体微細欠失症候群などに分けられるが、高頻度にてんかんを合併することが知られているのは構造異常や染色体微細欠失症候群に多く、欠失部分にてんかんに関連する遺伝子が含まれることが示唆される例もみられるが、後に述べる単一遺伝子病に比べて必ずしもてんかんの発症の責任遺伝子ではないことが多い。

### 1. 環状 14 番染色体

環状 14 番染色体は通常、14 番染色体の長腕、短腕それぞれの末端部分が微小に欠失し、融合した染色体異常である。幼少時には疾患特異性のある特徴的な顔貌はみられず、年長児にかけて小頭症が明らかになること、ほぼ 100%てんかんと精神遅滞を発症することが知られてい

る<sup>5,6)</sup>。14 番染色体の長腕の部分欠失ではてんかんの発症はあまりみられず、染色体上の欠失のない環状 14 番染色体の症例でもてんかんと精神遅滞が必発であることから、欠失の大きさや部位とてんかん、精神遅滞の発症との間に関係はなく、環状構造をとることがそれらの発症に関与していると考えられている<sup>6)</sup>。

### 2. 環状 20 番染色体

環状 20 番染色体も環状 14 番染色体と同様に 90%以上の症例でてんかんを合併するが、精神遅滞の程度は軽微なものが多い<sup>7)</sup>。通常、環状になった 20 番染色体のテロメア側には微小な欠失があり、長腕部の末端に存在する 2 つのてんかんの発症に関与する遺伝子 *CHRNA4*<sup>8)</sup> と *KCNQ2*<sup>9)</sup> とのてんかん発症の関連性が示唆されたが、いずれの遺伝子にも欠失がなくてもてんかんを発症する例があり、環状構造をとることがてんかんの発症に強く関与している<sup>10)</sup>。

### 3. 1p36 欠失症候群

最近になって確立された精神遅滞をもつ多発奇形症候群の一つで、中等度から重度精神運動遅滞、特徴的な頭蓋顔面の容貌、筋緊張低下が必発で、てんかん、先天性心奇形、口唇口蓋裂などが高頻度に見られる<sup>11-13)</sup>。1p36 欠失症候群でのてんかんの合併は約 50%であり、発作型や脳波所見に一定の傾向はないが、幼児期早期に発症し、難治性てんかんになる例が比較的多い<sup>14)</sup>。また、1q36 の領域にある電位依存性カリウムチャンネルの遺伝子 (*KCNAB2*) や γアミノ酪酸受容体遺伝子 (*GABRD*) などとてんかんとの関係が報告されているが、これらの遺伝子の欠失が必ずしもてんかんの発症に関係している症例ばかりではなく、また、これらの遺伝子の欠失がある場合にもどのようなタイプのてんかんの発症に関与しているかは明らかにはなっていない<sup>15)</sup>。

### 4. Angelman 症候群

精神遅滞、失調歩行、操り人形様といわれる特徴的な顔貌などがみられる症候群である<sup>16)</sup>。患者の 70%では母由来の 15q11-q13 の微小欠失があり、2 から 3%では 15 番染色体の父性片親性ダイソミー（父由来の 15 番染色体が 2 本）、

3から5%ではインプリンティング制御センターの異常があり(母由来の特徴であるDNAのメチル化が起こらない), 5から10%では母由来の*UBE3A* 遺伝子の変異があり, いずれも*URE3A* 遺伝子の機能不全を起こすことがこの疾患の原因となる<sup>17</sup>. 患者の約90%でてんかんを発症し, 特に15q11-q13の微小欠失のみられる症例で重症例が多く, この領域に含まれるGABA<sub>A</sub>受容体のサブユニットをコードする遺伝子の関与が示唆されている<sup>18</sup>. また, 高い割合でてんかんを発症するメカニズムについても*UBE3A*を欠くことによるGABA<sub>A</sub>受容体の機能異常が関与すると考えられている<sup>19</sup>.

