

脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

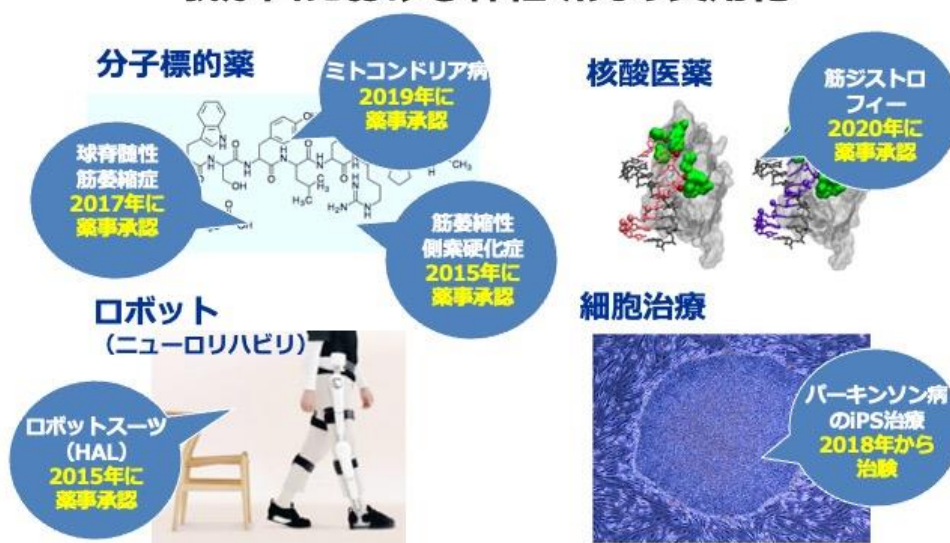
(1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

(2) 我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。

我が国における神経研究の実用化

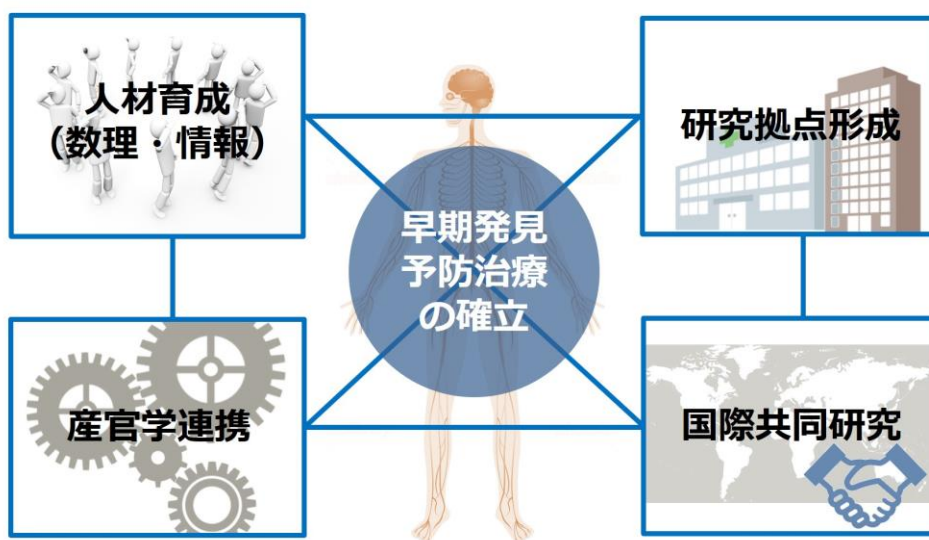


(3) 今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するために、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制の強化**
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための**多施設共同研究体制の整備と国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**

脳神経疾患の研究推進に向けて



目次

1. はじめに	6
2. 総論	8
(1) 脳神経疾患とは	8
(2) 脳神経疾患克服研究の現状	9
(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性	10
(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化	11
(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ	19
3. 各論Ⅰ（方法論別）	20
(1) 遺伝子・ゲノム医学	20
(2) 疫学研究・臨床研究	22
(3) トランスレーショナルリサーチ	22
(4) バイオリソース	23
(5) 動物モデル	24
(6) 核酸医薬・遺伝子治療	25
(7) iPS 細胞研究と細胞治療	26
(8) 人工知能（AI）・数理モデル	28
(9) 根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー	29
(10) バイオマーカー	30
(11) 神経病理	33
(12) 脳機能画像研究	34
(13) ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）	35
(14) ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）	36
(15) 医療と介護・福祉	37
(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス	38
4. 各論Ⅱ（疾患群別）	39
(1) 脳血管障害	39
(2) 神経系腫瘍	42
(3) 神経外傷、スポーツ神経学	43
(4) 認知症、高次脳機能障害	45
(5) 発作性神経疾患（てんかん）	48
(6) 発作性神経疾患（頭痛）	50
(7) 神経変性疾患	52
(8) 神経感染症	56
(9) COVID-19	58
(10) 免疫介在性神経疾患	60
(11) 末梢神経疾患	62
(12) 筋疾患	64

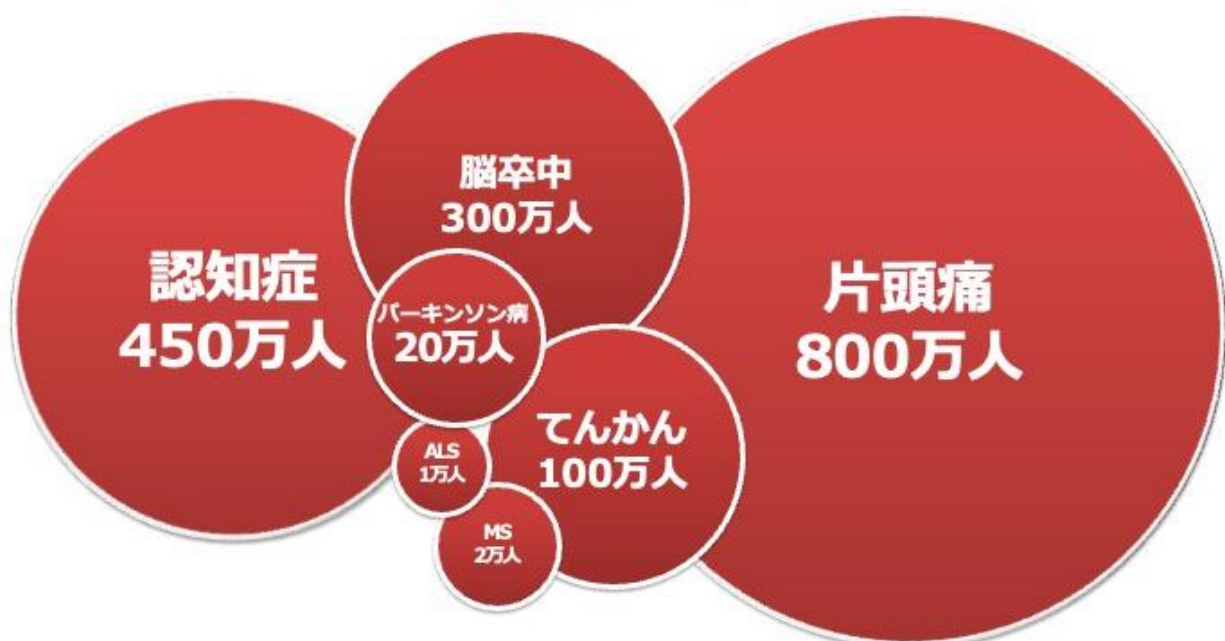
【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

1. はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。

脳神経内科は**社会のニーズ**に応える



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成8年（1996年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の1.6%、推計入院患者数の4.5%であったが、令和2年（2020年）には推計外来患者数の2.3%、推計入院患者数の10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和2年の推計外来患者数の3.4%、推計入院患者数の20.6%を占める。さらに令和4年（2022年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要がある、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

2. 総論

(1) 脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和5年の報告によれば2030年には我が国で520万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療やDMTが一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進むALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む）、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life : QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が200万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患）」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

（２）脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

主要疾患の治療・診断の進歩（2014-2024）

脳梗塞	<ul style="list-style-type: none">・脳血管内治療の開発と普及・脳卒中センターの設立
認知症	<ul style="list-style-type: none">・根本的治療の開発と実装・発症前治療の開発
てんかん	<ul style="list-style-type: none">・新規機序の抗てんかん薬の登場・てんかん支援拠点病院の設立・整備
神経免疫疾患 (多発性硬化症など)	<ul style="list-style-type: none">・免疫調整治療(抗体医薬)の充実化・標準的治療のパラダイムシフト
パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none">・デバイス治療の充実化・体液バイオマーカーの開発

脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきた。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

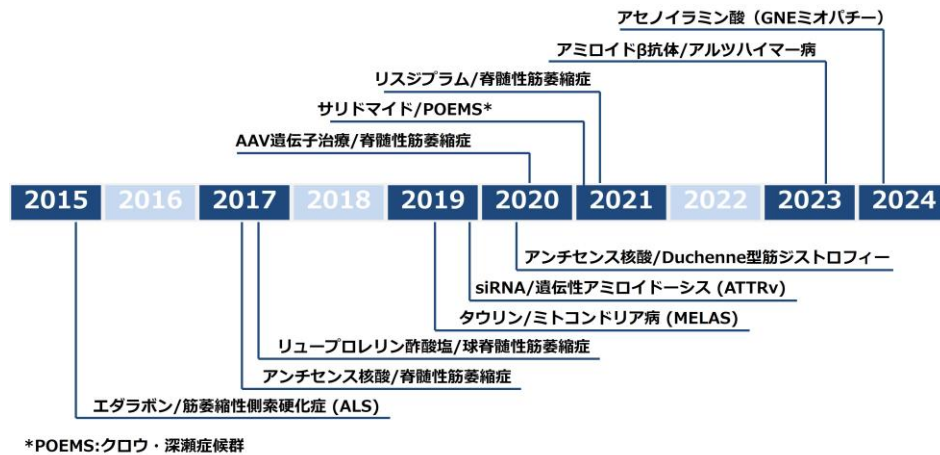
また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。

治らない疾患から「治せる疾患」に



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為に、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論Ⅱ（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



A. 多階層オミックス解析拠点の確立

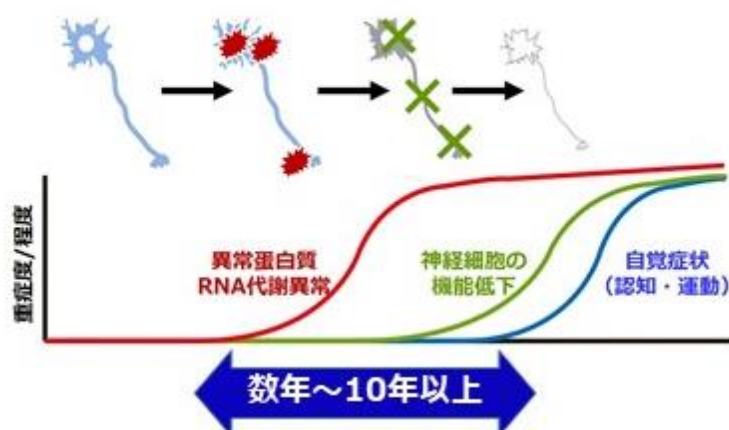
近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができるPIの人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析にはAI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきた。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET（ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。

神経変性疾患に対する発症前アプローチの必要性



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されることが考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALSなどで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近は希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とともに連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

G. 新規モダリティ治療研究の推進

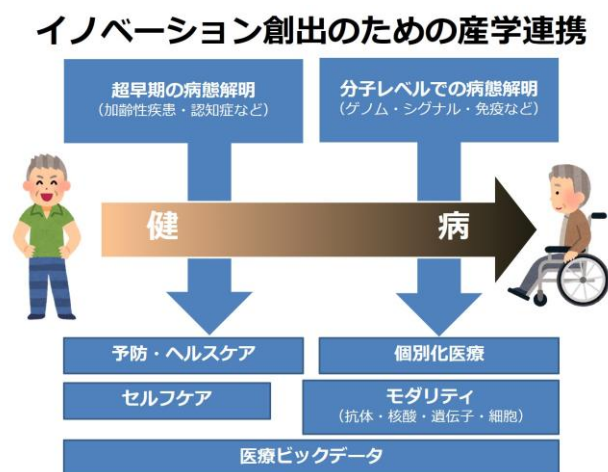
脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用したRNA制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023年4月に米国で、SOD1遺伝子変異による家族性ALSに対し、SOD1 mRNAを標的にして分解に導くASOであるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計されたASOであるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際にSMAに対するASOは日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNAも実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASOなどの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでにSMA小児例に対するAAVを用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMAでは不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査によりSMAと診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病のAromatic l-amino acid decarboxylase

（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALSや遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

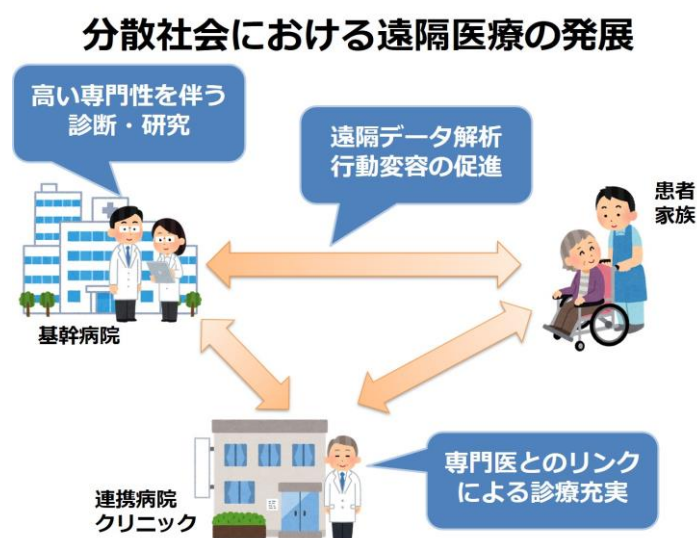
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第5次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5Gの整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0構想にもあるように医療情報とAIとの連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースやWeb3の普及によるIT環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues : ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement : PPI）の推進も重要である。

(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	2030－2040
孤発性・common disease の克服	認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成
遺伝性神経難病の遺伝子治療開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

3. 各論 I (方法論別)

(1) 遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の *variation* に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては、脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 *variation* に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2* の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

（２）疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的高頻度の脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

（３）トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（４）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国ではUK Brain Bank Network という統合データベースにより15000症例の脳組織が登録され、5000症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成28年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要8ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024年3月現在2171例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものではないため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（５）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症 3 型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかにするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI (fMRI) やポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



(6) 核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことから証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

（7）iPS 細胞研究と細胞治療

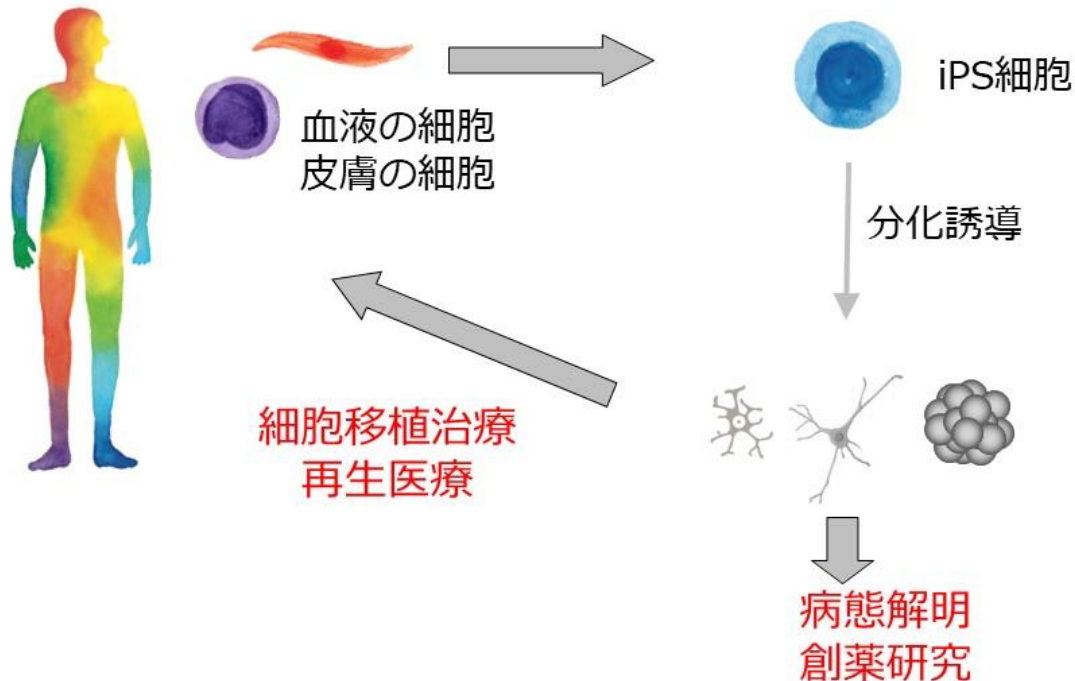
2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は 2 つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特認認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。

iPS細胞の医療への応用



©京都大学iPS細胞研究所

(8) 人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI (画像認識、音声認識、囲碁、将棋など) を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU (画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ) の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的信息など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に広がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、**eye tracking** などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、**common disease** の手法を **rare disease** の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（9）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきた。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展に伴い発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや、DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2*、進行性核上性麻痺における *filamin-A* などのバリエーションが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることで期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法）」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（10）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオリジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオリジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[<https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf>, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液 β アミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液における α シヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、 β アミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオリジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA による α シヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオリジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオリジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学およびAIの発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マスクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしていく必要がある。中でも、他の動物種にも translatable なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の神経病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のためのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を追及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を2020年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

(12) 脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかにするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコードドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている3テスラをしのぐ超高磁場のMRI機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では7テスラ機が数台稼働しているのみで9.4テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者やMR物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に引き上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI技術との相性が良いと期待されるが、AIや数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PETは多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初のPET装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

(13) ニューロ・リハビリテーション (ニューロモデュレーション)

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第3位から4位になったが、平成16年（2004年）には169万人であった患者数が現在推計約300万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約3分の1に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失などQOLに与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきた。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても、我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については2023年10月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の2疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

(14) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の2点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低い非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が4名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024年1月30日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

(15) 医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実が患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症 (brain fog などの long COVID) に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム“として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を1細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

4. 各論Ⅱ（疾患群別）

（1）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第4位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第2位（寝たきり原因の約3割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが、その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔閉鎖術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきた。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後 4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の 5%に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラゼはアルテプラゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第2期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳小血管病（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第1位が悪性新生物（がん）、第4位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

(2) 神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

(3) 神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記憶力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近では PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関連した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関連した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

(4) 認知症、高次脳機能障害

トピックス

- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024年には国内で443万人(65歳以上の高齢者の12.3%)と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計800万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約3割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指したADNI研究などの多施設共同研究の結実として、2012年にNIA-AAによりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期AD(プレクリニカルAD)の診断が可能となり、さらに2018年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準(いわゆるAT(N)システム)が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイド β 、タウ、神経変性の3種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でもJ-ADNIなどが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイド β 抗体薬が第2/3相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局(FDA)で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常(Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA)などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリル抗体薬であるレカネマブが昨年FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010 年代前半から行われている A4 study や DIANTU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート（Trial Ready Cohort; TRC）の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

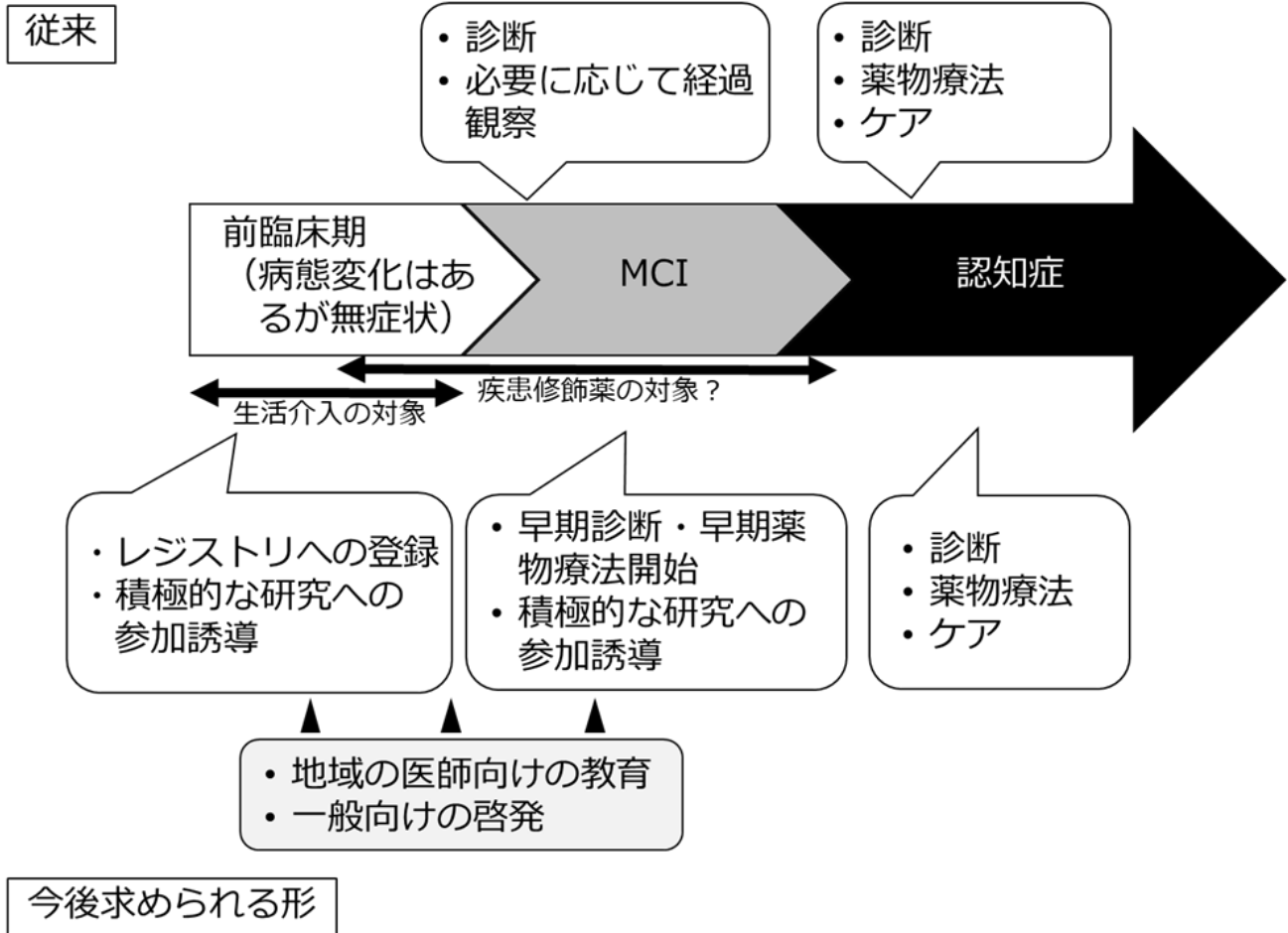
アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト



(5) 発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に 2 峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防・治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約 3 割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90% がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80% が適切な抗発作薬を享受することができ、70% が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波・機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation : RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第3の治療として大いに期待される。

てんかん診療医の育成

若年から高齢発症まで、
成人てんかん診療の担い手
である脳神経内科医の育成



てんかん診療 体制の構築

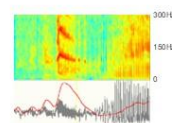


てんかん支援拠点病院の整備による
医療・福祉ネットワークの構築

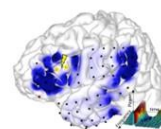
学際的てんかん研究の推進

多階層・学際的な研究開発による
病態解明、診断向上、根本治療薬の開発

AMPA受容体の機能解析
とPET画像研究への展開



広帯域脳波の数理解析や高周
波活動によるてんかん焦点の
バイオマーカー探索



機能的ネットワーク解析に
よる病態解明と脳活動制御
法の開発

最先端のデバイス治療の推進

埋込型の発作感応型脳刺激装置や
深部脳刺激によるニューロモデ
レーションの研究開発



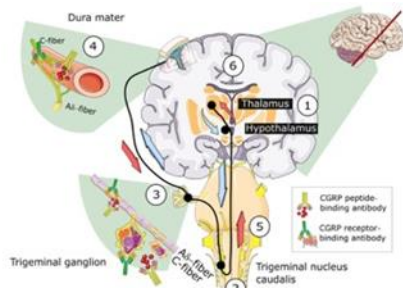
てんかんの 包括的診療・教育・研究の 推進

(6) 発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

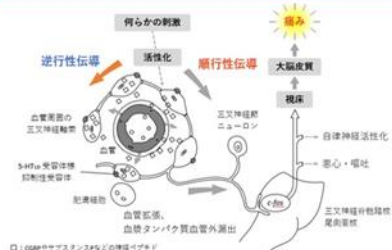
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなかったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第3版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

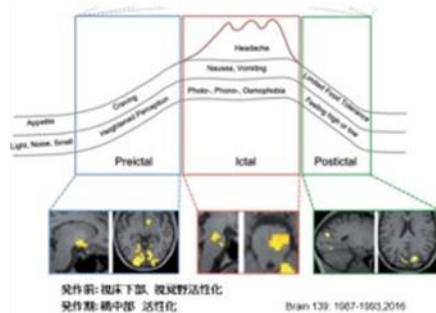


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

片頭痛の三叉神経血管説

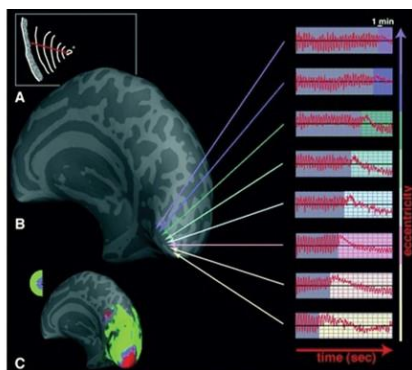


Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;

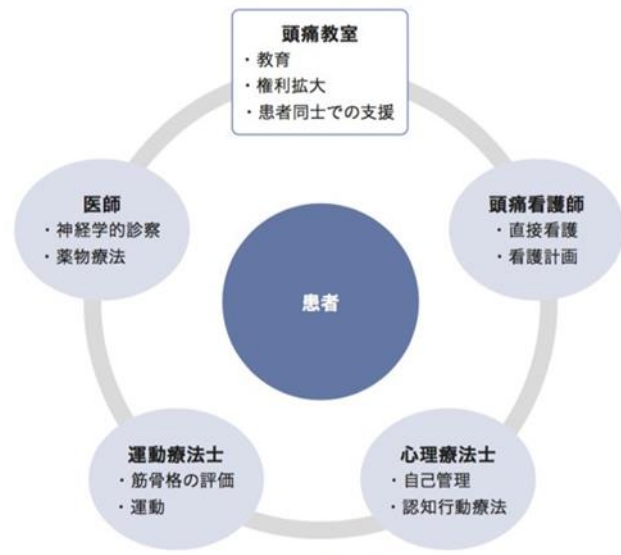


発作前: 視床下部、腹視床野活性化
発作時: 橋中部 活性化

Brain 139: 1967-1983, 2016



Schott, G. D. Brain 2007



すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

(7) 神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシーケンシングの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液-液相分離という物理特性があることが判明した。液-液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 による α -シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイド β 抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、 α -シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中の α シヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

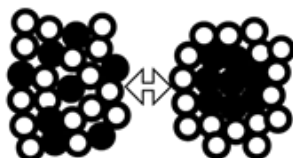
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

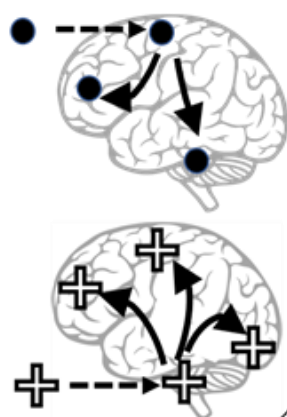
神経変性疾患への治療の扉が開く

基礎病態研究

液-液相分離

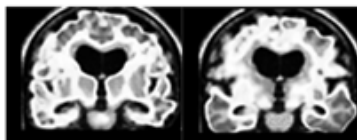


プリオン仮説の実証



診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断



エクソームシーケンス



治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬



DMD : Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- ・ 超早期精緻診断
- ・ レジストリーの整備
- ・ 個別化治療を見据えた制度整備

(8) 神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死性転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療 (Empiric Therapy) をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療 (Definitive Therapy) につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シーケンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b (Hib) ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン (PCV13) の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000~2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

(9) COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中等を認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の **dysbiosis**、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて **long COVID** の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、**Electronic Health Record (EHR)** を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは **long COVID** の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。**Long COVID** と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

(10) 免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬剤の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオンド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では $\alpha 4$ インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオフアツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシズマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体やHLAなどの免疫学的分子の系統的な探索、GWASやエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同等を解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えてMRIやPETなどの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）およびNMOSDについては疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needsの抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スーイット病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とするANCA関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗IL-5抗体などモノクローナル抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても2018年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対するFDG-PET検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADLとQOLに最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

(11) 末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が common disease から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの3点に集約することができる。

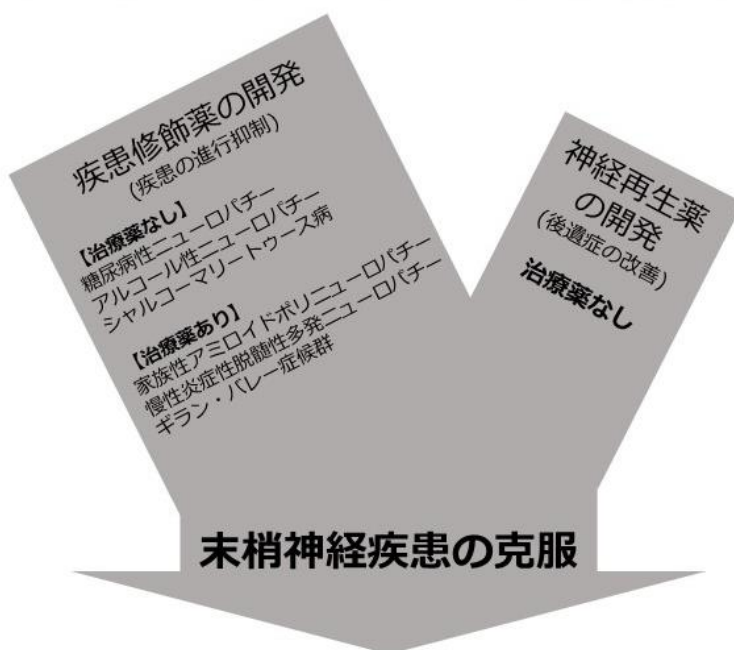
末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い common disease は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の2つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の4量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタフアミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。

末梢神経疾患の治療の現状と今後の方向性



(12) 筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン53スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024年2月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン53スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象はDMDの8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ1では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

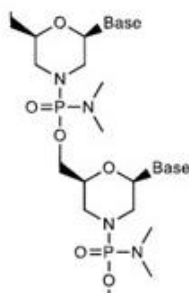
デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった

ビルトラルセン (NS-065/NCNP-01, VILTEPSO®) の製造販売承認
 国産初の核酸医薬品、国産初の筋ジストロフィー治療薬
 エクソン・スキップ (薬理) 作用を有し筋ジストロフィーの進行を抑制し得る
 審査報告書で、本剤の運動機能に対する有効性について、一定の評価を得た

デュシェンヌ型
筋ジストロフィー患儿



出典：埜中征哉
臨床のための筋病理 第4版



ビルトラルセン

- ・モルフォリノ化合物
- ・エクソン53スキップを誘導
- ・80 mg/kgの用量で1回/週
経静脈点滴投与

UMIN: 000010964
 ClinicalTrials.gov: NCT02081625
 Science Translational Medicine,
 2018

ビルトラルセンは以下の対象品目

- 2019年8月 希少疾病用医薬品の指定制度
- 2019年11月 条件付き早期承認制度
- 2020年2月 米FDAが新薬承認申請を承認

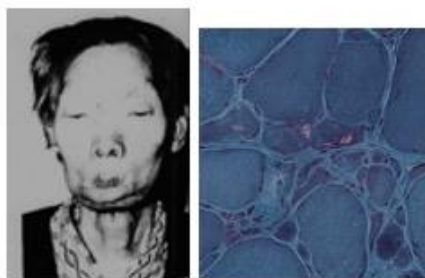
1977年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきたことを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。

眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM)



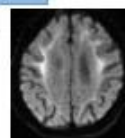
Satoyoshi & Kinoshita 縁取り空胞
Arch Neurol 1977

- 1977年に本邦で疾患概念が確立
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 眼瞼下垂、眼球運動制限、顔面・咽頭・四肢遠位優位の筋力低下
- 筋生検で、筋原性変化に加えて縁取り空胞を呈することが特徴的
- *LRP12*, *LOC642361/NUTM2B-AS1*, *GIPC1*, *RILPL1*, *ABCD3*のCGG/CCGリピート伸長による

神経核内封入体病 (NIID)

- 核内に封入体が生じる疾患として定義
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 本邦で、皮膚生検でも核内封入体が認められることが明らかとなり診断が一気に進んだ
- *NOTCH2NLC*のCGG/GGCリピート伸長変異が原因であることが明らかとなった

特徴的なMRI所見
(拡散強調像)



皮膚生検で認められた核内封入体



リピートモチーフ・表現型関連

CGG/CCGリピート伸長が引き起こす
新規疾患スペクトラム



- CGG/CCGリピート伸長変異により白質脳症、末梢神経障害から眼咽頭型ミオパチーが生じることが明らかとなった
- 元々別個と考えられていたこれらの疾患が一つの疾患スペクトラムであることが明らかとなった

提言初版作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

阿部 康二、宇川 義一、梶 龍兒、亀井 聡、神田 隆、吉良 潤一、楠 進、
鈴木 則宏、祖父江 元、高橋 良輔、辻 省次、中島 健二、西澤 正豊、服部 信孝、
福山 秀直、水澤 英洋、峰松 一夫、村山 繁雄、望月 秀樹、山田 正仁

提言 2024 作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

<将来構想委員会>

青木 正志、磯部 紀子、井上 治久、岩坪 威、上野 祐司、宇川 義一、
大山 彦光、岡澤 均、小野 賢二郎、小野寺 理、勝野 雅央、河内 泉、
桑原 宏哉、下畑 享良、高橋 祐二、高橋 良輔、辻野 彰、戸田 達史、
永井 義隆、中原 仁、波田野 琢、松本 理器、三澤 園子、水澤 英洋、
村山 繁雄、望月 秀樹、八木田 佳樹、山中 宏二、山本 晴子、横田 隆徳、
渡辺 宏久

<協力者>

青木 吉嗣、石浦 浩之、和泉 唯信、小池 春樹、島田 斉、竹島 多賀夫、
徳田 隆彦、中嶋 秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション

神経疾患の 遺伝子診断ガイドライン **2009**

監修 日本神経学会

編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009

発行 2009年10月1日 第1版第1刷©
2011年6月1日 第1版第2刷

監修 日本神経学会

編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷 1-28-23

電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は(株)医学書院が保有します。

ISBN978-4-260-00945-4

JCOPY 〈(社)出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp)の
許諾を得てください。

監修 日本神経学会

編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

委員長

辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 教授

副委員長

戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科内科学講座神経内科学分野 教授

委員

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 教授

後藤 順 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 講師

斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授

佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 教授

長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科 医長

福嶋 義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 教授

中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授

中島 孝 国立病院機構新潟病院 副院長

吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座 特任教授

評価・調整委員

金澤 一郎 国立精神・神経センター 名誉総長

佐古田三郎 国立病院機構刀根山病院 院長

西澤 正豊 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 教授

編集事務 後藤 順・市川弥生子(東京大学大学院・神経内科学)

神経疾患治療ガイドライン改訂版および 遺伝子診断ガイドラインの発行について

日本神経学会

代表理事 葛原 茂樹

ガイドライン統括委員長 清水 輝夫

日本神経学会では、当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、2001年5月と7月の理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症(ALS)」、「痴呆性疾患」、「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン 2002」を発行しました。

2002年の発行からかなりの期間が経過し、新しい知見も増えてきていることから、2008年5月と7月の理事会で、それらの改訂を行うことを決定し、直ちに作業を開始しました。今回は、前回の発行以降に治療上の新知見や変化が加わった「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「認知症」、「脳血管障害」の5疾患に、今回から参加することになった「多発性硬化症」を加えた6疾患の治療ガイドライン改訂委員会、および新規に作成する「遺伝子診断」のガイドライン作成委員会が発足しました。

今回の治療ガイドラインの作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある委員会構成を行い、利益相反に関しても、本学会として適切な指針を定めた上で委員会構成を行うようにしました。そのために、理事長のもとに統括委員会を置き、その下に各ガイドライン(改訂)委員会を設置しました。各委員会の委員長(他学会と合同の委員会を作っているものについては本学会から参加する担当理事)は、理事長が理事の中から指名し、各委員長あるいは担当理事から委員候補者を推薦していただきました。推薦された委員候補者には、利益相反について所定の様式に従って自己申告していただき、審査委員会の審査と勧告に従って各委員会委員長と調整した上で、理事会で承認するという手順で決定致しました。なお、それぞれの委員会は、委員、研究協力者、評価・調整委員から構成されています。

ガイドライン作成にあたり、関連する他学会との協力は前回の治療ガイドライン 2002から実施されておりましたが、今回の改訂ガイドラインではさらにこれが進み、パーキンソン病を除く全疾患について、合同委員会で作成されました。快く合同委員会での作成に賛同いただいた各学会に、この場を借りまして深く感謝いたします。

今回の改訂治療ガイドラインは、前回と同じく evidence-based medicine (EBM) の考え方に基いて作成されましたが、基本的に Q & A (質問と回答) 方式で記述されていますので、読者には読みやすい構成になっていると思います。回答内容は、エビデンスを精査し、可能な限りエビデンスレベルに基づくガイドラインを示してあります。もちろん、疾

患や症状によっては、エビデンスが十分でない領域もあります。また疾患により、薬物治療や脳神経外科の治療法が確立しているものから、薬物治療に限界があるために非薬物的介入や介護が重要なものまで、治療内容は疾患ごとに様々で、それらのEBMの評価段階も多様です。また、治療目標が症状消失や寛解にある疾患と、症状の改善は難しくQOLの改善にとどまる疾患とでは、治療の目的も異なります。そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示してあります。

また、神経内科診療において、遺伝性疾患の診断に対する重要性が増している現状を踏まえ、神経内科医に必要な遺伝子診断のための知識とポイントを、専門家の推奨に基づきまとめた「遺伝子診断ガイドライン」を、このたび新規に作成いたしました。

本ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにも留意いただきたいと思います。同一の疾患であっても、最も適切な治療は患者さんごとに異なっていますし、医師の経験や考え方によっても内容は同じではないかもしれません。治療ガイドラインは、あくまで、主体的に治療法を決定する医師がベストの治療法を決定する上での参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに呈示したものであります。

本ガイドラインが、診療現場で活躍する学会員の皆様の診療に有用なものとなることを願っております。神経疾患の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要です。本学会作成のガイドラインを実地に利用される会員の皆様に活用していただき、さらに学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。これらのガイドラインが、会員の皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご批評をお待ちしております。

2009年5月吉日

序

「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

委員長 辻 省次

遺伝性神経疾患の多くで、病因遺伝子が発見され、神経内科の診療における遺伝子診断の役割が大きくなっている。診断を確定することは、診療の根幹をなすものである。神経疾患では、遺伝子診断を行って初めて診断を確定できる疾患が少なからずあり、神経内科診療における遺伝子診断の意義は大きい。さらに重要なこととして、診断の確定により、症状や臨床経過、予後、治療法、療養上の対処方法、その疾患の遺伝に関する事柄など、多くの有用な情報が提供できる。最近では、酵素補充療法をはじめとして、治療法が確立されつつある遺伝性疾患も増えてきている。

一方、遺伝子診断は、患者本人、個人の遺伝情報を扱うということばかりでなく、家族にも関係する遺伝情報を扱うことになるということから、その実施にあたっては、遺伝情報及び遺伝子診断の持つ意義や留意点などを十分理解した上で、適切な説明ないし遺伝カウンセリングを行うことが必要である。

2008年(平成20年)度から、進行性筋ジストロフィーに加え、これまで先進医療で認められていた、家族性アミロイド多発ニューロパチー、脊髄性筋萎縮症、中枢神経白質形成異常症などの遺伝子診断が保険収載されるようになった。あわせて、これらの診断に関連する遺伝カウンセリングに対する診療報酬も保険収載されるようになった。このように、遺伝子診断が保険診療の中においても定着しつつあり、今後、保険収載される遺伝子診断の数は増加していくものと考えられる。このような状況にあって、臨床現場で、われわれ神経内科医が、遺伝子診断を実施していくことの重要性が増しており、神経内科診療の充実・向上に向けて、適切な遺伝子診断を実施するためのガイドラインを、日本神経学会として作成した。

本ガイドラインは、われわれ神経内科医が、適切に遺伝子診断を進める上で役に立つガイドラインを目指している。通常、診療のガイドラインは、その科学的エビデンスを明示し、推奨レベルを示すのが基本的なスタイルである(“evidence-based”)が、遺伝子診断のガイドラインにおいては、そのようなスタイルは当てはまりにくく、専門家による推奨(“expert recommendation”)というスタイルをとっている。本ガイドラインは、神経内科診療において遺伝子診断を適切に実施していく上で、神経内科医が理解しておくべき点を整理して示し、質の高い診療実現のために、遺伝子診断をどのように役立てるかという点を基本指針として作成した。臨床的に遺伝ないし遺伝子に関連する問題に対処する場合、遺伝カウンセリングの重要性を認識しておく必要があるが、本ガイドラインは、遺伝カウンセリングそのもののガイドラインではない。専門性の高い遺伝カウンセリングが必要とされる場合には、所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝専

門医などとの連携，臨床遺伝医学診療部門への紹介，臨床遺伝医学診療部門のある他の医療機関への紹介など，適切な対応が推奨される。

今後，神経内科診療における遺伝子診断の役割はさらに大きくなっていくと予測される。たとえば，本ガイドラインでは取り上げていないが，個人の体質にあわせた薬効の最適化，薬剤の副作用回避などを目的とした薬理遺伝学(pharmacogenetics; PGt)的検査が，一部の医療機関では実施され始めており，近い将来に診療に広く取り込まれていくものと予測される。

ゲノム医科学の研究の進歩は，技術面での進歩ともあいまって，現在なお目覚ましいものがあり，さらに多くの遺伝性疾患の病因遺伝子の解明が進むと期待される。孤発性疾患についても，疾患の発症に関わる遺伝子(疾患感受性遺伝子と呼ばれる)の探索が活発に行われており，孤発性疾患の発症機序に関する理解が深まると期待される。このような疾患感受性遺伝子に関する遺伝情報を診療の中に位置づけていくには，さらなる研究の発展を待つ必要があるが，神経内科診療における遺伝子診断の役割は，病態機序に基づく治療法開発の発展とともに，拡大していくものと期待される。遺伝子解析技術の面でも，研究の発展により新しい遺伝子診断法が導入されつつあり，このような点についても注目していく必要がある。

本ガイドラインの総論では，神経内科診療において，遺伝子診断をよりよく進めるために，神経内科医が，遺伝学や遺伝カウンセリングについて把握しておくべきことについて重点を置いた。各論では，個別の疾患については，すべての疾患を網羅していないが，代表的な疾患を取り上げて，類型別に整理し，解説している。診療現場では保険収載されていない疾患に対する遺伝子診断のニーズも高いと考えられるので，保険収載された疾患に限らず幅広く取り上げている。なお，巻末には，遺伝性神経疾患の分子遺伝学についての最新の情報を表形式で紹介してある。また，遺伝子検査を実際に施行するにあたって参考となるよう，遺伝子検査を行っている機関についての情報も，掲載許可の得られる範囲で巻末に紹介してある。

本ガイドラインが，神経内科医が遺伝子診断を進める上で有用なものとなり，神経内科診療が充実することを委員一同望んでいる。

2009年8月吉日

前 文

1. 本ガイドラインは、利益相反状態について日本神経学会の承認のもと作成されている。
2. 著作権は、日本神経学会に帰属する。許可なく転載等を禁ずる。
3. 遺伝子診断には、さまざまな診療場面における遺伝子検査を用いた診断が含まれるが、本ガイドラインは、特に断らない限り、神経内科診療において行われる、患者(発症者)の確定診断あるいは鑑別・除外診断のための遺伝子診断を対象としている。

4. 用語及び表記は、以下の通りである。

- 1) 日本語表記を原則とした。
- 2) 用語は原則的に、日本神経学会用語委員会編 神経学用語集改訂第3版に依拠した。
- 3) 他専門分野と神経学用語集とで、表記の異なる用語について、当該専門分野がその用語の使用について主だった分野と考えられる用語については、当該専門分野における用語表記を尊重し、採用した用語もある。

《例》

英文表記	神経学用語集	遺伝学用語	本ガイドライン
X-linked	X 染色体連鎖	X 連鎖	X 連鎖

- 4) 神経学用語集に収載されていない用語については、他専門分野で用いられている等、標準的と考えられる表記を採用した。
- 5) アミノ酸は3文字または1文字、核酸塩基は1文字表記を、生化学命名法に関する国際純正応用化学連合・国際生化学分子生物学連合同委員会(International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology Joint Commission on Biochemical Nomenclature; IUPAC-IUB JCBN)に従い用了。
- 6) 遺伝子記号及び遺伝子名は、HUGO 遺伝子命名委員会(HUGO Gene Nomenclature Committee; HGNC)によった[C01]。
- 7) 変異表記法は、ヒトゲノム変異学会(Human Genome Variation Society; HGVS)に従った[C08]。ただし、家族性アミロイド多発ニューロパチーにおける *TTR* 遺伝子変異の記載には、慣用的記載を主体に記載した。
- 8) 以下の略号は断りなく用いた。

ABC; ATP binding cassette ATP 結合カセット

ACTH; adrenocorticotrophic hormone 副腎皮質刺激ホルモン

ATP; adenosine 5'-triphosphate アデノシン 5'-三リン酸

CK; creatine kinase クレアチンキナーゼ

CT ; computed tomography コンピュータ断層撮影
DNA ; deoxyribonucleic acid デオキシリボ核酸
GTP ; guanosine 5'-triphosphate グアノシン 5'-三リン酸
MRI ; magnetic resonance imaging 磁気共鳴画像
mRNA ; messenger ribonucleic acid 伝令リボ核酸
NADH ; nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate
ニコチン酸アミド・アデニンジスクレオチドリン酸
PCR ; polymerase chain reaction ポリメラーゼ連鎖反応
RNA ; ribonucleic acid リボ核酸
rRNA ; ribosomal ribonucleic acid リボソームリボ核酸
RT-PCR ; reverse transcription polymerase chain reaction
逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
tRNA ; transfer ribonucleic acid 転移リボ核酸

5. その他

- 1) 主な疾患は、国際疾病分類改訂第 10 版(International Classification of Diseases, Tenth Revision ; ICD-10) コードを示した[C17]。
- 2) 疾患及び遺伝子には、Online Mendelian Inheritance in Man 番号(MIM)を表示した[C02]。

謝 辞

『第12章 治療法が具体化しつつある疾患，1. 根治を目指した治療が可能となってきた遺伝性神経疾患』の作成にあたり，東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野の松原洋一，大浦敏博，坂本 修，信州大学医学部附属病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科の矢崎正英の諸氏の助言，協力をえた。また，「疾患遺伝子一覧」の作成にあたり，北原脳神経外科病院神経内科の百瀬義雄，東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学の中原康雄，三井 純の諸氏の協力をえた。以上をここに明記し，諸氏に深謝します。

目 次

総論

1

第1章 基本理念 2

1. 神経内科診療における遺伝子診断の意義 2
2. 遺伝子診断の際の留意点 3
3. 遺伝カウンセリングの重要性 3

第2章 遺伝子診断の目的と概要 4

1. 遺伝子診断の適応 4
2. 遺伝子診断の実施において配慮すべき点 4
3. 神経疾患の遺伝子診断において特に配慮すべき点 5
4. 診療における個人情報の保護 6
5. 保険収載されている遺伝子診断 6
6. 発症前診断, 保因者診断, 出生前診断について 7
 - 1) 発症前診断 7
 - 2) 保因者診断 8
 - 3) 出生前診断 8

第3章 遺伝子検査に際して確認すべき点と進め方 9

1. 神経内科医が遺伝子検査を行う前に確認すべき点 12
2. 神経内科診療における遺伝子診断の進め方 14
3. 神経内科医の責務と臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門との連携 16

第4章 インフォームド・コンセント 17

1. インフォームド・コンセントとは 17
2. 遺伝子診断におけるインフォームド・コンセント 17
3. インフォームド・コンセントの実施にあたって 19

参考説明文書例 20

参考同意書例 22

第5章 代諾同意を必要とする患者についての遺伝子診断 23

1. 一般的な考え方(成人の場合) 23
2. 未成年者(小児)に対する遺伝子診断 24
 - 1) 本人に対する医療上の利益を目的とする遺伝子診断 24

- 2) インフォームド・コンセントとインフォームド・アセント 24
- 3) 成人になって発症する疾患の遺伝子診断(発症前診断) 25
- 4) 保因者診断 25

第6章 遺伝子検査法(遺伝学的検査)と結果の解釈 26

- 1. 染色体検査 26
 - 1) 染色体検査の目的 26
 - 2) 染色体検査の方法 26
 - 3) 染色体検査結果の解釈 27
- 2. 遺伝子(DNA)検査 27
 - 1) 検体試料の採取と検査依頼 27
 - 2) 検査法 27
 - 3) 単一遺伝子疾患の病因となる代表的な突然変異 27
- 3. 遺伝子検査結果の解釈 30
 - 1) 遺伝子検査の検査としての特徴 30
 - 2) 変異と病因的意義 31
 - 3) 遺伝子検査で、病因的変異が検出されなかった場合 32

第7章 遺伝子検査結果の説明 33

- 1. 患者(被検者)への説明の要点 33
- 2. 関連した説明事項 34
- 3. 未成年者(小児)に対する説明 34

第8章 家系図の書き方 35

- 1. 遺伝形式と家系図の具体的な記載例 35
 - 1) 常染色体優性遺伝 35
 - 2) 常染色体劣性遺伝 35
 - 3) X連鎖劣性遺伝 37
 - 4) 母系遺伝 38
- 2. 家系図記載法 38

第9章 遺伝カウンセリング 43

- 1. 遺伝カウンセリングの基本理念 44
 - 1) 自発的な遺伝カウンセリングの開始 44
 - 2) 開かれた遺伝カウンセリング体制 44
 - 3) 十分な情報提供 44
 - 4) 得られた情報の完全な開示 44
 - 5) 非指示的カウンセリング 44

- 6) 心理的支援 45
- 7) 守秘義務 45
- 8) 生命倫理の尊重 45
- 2. 遺伝カウンセリングの一般的手順 45
- 3. 遺伝カウンセリングの診療体制 46
 - 1) 遺伝相談(一次遺伝カウンセリング) 46
 - 2) 二次遺伝カウンセリング 46
 - 3) 三次遺伝カウンセリング 47
- 4. 遺伝カウンセリング担当者 47
 - 1) 臨床遺伝専門医 47
 - 2) 認定遺伝カウンセラー 48

各論

49

第10章 未成年で発症する疾患 50

- 1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー及びベッカー型筋ジストロフィー 50
- 2. 福山型先天性筋ジストロフィー 54
- 3. 肢帯型筋ジストロフィー 58
- 4. ジスフェルリノパチー 61
- 5. 遠位型ミオパチー 63
- 6. 筋強直性ジストロフィー1型 66
- 7. ミトコンドリア脳筋症 70

第11章 治療法が未確立の遅発性の疾患 77

- 1. ハンチントン病 77
- 2. 脊髄小脳変性症 80
- 3. プリオン病 93

第12章 治療法が具体化しつつある疾患 100

- 1. 根治を目指した治療が可能となってきた遺伝性神経疾患 100
- 2. 家族性アミロイド多発ニューロパチー 106
- 3. 副腎白質ジストロフィー 111

参考文献 115

- A. 関連ガイドライン等 116
- B. 臨床遺伝医学一般 118
- C. データベース及び関連検索サイト 118
- D. 各論疾患別参考文献 120

用語集	123
疾患遺伝子一覧	137
遺伝子検査実施機関	157
索引	163

総論

基本理念

1 神経内科診療における遺伝子診断の意義

遺伝性神経疾患の多くについて、その病因遺伝子が同定され、神経内科診療において遺伝子診断の持つ役割が大きくなっている。われわれ神経内科医は、このような状況にあって、遺伝子診断が、目の前の患者にとって、どのように役立つか、診断、治療においてどのような意義があるのか、という点を明確にして、診療に臨む必要がある。

神経疾患における遺伝子診断は、特定の遺伝子、染色体を対象に、ヒト生殖細胞系列における疾患特異的な変異の有無を検査することである。その目的は、疾病の確定診断(あるいは鑑別診断、除外診断)である。一般に診療現場における遺伝子診断の役割は、幅が広い。診療の一環として診断を確定するという場合、すなわち一般検査と同等ないしその延長上として位置づけることができるものや、発症前診断のように遺伝カウンセリングの役割が大きい場合などさまざまであると考えられる。診断の確定は、診療において根幹をなすものである。神経疾患では、遺伝子診断を行って初めて診断が確定できる疾患が少なからずあり、神経内科診療において遺伝子診断の占める意義、役割は大きい。一方、臨床的に可能性が高いと考えて遺伝子診断を行った場合であっても、結果としてはその疾患が除外されることになる場合も少なくなく、遺伝子診断は、鑑別診断を進める上での重要な検査のひとつとして位置づけられる。さらに重要なこととして、診断の確定により、その疾患に関する、症状や臨床経過、予後、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。最近では、酵素補充療法をはじめとして、治療法が確立されつつある遺伝性疾患も増えてきている。

疾患によっては、変異の種類に基づき、病型の特徴、臨床重症度、治療に対する反応性の違いなどの予測が可能な場合もある。逆に、副腎白質ジストロフィーのように遺伝子変異の種類によって病型を予測できない疾患もあり、その限界点についても認識しておく必要がある。このように、遺伝子診断の実施にあたってはその意義、有用性及び限界をよく把握して進める必要がある。

神経疾患の中には神経難病と呼ばれる疾患が少なくなく、患者、家族にとって療養の上でさまざまな負担が大きい。患者にとって、遺伝子診断は、診断が確定するという期待がある一方、診断そのものに対する不安が同居していることも多く、家族に対する心配ということもある。こうした患者、家族の心理面での葛藤などの特徴を深く理解し、十分な傾聴と共感の上に立って、診療を進めることが肝要である。このような過程で提供される医療の質が、患者と家族を支えていく。このような面にも十分な配慮を払って、遺伝子診断

を進めていくことが、われわれ神経内科医にとって重要である。

2 遺伝子診断の際の留意点

遺伝子診断によって明らかにされる遺伝情報は家族・血縁者に一定の割合で共有されている(共有性)。また遺伝子情報は生涯にわたって変わることがない(不変性)。このことから家系内で疾病の原因となる遺伝子変異が同定されている場合、同一疾患を発症する可能性(遺伝的リスク)を共有する、疾患を発症していない、あるいは発症について未知の家族・血縁者が、結婚、育児、就業などに関する意思決定など、将来の人生設計のための情報を得ることを目的に遺伝子診断を希望することがあり得る。これらの疾患を発症していないあるいは発症について未知の者に対する遺伝子診断には発症前診断、保因者診断、出生前診断が含まれる。