### 5. Williams 症候群

Williams 症候群(Williams-Beuren 症候群)は, 7q11.23の領域に欠失がある染色体微細欠失症候群の一つであり, 妖精様顔貌, 大動脈など大血管の弁上狭窄, 低身長, 精神遅滞などを特徴とする<sup>20,21</sup>. てんかんはWilliams 症候群に頻度の高い合併症とまでは言えないが, Down 症候群でてんかんの合併とを比較した報告では, よりてんかんの合併が多いとされる<sup>22</sup>. なかでもWilliams 症候群に合併したWest 症候群(infantile spasms)の報告など<sup>23</sup>からWilliams 症候群の欠失領域に含まれる遺伝子である*MAGI2*や*YWHAG*がWest 症候群の原因遺伝子の一つである可能性が示唆されている<sup>24,25</sup>.

### 単一遺伝子病とてんかん

先に述べたように, 基礎疾患が単一遺伝子病で, てんかんを高率に合併してくるものと特に基礎疾患がなく発症してくる特発性てんかんや潜因性てんかんに分類されるてんかん症候群のうち, その責任遺伝子が同定されており, てんかんそのものがその遺伝子の機能異常によって発症すると考えられているものと分けられる. 前者に属するものでは必ずしも全例てんかんを合併するわけではないこと, 後者に属するものでは該当するてんかん症候群であっても全例その遺伝子の異常が見出されるわけではないことに留意する必要がある. ここではその遺伝子の機能異常そのものが直接てんかんの発症に

関与するわけではないが, 高率にてんかんを合併し, てんかんの発症のメカニズムや治療の研究が進んでいる結節性硬化症とてんかんの責任遺伝子と考えられる遺伝子の変異により発症するとされているてんかん症候群の代表的なものである全般てんかん熱性けいれんプラス, 乳児重症ミオクロニーてんかんについて解説する.

### 1. 結節性硬化症

結節性硬化症は9番染色体の9q34に存在するhamartinをコードする*TSC1*または16番染色体の16p13に存在するtuberinをコードする*TSC2*のいずれかの遺伝子の変異の結果, 多臓器に様々な症候がみられる遺伝性疾患である. 結節性硬化症はてんかんの主要な基礎疾患の一つで約80から85%の患者でてんかんを合併する<sup>26</sup>. 古典的には精神遅滞, てんかん, 顔面の血管線維腫を三主徴とされてきたが, 最近の画像診断などの進歩に伴って軽症例が発見されるようになり, 1998年に開催された結節性硬化症のConsensus Conferenceで批准された特異的な症候の有無による診断基準が用いられている<sup>27</sup>. 病態としては, hamartinとtuberinの複合体はGTPase-activating protein (GAP) complexと一緒にmammalian target of rapamycin(mTOR)を抑制している<sup>28</sup>. そのため, hamartinやtuberinの遺伝子に変異があるとmTORへの抑制が不十分になりmTORの下流の経路の活性が上がり, 細胞の成長, 増殖が促進され, 異常な細胞形態を持つ結節病変の形成や神経ネットワーク構築などによりてんかんの発症につながると考えられている<sup>29</sup>. 大脳皮質に形成される皮質結節には免疫組織学的, 分子生物学的研究により強いてんかん原性を示唆する所見があること<sup>30</sup>, 結節部位では抑制系の神経ネットワークで重要な役割を示すsynaptic vesicle protein 2A(SV2A)の発現が低下していること<sup>31</sup>, 抑制系の神経伝達物質であるGABA系と興奮系のglutamate系とのアンバランスがあること<sup>32</sup>などが知られており, 抗てんかん薬としては特に結節性硬化症に合併したWest 症候群ではGABA分解酵素阻害薬であるVigabatrin(本邦では未承認)が<sup>33</sup>, また, 新規抗てんかん薬としては

SV2Aに働くとされる Levetiracetam が有効であるとされる<sup>34)</sup>。内科的治療で不十分な場合外科治療が行われるが、いずれにしても難治な経過をとる例が多い<sup>35)</sup>。最近ではmTOR阻害薬である rapamycin が抗てんかん薬の多剤併用療法に抵抗性の患者で有効であったとの報告があり<sup>36)</sup>、結節性硬化症の分子生物学的病態に即した治療薬として期待されている。

## 2. 全般てんかん熱性けいれんプラス (Generalized (Genetic) Epilepsy with Febrile Seizure Plus, GEFS+)

頻回に熱性けいれんを起こし、年長になっても有熱時または無熱性に強直間代発作を起こしてくるてんかん症候群で、最初に常染色体優性遺伝形式をとる大家系が報告された<sup>37)</sup>。基礎疾患がなく発症してくる特発性全般てんかんに分類され、一般に抗てんかん薬で発作はコントロールされる。このような特徴をもつてんかん患者の家系の解析から3つのナトリウムチャネルの遺伝子 (*SCN1B*, *SCN1A*, *SCN2A*) や2つのGABA受容体の遺伝子 (*GABRG2*, *GABRD*) などの変異がGEFS+の発症に関与していることが報告され<sup>38-42)</sup>、他にもいくつかの責任領域が示唆されている<sup>43-44)</sup>。しかし、この疾患の患者全体の中ではこれらの遺伝子の変異が見つかる割合は少なく、変異をもった家系内でも疾患の表現型に差があることから他の修飾する遺伝的因子や環境因子の関与が考えられている<sup>45)</sup>。

## 3. 乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet 症候群)

しばしば乳児期に発熱時のけいれんが30分間以上続く、けいれん重積状態で発症し、発症までの発達は正常であるが、やがてミオクロニー発作や非定型欠神なども合併し精神運動発達の遅れがみられるようになる極めて難治のてんかん症候群である<sup>46)</sup>。この症候群では患者の

70から80%にナトリウムチャネルの遺伝子 *SCN1A* に変異がみられ、そのうちナンセンス変異とミスセンス変異が40%ずつを占め、残り20%ではスプライスサイトの変化がみられる<sup>47)</sup>。ほとんどが *de novo* の変異であるが、ミスセンス変異の中には家族にも同様の変異がみられ、同じ変異で軽症なてんかん症候群である GEFS+ である例も報告されている<sup>48)</sup>。また、兄弟例の報告ではてんかんを発症していない親がモザイクで変異をもっている例も報告されている<sup>49)</sup>。最近、Dravet 症候群の患者のいる家系の7%でモザイクの変異がみつかるとの報告があり、遺伝相談をするうえで留意すべき必要がある<sup>50)</sup>。

## おわりに

染色体異常とてんかんについてはその欠失部位にてんかんの責任遺伝子が求められてきた歴史があり<sup>4)</sup>、てんかんの責任遺伝子の発見は、初期にはてんかん患者が集積する大家系において連鎖解析を行い、イオンチャネルや神経伝達物質受容体の遺伝子に変異を認める常染色体優性遺伝を示す家族性てんかん症候群が次々と報告されたことに始まる<sup>51)</sup>。現在では、より特異的な症候を伴うてんかん症候群の原因遺伝子としてGABAを神経伝達物質とする神経細胞の遊走などに関与している *ARX*<sup>52)</sup>、シナプスに結合する蛋白質をコードする遺伝子である *STXBPI*<sup>53)</sup>、発達の脳に発現する細胞接着因子をコードする *PCDH19*<sup>54)</sup> などが報告されている。また、全ゲノムを対象とした大規模な集団での微細な欠失や重複の研究<sup>55)</sup> など、遺伝学的な知見は増え続けると考えられ、遺伝性疾患とてんかんとの関係は非常に密接なものになっている。今後、遺伝学的な知見がさらに蓄積されることにより抗てんかん薬の開発など治療への応用が進むことが期待される。

## 文 献

1) Bonkowsky JL, Nance MA, Hauser WA, Anderson VE. Genetic diseases associated with epilepsy. In: Engel Jr J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Com-*

*prehensive Textbook*. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 2008; 183-193.