3 遺伝カウンセリングの重要性

遺伝情報は、高度の個人情報であり、診療の一環といえども、遺伝情報を取得するにあたっては、本人の自己決定権、プライバシーの保護、守秘義務など十分な配慮が必要である。診療の一環として診断を確定するために遺伝子診断を行う場合であっても、診断を確定するという点だけでなく、遺伝子診断をすることは家系全体を診断するということも含んでいる。そのため遺伝子診断を行うに際しては、十分に遺伝カウンセリングの要点を理解しておく必要がある。遺伝子診断の意義についての十分な説明を行うには、対象とする疾患についての専門的な理解と臨床遺伝学的な理解との2点が常に重要である。いずれの点も十分に踏まえて遺伝子診断を進めなければならないが、診療における確定診断を目的とした遺伝子診断では前者の持つ意味が特に大きく、神経内科医が中心的な役割を果たす必要がある。神経内科の対象とする疾患についての遺伝カウンセリング全体においても神経内科専門医が積極的に関わることは、よりよい全人的な診療を実現する上で重要である。必要に応じて臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーなどの遺伝医学の専門家と連携してチーム診療を進めることも、有効なアプローチである。

遺伝子診断の目的と概要

1 遺伝子診断の適応

神経疾患の遺伝子診断の適応となるのは、臨床的に発症していることが明らかな個人の確定診断(あるいは鑑別診断, 除外診断)である。

本ガイドラインの範囲を越えるが, 家系内の未発症者・非発症者に対する遺伝子検査が適応となる場合があり, それらには発症前診断, 保因者診断, 出生前診断が含まれる。

2 遺伝子診断の実施において配慮すべき点

神経疾患の遺伝子診断の実施にあたっては, 検査を受ける人(被検者)に, 疾患に関する医学的なこと, 遺伝に関すること, 遺伝子診断の目的, 得られる情報とその有用性, 限界などについて十分な説明を行い, 理解を得た上で, 被検者の自由意思を尊重することが最も重要である。さらに, 遺伝子診断の結果は被検者本人のみならず, 家族ないし血縁者にも関係することから, 被検者の家族ないし血縁者への配慮も重要である。配慮すべき点を整理すると次のようになる。

- (1) 遺伝子診断に際しては, 遺伝子診断によりその疾患の診断を確定できること(科学的妥当性), その結果に基づき臨床的に有用な情報を提供できること(臨床的有用性)について説明できることが必要である。特に, 診断が確定することにより, 臨床症状, 経過, 予後, 治療法, 療養上の留意点, 遺伝などの疾患に関する多くの有用な情報を提供できることを説明する。
- (2) 診断を進めようとする疾患の概要とともに, その疾患の遺伝形式などの遺伝に関する基本的な情報をわかりやすく説明する。また遺伝子診断によって得られる遺伝情報は家族・血縁者に一定の割合で共有され(共有性), 特に, 成人期に発症する常染色体優性遺伝性疾患や X 連鎖疾患の場合には, 発症のリスクを有する血縁者がいる可能性のあること, また遺伝情報は生涯にわたって変わることがないこと(不変性)を, わかりやすく説明し, 十分な理解を得た上で, 被検者のインフォームド・コンセントを得て行う。
- (3) 遺伝子診断の結果の開示は直接面談にて行うことが望ましい。また結果の説明は文書を用いて行うようにする。診断結果の開示後も, 必要に応じて継続的なフォローや遺伝カウンセリングを行う(第9章)。
- (4) 未成年者や, 成人であっても被検者の意思決定能力が十分でないと判断される場合

は、遺伝子診断に際しては、代諾者からインフォームド・コンセントを得なければならない。代諾者は被検者の将来にわたる利益を最大限に保護するように努めなければならない(第5章)。

3 神経疾患の遺伝子診断において特に配慮すべき点

神経内科疾患の遺伝子診断については、以下の神経疾患の特性を理解した上での説明が重要となる。

- (1) 有効な予防法や治療法が確立されていない疾患が多い。
- (2) 成人発症の疾患が多いため、診断の時点で子や孫の世代で変異を受け継いでいる人がいる場合がある。
- (3) 神経疾患によっては、病因遺伝子が多数に上り(遺伝的異質性)、遺伝子診断を行うために、多数の病因遺伝子の変異の有無を網羅的に解析する必要がある。そのため、検査の実施そのものが技術的に容易でない場合がある。また、疾患によっては、全ての病因遺伝子が同定されているとは限らないために、遺伝子変異を確定できない場合もあり得る。その疾患の診断にとって遺伝子診断がどの程度の臨床的有用性があるのかを把握する必要がある。
- (4) 意識障害、精神発達遅滞、認知症(痴呆)や精神症状を呈する疾患では患者自身に対する有効な遺伝カウンセリングは困難である。

これらのことはいずれも医師、及び患者・家族が遺伝子診断を躊躇する要因になり得る。遺伝子診断を行う際には、その臨床的意義をそれぞれの疾患、患者・家族毎によく考えて対処する必要がある。特に(1)、(2)に関連して、患者の確定診断が家系内の血縁者についての発症前診断、保因者診断、出生前診断につながる可能性があることを理解しておく。このことは患者の遺伝子診断結果を誰に開示するかという問題と密接に関連する。遺伝子診断結果の開示は原則として検査前に遺伝カウンセリングを受けた者に限るのが望ましく、そのことは検査前の説明ないし遺伝カウンセリング時に明確に伝えておくべきである。

(3)に関しては、個々の疾患毎に遺伝子診断により、どの程度の割合で確定診断に至るかの情報があれば、おおよその見通しを検査前に伝えることができ、有益である。患者及び家族にそのような情報を提供するためにも、分子遺伝学的に多様な疾患群では日本人における各疾患の頻度が明らかな場合はあらかじめ知っておく必要がある。

(4)に関しては、家系内のキーパーソンの見極めが重要である。遺伝カウンセリングはキーパーソンを中心に行い、したがって結果の開示もキーパーソンに対して行う。キーパーソンは通常は患者の配偶者か、親ないしは子であるが、個々の事例・家系毎に慎重に見極める必要がある。代諾に関しては、基本的にキーパーソンが行うと考えられるが、具体的に代諾者をどのように選定するかについては、第5章参照。

神経内科疾患では、たとえ確実な予防法や治療法がなくても多くの場合、種々の対症療法が可能である。また特定疾患申請や身体障害者申請などいろいろな社会的資源、制度の

活用に向けた支援ができる。遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリングにおいては、遺伝子診断後の医学的なフォローアップや支援体制についての方針、患者団体等の情報などを患者及び家族に伝えておくことも重要である。

4 診療における個人情報の保護

診療上知り得た個人情報は守秘義務の対象であり、適切に保管、管理しなくてはならない。遺伝子診断により得た情報も同等に守秘義務の対象である。遺伝子診断の結果については、診療録に記載し、他の診療上得られた情報と同様に守秘義務の対象として、適切に保管、管理を行う。なお、電子カルテにおいては、適切なアクセス制限を設けることをはじめとして、一般より厳格な運用も考慮する必要性が生じる場合もある。また、被検者の家族ないし血縁者、他の医療機関関係者など、被検者以外からの問い合わせがあった場合は、被検者の同意の有無を確認することが原則であるが、このような場合についての開示条件については、「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] が参考となる。

なお、遺伝カウンセリングが主たる目的の場合には、診療上の情報について、診療録を別にして管理するなどの配慮を行っている医療機関が多い。

5 保険収載されている遺伝子診断

2008 年(平成 20 年)4 月の時点で保険収載されている遺伝子診断のうち、神経内科に関連する疾患としては以下のものがある。

- デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー
- 福山型先天性筋ジストロフィー
- 家族性アミロイド多発ニューロパチー(家族性アミロイドーシス)
- 脊髄性筋萎縮症
- 中枢神経白質形成異常症(ペリツェウス・メルツバッハー病)
- ライソゾーム病(ムコ多糖類症Ⅰ型、ムコ多糖類症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病、ボンペ病)

デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断は 2006 年(平成 18 年)4 月から保険収載され、2,000 点に設定されている。2008 年(平成 20 年)4 月から、上記の疾患が対象となり、さらに検体検査判断料として、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が患者またはその家族に対し当該検査の結果に基づいて療養上の指導を行った場合に、遺伝カウンセリング加算(500 点)を請求できることとなった。遺伝カウンセリング加算に関する施設基準として、

- (1) 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を 3 年以上有する常勤の医師が 1 名以上配置されていること。
- (2) 遺伝カウンセリングを年間合計 20 例以上実施していること。

を満たす場合に、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行う。なお、検査の実施にあたっては、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省) [A07] 及び「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] を遵守することが付記されている。

6 発症前診断、保因者診断、出生前診断について

発症前診断、保因者診断、出生前診断は、それぞれ診断の時点では症状のない未発症者、非発症者、発症しているか不明な胎児を対象としたものである。発端者の遺伝子情報をもとに、家系内の血縁者が診断の対象になる。いずれも被検者自身、あるいは被検者の子孫における将来の発症を予測する、または回避することを目的として行われる。疾患についての医学的な情報、遺伝に関する情報などの説明を含めて、十分な遺伝カウンセリングと心理的社会的支援が行えるなど、より専門性の高い体制のもとで対応すべき問題である。臨床遺伝医学について経験の乏しい場合は、所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝医学専門医などとの連携、臨床遺伝医学診療部門への紹介、臨床遺伝医学診療部門のある他の医療機関への紹介など、適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] などが参考となる。

1) 発症前診断

神経疾患の中で発症前診断の対象となり得るのは、

- (1) 単一遺伝子疾患であること
- (2) 成人発症であること
- (3) 浸透率がほぼ 100% と考えられること

などの要件を満たす疾患の場合である。ハンチントン病、常染色体優性脊髄小脳運動失調症、筋強直性ジストロフィーなどがその例である。発症前診断では、被検者に対して、十分に時間をかけて遺伝カウンセリングを行い、被検者の自発的意思を明確に確認しておくことが前提である。また、診断結果の告知後も継続的な心理的支援が不可欠である。神経疾患の発症前診断の結果については、第三者に提供されることがないように厳格に管理する必要がある。未成年者に対する発症前診断は、有効な予防法や治療法があり本人にとって有用性が高いと考えられる場合には積極的に考慮する。

神経疾患の発症前診断については、次のような要件を満たすことが必要である。

- (1) 被検者は正常の判断力、理解力を有する成人であること
- (2) 周囲等からいかなる強制もなく、被検者が自発的に発症前診断を希望していること
- (3) 原則として、同一家系内の罹患者において、病因となる遺伝子変異が確定していること
- (4) 被検者は当該疾患の遺伝形式、臨床症状、予後、遺伝子診断の意味などの特徴をよく理解していること

- (5) 検査結果が陽性あるいは陰性であった場合の自分自身・家族の将来に対して十分な見通しを持っていること、すなわち十分な予備的ガイダンス(anticipatory guidance)がなされていること
- (6) 診断結果告知後に臨床心理的、社会的支援を行う医療機関が利用できること

2) 保因者診断

ここで言う保因者とは、常染色体性劣性疾患の発症者の親や X 連鎖劣性疾患の女性保因者などのように、遺伝子変異、染色体異常などの生殖細胞系列の異常を有しながら、現在及び将来にわたって無症状である個人を指す。神経疾患でよく遭遇するのは、デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィーや球脊髄性筋萎縮症など X 連鎖劣性疾患における女性保因者の診断である。

一般に保因者診断は、被検者が保因者であるかどうかを明らかにし、将来、子孫が同じ疾患に罹患する可能性を予測するために行われる。ただし、疾患によっては、男性罹患者に比べて軽症のことが多いが、保因者で発症する(manifesting carrier)こともあり得る。この場合は、保因者診断は将来の生殖行動に関する意思決定を行うための情報を得るという目的にとどまらず、被検者本人の健康管理上の情報を得るという目的も付加される。

将来の自由意思(選択の自由、自己決定権)の保護という観点から、未成年者に対する保因者診断は原則として行わない。

3) 出生前診断[A12, A13]

重篤な疾患に対しては、出生前診断が考慮される場合がある。ただし重篤度の判断には明確な基準はなく、また出生後の病状、経過を出生前に正確に予測することも困難なことが多い。出生前診断の適応に関しては、生命予後のみならず、日常生活障害度や認知・精神機能障害の程度などを総合的に勘案し、かつ社会的常識・通念に照らして判断することが重要である。出生前診断は神経内科医のみならず、産婦人科医、新生児科医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士など他科医、他職種との密接な連携を必要とする問題である。遅発性の遺伝性疾患についての出生前診断は、日本においては適応外とされている。

また、生殖補助医療技術の進歩により、いくつかの遺伝性疾患、染色体異常では、着床前診断(受精卵診断)が技術的には可能になっている。着床前診断は体外受精した受精卵が卵割を始め、4細胞期あるいは8細胞期になったとき、そのうちの1細胞を用いて遺伝子解析を行い、異常がなければ、その受精卵を子宮に着床させ、妊娠を成立させようとするものである。日本では、日本産科婦人科学会の承認が得られた場合に、研究としての位置づけで、いくつかの施設で実施されているに過ぎない。

遺伝子診断に際して 確認すべき点と進め方

本ガイドラインは、患者に対する遺伝子診断を主な対象とし、日常診療の中で、神経内科医が遺伝子診断を適切に行うためのガイドラインである。神経疾患の診断を進めていく上で、いくつかの疾患の可能性を考慮して、複数の疾患の遺伝子診断を行う必要がある場合や、遺伝子診断によって初めて診断が確定できる疾患が少なくなく、遺伝子診断の日常診療の中での重要性は大きい。しかしながら、診断過程での遺伝子診断の位置づけや遺伝子診断の目的とするところは様ではない(補足参照)。また、神経内科医の診療の場は、個人医院から、臨床遺伝医療部門を有する大学附属病院などまで、さまざまであり、個々の神経内科医の経験、特に臨床遺伝学に関する経験、実績も異なっている。さらに、遺伝子診断を受ける患者(被検者)及びその家族の、検査前の理解、受け止め方もさまざまである。

このように、多くの異なる条件のもとで、遺伝子診断を含む神経内科診療が適切に実践され、最良の医療が提供されなければならない。すべての場合を尽くし、それぞれに沿った完璧な手引きないし指針を示すことは困難であるが、日常診療において遺伝子診断を適切に行うために、事前に確認すべき点、実際の進め方、そして臨床遺伝の専門家との連携の3つの点について、それぞれの要点をまとめた。

【補足】

神経内科診療における遺伝子診断には、色々な場合があり、患者の診断ということでも一律ではない。患者の診断プロセスという視点で、遺伝子診断を整理理解しておくことは、実際に遺伝子診断の適応を考えたときに、どのような点に配慮しなければならないか、どのように進めていったらよいかということを考える上で、ポイントのひとつとなる。実際には、さらに、臨床遺伝学的問題の特性、遺伝子診断そのものの特性、患者(場合によっては、及び家族)の心理などのポイントを考え合わせて、実際の遺伝子診断を進めていくことになる。

診断プロセスにおける遺伝子診断を考えるには、臨床場面における診断の流れという点と遺伝子診断の目的という点の2つの観点から整理して考えることができる。診断の流れという観点については、患者の呈している症候や検査所見等の臨床像(遺伝学的に言えば表現型)と家族歴がポイントとなる。医師は、患者の臨床像から、まず間違いのない確定診断と考えてよいか、鑑別診断の観点から可能性をそれなりに高いと考えてよいか、可能性は低いが除外診断のためには必要と考えてよいか、遺伝子診断の適応を考える。さらに、家族歴の有無により、どのような可能性が高いかを判断する。明確な家族歴があれ

ば、遺伝性疾患としての鑑別を考えるし、家族歴が明らかでなければ、臨床像から遺伝性疾患を含め、どのような疾患の可能性が高いか考える。以上のような流れで、遺伝子診断の適応を考えていく。

もうひとつの観点、遺伝子診断の目的は、以下のように整理することが可能と考えられる。

(1) 遺伝性疾患の確定診断

(2) 遺伝性疾患の鑑別診断、すなわち可能性のある遺伝性疾患の中でどのタイプであるかの診断

(3) 孤発性疾患である可能性は高いが、遺伝性疾患のこと(不完全浸透、新生突然変異など)もあり、疾患原因遺伝子の変異の有無を検索

(4) 孤発性疾患を疑っている状況での、遺伝性疾患の除外診断

(1)、(2)は、基本的に遺伝性疾患の確定診断ないし遺伝性疾患の中での鑑別診断を念頭に置いている。(3)、(4)では、遺伝性疾患の可能性は高く考えておらず、特に(4)では、ほとんど可能性はないものと考えている場合もある。

以上について、あるひとつの疾患についての遺伝子診断を想定して、多少複雑にはなるが、図1のように整理することができる。上から下に診断の流れを遺伝子診断の結果も含め、場合分けして示した。家族歴がない場合については、2つの場合として、cとdとを合わせることも考えられるが、遺伝子診断の目的に合わせて、3つに場合分けをした。遺伝子診断の目的(2)は、家族歴のない場合にもまたがっている。常染色体劣性遺伝形式、X連鎖劣性遺伝形式の疾患やミトコンドリア病などでは、家族歴を認めないことは、遺伝形式からして必ずしも稀なことではなく、さらに常染色体優性遺伝形式の疾患においても、不完全浸透や新生突然変異あるいは何らかの理由によって家族歴がはっきりしない場合もあり、家族歴が明らかでないことで、直ちに、遺伝性疾患を除外することにはならない。

以上より、図1では、遺伝子診断を5つに場合分け(a-e)した。それぞれの場合に、遺伝子診断の結果がどうであるかを考察しておく。aは、確定診断のついている家系における新たな発症者についての遺伝子診断で、一般に100%陽性と考えてよい。bは、疾患・病態によって異なるが、少なくとも遺伝性で、場合によっては100%陽性となることもあり得るし、異なる原因遺伝子があつて(遺伝的異質性)、その中での鑑別診断が必要になる場合である。cについても、疾患あるいは病態によって異なり、場合によっては100%陽性となることもあり得るし、遺伝的異質性を考える必要のある場合、さらに孤発性疾患の可能性を考える必要のある場合などがあるが、少なくとも、遺伝性疾患である可能性を高く考えている場合である。dは、一部遺伝性疾患である可能性が考えられるが、大概是孤発性疾患の可能性を考える場合で、遺伝子診断による陽性率は、それほど高くない。eは、もっぱら除外診断で、陽性となる可能性はむしろないか極めて低いと考えている場合であるが、注意を要するのは、決して陽性となる確率は0ではなく、確率は低いものの、陽性となることがあることを認識しておくべきことである。具体的な陽性率について根拠を持って示すことができるわけではないが、例として遅発性の成人発症の変性疾患を考え

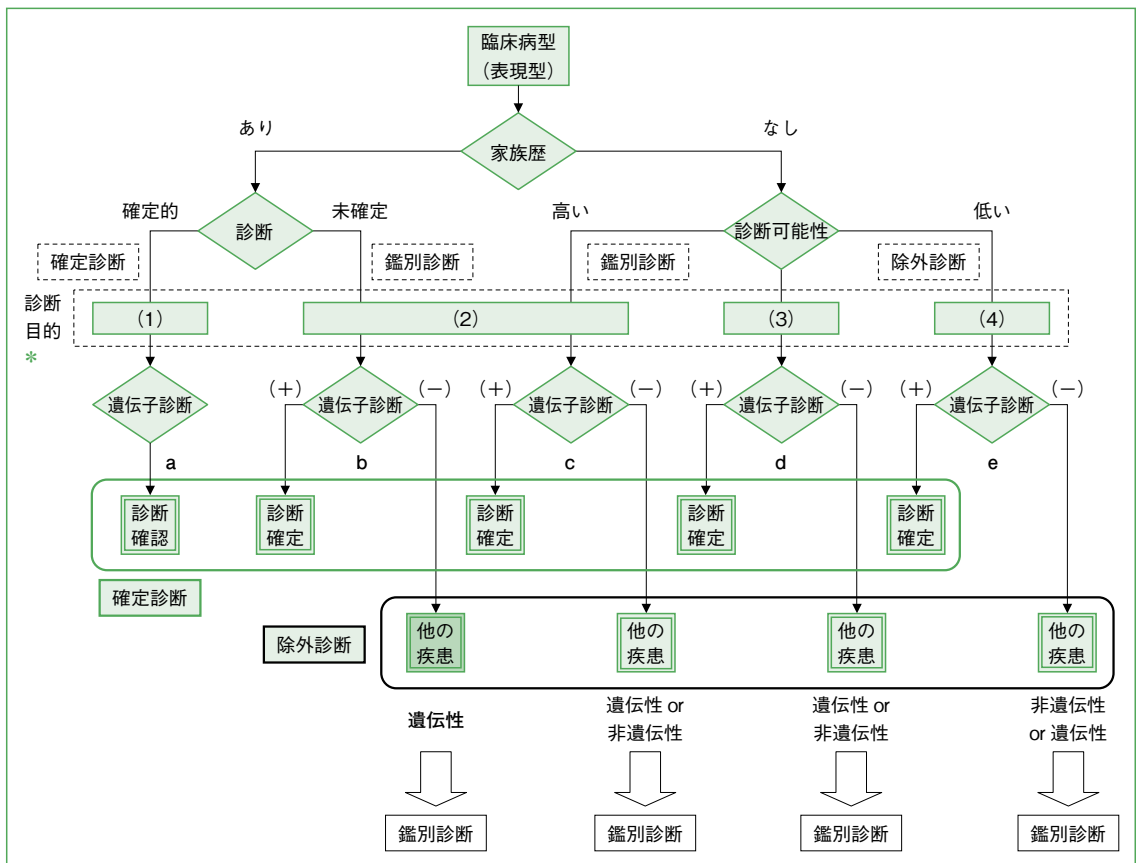


図1 遺伝性疾患の診断の流れと遺伝子診断の目的

*：(1)遺伝性疾患の確定診断。(2)遺伝性疾患の鑑別診断，すなわち遺伝性疾患の中でどのタイプであるかの診断。(3)孤発性疾患である可能性は高いが，遺伝性疾患のことも(不完全浸透，新生突然変異など)もあり，疾患原因遺伝子の変異の有無を検索。(4)孤発性疾患を疑っている状況での，遺伝性疾患の除外診断。

ると，疾患により異なり，数%あるいはそれ以上の高い水準の場合もあるが，最低限でも0.1-1.0%程度の水準を想定しておくことが，实际的ではないかと思われる。

実際にa-eのどの場合に相当するかは，個々のケースごとに異なっている。しかし，ある程度は疾患によっての対応を考えることもできる。遅発性の成人発症の変性疾患を例として考えれば，dに当てはまる場合が多いと考えられる。脊髄小脳変性症(第11章)，筋萎縮性側索硬化症，パーキンソン病(Parkinson disease)，アルツハイマー病(Alzheimer disease)，クロイツフェルト・ヤコブ病(第11章)などが挙げられる。ただし，脊髄小脳変性症では，遺伝性の病型を考えた場合には，a-cのいずれかと考えたほうが妥当であり，多系統萎縮症や皮質性小脳萎縮症を考えた場合には，dまたは場合によってはeが相当すると言ったほうが，より正確かも知れない。一方，ハンチントン病(第11章)は，一般にaまたはbの場合が多いが，eのような場合に診断されることもあり得る。家族歴がなく，高齢発症の舞蹈病様の不随意運動を呈し，画像診断にて尾状核の萎縮も顕著でなく，老年舞蹈病や遅発性ジスキネジアなどを疑った症例で，稀ではあるが，除外診断のた

めに行った遺伝子診断で、ハンチントン病と判明することもある。

以上、見てきたように、遺伝子診断は、いかなる場合でも結果が陽性となり得ることを認識しておく必要がある。しかしながら、医師は、どのような疾患の可能性を高く考えるかで、臨床遺伝学的問題に対する配慮の程度が変わり得る。患者(及び家族)は、まず家族歴がなければ、遺伝学的問題を認識しておらず、遺伝性疾患の可能性を説明されて、初めて認識することが多いと思われる。逆に、場合によっては、誤った考えにとらわれて、不安を抱くこともある(孤発性と判断されるにもかかわらず、遺伝性に違いないと強く信じ込む場合など)。遺伝子診断によってもたらされる結果と、医師の遺伝子診断に際しての配慮、患者(及び家族)の認識、理解とが必ずしも一致しないことがあり得ることは、十分に注意しておかねばならない。

1 神経内科医が遺伝子検査を行う前に確認すべき点

遺伝性疾患の診療、遺伝子診断を考慮する際には、常に「遺伝」に関連したさまざまな問題について配慮しておくべきで、遺伝子診断についてはどんな場合でも、陽性となり得ることがあり、陽性となる可能性が皆無であることはあり得ないこと、疾患の確定診断においては、遺伝子診断を含め、適切に診断を進める責務があることを認識、理解しておくことが、神経内科医としての必要条件(minimal requirement)である。

本章の冒頭に述べたごとく、さまざまな条件のもとで、遺伝子診断を進める必要があり、もちろん、単に検査が可能であるということのみで安易に行うべきでないことは言うまでもないが、過度に慎重になりすぎることも、適切な診療という点から問題がある。以下の要点を踏まえ、臨床遺伝学的な点も含めた神経内科診療として最良の医療を患者(被検者)に提供するために、遺伝子診断に際して、神経内科医の責務と、他の専門医など(臨床遺伝専門医など)との連携などを検討し、個々の患者に対する診療を進めることが肝要である。

1) 家族歴について

i) 精度の高い家族歴、正確な家系図は、遺伝性疾患を考える場合に極めて重要である。

言うまでもなく、複数の発症者が家系内にいれば、遺伝性疾患であることを強く示唆している。遺伝形式ごとの特徴は第8章参照。

ii) 家系内に複数の発症者が確認できない(家族歴が確認できない)からといって、遺伝性疾患の可能性は除外できない。常染色体性劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝、母系遺伝においては、必ずしも稀とは言えない。また常染色体優性遺伝においても、不完全浸透の変異や新生突然変異などや、十分な情報が得られない場合などがある。

iii) 家系図は、患者(被検者)以外の誰に同じ疾患を発症し得る可能性があるか(遺伝予後、再発危険率)を考える上で重要である〔5〕項参照〕。

2) 遺伝子診断について

- i) 臨床経過、症状、遺伝子診断以外の諸検査によって、診断の確度がどの程度であるかによって、遺伝子診断の持つ重みが異なる。遺伝子診断によって初めて確定診断のできる疾患も少なくなく、また鑑別上、複数の遺伝子診断を行う必要がある疾患群もある。
- ii) 遺伝子診断に基いて、診断がどの程度まで確定的になるのかによって、診断確定への期待度は異なってくる。
- iii) 確定診断自体大きな意味があるが、確定診断によって、当該疾患の診療上多くの情報を提供できる点で意義がある。さらに根本的治療等の診療上のメリットがある場合には、その必要性は高くなる。
- iv) 具体的にどこで遺伝子検査が可能か、検査費用はどの程度であるかを知っておく必要がある。

3) 同意について

- i) 遺伝子検査について、患者(被検者)の自律的な意思に基づく判断によって同意が得られるか確認する必要がある。親や配偶者等の患者(被検者)以外の周囲の人々の希望が強く、患者(被検者)が強制的に同意してしまったりしていないことを確認しておく必要がある。

4) 心理的影響について

- i) 診断の受容に関連した心理的影響は、基本的に他の場合と共通の点も多いが、遺伝性疾患であることに伴う、自らの不安や患者(被検者)以外の家族の遺伝についての不安などへの配慮が必要である。
- ii) 診断や家族の遺伝に関連して、家族内の人間関係の問題などについての配慮が必要である。

5) 家族の遺伝について〔1)項参照〕

- i) 家系内に、将来発症する可能性が想定される場合には、特に、そのことを含めて、十分に説明し、理解を得るようにする必要がある。この点の配慮が十分でないと、遺伝子診断が確定してから、対応に苦慮する場合が生じ得る。
- ii) 家族の遺伝に関連して、例えば発症前診断などに関する相談などを希望する場合があります、そうした事柄への配慮が必要である〔7)項、第2、9章参照〕。
- iii) 家族歴がはっきりせず、患者・家族に遺伝性疾患の可能性についての認識が乏しい場合には、さらに注意が必要である(補足参照)。遺伝子診断にあたっては、いかなる場合でも、遺伝性の疾患の診断がつくことがあり得ることを、事前に十分説明し、理解を得ておくことが必要である。

6) 遺伝子診断結果の説明(第7章参照)

- i) 主治医(神経内科医)が直接、面談の上、患者(被検者)に診断結果の説明を行うのが、原則的なあり方である。
- ii) 患者(被検者)が成人であるが、理解能力、意思決定能力が十分でなく、同意が代諾者によりなされている場合には、代諾者に対して行う。
- iii) 患者(被検者)が未成年の場合には、代諾者(親権者など)と、理解力の備わっている年齢に達している場合には、被検者本人に対して行う。

7) 臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門などとの連携(3. 参照)

以上の要点を踏まえた上で、次節に従い、遺伝子診断を進める。

2 神経内科診療における遺伝子診断の進め方

前節の諸点を踏まえ、遺伝子診断の進め方を図2とともに以下に示す。以下に示した診断の流れは、プロトタイプとして示しており、後述するように状況に応じて、遺伝学的事項に関する主だった部分の説明のタイミングを変更して行うほうが適切な場合もある。

最も基本的な臨床遺伝学なこととしては、当該疾患の遺伝形式、すなわち常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝、母系遺伝のそれぞれについて十分な説明ができること、遺伝子診断はいかなる場合、すなわちどんなに可能性が低いと考えられる場合でも陽性となることがあり得ることを前提とすべきこと、遺伝子検査の具体的な結果を正しく理解し、説明できること、家族の遺伝の問題等について専門的な対応が進められる道筋を考えておくこと、が挙げられ、身につけておくべきことである。

1) 遺伝子診断についての説明

- i) 神経疾患の臨床診断についての説明をする。
- ii) 遺伝子診断の目的と必要性の説明をする(第2章)。
 - ・ 確定診断または除外診断のために遺伝子診断を行う必要性についての説明。
 - ・ 遺伝子診断の精度や限界についての説明。
 - ・ 診断確定によって提供できる医学的情報の説明。
- iii) 疾患の遺伝形式及び患者本人・家族にとって遺伝がどのように関係するのかの説明をする(第8章)。
 - ・ 常染色体優性遺伝の場合の説明。
 - ・ 常染色体劣性遺伝の場合の説明。
 - ・ X連鎖劣性遺伝の場合の説明。
 - ・ 母系遺伝の場合の説明。
- iv) 遺伝子診断の結果の説明、診断後の継続的なフォロー、遺伝カウンセリングについての説明をする(第2, 9章)。

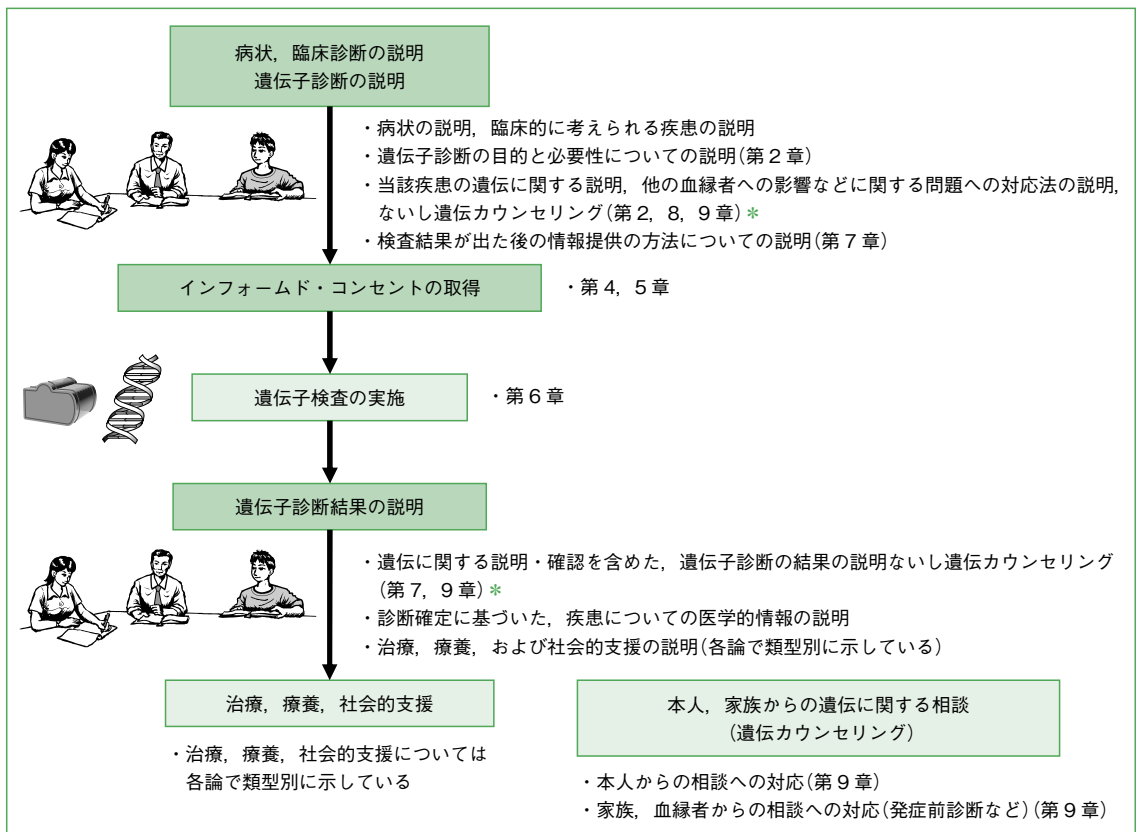


図2 遺伝子診断の流れ

*：遺伝学的説明をどの段階で、どの程度行っていくかは、ケース・バイ・ケースで適切に対応する必要がある。臨床像や家族歴から遺伝性疾患であることが強く疑われるときには、当初からある程度の説明をしていくのが原則であり、遺伝性疾患の可能性が低く、除外診断を目的としている場合は、可能性を説明するのみで、結果が出てから詳しい説明を行っていくことも考えられる。

v)得られた遺伝情報の守秘についての説明をする。

2) インフォームド・コンセントの取得(第4、5章)

3) 遺伝子診断のための検体採取及び検査依頼(第6章)

4) 遺伝子検査(第6章)

5) 結果の説明と、遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリング

- ・得られた遺伝子検査の結果を本人に書面で説明する(第7章)。
- ・遺伝カウンセリングの希望などへの対応を説明ないし紹介する(第9章)。

6) 診療録への記載

- ・遺伝子診断の結果、その説明内容、患者の理解や希望などについて、診療録に記載する。

本章の冒頭に述べたごとく、遺伝子診断の目的はさまざまで、診断の確認を目的としたものから、遺伝性疾患の可能性も低く、もっぱら除外診断を目的とする場合まであり得る(補足参照)。ここに示した進め方は、基本的には遺伝性疾患である可能性が高い場合を想定しており、後者の場合には、むしろ、検査によって遺伝性の疾患が見つかることがあるといった程度の説明を検査前に行い、もし診断が確定した場合に、そのときに遺伝学的な説明を詳しく行うようにすることがよいこともある。また、患者(被検者)の受け止め方あるいは関心などによって、どの段階で何を説明しておくべきかを、配慮する必要もある。患者(被検者)の診断をまず確実にして、その上で遺伝などの詳しいことを聞きたいという場合もあろうし、可能性が少しでもあるのであれば、遺伝のことについてあらかじめ説明を受けたいということもある。

3 神経内科医の責務と臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門との連携

神経内科医(主治医)の責務の範囲、臨床遺伝専門医などとの連携の必要性およびその範囲を、一律に示すことはできない。個々の状況に応じて、全体として最良な医療を患者及びその家族に提供できるよう、これらを設定することが重要である。以下に基本的な考え方を示す。

- (1) 確定診断のための遺伝子診断は、神経内科医(主治医)が主体的に責務を果たすのが原則である。神経疾患の診断を確定するという段階においては、診療上の意義を患者に十分に説明すること、同時に適切な遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリングを提供することが重要であり、いずれに対しても神経内科医が積極的に関与することが求められる。特に、疾患に関する医学的な情報の提供、診療における遺伝子診断の意義については、主治医である神経内科医からの説明が必須である。
- (2) 診療の体制や神経内科医の経験・実績等のさまざまな条件から、確定診断のための遺伝子診断について、臨床遺伝専門医等との連携をはかることがあり得る。このような場合、連携を密にすること、情報を十分に共有して、将来の診療につなげていくようにすることが重要である。
- (3) 患者(被検者)から、臨床遺伝学的な専門的な対応が望ましいと考えられる相談(結婚、妊娠、子どもについての心配など)があった場合には、臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門への紹介等、専門的な二次ないし三次の遺伝カウンセリング(第9章)にて、対応するのが原則である。
- (4) 本ガイドラインの範囲を越えるが、発症前診断、保因者診断、出生前診断など非罹患者についての遺伝子診断は、専門的な二次ないし三次の遺伝カウンセリング(第9章)にて、対応するのが原則である。
- (5) 臨床遺伝医療部門における神経内科が対象とする疾患についての遺伝カウンセリング全体について、神経内科医が積極的に関わることも重要である。

インフォームド・コンセント

1 インフォームド・コンセントとは

インフォームド・コンセント (informed consent) は、医療における患者の自律性の尊重という倫理的な使命を果たすためのものである。歴史的には、アメリカ合衆国において、さまざまな医療裁判を通じて、20 世紀後半に定式化されてきたものである。国によっては制定法として規定されているが、日本においては、制定法による規定は行われておらず、より良い医療の提供に資するために、インフォームド・コンセントを普及・定着させる方策は国や関係団体の積極的な取り組みによって推進するものとして位置づけられている [A05, A10]。

インフォームド・コンセントは、単に署名による同意を得るためだけのものではなく、患者の自己決定権に基づいたより良い医療を実現するための医療者・医師と患者との間の重要なコミュニケーション・対話の方途である。その概念的な枠組みは、一般的な能力を有する患者と医療者・医師との間で、患者の現在の医学的問題について客観的な正しい理解・認識を共有し、その上に立って、医療者・医師が、当該の医学的問題に関わる診療行為について、その意義、具体的方法、便益と潜在的なものをも含めたリスク、限界、他の選択肢を、一般的な能力を有する患者に十分理解できる仕方で説明し、当該診療行為を拒否しても診療・ケア全体について不当な扱いを受けないことを保障し、文書の署名による患者自身の自律的同意を求めるものである。

2 遺伝子診断におけるインフォームド・コンセント

遺伝子診断を行う際には、神経内科診療上の意義についての十分な説明と、遺伝医学、遺伝カウンセリングなど包括的遺伝医学診療の両面に対して十分に配慮する必要がある。一般に遺伝子診断は、確定診断を目的とする以外にも、発症前診断、易罹患性(疾患感受性)診断、薬理遺伝学的診断、保因者診断、出生前診断とさまざまで、それぞれにおいて、遺伝子診断の診療的意義、倫理的問題、遺伝カウンセリングの重点、インフォームド・コンセントの内容が異なってくる。いずれの場合も、遺伝子診断の結果が個体において受精時より生涯不変であり(不変性)、同時に血縁者と共有されている情報である(共有性)という特徴は共通している。

本ガイドラインの目的としている確定診断のための遺伝子診断を中心に、インフォームド・コンセントにおける説明に含まれるべき内容として最低限の要点としては、以下のよ

うに箇条書きにまとめられる。

- (1) 遺伝子診断(遺伝子検査, 遺伝学的検査)は, 患者(被検者)の自律的な自己決定(自由意思)に基づいて行われること。
- (2) 遺伝子診断の目的, 診療上の意義。
- (3) 検査法のわかりやすい説明と, 検査結果の確実性(正しい予測の可能性), 検査の限界。
- (4) 検査に伴う苦痛, 伴いうる危害。
- (5) 遺伝子診断結果の患者(被検者)自身と家族・血縁者における意味。すなわち, 社会的・心理的影響も含めた遺伝医学的意味。
- (6) 検査結果の管理と開示について。
- (7) 患者(被検者)の選択肢と他の方策。
- (8) 患者(被検者)がいかなる決定を下しても, 患者(被検者)及び家族は診療において何ら不当な扱いを受けないこと。

具体的な説明にあたって参考となるように, 説明文書の文例を例示した(20頁)。

【補足】

- (1) 世界保健機構(WHO)は, 「遺伝医学における倫理的諸問題の再検討」(2002年) [\[A01\]](#)において, 診療における遺伝学的検査と研究における遺伝学的検査を行う場合とについて, インフォームド・コンセントにおいて提供すべき情報をまとめている。その中で, 社会的・心理的な問題では, こうむりうる不利益(リスク)として, 健康保険・生命保険への加入, 雇用, 学校や養子縁組での差別などの可能性も含め, 説明に含めるべきとしている。また, 遺伝子検査結果, 親子関係の問題が判明することもあり得ることも説明の内容として含めるべきものとしている。これらの点をインフォームド・コンセントの説明の内容としてどのように含めるのか, 診療の中でどのように注意を払って, 診療を進めるかについては議論のあるところで, 本文においては明示していない。純粹に診療のプロセスとしての遺伝子診断と社会において検討すべき課題とを区別して考えることに留意し, これらの点について慎重な配慮をしておく必要がある。
- (2) 出生前診断以外の遺伝子診断においては, 末梢静脈血, 口腔頬粘膜スワブ, 爪, 毛髪が検体採取に用いられるが, 末梢静脈血が最も一般的な方法である。静脈血採血では, 採血針刺入時の傷及び疼痛以外に, リスクとして, 出血や皮下出血, 感染, 消毒剤や手袋などに対するアレルギー反応, 末梢神経損傷, 血管迷走神経反射や心因反応による気分不快, 眩暈感, 失神を伴う。出生前診断において, 産科的に羊水穿刺あるいは絨毛採取による検体採取が行われ, 母体及び胎児へのリスクを伴う。
- (3) 遺伝子診断の結果は, 患者(被検者)にとっての“究極のプライバシー”であるとともに, 血縁者と共有する情報でもある。該当する血縁者から開示を求められた場合, 原則的に患者(被検者)は, 秘匿のみを第一に考えるのではなく, むしろ必要に応じて開示に応ずることへの理解も必要である。

(4)大学の附属病院などでは、診断のみならず、研究への参加を同時に呼びかける場合があるが、独立して研究目的のインフォームド・コンセントを取得して行う。研究協力の諾否に関わらず、患者が診療診断において不当な扱いを受けないことを保証するのは当然のことである。研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(三省指針)等[A06]を遵守しなければならない。

3 インフォームド・コンセントの実施にあたって

一般にインフォームド・コンセントにおいて同意を与えるのは、理解力、判断力の備わった意思決定能力のある成人とされている。遺伝子診断の目的によって対象は異なるが、確定診断を目的とした遺伝子診断では、能力のある成人ばかりなく、未成年や成人でも知的障害や精神障害、意識障害など意思決定能力を欠いた状態の成人などが対象となり得る。これらについては、次章(第5章)参照。

インフォームド・コンセントの実施にあたっては、説明内容を示した文書と同意書を用意しておくことが有用である。参考文例(20, 22頁)を添付した。説明のための文書は、簡潔で一般成人に十分理解できる言葉で作成されたものが推奨される。場合によっては、詳細な専門的な説明文書を同時に用意しておくことや、未成年に対して遺伝診断を行う場合には、対象者に合わせた説明のための資料を用意しておくことも有用と考えられる。これらは、インフォームド・コンセントを得るための説明時に使うための補助資料であるとともに、後から説明内容を確認するための資料として活用できる。あらかじめ被検者に配布し読んでおいてもらうことによって、よりインフォームド・コンセントを得るための説明を円滑にでき、被検者の理解をより深いものにすることも期待できる。

同意書は、

- (1)適切な説明が行われ、説明内容を理解していることの確認
- (2)具体的な遺伝子診断の内容
- (3)患者(被検者)の同意の署名
- (4)説明・同意取得者の署名

の4つの部分を含むのが、基本的な構成である。(1)については、機械的、形式的手続きにならないように注意する必要がある。説明項目を挙げ、それぞれについてチェックして確認する書式が、簡潔で明確な形式である。(2)については、検査する遺伝子を限定することが基本となる。しかしながら、疾患によっては、特定の遺伝子に限定することが必ずしも容易でなく、疾患名として対応することのほうが、診断を進めていく上で便宜上理にかなっていることもあり得る。状況に応じて、診断過程における透明性、利便性、経済性を十分勘案して検査範囲を考慮する必要がある。同意書の書式の参考例を添付した(22頁)。

同意書は、診療録とともに保管管理するとともに、写しを患者(被検者)に渡す。また、同一機関で検査を行う場合、写しを検査部署において保管管理すれば、実際の検査にあたって同意内容を確認できる。

(参考説明文書例)

遺伝子診断をお受けになるに際して

遺伝子診断をお受けになるに際して、あらかじめ知っておいていただきたいことをわかりやすくまとめました。担当者からの説明の参考にしていただき、ご不明な点、疑問な点につきまして、どんなことでもお尋ね下さい。十分に内容をご理解していただいてから、遺伝子診断を受けることについて、お決め下さい。

よりよい診療を進めるため、特に診断を確実にするために、医学的見地から遺伝子診断の必要性が高く、意義があると考えています。最終的に遺伝子診断を「受ける」、「受けない(見合わせる)」のいずれの選択をされても、今後の診療において最善を尽くしていくことに変わりはありません。

△△△△病と遺伝子診断

△△△△病は、XXXX や□□□□などの症状を特徴として、YY 歳ごろに病気の始まりに気づかれることの多い病気です。これまでの経過、症状、診察、検査結果、ご家族に関することなどから、あなたの病気が、△△△△病である可能性が高い(or △△△△病や同じような症状などの特徴を持った別の病気の可能性がある)と、考えています。

△△△△病は、遺伝性の病気で、これまでの研究によって、▽▽▽▽と名づけられている遺伝子に原因があることがわかっています。現在の検査技術によって▽▽▽▽遺伝子について、病気を起こす場合と起こさない場合との違いを直接調べることができます。この検査による△△△△病についての診断が遺伝子診断です。病気の診断は、さまざまな観点から行うことができ、遺伝子診断のみが絶対的なものというわけではありませんが、病気の根本的原因について直接調べるので、診断について、とても確実なことが言えるのです。

実際の診断にあたっては、普通に採血して検査を受けられるように、10 mL 程度(5-20 mL)の採血をさせていただいて、その血液で検査を行います。したがって、体へのご負担は、通常病院で行っている採血による検査と同じです。検査自体は、血液のなかの白血球から、遺伝子の働きを担っているデオキシリボ核酸(DNA)を取り出して、分析します。

なお、遺伝子診断さえ行えば、何もかもすべてわかるということでは必ずしもありませんので、その点、誤解されないようご注意下さい。

遺伝子診断の結果について

遺伝子診断の結果について、一般的なこととして、よくご理解いただきたいことがあります。私たちヒトの体は、約 60 兆個の細胞から成り立っています。ひとつひとつの細胞には核と呼ばれる部分に、約 2 万数千といわれる遺伝子のセットが共通して収納されています。この遺伝子のセットは、それぞれの細胞がそれぞれどのように働くかということをすべて書き込んだ設計図のようなもので、それぞれの細胞は、例えば神経細胞なら神経細胞、筋肉の細胞なら筋肉の細胞に必要な設計図の部分を

使って、それぞれの役目を果たしています。体を作っている約 60 兆個の細胞は、もともとたったひとつの受精卵と呼ばれる細胞が分裂を繰り返して、細胞の数を増やしていった出来上がったもので、どの細胞も受精卵と同じ遺伝子のセットを持っています。したがって、遺伝子診断は、体の設計図の一部を明らかにするということになります。これまでの説明から、血液を調べることで神経系の病気のことがわかる理由がご理解いただけたと思います。とても大事なことは、遺伝診断の結果によってわかった内容(情報)が一生変わらない大事な個人情報であるということです。

ここまで説明いたしましたのは、ひとりひとりの遺伝子診断の結果についての大切な特徴で、さらに、遺伝子診断の結果については、ご家族に関わる大事な内容であるという特徴があります。遺伝子は原則一対(同じものを 2 個)として、細胞は持っています。実際は、一対のうちの一方はお父様から、もう一方はお母様から受け継いでいます(遺伝しています)。そして、一対のうちのどちらか一方をあなたのお子さんに引継ぎます(遺伝します)。このことからわかりますことは、遺伝子診断の結果は、あなた自身の情報であると同時に、血縁の方々の情報でもあるということです。ご家族の病気に関係したご相談や診断について、とても参考になる重要な情報になります。そのような場合には、協力できるように配慮していただくのが望ましいと思われます。

もっと詳しいことを知りたい場合は、担当者にさらにお尋ね下さい。臨床遺伝医学の専門家を紹介することもできます。また、中学高校の理科や生物の教科書などの遺伝に関連した単元や、一般向けに書かれた遺伝子やゲノム、DNA についての書物を参考にご相談いただくのもさらに理解を深めていただくのに役に立つと思います。

遺伝子診断結果の取り扱い・保存管理・開示

遺伝子診断の結果の取り扱い・保存管理及び開示については、一般の診療情報と同様、個人情報保護及び守秘義務の原則にのっとり適切に行われますが、一般の診療情報にも増して、慎重に行うように配慮しています。

以上の説明を踏まえて、遺伝子診断をお受けになる場合は、同意書の必要項目をご記入の上、ご署名下さい。

神経学県遺伝市ガイドライン 1-1-1

〇〇〇〇病院 神経内科
診断 太郎

(参考同意書例)

遺 伝 子 診 断 同 意 書

〇〇〇〇病院 △△△殿

私, _____ (氏名) は, 遺伝子診断について, _____ (説明者) より説明を受け, 確認のためのチェック (□) をつけました点について理解いたしました。

- ☐ 検査の目的
- ☐ 検査によってわかること及び検査の限界
- ☐ 検査結果の個人及び家族に対する意味
- ☐ 検査を行った場合と行わなかった場合の違い
- ☐ 検査に伴う身体的負担
- ☐ 検査結果の保管及び開示について

以上を踏まえ, 私は, _____ (遺伝子名または病名) の遺伝子診断の実施に同意いたします。

同意日: _____ 年 月 日

患者署名: _____ (印) 住所: _____

代諾又は

代書者署名: _____ (印) 住所: _____

患者との関係: _____ 代諾・代書理由: _____

説明・同意

取得者署名: _____ (印) 所属: _____

代諾同意を必要とする 患者についての遺伝子診断

1 一般的な考え方(成人の場合) [A20]

遺伝子(DNA)検査などに代表される遺伝医学的な検査が、診断過程において必要であるが、医学的な内容に関する患者の意思決定能力・同意能力が十分でないため、患者自身が検査についてのインフォームド・コンセントを行えない場合、代諾同意が必要となる。

患者が、有効なインフォームド・コンセントを与えることができないことが、診療面で判断される場合に、患者の推定される意思・利益を代弁できる人を選定し、代諾同意を求める。代諾者による同意が必要となるのは、満20歳未満の未成年の場合と、満20歳以上の成人で、意識障害、精神障害、精神発達遅滞、認知症などのうち、医学的内容に関して同意能力が十分でないと判断される場合である。未成年については、次項参照。

遺伝医学的検査は患者本人に対する診療であるが、家族・血縁者の遺伝情報も同時に明らかになる特徴があり、誰に知る権利があるかなど、問題は複雑である。この場合には、自律尊重、無危害、仁恵、正義の生命医学倫理の四原則[A11]を適用して考えることができる。自律尊重原則が適応できない場合には、他の3原則で判断する。家族・血縁者などに対する影響を同時に配慮する必要がある。

医療行為の代理決定に関しては、法的に明確な規定はない。患者に対してチーム医療によるサポート体制を充実させる中で、血縁者、家族及び保護者などとコミュニケーションを深め、患者(被検者)の家族構成や置かれている状況等を考慮して、患者の推測される意思や利益を代弁できると考えられる人を代諾者として選定する。以下は3省合同の、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を踏まえた代諾者の候補だが、結果が告知される診療の場合は家族の重要性が増す。

- 患者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずる人
- 親権者、任意後見人、法定後見制度における後見人、保佐人、補助者など

代諾者に、遺伝医学的検査の必要性についての説明を行い、代諾同意を得て検査を行っていく。

遺伝子診断結果などの説明や情報提供に関しては、家族間や血縁者に問題や不安が生じたり不利益が生じたりしないように最大限努めなければならない。そのためには、遺伝情報の管理を徹底する必要があるだけでなく、家族、血縁者に対する遺伝カウンセリング及び心理サポートを含む包括的な支援体制を保障していく必要がある。

表 1 年齢区分別の同意権者と賛意(アセント)

年齢区分	同意権者	本人の同意能力	署名
乳幼児期	代諾者	なし。	代諾者の署名, 年月日記載。
学童期～中学校入学まで	代諾者	理解力はあるが同意能力はなし。賛意(アセント)。	可能な限り小児被検者本人の署名, 年月日記載。口頭の場合は, 同意文書に本人の賛意が得られたことを記載。
中学生以上 満 20 歳未満	代諾者	理解力はあるが同意能力はなし。賛意(アセント)。	賛意の署名, 年月日記載。
成人 (満 20 歳以上)	本人	あり。	本人の署名, 年月日記載。

2 未成年者(小児)に対する遺伝子診断 [A16, A17, A18, A19]

小児の遺伝子診断においては, 以下のことに配慮し, 本人および両親に対する十分な説明ないし遺伝カウンセリングに基づいて検討しなければならない。

- (1) 常に小児の最善の利益と福祉(well-being)を考えること
- (2) 小児は認識力や判断力において連続的に発達をしていくことを理解し, 意思決定能力を判断して対応すること
- (3) 小児は家族関係のネットワークの一員であり, 家族(保護者)の責務と小児自身の権利と自律を尊重して対応すること
- (4) 医療者は小児の代弁者(advocacy)となること

1) 本人に対する医療上の利益を目的とする遺伝子診断

未成年者(小児)において, 本人に対する医療上の利益があり(仁恵), その目的が本人の遺伝性疾患の治療・管理であり, 治療・管理の方法の有効性が確立している場合には, 本人に代わって検査の実施を承諾することのできる地位にある者の代諾に基づいて遺伝子診断を実施する。

2) インフォームド・コンセントとインフォームド・アセント(informed assent)

本人に自発的なインフォームド・コンセントをする能力がない場合, 本人の福祉を第一に考えて決断しなければならない。小児が, 遺伝子診断についての決定に賛意を表することができる場合(およそ中学生以上)には, 法的な資格のある代諾者(親, 保護者)からの同意のほか, さらに小児の賛意(インフォームド・アセント)を得ることを要する(表 1)。思春期には, 遺伝子診断のもたらす個別のリスクとメリットを評価する能力がある者もいる。青年期には, 保因者のことや子を産むかどうかの選択に関する情報に純粋な関心を持つ段階にある。ただし, 家族・同年代の者からの強制や, 差別, 自己イメージの変化に耐えられないことも起こり得る。小児の被検者から賛意を得た場合に, 理解力に応じて(概