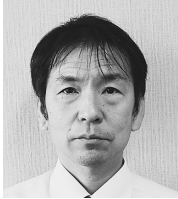
2) Battaglia A, Guerrini R. Chromosomal disorders

- associated with epilepsy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 181-192.
- 3) Rees MI. The genetics of epilepsy-The past, the present and future. *Seizure* 2010; 19: 680-683.
  - 4) Singh R, Gardner RJM, Crossland KM, Scheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 127-140.
  - 5) Morimoto M, Usuku T, Tanaka M, Otabe O, Nishimura A, Ochi M, Takeuchi Y, Yoshioka H, Sugimoto T. Ring chromosome 14 with localization-related epilepsy: Three cases. *Epilepsia* 2003; 44: 1245-1249.
  - 6) Zollino M, Seminara L, Orteschi D, Gobbi G, Giovannini S, Della Giustina E, Frattini D, Scarano A, Neri G. The ring 14 syndrome: Clinical and molecular definition. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: 1116-1124.
  - 7) Porfirio B, Valorani MG, Giannotti A, Sabetta G, Dallapiccola B. Ring 20 chromosome phenotype. *J Med Genet* 1987; 24: 375-377.
  - 8) Steinlein O, Smigrodzki R, Lindstrom J, Anand R, Kohler M, Tocharoentanaphol C, Vogel F. Refinement of the localization of the gene for neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4) to human chromosome 20q13.2eq13.3. *Genomics* 1994; 22: 493-495.
  - 9) Singh N, Westenskow P, Charlier C, Pappas C, Leslie J, Dillon J, Anderson VE, Sanguinetti MC, Leppert MF, BFNC Physician Consortium. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain* 2003; 126: 2726-2737.
  - 10) Elghezal H, Hannachi H, Mougou S, Kammoun H, Triki C, Saad A. Ring chromosome 20 syndrome without deletions of the subtelomeric and CHRNA4-KCNQ2 genes loci. *Eur J Med Genet* 2007; 50: 441-445.
  - 11) Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FF, Sutton VR, Korenberg JR, Greenberg F, Shaffer LG. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 642-650.
  - 12) Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36. *J Med Genet* 1999; 36: 657-663.
  - 13) Battaglia A. Del 1p36 syndrome: a newly emerging clinical entity. *Brain Dev* 2005; 27: 358-361.
  - 14) Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, Bacino CA, Shapira SK, Shaffer LG. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1200-1212.
  - 15) Bahi-Buisson N, Guttierrez-Delgado E, Soufflet C, Rio M, Daire VC, Lacombe D, Héron D, Verloes A, Zuberi S, Burglen L, Afenjar A, Moutard ML, Edery P, Novelli A, Bernardini L, Dulac O, Nabbout R, Plouin P, Battaglia A. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2008; 49: 509-515.
  - 16) Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, Magenis RE, Moncla A, Schinzel AA, Summers JA, Wagstaff J. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 2006; 140: 413-418.
  - 17) Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008; 17: 211-217.
  - 18) Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q, Guerrini R, Van Ness P, Livet MO, Delgado-Escueta AV. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; 43: 485-493.
  - 19) Dan B, Boyd SG. Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-GABRB3 hypothesis. *Neuropediatrics* 2003; 34: 169-76.
  - 20) Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet* 1986; 23: 389-395.
  - 21) Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 1178-1197.
  - 22) Trauner DA, Bellugi U, Chase C. Neurologic features of Williams and Down syndromes. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 166-168.
  - 23) Morimoto M, An B, Ogami A, Shin N, Sugino Y, Sawai Y, Usuku T, Tanaka M, Hirai K, Nishimura A, Hasegawa K, Sugimoto T. Infantile spasms in a patient with Williams syndrome and craniosynostosis. *Epilepsia* 2003; 44: 1459-1462.
  - 24) Marshall CR, Young EJ, Pani AM, Freckmann ML, Lacassie Y, Howald C, Fitzgerald KK, Peippo M, Morris CA, Shane K, Priolo M, Morimoto M, Kondo I, Manguoglu E, Berker-Karazum S, Edery P, Hobart HH, Mervis CB, Zuffardi O, Raymond A, Kaplan P, Tassabehji M, Gregg RG, Scherer SW, Osborne LR. Infantile spasms is associated with deletion of the

- MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 106-111.
- 25) Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* 2010; 48: 233-243.
  - 26) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-668.
  - 27) Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-628.
  - 28) van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, Cheadle J, Snell R, van den Ouweland A, Reuser A, Sampson J, Halley D, vander Sluijs P. Interaction between hamartin and tuberlin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1053-1057.
  - 29) Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev* 2008; 31: 104-113.
  - 30) Wolf HK, Birkholz T, Wellmer J, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Neurochemical profile of glioneuronal lesions from patients with pharmacoresistant focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 689-697.
  - 31) Toering ST, Boer K, de Groot M, Troost D, Heimans JJ, Spliet WG, van Rijen PC, Jansen FE, Gorter JA, Reijneveld JC, Aronica E. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. *Epilepsia* 2009; 50: 1409-1418.
  - 32) White R, Hua Y, Scheithauer B, Lynch DR, Henske EP, Crino PB. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann Neurol* 2001; 49: 67-78.
  - 33) Chiron C, Dulac O, Luna D, Palacios L, Mondragon S, Beaumont D, Mumford JP. Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet* 1990; 335: 363-364.
  - 34) Kaminski RM, Matagne A, Patsalos PN, Klitgaard H. Benefit of combination therapy in epilepsy: a review of the preclinical evidence with levetiracetam. *Epilepsia* 2009; 50: 387-397.
  - 35) Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis: lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1495-1504.
  - 36) Muncy J, Butler JJ, Koenig MK. Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2009; 24: 477.
  - 37) Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
  - 38) Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with amutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-370.
  - 39) Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, Brice A, LeGuern E, Moulard B, Chaigne D, Buresi C, Malafosse A. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet* 2000; 24: 343-345.
  - 40) Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, Ito M, Fukuma G, Mazaki-Miyazaki E, Nagafuji H, Noda M, Imoto K, Wada K, Mitsudome A, Kaneko S, Montal M, Nagata K, Hirose S, Yamakawa K. A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Na(v) 1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6384-6389.
  - 41) Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, Bruzzone R, LeGuern E. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28: 46-48.
  - 42) Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, Harkin LA, Hodgson BL, Scott D, Jenkins M, Petrou S, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF, MacDonald RL, Mulley JC. GABRD encoding a protein for extra- or perisynaptic GABA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1315-1319.
  - 43) Dai XH, Chen WW, Wang X, Zhu QH, Li C, Li L, Liu MG, Wang QK, Liu JY. A novel genetic locus for familial febrile seizures and epilepsy on chromosome 3q26.2-q26.33. *Hum Genet* 2008; 124: 423-429.
  - 44) Poduri A, Wang Y, Gordon D, Barral-Rodriguez S, Barker-Cummings C, Ulgen A, Chitsazzadeh V, Hill RS, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Walsh CA, Ottman R. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16.3-