ね中学生以上)、同意の署名と年月日を小児の被検者本人が記載する。一般に、7歳以上であれば、年齢に応じた言葉や説明に対して理解が可能である。署名が得られない場合、口頭の場合には、代諾者の同意文書に、本人から賛意が得られたことを記載する。

3) 成人になって発症する疾患の遺伝子診断(発症前診断)

本人にとって医療上の利益があることが遺伝子診断の第一の根拠であり、治療法または予防法が確立されていない成人期以後に発症する遺伝性疾患において、小児期に遺伝子診断を行う正当性はない。心理的・社会的利益を目的とする場合においても、結果が陽性であった場合に、それに伴う不利益に対応し、利益を実現させる精神的成熟が達成されていない小児については、原則としてなされるべきではない。未発症において診断をすることが本人の治療または予防につながる遺伝性疾患(副腎白質ジストロフィーなど)については、発症前の遺伝子診断の意義がある。

4) 保因者診断

保因者診断は、その検査が直接本人の健康管理に役立つ情報を得る目的のものではなく、将来の生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行われるものである。将来の自由意思の保護という観点から、小児に対する保因者診断は基本的に行われるべきではない。

遺伝子検査法(遺伝学的検査)と結果の解釈

遺伝学的検査には、血液型検査をはじめさまざまな検査法が含まれるが、今日最も広範囲な領域において発展し、重要性を増しているのは、遺伝子ないしゲノムを直接検査する遺伝子(DNA)検査であり、臨床の有用性が極めて高い。本章においては、ゲノムを直接検査する、染色体検査と遺伝子(DNA)検査についての概要と、検査結果の解釈の要点を示す。

1 染色体検査

1) 染色体検査の目的

染色体検査はゲノム DNA の大きな量的変化[コピー数、遺伝子量(gene dosage)]や再構成・構造変化(転座など)の有無をスクリーニングするのに極めて有効な検査法である。通常5~10 Mb以上の量的変化・構造変化を検出できる。白血病における染色体再構成など後天的に生じる染色体の変化を確認する場合を除けば、染色体検査は主に次のような場合に考慮される。

- (1) 多発奇形、発達遅滞、成長障害などがあり、ダウン症候群(Down syndrome; 21番トリソミー)などの染色体異常症(常染色体の量的不均衡)が疑われる場合
- (2) 低身長、性腺低形成、二次性徴遅延、不妊症などがあり、ターナー症候群(Turner syndrome)やクラインフェルター症候群(Klinefelter syndrome)など性染色体異常が疑われる場合
- (3) 稀な例であるが、隣接遺伝子症候群によるグリセロールキナーゼ欠損症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、先天性副腎低形成の合併例や、転座によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの女性例などがあり、そうした異常が疑われる場合もある

2) 染色体検査の方法

染色体検査は主な民間の検査センターで保険診療として実施可能である。通常、ヘパリン血5 mL程度を用いて、リンパ球培養を行い、染色体標本作成後、ギムザ染色(Giemsa staining; G分染法)により染色体を観察する。ブラダー・ウィリー症候群(Prader-Willi syndrome)、アンジェルマン症候群(Angelman syndrome)、ウィリアムズ症候群(Williams syndrome)、22q11.2欠失症候群などの微細欠失症候群、およびシャルコー・マリー・トゥース病1A型(Charcot-Marie-Tooth disease 1A; CMT1A)におけるPMP22遺伝子重複、ペリツェウス・メルツバッハー病(Pelizaeus-Merzbacher disease)における

PLP1 遺伝子重複などの微細重複では、診断用プローブを用いた蛍光インサイチュアハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization; FISH) 法による解析が可能である。また、研究レベルではあるが、染色体標本の作成を必要としないアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization; CGH) 法により、通常の染色体検査では検出することのできない微細欠失や微細重複を観察することが可能となっている。

3) 染色体検査結果の解釈

染色体検査の限界を熟知した上で、結果を解釈する必要がある。詳細は省くが、染色体検査結果を解釈する際、ホームページ「染色体異常をみつけたら」[C04]などが極めて有用である。

2 遺伝子(DNA)検査

1) 検体試料の採取と検査依頼

さまざまな組織が遺伝子検査のための試料となりうるが、末梢静脈血が用いられることが一般的である。抗凝固剤[クエン酸ナトリウムまたはエデト酸ナトリウム(日本薬局方名。慣用名；エチレンジアミン四酢酸[EDTA]二ナトリウム)]の入った採血管で採血し、全血で5-10 mL程度(成人)あれば、十分な検査が可能である(幼小児など、必要に応じてさらに少ない採血量でも分析は可能である)。血液細胞(白血球)よりDNAを抽出し、検査する。採血した検体は室温で数日そのまま保存可能ではあるが、採血法、検体の保存法や期間、提出法については、検査を実施する研究室、検査会社の指示に従うことが、勧められる。

2) 検査法

具体的な検査法については、本ガイドラインの範囲を越えるものであり、表2に挙げるもの等多岐にわたり、進歩も速く、詳細には立ち入らない。検査にあたっては、具体的に該当するそれぞれの検査法についてよく理解しておくことが重要である。そのことによって、検査結果を正しく解釈し、適切に診断を行うことができる。また検査法の限界も理解することができる。

3) 単一遺伝子疾患の病因となる代表的な突然変異

遺伝子検査結果を理解するためには、単一遺伝子病における病因となる代表的な突然変異(mutation)を理解しておく必要がある。

(1) 一塩基置換による点突然変異(point mutation)

DNAの塩基配列に変化がおき、その部分の3つの塩基の組み合わせ(トリプレット；triplet)で指定されるアミノ酸暗号であるコドン(codon)が別のアミノ酸をコードするようになることをミスセンス変異(missense mutation)と呼んでいる(図3)。その変化に

表2 遺伝子検査法

Genomic Southern hybridization
 Allele specific hybridization
 PCR RFLP
 SSCP
 DHPLC
 DDGE
 Array CGH
 Direct sequencing
 Microarray sequencing
 Fragment analysis
 Multiple ligation probe amplification
 Quantitative PCR
 etc.

RFLP ; restriction fragment length polymorphism
 SSCP ; single strand conformation polymorphism
 DHPLC ; denaturing high performance liquid chromatography
 DDGE ; denaturing gradient gel electrophoresis
 CGH ; comparative genomic hybridization

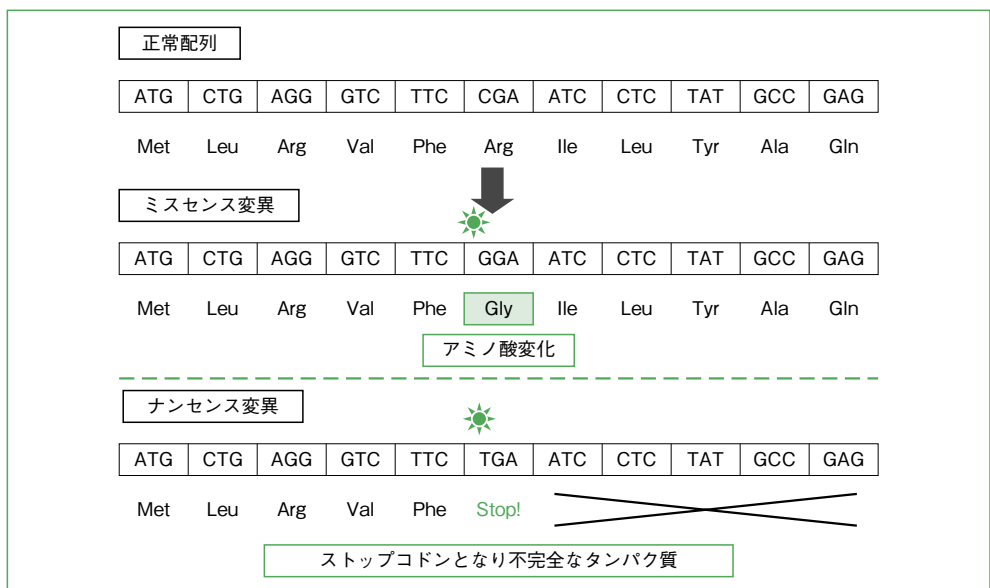


図3 点突然変異：一塩基置換によるミスセンス変異とナンセンス変異

よって終止(ストップ)コドンになるときをナンセンス変異(nonsense mutation)と呼んでいる(図3)。遺伝子にはさまざまな多型(polymorphism)が存在しており、たとえ塩基配列決定法(シーケンス法)などでミスセンス変異が同定されたとしてもそれが必ずしも疾患の原因とは限らないので注意が必要である。

点突然変異がスプライシング部位におけるとスプライシング異常をきたすこともある(図4)。

特に遺伝子が大きい場合などは、原因遺伝子のすべてをスクリーニングすることによ

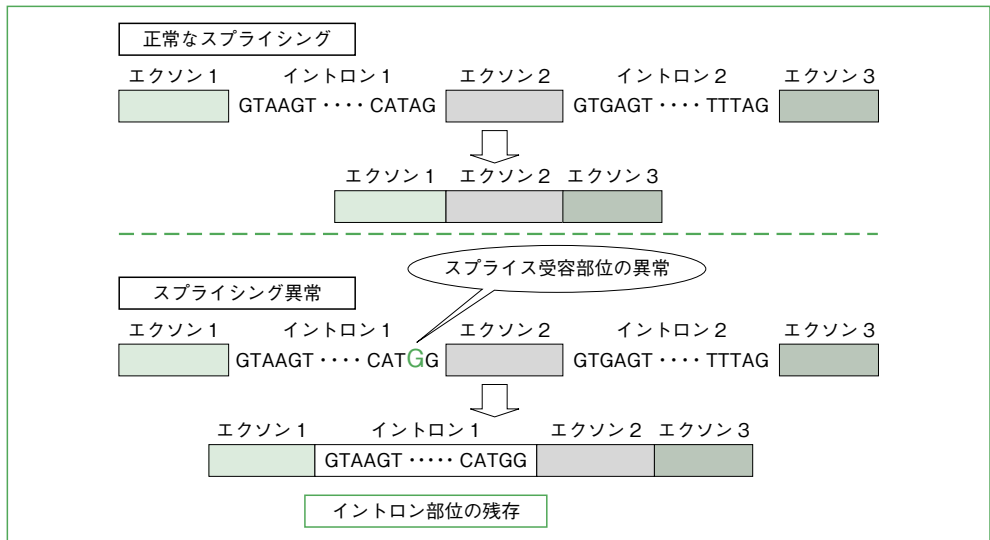


図4 点突然変異：一塩基置換によるスプライシング異常

り点突然変異を同定することには膨大な労力を要するため、遺伝子や目的により遺伝子診断が必要かどうかを良く吟味する必要がある。

点突然変異は、一般的に認められる変異で、さまざまな疾患の原因となっている。*SOD1* の変異による家族性筋萎縮性側索硬化症をはじめ、枚挙に暇がない。

(2) 欠失・挿入 (deletion/insertion; indel), コピー数変異 (copy number variation; CNV)

欠失には遺伝子そのものあるいは一部の欠失がある。コドンは必ず3塩基ごとの読み枠で連続的に読まれるため、3の倍数以外の塩基欠失・挿入はトリプレットとしての読み枠(フレーム)が全く変わってしまう。これをフレームシフト (frame shift) 変異と呼んでいる。

欠失の例としては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(第10章)や常染色体劣性若年性パーキンソニズム (autosomal recessive juvenile parkinsonism; ARJP) などがあり、多くの症例の原因となっている。

挿入の一種と考えられるが、遺伝子の一部または全体が重複する変異も知られている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーや常染色体劣性若年性パーキンソニズムでは、欠失ほど多くはないが、遺伝子の一部の重複が認められる。遺伝子全体の重複としては、シャルコー・マリー・トゥース病1A型の *PMP22* の重複などが上げられる。

上記に示した変異は、コピー数変異(多型)と呼ばれる変異として考えることもできる。検出には、サザンブロット法やFISH, アレイCGHなどを用いる必要がある。

福山型先天性筋ジストロフィーでは *FKTN* 遺伝子の3'非翻訳領域における3kbのレトロトランスポゾンの挿入変異が日本人の福山型先天性筋ジストロフィーに特有に認められ、創始者効果と考えられている(第10章)。

(3) 反復配列数の変化(第11章)

ハンチントン病は、*HTT* 遺伝子のエクソン1に位置するCAG三塩基反復配列(triplet repeat)の異常伸長が原因である。常染色体優性遺伝性脊髄小脳運動失調症の中でも脊髄小脳運動失調症1型(SCA1)、脊髄小脳運動失調症2型(SCA2)、マシャド・ジョセフ病(MJD)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、脊髄小脳運動失調症7型(SCA7)、脊髄小脳運動失調症17型(SCA17)は、エクソン領域のCAG三塩基反復配列が異常伸長するので、CAGリピート病と称される。異常伸長の反復回数によって遺伝子診断が行われるが、病的対立遺伝子(病的アレル)と正常対立遺伝子(正常アレル)の間に、中間対立遺伝子(中間アレル; intermediate allele)の存在が知れており、解釈には注意が必要である。また、伸長した反復配列が親から子に伝えられる場合に世代間で伸長し、表現促進現象をきたすことがある。

3 遺伝子検査結果の解釈

1) 遺伝子検査の検査としての特徴

遺伝子検査は、原理的には、疾患の原因であるゲノムの変異そのものを検出しようとするものである。目的が達成されていれば、特異度(specificity)が高い。もちろん、検査法により変異が直接的でなく、間接的な検出法による場合など、特異度を高くできない要因は存在する。例として、特定の一塩基置換による変異を考えてみる。直接塩基配列決定法などで、その塩基の配列について決定的なことが言える方法であれば、技術的問題がなければ、検査の陽性結果は変異そのものであるから、偽陽性(false positive)ということは原理的にはなく、特定の変異についての検出に限定すれば、特異度は100%となる。しかし、SSCPやDHPLCなどで検出しようとした場合には、近傍に疾患とは無関係な中立的な変異が存在しても陽性となり、偽陽性は無視できない頻度で観察される。遺伝子検査にて、目的とする疾患の原因となる変異をもれなく同定することができれば、感度は大変よく、偽陰性(false negative)を0%とできるが、同定できる変異が一部であれば、感度はその分低くなる。例えば、ジストロフィンの遺伝子検査のように、診断レベルで行われている検査法では、60-70%しか遺伝子診断では確定できない、ウィルソン病においても80%程度である。以上は、単独の遺伝子のみを対象とした例であるが、複数の病因遺伝子の種類がある場合(遺伝的異質性)、すなわち脊髄小脳変性症やシャルコー・マリー・トゥース病などのように、臨床的には必ずしも病型を特定できず、複数の原因遺伝子が同定され、さらに未知のものも含まれているものでは、容易に予測されるように遺伝子診断の感度は低くなる。特別な場合として、ミトコンドリアDNAの変異では、ヘテロプラスミーのため、解析を行う組織の選択によって感度が異なることも考慮しておく必要がある。

遺伝子診断にあたって重要な点は、ひとつは遺伝子検査によって検出されるゲノムの変異がすべて病因となるとは限らないことを理解しておくことで、どのような変異が病因、すなわち病的な“突然変異”となるのか理解しておくことである。もうひとつは、施行す

る検査法にて、病因となる変異のうちどこまで同定できるのか、同定できないものがあるのかないのか、すなわち検査方法としての限界を理解しておくことである。

遺伝子診断は、検査結果として病因となる遺伝子型が同定されれば確定診断が得られるが、病因となる遺伝子型が同定されなかった場合には、一概に診断を除外することができるわけではない。

2) 変異と病因的意義

遺伝子検査は、該当する遺伝子について、それぞれの対立遺伝子(アレル)が正常(野生型)あるいは標準(基準)となる遺伝子あるいは塩基配列との違い(変異)がないか、あるとすればどのようなものであるかを同定する検査である。その上で、遺伝子型を記載することが検査の実際である。該当遺伝子型の病因的意義を診断することが遺伝子診断である。

遺伝子ないしゲノムの変異がすべて、病因的意義を有しているわけではなく、正常(中立)多型や病因的意義を有さない(中立的な)稀な変異(*private or rare variant*)であることもあり、吟味を要する。一般論として、変異が病因的意義を有するかどうかについては、病因的意義の確認されている既報告の変異かどうか、変異の位置、変異の種類、疾患(表現型)との共分離の有無、一般集団での頻度、表現型を説明しうる機序の実験的証明の有無などから評価される。より詳細には、専門書を参考とすべきであるが、代表的な変異については、前項に示されている。各疾患について、それぞれの疾患についての論文、総説、教科書、データベース等にて、どのような変異が疾患の原因となっているか情報を得ることができる。

遺伝子変異と遺伝子検査法との関係は、病因的意義のある変異のうち特定のもののみを検出する検査法(図 5A)、さまざまな変異を検出するが、すべての病因的意義のある変異を検出するわけではない検査法(図 5B)、病因的意義のある変異は特定の変異のみで、それを検出する検査法(図 5C)、すべての変異を検出できる検査法(図 5D)の4通りに概念的に整理できる。検査法としては、Dのような方法が存在すれば、検査結果より遺伝子型を判定し、有効度 100% の遺伝子診断が可能であるが、現実的には、A または B にあたる検査法が一般的である。A の例としては、特定の病因としての意義付けの確立している変異についての検査、例えば、特定の点変異についての RFLP 法による検査が挙げられる。直接塩基配列決定(シーケンス)法を用いた検査法は、疾患及び検査のデザインによるが、一般的には B に対応する検査法と考えておく必要がある。特定の部位の変異と疾患とが 1 対 1 の対応にある場合は必ずしも一般的ではないが、ハンチントン病などのトリプレットリピート病はこの場合に相当し、例外的ではあるが C の検査法に相当する。各々の疾患及び検査法について、上記の関係を理解しておくことが重要である。

遺伝子検査によって明らかにされた変異についての解釈は、すでに病因的意義付けの確立しているものについては、解釈は容易である。それ以外の場合は、一般的な原則に即して病因的意義付けの有無についておおよその判断の可能なものと必ずしもそうでないものが存在する。その場合には、検査機関・ラボあるいは、専門的知識を有している者に相談することが勧められる。

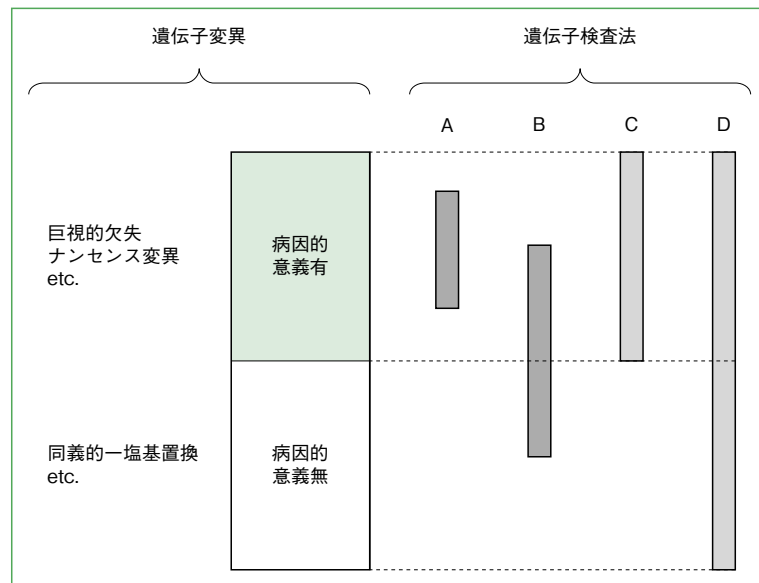


図5 遺伝子検査法と遺伝子変異との関係の概念図

遺伝子検査法と遺伝子変異との関係をノモグラムとして模式化した。左半に、ある疾患の原因遺伝子の変異についての病因的観点からの分類と、代表的な変異の例を示した。右半は、当該遺伝子の変異の検査法で、4つのカテゴリーに分類した。A：特定の病因的意義のある変異のみを検出する検査法。B：さまざまな変異を検出できるが、すべての病因的意義のある変異を検出できるわけではない検査法。C：病因的意義のある変異は特定の変異のみで、それを検出する検査法。D：すべての変異を検出できる検査法。例は本文参照。

3) 遺伝子検査で、病因的変異が検出されなかった場合

遺伝子検査で、病因的変異が検出されなかった場合にはいくつかの可能性があることを十分理解しておく必要がある。除外診断できることもあるが、必ずしも除外できるわけではなく、以下のような可能性がある。

- (1) 原因となっている変異が検査法の対象としている範囲外のため検出されていない。
- (2) 原因となっている変異を方法論的に原理的に検出できない。
- (3) 他の病因遺伝子が存在する(遺伝的異質性)。
- (4) 遺伝的原因によらない(表現型模写)。

遺伝子検査結果の説明

遺伝子検査の結果の解釈については、前章(第6章)に述べた。結果についての適切な解釈に基づき、患者(被検者)の診断の対象としている疾患の遺伝子座についての遺伝子型を判定し、診断について説明する。

1 患者(被検者)への説明の要点

結果の説明にあたっては、患者(被検者)の知識や理解力に即した説明を行うことが求められる。説明の内容が、専門的すぎたり、複雑で過多になりすぎないように注意する必要がある。結果のエッセンスを患者(被検者)ができるだけ直感的に理解、把握できるよう心がけ、具体的な検査結果は専門的なものであるが、わかりやすく説明し、理解を得るようにすることが肝要である。

検査結果の説明にあたっては、検査結果の内容のみを説明するのではなく、患者(被検者)の疾患、病態との関係と遺伝学的事項との関係において説明し、理解を得ることが重要である。最低限、理解を得る必要がある事項は、以下の点である。

1) 遺伝子是一对(ペア)で存在し、そのうちの一方が親から子に伝わる

すなわち、メンデルの法則のうち分離の法則の核心である。説明には、染色体との関連で説明することもできる。X連鎖劣性疾患では、性決定との関連で説明する必要がある。このことに関連して、遺伝形式(常染色体性優性遺伝、常染色体性劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝)が説明でき、遺伝の形式(様式)が理解でき、疾患についての家族の関係が説明できる。

ミトコンドリアDNAの変異による疾患では、核遺伝子による疾患とは異なった遺伝形式(母系遺伝)で、それにあった説明を行う。

2) 遺伝子は、DNA(デオキシリボ核酸)といわれる細長い糸状の物質で、文章のように生命活動をつかさどる情報が書き込まれているものである

たとえば、磁気テープやビデオテープ、映画フィルムなどを使うことができる。文章に使われている文字(アルファベット)は、グアニン(G)、アデニン(A)、チミン(T)、シトシン(C)の4つの塩基が相当し、ひとつひとつの文章が遺伝子に相当している。エクソン・イントロン構造や、次項とも関連するが、コドンについての簡単な説明など、疾患の病因となっている変異の性質に応じて説明を付け加える。DNAの二重螺旋構造など

は、必ずしも必須の事項ではないが、DNAの二重螺旋模型を使って説明する場合には、混乱をきたさないように丁寧な説明が必要である。

遺伝子検査は、一対(2つ)の遺伝子(対立遺伝子、アレル)の各々の塩基配列あるいは構造を明らかにする検査である。検査結果より、該当遺伝子についての遺伝子型を決定して、臨床像(表現型)との対応を判断するのが遺伝子診断である。遺伝子型に応じて、確定診断、除外診断、遺伝子型・表現型相関等についてわかりやすく説明する。

3) 遺伝子(DNA)には、生命活動をつかさどる情報が書き込まれているが、その主だったものは、生命活動を主に直接担っているタンパク質のアミノ酸の配列情報で、遺伝子に変異があると、タンパク質の働きに問題をきたして支障すなわち病気を起こしてくるすなわち、分子生物学のセントラルドグマの要点である。分子細胞生物学的病態や生化学的異常等が明らかになっている疾患では、それらとの関連をわかりやすく説明し、病態についての理解を得るようにする。

各々の疾患に応じて、さまざまな変形・追加などが必要であり、説明の実行には工夫がある。説明を行うにあたっては、模式図などを使うことも有用である。また家系図は、家族歴の記録など診療の記録において有用なばかりでなく、遺伝学的な事項を説明するにも、現実に即した明瞭な説明を行うことができ、有用である。

2 関連した説明事項

他章(第3, 9-12章)などに説明されていることが多いが、必要に応じて、検査結果の説明と関連して以下の説明、紹介を行うことが有益である。

- (1) 確定診断に基づいた、疾患についての医学的情報
- (2) 疾患での変異の全体や、遺伝子型・表現型相関
- (3) 治療、療養に関すること
- (4) 公的補助、公的支援制度、サポートグループについての情報
- (5) 患者(被検者)本人や家族、血縁者の遺伝に関連した相談に対する対応

3 未成年者(小児)に対する説明

未成年者(小児)に対する結果の説明・開示については、第5章で述べた年齢区分に従って行う。賛意を得ている場合には、検査結果を知るか、知らないでいるかを本人に選択させることができる。結果の説明は、小児の理解力に合わせて行う。そのタイミングは個々において慎重になされるべきであり、代諾者(親、保護者)と相談をしつつ実施する。

家系図の書き方

遺伝性疾患の診断やその予後を判定するためには、詳細な家系図を作成することが必要である。家族歴を聴取する意義としては、

- (1) 正確な診断の助けとなる。
 - (2) 正確に家系内の誰に、同一疾患を発症するリスクがどの程度あるか(遺伝予後、再発危険率)を推定することができる。
 - (3) 遺伝性疾患の発症前診断や発症予防が可能となる。
- などが挙げられる。

1 遺伝形式と家系図の具体的な記載例

遺伝形式毎に、具体的な家系を用いて、家系図の書き方を、図 6-9 に示す。基本的なところを説明すると、家系図は必ず古い世代を上新しい世代を下に記す。日本ではしばしば左から右に向かって書いてある家系図を見かけるが、国際的に通用しているように、上から下を書くことが望ましい。世代番号を、ローマ数字で左端に示し、同一世代においては、左から同胞を出生順に配置し、配偶者を加え、左から番号を振るようにする。発症者を黒く塗りつぶす。死者は斜線で示す。発端者(proband, propositus)に P を附して矢印で示す。

1) 常染色体優性遺伝(図 6)

常染色体優性疾患が疑われる場合は親、子、同胞(兄弟姉妹)の情報がとくに重要である。患者から子に 1/2(50%)の確率で伝わる。患者の両親が正常と思われる場合でも軽微な症状がないかどうか詳細に検討する必要がある。表現度の差の大きな疾患があるので注意が必要である。患者が生まれたときの両親の年齢を聞いておくことも重要である。父親の年齢が高くなると常染色体優性疾患の突然変異率が高くなる。また、遅発性すなわち成人になってから発症する遺伝病では、若年死亡の場合、問題とする疾患を発症していなかったからといって、遺伝子変異がなかったとはいえない。したがって、死亡した人の死亡時の年齢を聞いておくことも重要である。

2) 常染色体劣性遺伝(図 7)

常染色体劣性疾患が疑われる場合は、夫婦間に血縁関係(血族結婚、近親婚)がないかどうかを必ず記載する。血縁関係にある場合には夫婦間は二重線で結ぶ。夫婦間に血縁関係

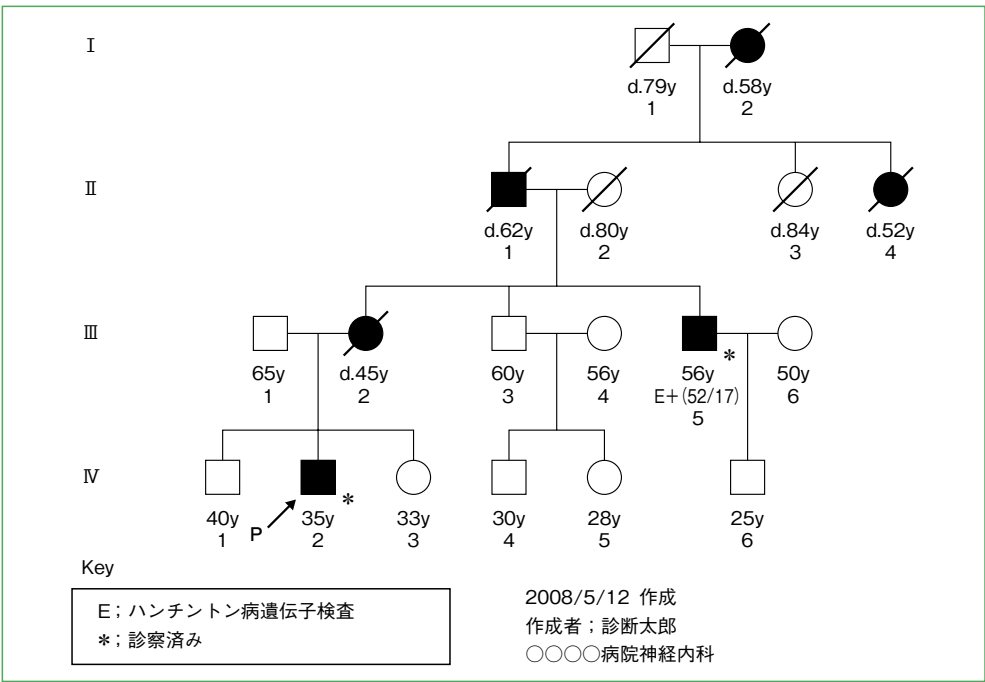


図6 常染色体優性遺伝(ハンチントン病の例)

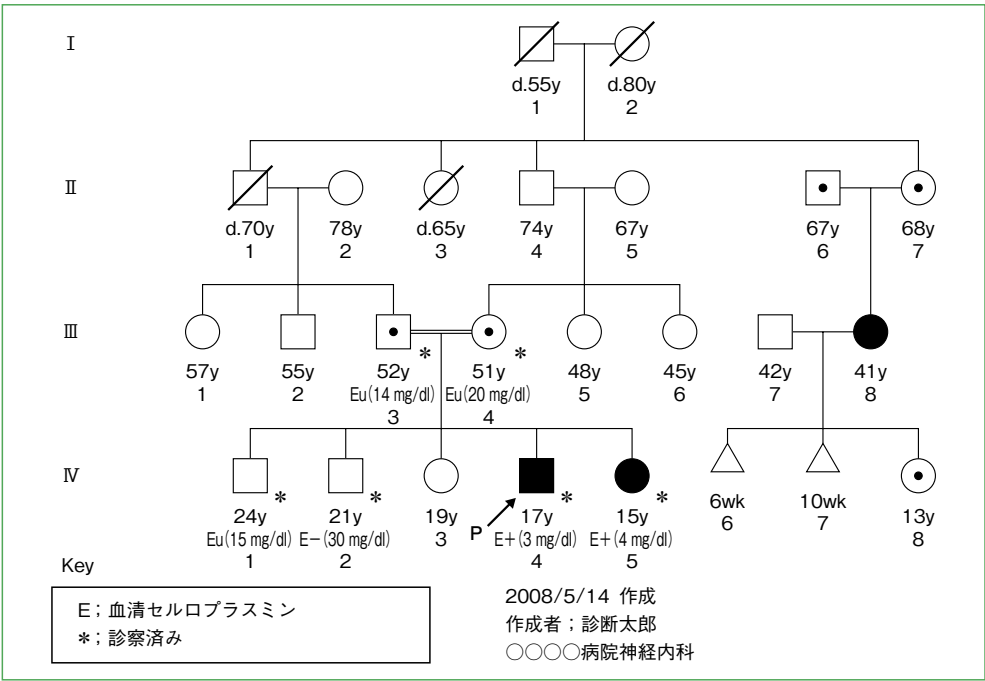


図7 常染色体劣性遺伝(ウィルソン病の例)

があると常染色体劣性遺伝による疾患である可能性が高くなる。患者の両親は、一般的にいずれも保因者である。同胞は、 $1/4$ (25%)の確率で発症し、 $1/2$ (50%)の確率で保因者である。通常次世代には発症する可能性は低い。最近では核家族が多くなり、先代にさかのぼって家族歴を聴取するのが困難になりつつあるが、両親の出身地を聞いておくとの程度類推できることがある。

3) X連鎖劣性遺伝(図8)

X連鎖劣性疾患を対象とするときは、特に母方の家系の男性について詳しい情報を集める必要がある。男性患者の母親で、母親の男性同胞(兄弟)に罹患者がいる場合など、家族歴から、確実に保因者としか考えられない場合を絶対的保因者(obligate carrier)という。

ときに、X連鎖劣性疾患の保因者で、症状を呈することがあり、マニフェスティングキャリアー(manifesting carrier)という。デュシェンヌ型筋ジストロフィーで患児の母親が筋症状を呈することがある。エメリ・ドレフェス症候群やファブリ病では、生命予後に関わる障害を呈することがある。

稀な遺伝形式としてX連鎖優性疾患も存在する。レット症候群(Rett syndrome)がその例で、この場合、男児は致死性的障害を呈することが多い。

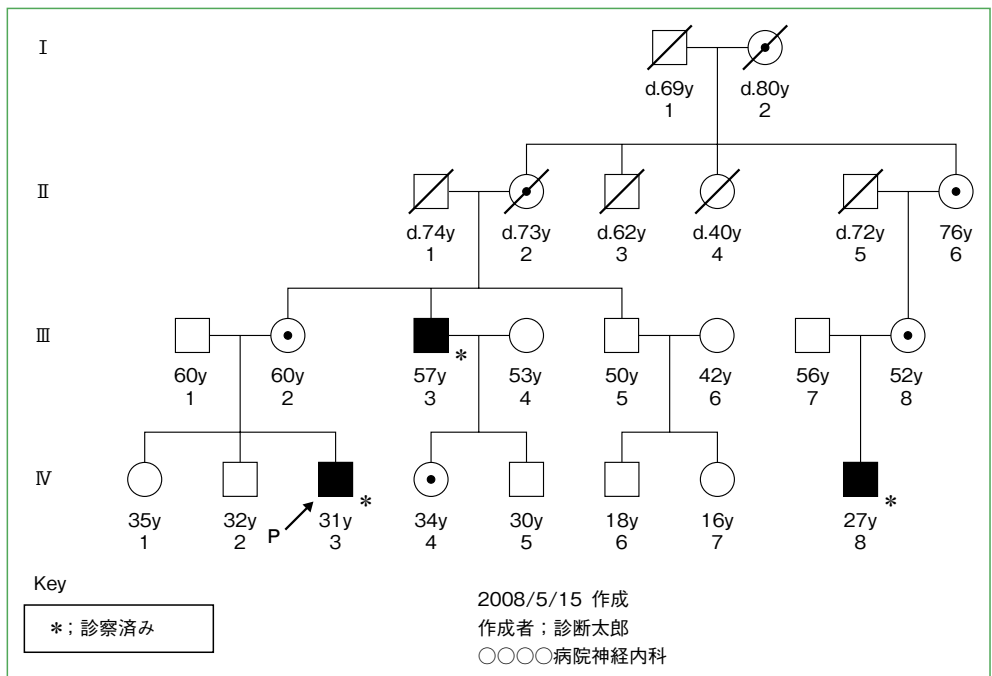


図8 X連鎖劣性遺伝(球脊髄性筋萎縮症の例)

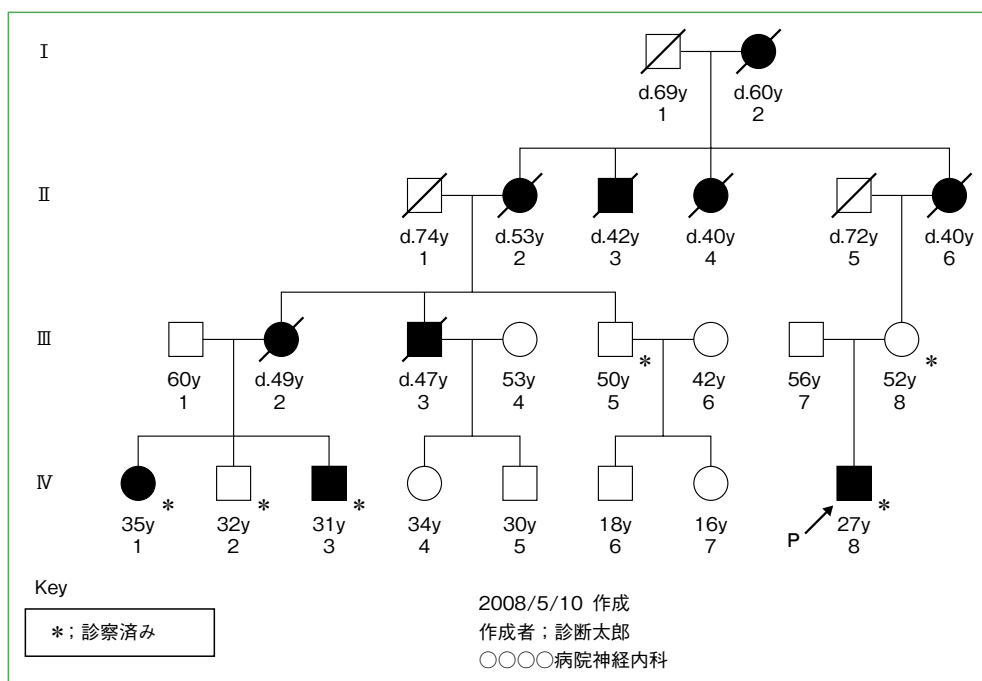


図9 母系遺伝 (MELAS の例)

4) 母系遺伝 (図9)

母系(ミトコンドリア)遺伝では、母親が患者である場合には子のすべてに変異遺伝子が遺伝するが、ヘテロプラスミーのため発症するものと発症しないものとがいる。父親が患者の場合には、子には一切変異遺伝子は遺伝せず、発症するものはいない。

進行性外眼筋麻痺やカーンズ・セイヤー症候群は、ミトコンドリア DNA の欠失などによる疾患であるが、一般に孤発性で、遺伝しない。家族内でミトコンドリア DNA の欠失などを繰り返す家系もあるが、これらは γ DNA ポリメラーゼなど核遺伝子の変異によるもので、核遺伝子の変異による遺伝形式を取る(第10章)。

2 家系図記載法

日本には家系図記載についての共通した規約は存在しないが、アメリカ遺伝医学協会 (American College of Medical Genetics; ACMG)/アメリカ人類遺伝学会 (American Society of Human Genetics; ASHG) で標準化が提唱された家系図に用いられる記号と記載法 [B01, B02] (図10-13) が、一般的によく用いられている。記号等の使い方についての詳細な説明が示されている。

a. 家系図に用いられる一般的記号の定義

	男	女	性別不明	解 説
個 体	 1925 年生	 30 歳	 4 月	表現型による性別・生年・年齢を記載
罹患者				黒く塗りつぶし, 詳細は欄外に記載
				2 つ以上の状態を示すときは分割
複数の個体	 5	 5	 5	正常者のみ 罹患者はグループ化しない
数不明の個体	 n	 n	 n	
既死亡者	 35 歳没	 4 月没		† は用いない 死亡年齢を記載
死 産 (stillbirth)	 SB 28 週	 SB 30 週	 SB 34 週	在胎週数を記載
妊 娠 (pregnancy)	 LMP: 7/1/94	 20 週		最終月経日 (LMP), 在胎週数を記載 斜線は罹患胎児を示す
発端者 (proband)	 P →	 P →	 P →	最初に医療機関に訪れた罹患者
クライアント	 ↗	 ↗		遺伝カウンセリングを希望している人

b. 分娩に至らなかった妊娠の記載法

	男	女	性別不明	解 説
自然流産児	 男	 女	 ECT	ECT は子宮外妊娠を示す。性別がわかる場合は記載
罹患自然流産児			 16 週	在胎週数がわかる場合は記載
妊娠中絶 (TOP)				termination of pregnancy
妊娠中絶した罹患個体				

(つづく)

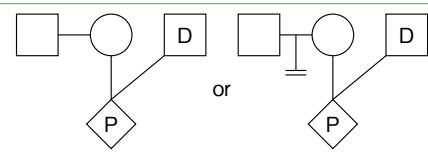
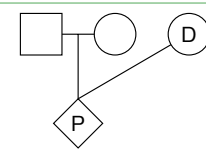
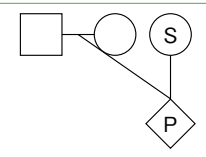
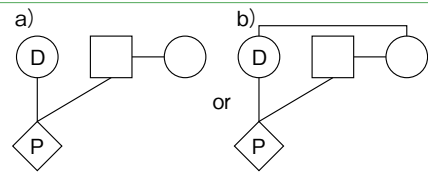
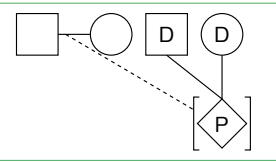
図 10 アメリカ人類遺伝学会推奨標準化家系図の記号および記載法 (a-d)

c. 関係線の定義

<p>1. 配偶者関係線</p> <p>3. 同胞線</p> <p>2. 下位世代線</p> <p>4. 個人線</p>		可能ならば夫を妻の左側に記載, 同胞は出生順に左から右に記載, 分娩に至らなかった個体の個人線は短く
関係線		離婚した場合は配偶者関係線を途中で区切る 遺伝的評価に影響がなければ過去のパートナーは記載する必要はない
血族結婚		二重線で記載。家系図で関係が明らかでない場合は関係線の上にその関係(たとえば third cousin: またいとこの子ども同士)を記載
生物学的親子関係		
双 胎	一卵性	
	二卵性	
家族歴不明	卵性不明	
	?	
子供のいない家族	?	
理由がわかれば記載	精管切除	または 卵管結紮
不 妊		
理由がわかれば記載	無精子症	子宮内膜症
養 子		

d. 遺伝的評価 検査結果の記載法	
診察済個体	 *
非罹患保因者	 ●
診察時に非発症 または未発症個体	
検査結果が 決定的でない (uninformative evaluation)	 Eu
検査結果陽性 (positive evaluation)	 E+

図 10 アメリカ人類遺伝学会推奨標準化家系図の記号および記載法 (a-d) (つづき)

出産のシナリオ	備考
<p>1. 精子提供者</p> 	<p>妻が精子の提供者の精子によって妊娠している場合。妊娠している女性と精子の提供者の間には、婚姻関係を示す横線は引かない。レズビアン関係の場合は、男性パートナーの箇所を女性パートナーに代える。</p>
<p>2. 卵子提供者</p> 	<p>妻が提供を受けた卵子と夫の精子によって妊娠している場合。</p>
<p>3. 代理母</p> 	<p>夫婦の配偶子によって代理母が妊娠している場合。</p>
<p>4. 卵子も提供した代理母</p> 	<p>夫の精子による受精, 代理母が a) は血縁関係のない女性の場合, b) は妻の姉妹の場合。</p>
<p>5. 計画的な養子縁組</p> 	<p>代理母の卵子と精子提供者の精子で妊娠することを代理母と契約した夫婦の場合。</p>

定義

卵子もしくは精子の提供者 (egg or sperm donor, D)。

代理母 (surrogate, S)。

卵子の提供者が代理母である場合は卵子の提供者として記す。

胎児のシンボルと血統の線は妊娠している女性のシンボルの下に記す。

家族歴の情報は精子、卵子の提供者や他の家族歴を知っている縁者からも集める。

図 11 生殖技術が適応された妊娠に関する記号と定義

定義	記号	例
1. 評価・検査結果の記入		身体所見が正常で, fragile X 症候群の検査結果が陰性の女性 (表現型が正常で検査結果が陰性)。  E-
2. 保因者 (将来も発症しないと考えられる個体)		身体所見が正常で, fragile X 症候群の pre-mutation を保有している女性 (表現型が正常で検査結果が陽性)。  E+ (100n/35n)
3. まだ発症していない将来が発症する可能性の高い保因者		身体所見は正常であるが, ハンチントン病の DNA 診断の結果が陽性の 25 歳の男性。  25y E+ (45n/18n)
4. 検査を行ったが有用な情報が得られなかった場合	 Eu	身体所見は正常で, ハンチントン病の DNA 診断を行ったが情報が得られず (E ₁), 脳の MRI 検査 (E ₂) でも異常がなかった 25 歳の男性。  25y E ₁ u (36n/18n) E ₂ -
5. 検査の結果が陽性であった罹患者 (E+)	 E+	嚢胞性線維症で, 突然変異の検索がなされ 1 つの突然変異のみ同定できている場合。  E+ (ΔF508) Eu  E+ (ΔF508/u)
		超音波検査で異常が見つかった 18 トリソミーの胎児男子。  18wk E+ (tri 18)

図 12 一般検査, 遺伝学的検査結果等の家系図への記入法

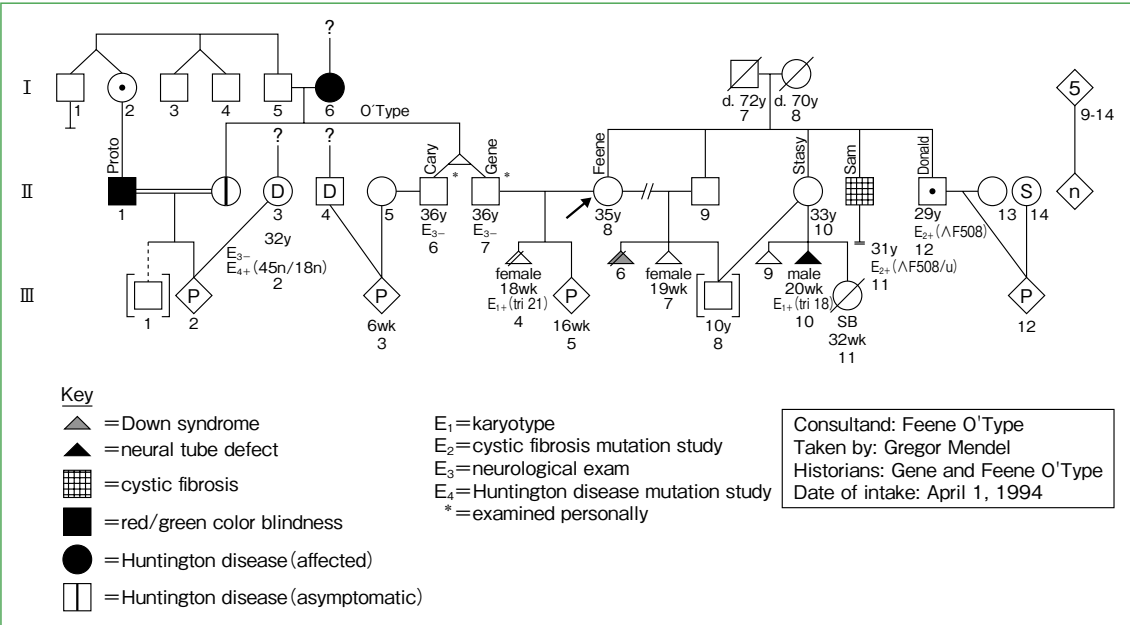


図 13 記載例

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人(クライアント)に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後(再発危険率)などの適切な情報を提供し、支援する医療行為である。遺伝カウンセリングにおいてはクライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝医学的情報提供だけではないことに留意すべきである[「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [\[A12\]](#) 参照]。

【補足】

本章では、より専門的な遺伝カウンセリング一般について詳述している。本章で主に論じられている遺伝カウンセリングと、診療上での確定診断のための遺伝子診断等に伴う遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリングとは、連続的なものとして捉えるべきものであるが、異なる側面も有している。遺伝性疾患に関連する問題を中心に、本ガイドラインの目的とする遺伝子診断と、本章で論じている遺伝カウンセリング等についての関係や、神経内科専門医の位置づけ、役割について、極めて単純化すれば、図 14 のように示すことができる。

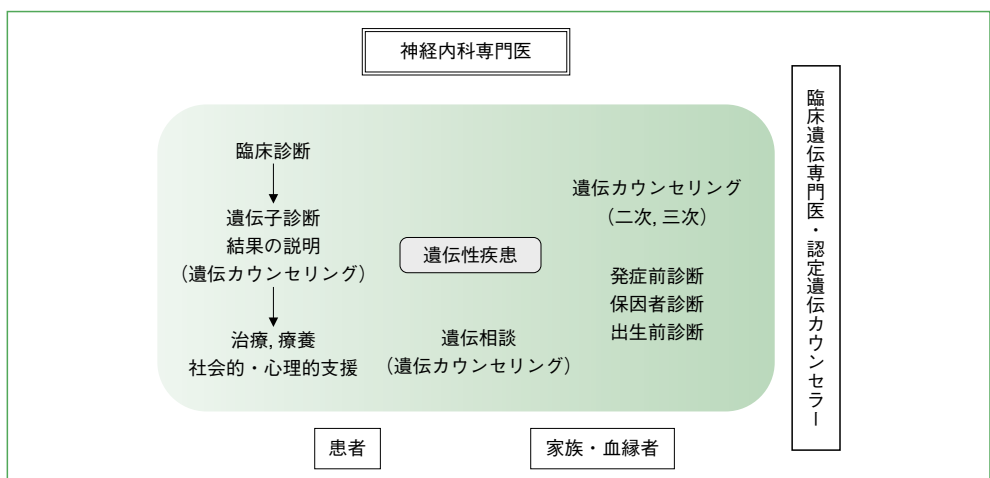


図 14 遺伝性神経疾患の診療

1 遺伝カウンセリングの基本理念

遺伝カウンセリングという医療行為が必要とされる場面は、近年急速にその範囲が増加し、多種多様な遺伝カウンセリングが存在するが、下記の遺伝カウンセリングの基本理念を念頭におくことが重要である。

1) 自発的な遺伝カウンセリングの開始

遺伝カウンセリングは、遺伝的問題で悩む人がその問題解決のために自発的に遺伝カウンセリングを受けることを希望して初めて開始される。社会や他の人が強制的に遺伝カウンセリングを受けさせるようなものではない。自由な意思決定を行うためにもこの原則を守ることが前提である。

2) 開かれた遺伝カウンセリング体制

理想的には、遺伝カウンセリングを受けたい人が、どの地域でも自由に受けられるような体制が用意されるべきである。日本においてもようやく遺伝カウンセリングの重要性が認識されはじめてきており、まだまだ不十分ではあるものの臨床遺伝専門医を目指す医師や遺伝カウンセリングを行う施設が増加してきている。

3) 十分な情報提供

遺伝カウンセリングの中核のひとつは、問題となっている疾患や状態について、わかりやすく十分な情報を伝えることである。この情報提供は一方的なものであってはならない。クライアントの理解力に応じて、最終的な意思決定を行うのに十分な情報を伝える必要がある。神経疾患に関連する遺伝カウンセリングでは、神経内科医の役割は極めて大きい。

4) 得られた情報の完全な開示

遺伝学的検査の結果得られた情報は、原則としてすべてクライアントに開示すべきである。医療サイドがある価値判断のもとに、この情報は伝え、この情報は伝えないなど取捨選択することは、父権主義的(パターナリスティック)な対応にもなりかねない。しかしながら、クライアントの「知る権利」とともに「知らないでいる権利」(「知らされない権利」ともいわれる)も尊重されるべきであり、得られた情報を開示する際には、その点も十分に考慮しなければならない。クライアントにショックを与える可能性のある情報については、その情報を開示した後のフォローアップの方法を考慮しておくことが重要である。

5) 非指示的カウンセリング

自己決定権の尊重の立場から、遺伝カウンセリングは原則として、非指示的であるべきである。当然のことながら、これはクライアントを見放したり、遺伝カウンセリング担当者が、責任を回避するためのものではない。ある価値観を一方的に押し付けることになら

ないようにするという意味である。

6) 心理的援助

遺伝カウンセリングは、単なる情報提供だけになってしまうようでは、まったく不十分である。遺伝的問題がもたらすさまざまな悩みや不安に応える必要があり、患者・クライアントに寄り添う姿勢が求められる(積極的傾聴と共感的理解)。そのためには、神経内科専門医、臨床遺伝専門医などの医師のみならず、認定遺伝カウンセラーや心理職・看護職がチームで取り組むことが極めて有効である。

7) 守秘義務

遺伝カウンセリングの過程で明らかとなる情報、たとえば、家系図、家族歴、診断名、保因者かどうか、将来発病する可能性、障害のある子が生まれる可能性などは、当然、守秘の対象となる。

社会的観点においては、生命保険、疾病保険、学資保険などでは、遺伝情報の開示により、不利益を被ることがないように留意すべきである。

診療に関連して、守秘に関して問題となるのはクライアントから得られた情報が、その家族・血縁者の発症予防や治療に確実に役立つ可能性のある場合である。クライアントの承諾が得られれば問題はないが、承諾が得られない場合、家族・血縁者に開示してよいかが問題となる。予め、血縁者への開示に関しての理解を求めておくことが重要である。開示条件については、「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連10学会) [A12]が参考になる。

8) 生命倫理の尊重

遺伝カウンセリングにおいては、予防法・治療法のない遺伝疾患の発症前診断や、異常が認められた場合には人工妊娠中絶が考慮される出生前診断など倫理的問題を含むケースを扱うことも稀ではない。クライアントが望む医療技術を提供することが、技術的には可能であっても、その技術を医療として提供することが社会一般に受け入れられるものであるかを慎重に検討しなければならない。遺伝カウンセリングを行う際には、遺伝医学に関連した種々の倫理指針、ガイドラインを参考にすべきであるが、同じ疾患であってもそれぞれの事例で、抱えている問題は微妙に異なるため、個々に考えることができる体制を構築しておく必要がある。

2 遺伝カウンセリングの一般的手順

遺伝カウンセリングが必要とされる状況はさまざまであるが、通常、次のようなプロセスで進められる。

- (1) クライアントが悩んでいる問題について、発端者の遺伝医学的診断を行うなど、遺伝学的に正しく評価する。

- (2) 詳細な家系図および家系を構成する人々の臨床症状に関する情報を集める。
- (3) 遺伝的リスクを推定する。
- (4) それぞれの状況に応じた対応方法(遺伝子診断の意義等)についての情報提供を行う。
- (5) クライアントの文化的背景, 理解度を考慮しつつ, 今後の方針についての意思決定の援助を行う。
- (6) すべてのプロセスにおいて, クライアントに対して, 精神的, 心理的サポートを行う。
- (7) 必要に応じて継続的なフォローアップを行う。

3 遺伝カウンセリングの診療体制

一口に遺伝カウンセリングといっても扱われる内容はさまざまであり, 要求される診療体制もさまざまである。医療に一次医療, 二次医療, 三次医療があるように, 遺伝カウンセリングもその扱う内容により, 一次, 二次, 三次と分類し, それぞれに要求される診療体制を考えることが必要である。しかし, これらの分類はあくまでも便宜的なものであり, 遺伝カウンセリングの診療体制を明確に分類することはできない。日本の遺伝カウンセリングの発展のためには, その重要性を認識する人々が個々に臨床遺伝学についての資質を高めるとともに, それぞれの立場で, 可能な限りの診療体制を構築していくことが必要である。

1) 遺伝相談(一次遺伝カウンセリング)

医療としての位置づけがあいまいなものも含まれるので, 一次遺伝カウンセリングとはせず, 単に遺伝相談とするのが適切と思われ, ここでは遺伝相談とする。医療施設の一般外来等で担当医に寄せられる遺伝に関する質問への対応などがこれに含まれる。遺伝相談の最も重要な役割は, 質問の内容を吟味し, 本格的な遺伝カウンセリングが必要かどうかを判断することである。すべての医療関係者は, 意識する, しないにかかわらず, この遺伝相談に遭遇する可能性があり, 最低限の遺伝学的知識を有している必要がある。