- 22.31 in a family with GEFS+. *Neurology* 2009; 73: 1264-1272.
- 45) Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics-past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 325-32.
- 46) Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J. (1992) Severe myoclonic epilepsy in infants. Epileptic syndromes in infancy. 2nd ed. London: John Libbey 1992; 14-88.
- 47) Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, Guerrini R. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 24-29.
- 48) Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, Dulac O, Madia F, Bertini E, Capovilla G, Chiron C, Cristofori G, Elia M, Fontana E, Gaggero R, Granata T, Guerrini R, Loi M, La Selva L, Lispi ML, Matricardi A, Romeo A, Tzolas V, Valseriati D, Veggiotti P, Vigeveno F, Valle L, Dagna-Bricarelli F, Bianchi A, Zara F. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60: 1961-1967.
- 49) Morimoto M, Mazaki E, Nishimura A, Chiyonobu T, Sawai Y, Murakami A, Nakamura K, Inoue I, Ogiwara I, Sugimoto T, Yamakawa K. SCN1A mutation mosaicism in a family with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006; 47: 1732-1736.
- 50) Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D, Graber D, Barthez-Carpentier MA, Gautier A, Villeneuve N, Dravet C, Livet MO, Rivier-Ringenbach C, Adam C, Dupont S, Baulac S, Hironaka D, Nabbout R, Leguern E. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 404-410.
- 51) Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171-176.
- 52) Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 2005; 20: 392-397.
- 53) Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, Uruno K, Kumada S, Nishiyama K, Nishimura A, Okada I, Yoshimura Y, Hirai S, Kumada T, Hayasaka K, Fukuda A, Ogata K, Matsumoto N. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008; 40: 782-788.
- 54) Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Baylly MA, Scheffer IE, Smith R, Bomar J, Sutton E, Vandeleur L, Shoubbridge C, Edkins S, Turner SJ, Stevens C, O'Meara S, Tofts C, Barthorpe S, Buck G, Cole J, Halliday K, Jones D, Lee R, Madison M, Mironenko T, Varian J, West S, Widaa S, Wray P, Teague J, Dicks E, Butler A, Menzies A, Jenkinson A, Shepherd R, Gusella JF, Afawi Z, Mazarib A, Neufeld MY, Kivity S, Lev D, Lerman-Sagie T, Korczyn AD, Derry CP, Sutherland GR, Friend K, Shaw M, Corbett M, Kim HG, Geschwind DH, Thomas P, Haan E, Ryan S, McKee S, Berkovic SF, Futreal PA, Stratton MR, Mulley JC, Gecz J. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008; 40: 776-781.
- 55) Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, von Spiczak S, Buysse K, Baker C, Franke A, Malafosse A, Genton P, Thomas P, Gurnett CA, Schreiber S, Bassuk AG, Guipponi M, Stephani U, Helbig I, Eichler EE. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000962.

## 著者プロフィール



森本 昌史 Masafumi Morimoto

所属・職：京都府立医科大学小児科学教室・准教授

略 歴：1988年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1988年5月 京都府立医科大学附属病院研修医

1989年4月 明石市立市民病院小児科

1991年4月 京都府立医科大学附属病院修練医

1992年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程

1996年4月 京都府立与謝の海病院小児科副医長

京都府立医科大学小児科学教室併任助手

2001年4月 京都府立医科大学小児科学教室助手

2003年11月 京都府立医科大学小児科学教室学内講師

2005年4月 京都府立医科大学小児科学教室講師

2008年5月 京都府立医科大学小児科学教室准教授

現在に至る

専門分野：小児神経学，てんかん学

- 主な業績：1. Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K, Kawata M. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci Res* 1996; 26: 235-269.
2. Murakami A, Morimoto M, Yamada K, Kizu O, Nishimura A, Nishimura T, Sugimoto T. Fiber-tracking techniques can predict the degree of neurologic impairment for periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2008; 122: 500-506.
3. Matsui F, Morimoto M, Yoshimoto K, Nakatomi Y, Syoji H, Nishimura A, Isoda K, Tanda K, Hosoi H. Effects of stress of postnatal development on corticosterone, serotonin and behavioral changes. *Brain Dev* 2010; 32: 517-523.
4. Isoda K, Morimoto M, Matui F, Hasegawa T, Tozawa T, Morioka S, Chiyonobu T, Nishimura A, Yoshimoto K, Hosoi H. Postnatal changes in serotonergic innervation to the hippocampus of methyl-CpG-binding protein 2-null mice. *Neuroscience* 2010; 165: 1254-1260.
5. Hasegawa T, Yamada K, Morimoto M, Morioka M, Tozawa T, Isoda K, Murakami A, Chiyonobu T, Tokuda T, Nishimura A, Nishimura T, Hosoi H. Development of corpus callosum in preterm infants is affected by the prematurity: in vivo assessment of diffusion tensor imaging at term-equivalent age. *Pediatr Res* 2011; 69: 249-254.