2) 二次遺伝カウンセリング

二次遺伝カウンセリングにおいては, 遺伝カウンセリングのトレーニングを受けた医師が, クライアントから家族歴など必要な情報を収集し, 問題となっている状況を遺伝医学的に判断する。必要な場合には遺伝学的検査を施行し, 正確な遺伝医学的診断を行う。その結果を, クライアントの心理的背景も考慮した上で, 今後の方針についての選択肢を含め, クライアントに伝える。他の医療施設との連携で, 発症前診断, 保因者診断, 出生前診断に結びつけることも考えられる。二次遺伝カウンセリングは遺伝カウンセリング担当者の個人的努力で実施可能であり, 多くの遺伝カウンセリングはこれに属する。

3) 三次遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリング担当者の個人的努力では対応困難な事例の遺伝カウンセリングが、三次遺伝カウンセリングであり、大学病院の臨床遺伝医療部門(遺伝子診療部など)の組織の体制が整備された部門での対応が求められる。理想とする三次遺伝カウンセリングの体制の要件は次のようなものである。

- (1) 出生前、小児期、成人期のあらゆる遺伝的問題に対応できる臨床遺伝専門医が複数勤務しており、必要な場合には発症前診断、保因者診断、出生前診断などの遺伝学的検査にも対応できる。
- (2) 看護職や心理職も関与するチーム医療の体制がとられている。
- (3) 種々の倫理的問題に対応するため、スタッフカンファレンスがもたれ、必要な場合は倫理委員会に諮問する体制が取られている。
- (4) 臨床遺伝専門医をめざす研修医や学生に対する教育、研修活動も行う。

4 遺伝カウンセリング担当者

遺伝カウンセリング担当者は、正確な遺伝医学の知識を持つことは無論のこと、家族の悩みを理解しクライアントの人権を十分に尊重するような人間性が必要であり、かつ、意思決定に対しては中立性も要求される。

遺伝カウンセリングは、単なる疾患に関する医学的な情報提供ではないため、遺伝カウンセリングを適切に実施するためには、そのためのトレーニングが必要である。「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省) [A07] にも、遺伝カウンセリングは、「臨床遺伝学の専門的知識を持ち、本人及び家族等の心理社会的支援を行うことができる者」が行うことを求めている。

日本の医師を対象とする研修システムとしては、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同して運営している臨床遺伝専門医制度が、また非医師を対象としたものとしては認定遺伝カウンセラー制度がある。

1) 臨床遺伝専門医

臨床遺伝専門医は、すべての診療科からのコンサルテーションに応じ、適切な遺伝医療を実行するとともに、各医療機関において発生することが予想される遺伝・遺伝子に関係した問題の解決を担う次に示す能力を有する医師である。

- (1) 遺伝医学についての広範な専門知識を持っている。
- (2) 遺伝医療関連分野のある特定領域について、専門的検査、診断、治療を行うことができる。
- (3) 遺伝カウンセリングを行うことができる。
- (4) 遺伝学的検査について十分な知識と経験を有している。
- (5) 遺伝医学研究の十分な業績を有しており、遺伝医学教育を行うことができる。

臨床遺伝専門医は基本領域の学会の認定医・専門医となった後、原則として3年間、研

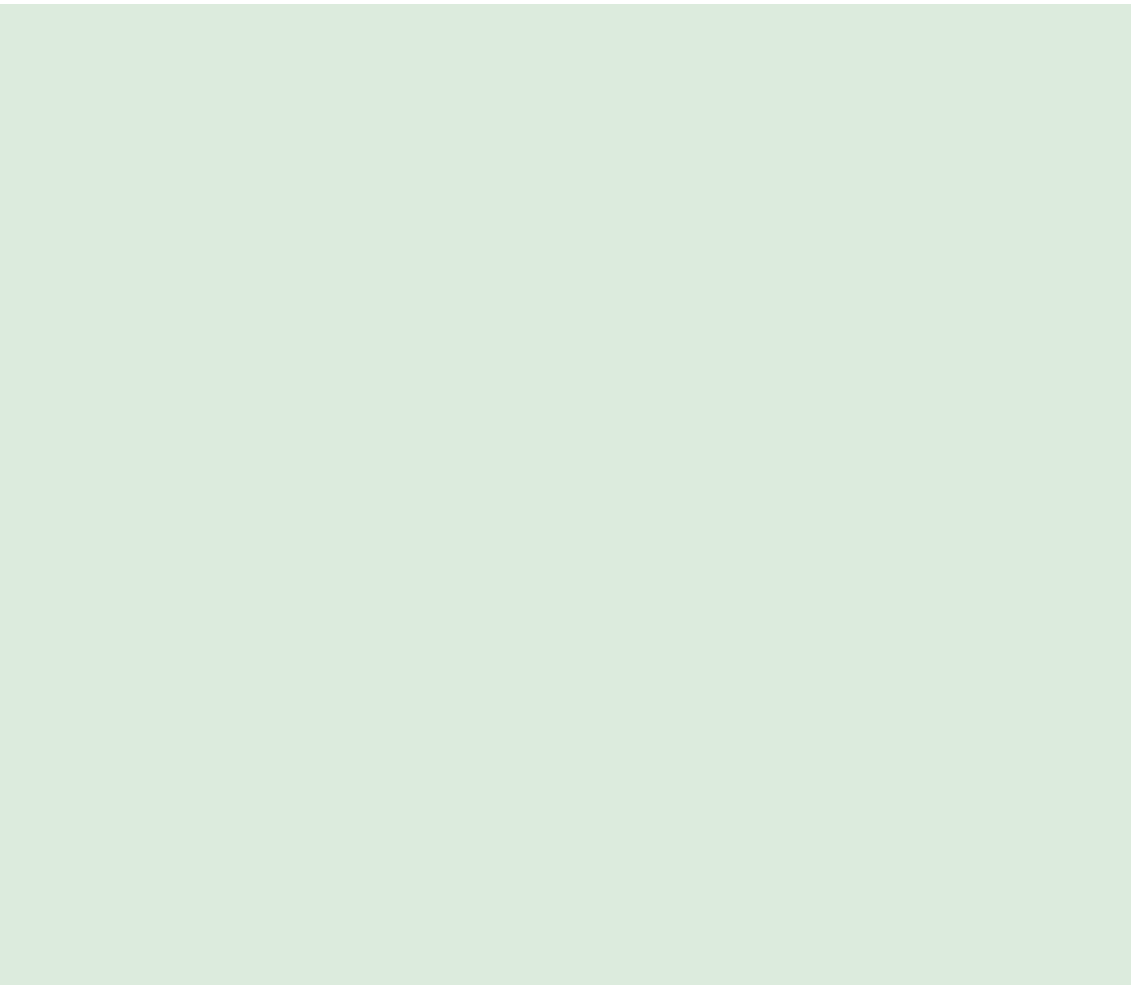
修施設において多彩な遺伝医療についての研修を行うことにより、認定試験(筆記および口頭試問)の受験資格が得られ、この試験に合格して認定される。臨床遺伝専門医の到達目標の総論、各論、制度規則、認定方法などについては、臨床遺伝専門医制度委員会のホームページ(<http://jbmg.org/>)に掲載されている。

2) 認定遺伝カウンセラー

認定遺伝カウンセラーは、質の高い臨床遺伝医療を提供するために臨床遺伝専門医と協力して働く医療補助者である。遺伝医療は臨床各科とともに、医療資源や心理の専門職、地域の保健や福祉関係者など幅広いチーム連携が必要となる場合が多い。認定遺伝カウンセラーはその一員として、倫理的な独立性を確保するためにも遺伝の専門職として情報提供し、専門的な技術に基づいて遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するのが職務である。日本では2005年(平成17年)度から学会認定(日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会)による認定遺伝カウンセラー制度が開始され、2008年(平成20年)度までに、40名の認定遺伝カウンセラーが認定されている。米国と同様、大学院修士レベルでの専門知識の習得と実習を経て、認定試験受験資格が与えられる。臨床遺伝専門医と同じ筆記試験問題のほか、遺伝カウンセラーに必要な能力を問う筆記試験と遺伝カウンセリングロールプレイを含む面接に合格し、認定遺伝カウンセラーの資格を得る。2008年(平成20年)度において、認定遺伝カウンセラー養成施設として8つの大学院(信州大学、北里大学、お茶の水女子大学、川崎医療福祉大学、京都大学、近畿大学、千葉大学、東京女子医科大学)が認可されている。詳細は認定遺伝カウンセラー制度委員会ホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)に掲載されている。



各論



未成年で発症する疾患

デュシェンヌ型筋ジストロフィー及びベッカー型筋ジストロフィー

1

Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD)

ICD-10コード：G71.0

A. 臨床 【疾患概説】

筋細胞の細胞膜下に存在する巨大なタンパク質であるジストロフィン (dystrophin) の異常，すなわち，ジストロフィン欠損症による筋ジストロフィーである。臨床スペクトラムは，血清 CK の高値と筋痛以外は無症状のもの，ベッカー型筋ジストロフィー，拡張型心筋症を主症状とするもの，骨格筋症状の進行が速く重症のデュシェンヌ型筋ジストロフィーまで幅広い。

1) デュシェンヌ型筋ジストロフィー Duchenne muscular dystrophy (DMD)

ICD-10コード：G71.0

MIM#310200

デュシェンヌ型筋ジストロフィーではジストロフィン遺伝子変異によって，ジストロフィンが欠損している。人口 10 万人当たり 3-5 人，男児出生 3,500 に 1 人の頻度で発生する。女性保因者の一部も発症する場合があるがデュシェンヌ型筋ジストロフィーより軽症である。運動発達の遅れ，歩行開始の遅れ，転びやすい，段差があっても飛び降りない，階段昇降をいやがるなどで 2-3 歳で気づかれる。採血にてクレアチンキナーゼ (creatin kinase; CK)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase; AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase; ALT) の高値で診断されることもある。CK 値は歩行不可能になると低下する。歩行可能年齢において，下腿腓腹筋の仮性肥大が著しく，尖足歩行となり，運動後に筋痛を訴えることが多く認められる。近位筋の筋力低下によって，次第に動揺性歩行やガワーズ徴候 (Gowers' sign) を示すようになり，12 歳までには車椅子となる。脊柱側弯，腰椎前弯，足，股，膝関節，手，肘関節の拘縮が進む。14 歳を過ぎると 1/3 の症例に心筋障害を生じる。呼吸不全と心筋障害が死亡原因である。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは知能障害を認めない例から知能障害を認める例までである。知能指数 (intelligence quotient; IQ) の平均は約 80 であり，言語性知能指数のほうが動作性知能指数より障害されている。知能障害を示す例では自閉的傾向がある例も存在する。6 歳前後から副腎皮質ステロイドホルモンの投与が行われている。これによって，運動機能障害の進展をわずかながら遅らせている。10

歳を過ぎると運動の減少によってデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは骨密度が低く、骨折しやすくなる。運動機能障害の進展に伴い、排痰の介助、介助咳などの理学療法が有用である。近年の鼻マスクによる非侵襲的な体外式人工呼吸の導入によって気管切開の時期を遅らせ、適切な人工呼吸管理により生命予後は延長している。

2) ベッカー型筋ジストロフィー Becker muscular dystrophy (BMD)

ICD-10コード：G71.0

MIM#300376

ベッカー型筋ジストロフィーは *DMD* 遺伝子に変異が生じた疾患であるが軽症であり、異常なジストロフィンが存在している。臨床的には16歳以降に車椅子使用となる。拡張型心筋症を主要症状とする例がある。成人に達しても筋力低下を示さず、運動時の筋痛が唯一の軽症例もある。血清CK値の高値を認めるが、デュシェンヌ型筋ジストロフィーのピークよりは低い。12-16歳までに車椅子使用となる例は中間型と呼ぶ。

【公的補助制度・患者サポート組織】

- 公的補助制度：障害者自立支援法、身体障害者手帳制度による重度障害者医療費助成障害基礎年金(国民年金と厚生年金の被保険者が対象)、障害厚生年金(厚生年金の被保険者が対象)
- 特別児童扶養手当
- 患者サポート組織：日本筋ジストロフィー協会(URL: <http://www.jmda.or.jp/>, TEL: 03-5273-2930)が各地の支部とともに幅広く活動をしている。また、東京進行性筋萎縮症協会(URL: <http://www.to-kin-kyo.or.jp/>, TEL: 03-3773-8331)がある。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM:	*300377
遺伝子記号:	<i>DMD</i>
遺伝子名:	dystrophin
染色体座:	Xp21.2
遺伝子産物:	dystrophin

DMD 遺伝子はゲノムサイズが約2,300 kbで79個のエクソンからなり、ヒトの遺伝子の中で最もサイズが大きい。そのmRNAのサイズは14 kbであり、遺伝子産物ジストロフィン(3,685個のアミノ酸で分子量427 kDの巨大なタンパク質である。ジストロフィンはアミノ末端が細胞質のアクチンフィラメントに結合し、カルボキシル末端に近い部分が β -サルコグリカンに結合して細胞膜に固定され、細胞膜の裏打ちをするようにして存在している。この*DMD* 遺伝子変異によって、ジストロフィンが合成されない場合はデュシェンヌ型筋ジストロフィーに、ジストロフィンの合成量の減少または異常なサイズの場合はベッカー型筋ジストロフィーとなる。

表3 デュシェンヌ型とベッカー型筋ジストロフィーにおける遺伝子診断

方 法	遺伝子変異 の 種 類	変 異 の 頻 度	
		デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	ベッカー型 筋ジストロフィー
PCR 法または MLPA 法*	エクソン欠失 エクソン重複	～65% ～7-10%	～85% ～6-10%
塩基配列同定法	微小変異 (挿入, 欠失, 点変異, スプ ライシング変異)	～25-30%	～5-10%

* : multiple ligation probe amplification

【遺伝学的特徴】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーは X 染色体の短腕 Xp21.2 に原因遺伝子が存在しており、遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝である。約 1/3 に新生突然変異(*de novo* mutation)を認める。生殖細胞における新生突然変異による生殖細胞モザイクや体細胞モザイクも存在する。女性の保因者の中に筋力低下、運動時の筋痛、腓腹筋の仮性肥大などの症状を示す例(manifesting carrier)がある。

【遺伝子変異(異常)と遺伝子診断】

DMD 遺伝子変異はデュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーにおいて表3のような頻度で認められる。侵襲性のない遺伝子診断を先に行い、DMD 遺伝子欠失と重複を調べ、変異の認められない例において、筋生検を行い、免疫組織染色により確定診断を行う。生検筋組織から mRNA を調製し、RT-PCR 法により得られた cDNA の塩基配列を同定する。

ジストロフィン mRNA からタンパク質に翻訳されるときに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーではフレームシフトのために、変異(欠失)の領域より下流で、タンパク質合成停止の指令となり、ジストロフィンが合成されない。一方、ベッカー型筋ジストロフィーでは、フレームシフトは生じず(in frame)、異常なサイズのジストロフィンが合成される。

女性保因者の診断は、その家系のデュシェンヌ型筋ジストロフィーないしベッカー型筋ジストロフィーの発端者の遺伝子変異がエクソン欠失、エクソン重複の場合には、遺伝子量の定量的分析をリアルタイム PCR 法や MLPA 法で行う。微小変異の場合には、塩基配列同定法で保因者診断をする。発端者の遺伝子変異が同定されていない場合には、罹患者が少なくとも家系に2人いる場合に、多型マーカーを用いた連鎖解析を行うことがあるが、DMD 遺伝子が 12 cM(センチモルガン)と巨大であるために遺伝子内の組換えを起こしやすい。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

DMD 遺伝子はデュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーの唯一の原因遺伝子であり、確定診断としての意義がある。適切な治療方針や対策を考えること

ができ、また、遺伝カウンセリングにおいて有用な情報を提供できる。臨床症状からデュシェンヌ型筋ジストロフィーは先天性筋ジストロフィーと、ベッカー型筋ジストロフィーは肢帯型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス症候群 (Emery-Dreifuss syndrome)、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) などと鑑別が必要であるが、遺伝子診断により多くの症例で、侵襲的な筋生検を行わずに診断可能となる。一方、微小変異同定のための塩基配列同定法には cDNA 合成のための試料採取の目的で筋生検が必要となる場合がある。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーの鑑別診断は臨床症状の軽重、進行のスピード、CK の値などによる。生検筋のジストロフィン染色とウエスタンブロット法にてデュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーの鑑別ができる。遺伝子診断によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーの鑑別は、わずかの例外を除き、欠失/重複しているエクソンの塩基数が3の倍数でない場合 (frame shift) にはデュシェンヌ型筋ジストロフィー、3の倍数の場合 (in frame) にはベッカー型筋ジストロフィーと診断される。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーないしベッカー型筋ジストロフィーの家系の女性における保因者診断は、血清 CK 値はデュシェンヌ型筋ジストロフィー保因者の半数、ベッカー型筋ジストロフィー保因者の 30% で高値を示すが、その女性の年齢や妊娠・非妊娠によって CK 値は変化する。家系の発端者における遺伝子変異が明らかである場合には、遺伝子診断によって可能である。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの家系の保因者女性が出生前診断を希望する場合には、遺伝子変異が明らかであることが必須である。妊娠 10 週以降に可能である絨毛穿刺、または妊娠 15 週以降に可能である羊水穿刺によって胎児の細胞を採取し、男女性別判定と遺伝子変異の同定を行う。近年、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの着床前診断が日本産科婦人科学会の倫理委員会の審査・承認の下で臨床研究として実施可能となった。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

臨床経過、家族歴、診察所見、血清 CK 値の高値によってデュシェンヌ型筋ジストロフィーの診断が可能である。ベッカー型筋ジストロフィーについては、肢帯型筋ジストロフィーと鑑別が困難な例がある。遺伝子診断の実施にあたっては、PCR 法または MLPA 法による遺伝子診断を行い、エクソン欠失や重複を認めない場合に生検筋のジストロフィン染色を施行する方法が主流になってきている。その場合には、生検筋の抗ジストロフィン抗体による免疫染色が確定診断となる。ベッカー型筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィーの鑑別診断は遺伝子診断と生検筋組織のジストロフィン免疫染色、サルコグリカン免疫染色による。

保因者診断は家系図の聴取、血清 CK 値によって確定する場合がある。保因者診断は、その検査が直接その女性本人の健康管理に役立つ情報を得る目的よりは、その女性の子の遺伝学的情報を得るために行われるものであることを、遺伝カウンセリングにおいて十分に説明し、当事者の理解を得ることが必須である。

出生前診断は胎児の診断が妊娠中絶の選択につながる医療行為である。着床前診断においては妊娠中絶の機会を避けられるメリットがあるが、受精卵においてデュシェンヌ型筋ジストロフィーか否かを選別する方法である。日本産科婦人科学会の倫理審査の下に限られた施設で実施されているのみである。日本では、臨床研究として実施されており、体外受精にかかる費用は自己負担で実施されている。十分な遺伝カウンセリングが必須である。ベッカー型筋ジストロフィーにおいては、日本では適応外とされている。

E. その他

1) 遺伝子診断の保険適応

デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよびベッカー型筋ジストロフィーにおいて、患者の遺伝子診断は「筋ジストロフィーの遺伝子診断」として2006年(平成18年)4月から健康保険の適応となった。詳細は第2章参照。

2) 遺伝子診断の影響

デュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーの遺伝子診断は検査を受けた本人ばかりでなく、家族や血縁者にも関わる可能性があり、検査の結果によっては、本人はじめ家族にも、かえって心配や不安などの精神的・心理的問題が生じる可能性がある。デュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィーの遺伝子診断にあたっては、本人、家族へのサポート、学校や社会に対する疾患への理解を深めるための対応が必要である。本症は小児期に遺伝子診断を受ける場合が多い。病名や病状を本人に告げる時期について、いつ、誰が、どのように話すか、医療スタッフが相談に応じサポートしていくことが必要である。また、子どもが遺伝子診断によってデュシェンヌ型筋ジストロフィーまたはベッカー型筋ジストロフィーと確定診断された場合には、母親が本症の保因者である可能性が2/3、保因者でなく突然変異の可能性が1/3である。本人のみならず、母親、家族に対する遺伝カウンセリングが求められる。臨床遺伝医学について経験の乏しい場合は、臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝専門医などとの連携、遺伝子診療部門への紹介など、適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。

福山型先天性筋ジストロフィー

2 Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD)

ICD-10コード：G71.2

MIM#253800

A. 臨床 【疾患概説】

福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)は日本人に多く、10万人あたり1.92-3.68人の頻度で認められ、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの次に頻度の高い筋ジストロフィー(注：筋強直性ジストロフィーはミオトニア症候群に分類し、含めない)である。骨格筋病変とともに、神経細胞遊走障害に起因する中枢神経病変を特徴とする。乳児期には従来できていた運動機能が失われるのではなく、運動機能の発達が遅れることが特徴であり、発

症時期はとらえにくい。自発運動が少ない、体がやわらかいなどが初発症状である。筋緊張低下、運動減少があり、腱反射の欠如がある。生後6-12カ月頃から股、膝関節の屈曲拘縮、下腿筋の仮性肥大、顔面表情筋の罹患(ミオパチー顔貌)に気づかれる。関節の拘縮、変形は経過とともに徐々に増強し、ミオパチー顔貌の程度も強くなり、仮面状となる。中枢神経症状が特徴的であり、知能発達遅滞を認める。言語発達も遅れ、二語文を話す例は一部である。症状の軽重にかかわらず、有熱時、無熱時の痙攣発作は約7割の例にみられる。本症では大部分は座位をとり、床上座位での移動(carrying oneself on one's haunches)にとどまる。つかまり立ち以上の起立歩行機能を獲得する例は約1割である。一方、首がすわらず、支えなしでは座位保持が不可能な例も約1割である。近視、遠視、斜視、眼底における網膜の形成不全を認めることもある。血清CK値の高値(数千IU/L)を示す。頭部MRIでは脳回の異常(厚脳回、小多脳回)や髄鞘の形成不全を呈し、MRI上の異常の程度と運動機能の臨床的重症度が一致している。

ウイルス性の上気道感染に引き続いて全身の筋力低下が急激に生じ、急性ミオグロビン尿症を呈する場合があります。腎不全、呼吸不全により生命の危険がある。ケトン性低血糖(注：いわゆる自家中毒で、アセトン血性嘔吐症と同様のメカニズム。骨格筋におけるグリコゲンの貯蔵が少ない状態で低血糖が生じ、血糖上昇のためにケトン体が上昇する)の合併もある。心臓の障害は10歳以降に心筋の線維化として現れ、15歳以上では、左心室の収縮機能の低下を示す。

患児は成長とともに6歳頃まで、運動機能を獲得する。それをピークに徐々に運動機能の喪失をみる。関節拘縮と変形が進行し、摂食が困難となり誤嚥や横隔膜ヘルニアによる胃食道逆流が生じる。下気道感染時の無気肺や呼吸不全が死因となり得る。近年、人工呼吸管理によって成人となる症例が出てきている。

【公的補助制度・患者サポート組織】

- 公的補助制度：小児慢性特定疾患治療研究事業〔注：小児慢性特定疾患治療研究事業は、小児の慢性疾患のうち、特定の疾患において、その治療が長期間にわたり、医療費の負担も高額となることから、その治療の確立と普及を図り、患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため、医療費の自己負担分を補助するもの。2008年(平成20年)4月現在、対象疾患は514疾患、対象年齢は18歳未満としている〕
- 障害者自立支援法
- 身体障害者手帳制度による重度障害者医療費助成
- 障害基礎年金(国民年金と厚生年金の被保険者が対象)、障害厚生年金(厚生年金の被保険者が対象)
- 特別児童扶養手当
- 患者サポート組織：日本筋ジストロフィー協会(URL: <http://www.jmda.or.jp/>, TEL: 03-5273-2930)が各地の支部とともに幅広く活動をしている。また、東京進行性筋萎縮症協会(URL: <http://www.to-kin-kyo.or.jp/>, TEL: 03-3773-8331)がある。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM:	*607440
遺伝子記号:	<i>FKTN</i>
遺伝子名:	fukutin
染色体座:	9q31
遺伝子産物:	fukutin

FKTN 遺伝子は染色体 9q31 に存在する。翻訳領域は計 7,349 bp, タンパク質はフクチン (fukutin) と名付けられ, 461 個のアミノ酸からなる分泌タンパク質である。フクチンは糖鎖修飾酵素モチーフを持っていること, 福山型先天性筋ジストロフィーで基底膜のラミニニンと結合する α -ジストログリカン (dystroglycan) の糖鎖修飾に異常があること, 福山型先天性筋ジストロフィーと臨床像が似ている先天性筋ジストロフィー (congenital muscular dystrophy; CMD) である筋眼脳病 (muscle-eye-brain disease; MEBD, サンタヴォリ病; Santavuori disease), ウォーカー・ワールブルク症候群 (Walker-Warburg syndrome; WWS) の原因が糖鎖修飾酵素の異常であることから, フクチンは糖鎖合成酵素のひとつで, 糖鎖修飾に関与していると考えられている。細胞内では, ゴルジ装置に存在している。フクチンは, α -ジストログリカンへの糖鎖付加に関与し, 福山型先天性筋ジストロフィーでは α -ジストログリカン形成に先天的な異常があることから, ジストログリカンパチー (dystroglycanopathy) とも称される。福山型先天性筋ジストロフィーでは, 基底膜と筋細胞膜が結合できないため, 筋肉が障害され, 神経細胞では胎生期に神経細胞遊走障害をきたして滑脳症をきたす。

【遺伝学的特徴】

常染色体劣性遺伝性疾患であり, 両親が福山型先天性筋ジストロフィーの保因者として遺伝子変異をヘテロ接合性に有している。両親は生涯, 本症の症状は示さない。患児の同胞は 25% の確率で罹患, 50% の確率で保因者, 25% の確率で非保因者である。両親の同胞は 50% の確率で保因者である。日本人における保因者の頻度は 88 人に 1 人である。保因者同士の結婚は $1/88 \times 1/88 = 1/7,744$ の確率であり。子が福山型先天性筋ジストロフィーとなる可能性は $1/7,744 \times 1/4 = 1/30,976$ となる。

【遺伝子変異 (異常) と遺伝子診断】

FKTN 遺伝子の 3' 非翻訳領域における 3 kb のレトロトランスポゾンの挿入変異が日本人の福山型先天性筋ジストロフィーに特有に認められ, 創始者効果と考えられている。福山型先天性筋ジストロフィーの約 80% は創始者変異をホモ接合性に, 残りはヘテロ接合性に有しており, 創始者変異を 1 本も有さない例は稀である。ヘテロ接合性の場合には, 創始者変異とともにミスセンス変異やナンセンス変異を示す。3 kb の挿入変異をホモ接合性に有する場合, 臨床的には典型～軽症を示し, ナンセンス変異を持つアレルとのヘテロ接合の場合には臨床的に重症を示す。ナンセンス変異のホモ接合体では, 極度に重症となるか胎児致死となる。遺伝子診断は日本人においては, 創始者変異の同定のために,

PCR 法によって、3 kb の挿入変異を証明する。3 kb の挿入変異以外の変異の同定には、塩基配列同定法を行う。現在、数種類の変異が報告されている。保因者診断は PCR 法により 3 kb の挿入変異を証明することで創始者変異の同定が可能である。両親の同胞では多型解析によっても可能である。出生前診断は患児と両親及び、絨毛細胞または羊水細胞の DNA を用いて、マイクロサテライト DNA 多型解析によって行う。適切な遺伝カウンセリングとともに、妊娠の前にあらかじめ本人と両親の DNA を用いて、マイクロサテライト DNA 多型解析で、創始者(祖先)型ハプロタイプの確認を行っておくことが、迅速な出生前診断のために必要である。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

FKTN 遺伝子は福山型先天性筋ジストロフィーの唯一の原因遺伝子であり、確定診断としての意義がある。神経細胞遊走障害による滑脳症を示す先天性筋ジストロフィーである筋眼脳病、ウォーカー・ワールブルク症候群との鑑別にも有用である。福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断では 3 kb の挿入変異をホモ接合性に有するか否かによって、臨床的重症度を推定すること可能となる。適切な治療方針や対策を考えることができ、また、遺伝カウンセリングにおいて有用な情報を提供できる。福山型先天性筋ジストロフィーでは両親が保因者であるため、次子が罹患する確率が 25% である。次子の出生前診断は本人と両親の DNA を用いることによるマイクロサテライト DNA 多型解析によって可能である。出生前診断の前提として、その家系のマイクロサテライト DNA 多型解析により創始者ハプロタイプの確認を行うか遺伝子変異を明らかにすることが必要である。妊娠 10 週以降に可能である絨毛穿刺、または妊娠 15 週以降に可能である羊水穿刺によって胎児の細胞を採取し、遺伝子変異の同定を行う。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

臨床経過、家族歴、診察所見、血清 CK 値、頭部 MRI 所見によって臨床的に福山型先天性筋ジストロフィーが疑われる場合に、確定診断として遺伝子診断の実施を考慮する。福山型先天性筋ジストロフィーの患者の血縁者において保因者診断を希望する場合がある。福山型先天性筋ジストロフィーの保因者は、生涯、無症状であり、その検査が直接本人の健康管理に役立つ情報を得る目的よりは、子の遺伝学的情報を得るために行われるものであることを、遺伝カウンセリングにおいて十分に説明し、当事者の理解を得なければならない。

出生前診断は胎児の診断が妊娠中絶の選択に繋がる医療行為である。福山型先天性筋ジストロフィーの着床前診断は未だなされていない。いずれも臨床遺伝の十分な知識を有する者(臨床遺伝専門医など)による適切な遺伝カウンセリングが必須である。

E. その他

1) 遺伝子診断の保険適応

福山型先天性筋ジストロフィーにおいてもデュシェンヌ型筋ジストロフィーと同様に患者の遺伝子診断は 2006 年(平成 18 年)4 月から健康保険の適応となった。「筋ジストロ

フィーの遺伝子検査」として2,000点である。2008年(平成20年)4月から、検体検査判断料として、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が患者またはその家族に対し当該検査の結果に基づいて療養上の指導を行った場合に、遺伝カウンセリング加算が可能となった。詳細は第2章を参照されたい。

2) 遺伝子診断の影響

福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断は確定診断による患児の療育や医療の方針決定に有用であるが、保因者頻度が日本人に高いこともあり、血縁者にも関わる可能性がある。検査の結果から、血縁者への心配や不安などの精神的・心理的問題が生じる可能性がある。福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断にあたっては、本人、家族、血縁者へのサポートが必要である。臨床遺伝医学について経験の乏しい場合は、臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝専門医などとの連携、遺伝子診療部門への紹介など、適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。

肢帯型筋ジストロフィー

3 limb-girdle muscular dystrophy (LGMD)

ICD-10コード：G71.0

A. 臨床 【疾患概説】

筋ジストロフィーや多発性筋炎といった筋原性疾患(myopathy)は一般的には体幹やそれに近い腰帯筋や肩甲筋などの近位筋に優位な障害がみられる。肢帯型筋ジストロフィー(limb-girdle muscular dystrophy; LGMD)もこの近位筋に優位な障害が認められるが、デュシェンヌ型筋ジストロフィーやベッカー型筋ジストロフィーといったジストロフィノパシー(dystrophinopathy)や顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーなどの他の筋ジストロフィーを除外した残りの筋ジストロフィーを肢帯型筋ジストロフィーと定義し、X連鎖の疾患は含まれない。従来は全く原因や病態は不明で分類も不明な一群の疾患を含む疾患群であった。

しかしながら、近年の分子遺伝学の進歩により、その遺伝子座及び原因遺伝子が次々に明らかにされ、判明した責任遺伝子による再分類が進み、新たな疾患概念が構築されている。歴史的には、このなかでも小児期に発症してデュシェンヌ型筋ジストロフィーに多少似ているが常染色体劣性遺伝形式をとる疾患を日本では悪性肢帯型筋ジストロフィー(三好)として、アラブ諸国、特にチュニジアに多くみられる患者は重症小児常染色体劣性筋ジストロフィー(severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy; SCARM)として報告されていたが、これらも肢帯型筋ジストロフィーに分類される。

【公的補助制度・患者サポート組織】

- 公的補助制度：障害者自立支援法、身体障害者手帳制度による重度障害者医療費助成
- 障害基礎年金(国民年金と厚生年金の被保険者が対象)、障害厚生年金(厚生年金の被保険者が対象)

- 特別児童扶養手当
- 患者サポート組織：日本筋ジストロフィー協会 (URL: <http://www.jmda.or.jp/>, TEL: 03-5273-2930) が各地の支部とともに幅広く活動をしている。また、東京進行性筋萎縮症協会 (URL: <http://www.to-kin-kyo.or.jp/>, TEL: 03-3773-8331) がある。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) は遺伝形式に基づいて常染色体優性遺伝形式をとるものを肢帯型筋ジストロフィー 1 型 (LGMD1)、常染色体劣性遺伝形式をとるものを肢帯型筋ジストロフィー 2 型 (LGMD2) と大きく分類し、さらには遺伝子座が確定した順番にアルファベット順に分類・命名されている (表 4, 5)。肢帯型筋ジストロフィー 2 型

表 4 常染色体優性肢帯型筋ジストロフィー

病名	病型	遺伝子座	遺伝子産物	臨床的特徴
myotilopathy	LGMD1A	5q31	myotilin	鼻声を伴う構音障害 アキレス腱拘縮
laminopathy	LGMD1B	1q21	lamin A/C	AV ブロックの合併
caveolinopathy	LGMD1C	3q25	caveolin 3	有痛性筋痙攣 遠位型の報告あり
	LGMD1D *	7q	不明	
	LGMD1E *	6q23	不明	心伝導障害・拡張型心筋症
	LGMD1F	7q32	不明	
	LGMD1G	4p21	不明	

* : LGMD1D と LGMD1E とは、報告に混乱があるが、HUGO 及び OMIM の定義に従った。

表 5 常染色体劣性肢帯型筋ジストロフィー

病名	病型	遺伝子座	遺伝子産物	臨床的特徴
sarcoglycanopathy				重症例は DMD と同様に小児期に発症 精神発達遅延はない
α -sarcoglycanopathy	LGMD2D	17q21	α -sarcoglycan	
β -sarcoglycanopathy	LGMD2E	4q12	β -sarcoglycan	
γ -sarcoglycanopathy	LGMD2C	13q12	γ -sarcoglycan	
δ -sarcoglycanopathy	LGMD2F	5q33	δ -sarcoglycan	
calpainopathy	LGMD2A	15q15.1-q21.1	calpain 3	6-52 (平均 20.9) 歳発症
dysferlinopathy	LGMD2B	2p13	dysferlin	
telethoninopathy	LGMD2G	17q12	telethonin	たれ足などの遠位筋障害
LGMD2H	LGMD2H	9q31-q34	TRIM32	1-9 歳発症
LGMD2I	LGMD2I	19q13.3	fukutin related protein	1.5-27 (平均 11.5) 歳発症
titinopathy	LGMD2J	2q24	titin(connectin)	tibial muscular dystrophy と同じ遺伝子が原因
LGMD2K	LGMD2K	9q34.1	POMT1	6 歳までに発症、小頭症・精神発達遅延 Walker-Warburg 症候群と同じ遺伝子が原因
LGMD2L	LGMD2L	11p31-q33	不明	
LGMD2M	LGMD2M	9q31	fukutin	福山型と同じ遺伝子が原因

(LGMD2)の中でも α , β , γ , δ -サルコグリカン(sarcoglycan)の異常はいずれもジストロフィン・糖タンパク質複合体(dystrophin-glycoprotein complex; DGC)の中でサルコグリカン複合体を構成するすべての構成成分に影響をきたすために、肢帯型筋ジストロフィー 2C 型, 2D 型, 2E 型, 2F 型をまとめてサルコグリカノパチー(sarcoglycanopathy)とも呼ばれる(表 5)。肢帯型筋ジストロフィーの中では肢帯型筋ジストロフィー 1 型(LGMD1)は非常に頻度が低く、多くは肢帯型筋ジストロフィー 2 型(LGMD2)である。日本では肢帯型筋ジストロフィー 1 型(LGMD1)は肢帯型筋ジストロフィー全体の 5% 以下と推定されている。

国立精神・神経センター疾病研究第 1 部によると、同センター筋バンクにおける 2000-2004 年の 5 年間で計 189 例の解析では、筋ジストロフィー患者骨格筋標本に占める肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)筋標本の頻度は約 1/3 程度であり、このうち、肢帯型筋ジストロフィー 2A 型(LGMD2A)は約 13%, 肢帯型筋ジストロフィー 2B 型(LGMD2B)は約 17%, その他が約 10%, 診断のつかないものが約 60% であった。

1) 肢帯型筋ジストロフィー 2A 型 limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A)

MIM#253600

【遺伝子】

MIM: *114240
 遺伝子記号: CAPN3
 遺伝子名: calpain 3, (p94)
 染色体座: 15q15.1-q21.1
 遺伝子産物: calpain 3

筋特異的なカルシウム依存性タンパク質分解酵素であるカルパイン 3(calpain 3)の遺伝子 CAPN3 の変異が原因である。発症年齢は小児期から成人 50 歳代まで幅が広く、わが国の報告でも 6-52 歳にわたる(平均発症年齢は 21 歳) [D03]。文献例では 2 歳発症の報告もある。経過はデュシェンヌ型筋ジストロフィーやサルコグリカノパチーに比較すると緩徐であるとされる。筋病理では分葉線維(lobulated fiber)が高頻度で認められる一方で、不透明線維(opaque fiber)はほとんど認めない [D03]。診断のためには、生検筋を用いたウエスタンブロットが必要であるが、カルパイン 3 は速やかに自己消化を起こすので、注意を要する。わが国の症例では CAPN3 遺伝子の c.698G>T (p.Gly233Val), c.1381C>T (p.Arg461Cys), c.2120A>G (p.Asp707Gly), c.1795dupA (p.Thr559AsnfsX63) の 4 つの変異が約 6 割をしめることがわかっている [D03]、血液からの DNA でまずこの 4 つの変異をスクリーニングする方法もあるが、ウエスタンブロット法の結果と組み合わせて診断方法の検討を進めるのが、現在のところ現実的である。

2) 肢帯型筋ジストロフィー 2B 型 limb-girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B)

4. ジスフェルリノパチー参照

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)において遺伝子診断を臨床現場で鑑別に用いることは必ずしも実用的ではない。臨床型および生検筋の病理、免疫組織化学あるいはウエスタンブロット法によるスクリーニングによってデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの他の筋ジストロフィーや多発性筋炎、ポンベ病などの筋疾患との鑑別を最初に行う。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

診断確定を目的に遺伝子診断が行われることがあるが、あくまでも筋病理、免疫組織化学あるいはウエスタンブロット法による診断が優先される。

E. その他 患者・家族から遺伝についての相談を受けることは非常に多い。まずは、家系図の作成による遺伝形式の確認及び筋病理その他による診断の確定が大切である。

4 ジスフェルリノパチー dysferlinopathy

A. 臨床 【疾患概説】

1998年にボストンのグループがポジショナルクローニングにより三好型ミオパチーの原因遺伝子の同定に成功し、原因遺伝子は *DYSF*(dysferlin: ジスフェルリン)と命名された[D10]。同時に近位筋に優位な障害を認め、常染色体劣性の遺伝形式を示す肢帯型筋ジストロフィー 2B型(LGMD2B)も同じ *DYSF* 遺伝子が原因であることが明らかになった。さらには distal myopathy with anterior tibial onset あるいは distal anterior compartment myopathy と呼ばれる前脛骨筋の萎縮を特徴とする筋ジストロフィーを含めたいくつかの臨床像を呈する疾患群から *DYSF* の遺伝子異常が発見された。このように *DYSF* 遺伝子異常は多様な表現型を呈することがわかり、ジスフェルリノパチー(dysferlinopathy)という筋ジストロフィーないしミオパチーの疾患概念が提唱された[D10]。

1) 三好型ミオパチー Miyoshi myopathy(MM)

ICD-10コード: G71.0 MIM#254130

三好型ミオパチーはわが国の三好らの記載により臨床型が確立された疾患であり、常染色体劣性の遺伝形式を示す。発症年齢は12-30歳であることが多く、筋萎縮は下腿後面、特に腓腹筋に優位に認められる。筋病理学的には純粋な筋ジストロフィーの像を呈し、血清CK値は著しく高値である。この原因遺伝子は、ジストロフィンと同じようにポジショナルクローニングという手法を用いて同定されジスフェルリン(*DYSF*: dysferlin)と名づけられた。ジスフェルリントタンパク質は筋細胞膜に存在し、その抗体を利用することにより、生検筋を利用したスクリーニングも可能となった。

2) 肢帯型筋ジストロフィー 2B 型 limb-girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B)

ICD-10コード：G71.0

MIM#253601

1994 年英国の Bashir らは肢帯型筋ジストロフィーのなかで常染色体劣性遺伝形式を示すパレスチナとシチリア家系が第 2 番染色体短腕 2p12-16 領域に連鎖することを報告し、肢帯型筋ジストロフィー 2B 型 (LGMD2B) とした。ほぼ同時期にやはり常染色体劣性遺伝形式をとる筋ジストロフィーで遠位から発症する三好型ミオパチーがほぼ同じ領域に連鎖することが明らかになった。この 2 つの疾患は同一遺伝子の変異の違いによる表現型の違いなのか、それぞれ異なる原因遺伝子が近傍に存在し、異なった変異を有するのか興味のもたれるところであった。前述のように 1998 年にボストンのグループが最初に三好型ミオパチーの原因遺伝子としてジスフェルリンの同定に成功し、肢帯型筋ジストロフィー 2B 型 (LGMD2B) も同じ *DYSF* 遺伝子が原因であることが明らかになった [D10]。

【公的補助制度・患者サポート組織】

- 公的補助制度：障害者自立支援法、身体障害者手帳制度による重度障害者医療費助成
- 障害基礎年金 (国民年金と厚生年金の被保険者が対象)、障害厚生年金 (厚生年金の被保険者が対象)
- 患者サポート組織：日本筋ジストロフィー協会 (URL: <http://www.jmda.or.jp/>, TEL: 03-5273-2930) が各地の支部とともに幅広く活動をしている。また、東京進行性筋萎縮症協会 (URL: <http://www.to-kin-kyo.or.jp/>, TEL: 03-3773-8331) 及び 2008 年 4 月からは遠位型ミオパチーの患者会が立ち上がった (<http://enigata.com/>, TEL: 03-4590-1204)。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM: *603009
 遺伝子記号: *DYSF*
 遺伝子名: dysferlin, limb girdle muscular dystrophy 2B (autosomal recessive)
 染色体座: 2p13.3
 遺伝子産物: dysferlin

DYSF の遺伝子診断も可能ではあるが、同遺伝子はエクソン 55 個を持つ大きな遺伝子であり、現在のところ通常の遺伝子検査としては容易ではない。生検筋による抗体による免疫組織化学よりもウエスタンブロット法のほうが特異性が高いとされるが、それでも二次性の発現低下と区別できない症例が存在する。

1) 三好型ミオパチー

前述のように 1998 年に原因遺伝子が同定されジスフェルリンと命名された。日本人の三好型ミオパチー患者では dysferlin 遺伝子の c.1566C>G (p.Tyr522X) (C1939G) 変異, c.2997G>T (p.Trp999Cys) (G3370T) 変異, c.3373delG (p.Glu1125LysfsX8) (3746delG) 変異, c.4497delT (p.Phe1499LeufsX3) (4870delT) 変異の 4 つの変異が多くみられ 48% を占

めている。患者の発症年齢は12-48歳に及び平均発症年齢は 22 ± 9 歳であった。発症時の血清CK値の平均は $5,829 \pm 4,273$ IU/Lであった。c.3137G>T(p.Arg1046His) (G3510A)変異に伴う症例は平均発症年齢が13.3歳と早く、c.2997G>T(p.Trp999Cys) (G3370T)変異を持つ症例は 32.2 ± 4.8 歳と遅かった[D18]。

2) 肢帯型筋ジストロフィー 2B型 (LGMD2B)

これまでの東北大学で遺伝子検索を行いジスフェルリンの遺伝子変異が確定した症例では、発症年齢は11-43歳にわたり(平均発症年齢は26歳)であり、青年期からの発症が多い。またCK値は平均3,800 IU/Lとかなり高めであることが特徴である。c.2997G>T(p.Trp999Cys) (G3370T)変異が33.3%, c.1566C>G(p.Tyr522X) (C1939G)変異が15.2%, c.4497delT(p.Phe1499LeufsX3) (4870delT)変異が7.6%と3つの変異の頻度が比較的高い。c.2997G>T(p.Trp999Cys) (G3370T)変異を有すると発症年齢は遅く、血清CK値は低い傾向にある。三好型ミオパチーとの異同が問題となったように早期から下肢遠位筋、特に下腿屈筋の筋力低下をきたす例がある。また同一家系内に三好型ミオパチーの表現型を示す症例も存在する。筋CTでは発症早期から大腿屈筋にのみならずひらめ筋、腓腹筋及び傍脊柱筋に脂肪変化が認められることが参考になる。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

ジスフェルリノパチーにおいて遺伝子診断を鑑別に用いることは現実的ではない。筋萎縮の分布やCK値などの臨床型および生検筋の病理、免疫組織化学あるいはウエスタンブロット法によるスクリーニングによってデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの他の筋ジストロフィーや多発性筋炎、ボンベ病などの筋疾患との鑑別を最初に行う。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

臨床型、筋病理、免疫組織化学あるいはウエスタンブロット法による診断が優先される。診断確定を目的に遺伝子診断が行われることがある。

E. その他 患者・家族から遺伝についての相談を受けることは非常に多い。まずは、家系図の作成による遺伝形式の確認および筋病理その他による診断の確定が大切である。

5

遠位型ミオパチー distal myopathy

ICD-10コード：G71.0

A. 臨床 【疾患概説】

筋ジストロフィーや多発性筋炎といった多くの筋原性疾患(myopathy)は一般的には体幹やそれに近い近位筋に優位な障害がみられる。逆に、前腕や下腿といった四肢の遠位筋が優位に障害を受けるのは神経原性疾患のことが多いが、筋原性にこのような病態を生じることがあり、遠位型ミオパチーとよばれる。

表6 日本における主たる遠位型ミオパチーの特徴

	三好型ミオパチー(MM)	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)
遺伝形式	常染色体劣性遺伝 (AR)	常染色体劣性遺伝 (AR)
発症時期	12-43 歳	13-40 歳
初発部位	下腿後面	下腿前面
CK 値	正常値の 10 倍以上に上昇	正常から軽度の上昇
筋電図	筋原性が主体	筋原性に神経原性が混在
筋生検	ジストロフィー変化	縁取り空胞 (rimmed vacuole)
遺伝子座	2p13.3	9p13.1
原因遺伝子	DYSF	GNE

わが国では遠位型ミオパチーとしては三好型ミオパチーおよび縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles; DMRV) の 2 つが多く報告されている。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとり、10 歳代後半から 30 歳位までが好発年齢であるが、10 歳代前半からの発症も報告されている。臨床的には共通点もあるが、筋の変性過程は大きく異なることが想定される。

1) 三好型ミオパチー Miyoshi myopathy (MM)

4. ジスフェルリノパチー参照

2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー

distal myopathy associated with rimmed vacuole (DMRV)

別称: Nonaka Myopathy MIM#605820

前述の三好型ミオパチーとは異なり、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) の筋病理所見の最も特徴的なものは多数の縁取り空胞 (rimmed vacuole; RV) とよばれる空胞の存在である。この縁取り空胞はしばしば酸性フォスファターゼの活性が高いことより、ライソゾーム系あるいは非ライソゾーム系のプロテアーゼの異常な活性化を反映し、自己貪食反応空胞が形成されることが推定されている。空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける CK 値は正常から軽度上昇にとどまる (表 6)。前脛骨筋が好んで侵され、垂れ足を初発症状とすることが多い。一方で、大腿四頭筋は比較の後期まで保たれる。三好型ミオパチー、空胞を伴う遠位型ミオパチーいずれも心筋障害などの合併は比較的少ないとされる。しかし、空胞を伴う遠位型ミオパチーでは突然死した兄弟例も報告されており、心伝導系をふくめた心機能には注意を要する。

2001 年に原因遺伝子がシアル酸合成酵素の律速酵素グルコサミン (UDP-N-アセチル)-2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ [glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamin kinase] 遺伝子 *GNE* であることが判明し、空胞を伴う遠位型ミオパチーは *GNE* 遺伝子の機能喪失変異によることが明らかになった。患者培養細胞で、シアル化の減少が確認されたことより、シアル化の改善による治療法の開発が期待される。

【公的補助制度・患者サポート組織】

- 公的補助制度：障害者自立支援法，身体障害者手帳制度による重度障害者医療費助成
- 障害基礎年金(国民年金と厚生年金の被保険者が対象)，障害厚生年金(厚生年金の被保険者が対象)
- 患者サポート組織：日本筋ジストロフィー協会(URL: <http://www.jmda.or.jp/>，TEL：03-5273-2930)が各地の支部とともに幅広く活動をしている。また，東京進行性筋萎縮症協会(URL: <http://www.to-kin-kyo.or.jp/>，TEL：03-3773-8331)及び2008年4月からは遠位型ミオパチーの患者会が立ち上がった(<http://enigata.com/>，TEL：03-4590-1204)。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

1) 三好型ミオパチー

4. ジスフェルリノパチー参照

2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV)

【遺伝子】

MIM:	*603824
遺伝子記号:	<i>GNE</i>
遺伝子名:	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/ N-acetylmannosamine kinase
染色体座:	9p13.1
遺伝子産物:	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/ N-acetylmannosamine kinase

わが国の水澤ら，埜中らによって報告された縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは病名が示すとおり筋線維の著明な空胞を特徴とする。三好型ミオパチーとは異なる新しい病型として主としてわが国で多くの症例が蓄積された。一方，封入体筋炎(inclusion body myopathy; IBM)として報告されたものの中には筋病理学的には空胞を伴う遠位型ミオパチーと類似したものがある。1996年にはユダヤ人の遺伝性封入体筋炎(hereditary inclusion body myopathy; HIBM)の遺伝子座が9番染色体にあると報告され，わが国の縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの遺伝子座も同じ領域に存在することが判明した。2001年には遺伝性封入体筋炎の原因遺伝子が *GNE* であることが判明し，その後空胞を伴う遠位型ミオパチーの原因遺伝子も同遺伝子であることが判明している [D02, D11, D20]。

わが国の症例では *GNE* 遺伝子のエクソン 10 における c.1714G>C (p.Val572Leu) (G1765C) 変異が最も頻度が高い [D11]。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義，有用性

遠位型ミオパチーにおいて遺伝子診断を臨床現場において鑑別に用いることは必ずしも実用的ではない。筋萎縮の分布や CK 値などの臨床型および生検筋の病理，免疫組織化学あるいはウエスタンブロット法によるスクリーニングによって筋強直性ジストロフィーなどの他の筋ジストロフィーや多発性筋炎などの筋疾患との鑑別を最初に行う。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

臨床型、筋病理、免疫組織化学あるいはウエスタンブロット法による診断が優先される。診断確定を目的に遺伝子診断が行われることがある。

E. その他 患者・家族から遺伝についての相談を受けることは非常に多い。まずは、家系図の作成による遺伝形式の確認および筋病理その他による診断の確定が大切である。

筋強直性ジストロフィー 1 型

dystrophia myotonica 1 (DM1) [A15, B03, C03]

別称：筋緊張性ジストロフィー，Steinert 病

ICD-10コード：G71.1

MIM#160900

A. 臨床 【疾患概説】

筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) は、骨格筋、平滑筋とともに眼、心臓、内分泌臓器、中枢神経系など多臓器を侵す疾患である。発症頻度は人口 10 万人に対して 5 人程度である。臨床所見は、重症度に多様性があり、軽症から重症まで連続的に移行するが、便宜的に 3 つの病型 (古典型、軽症型、先天性) に分類されている。古典型の筋強直性ジストロフィー 1 型はミオトニア (筋強直)、筋萎縮、筋力低下を主徴として主に成人期に発症する。発症年齢は 20-30 歳代に多い。筋症状以外に糖尿病、白内障、前頭部脱毛、心伝導障害、知能低下、性腺機能障害などをきたす。成人患者は身体が自由が効かなくなり、生命予後も短くなる場合がある。軽症型筋強直性ジストロフィー 1 型は白内障と軽度のミオトニアが特徴であり、生命予後は良好である。先天性筋強直性ジストロフィー 1 型は生下時より筋緊張の低下と重篤な全身の脱力が見られ、しばしば呼吸不全をきたして早期に死亡する。また精神発達遅滞もよく見られる。

鑑別診断として、最も類似した病態は筋強直性ジストロフィー 2 型 (DM2) / 近位型筋強直性ミオパチー (proximal myotonic myopathy; PROMM) である。常染色体優性遺伝形式をとり、30-40 歳代に発症し、近位筋の筋力低下、ミオトニア、白内障などを主徴とする。両者の臨床的差異は筋強直性ジストロフィー 2 型では筋力低下が近位筋優位であるのに対して筋強直性ジストロフィー 1 型では遠位筋優位である点である。筋強直性ジストロフィー 1 型に見られる先天性筋強直性ジストロフィーは知られていない。日本での遺伝子診断報告例はまだ 1 家系だけである。

遠位筋優位の障害をきたす遺伝性ミオパチーの鑑別として、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、遺伝性ミオチューブラーミオパチー、三好型ミオパチーなどを鑑別する。ミオトニアに関連した他の遺伝性疾患として、先天性ミオトニア、先天性パラミオトニア、高カリウム血性周期性四肢麻痺がある。

【公的補助制度】

- 障害者自立支援法での対応が中心となるが、各都道府県で異なる。一部の都道府県では

表7 筋強直性ジストロフィー1型における臨床型とCTGリピート数との対応

臨床型	臨床症候	CTG リピート数 ^{*1}	発病年齢 (歳)	平均死亡年齢 (歳)
前変異	なし	38～49		一般集団と同じ
軽症型	白内障, 軽度のミオトニア	50～150	20～70	60～
古典型	筋力低下, ミオトニア, 白内障, 前頭部禿頭, 心臓不整脈, その他	～100～1,000-1,500	10～30	48～55
先天性	乳児筋緊張低下, 呼吸障害, 精神発達遅滞, 古典型の症状	～1,000 ～2,000以上 ^{*2}	生下時～10	45 ^{*3}

*1: 臨床病型間にはCTGリピート数の重複が知られている。

*2: Redmanら(1993)はCTGリピート数730-1,000の先天性強直性ジストロフィー1型患者を報告している[D13]。

*3: 新生児期の死亡は含まない。

医療費の公的補助の対象疾患である。東京都難病医療費等助成制度では、ミオトニア症候群に含まれる。

- 患者サポート組織：日本筋ジストロフィー協会(URL: <http://www.jmda.or.jp/>, TEL: 03-5273-2930)が各地の支部とともに幅広く活動をしている。また、東京進行性筋萎縮症協会(URL: <http://www.to-kin-kyo.or.jp/>, TEL: 03-3773-8331)がある。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM: *605377
 遺伝子記号: *DMPK*
 遺伝子名: dystrophin myotonic protein kinase
 染色体座: 19q13.2-q13.3
 遺伝子産物: dystrophin myotonic protein kinase

【遺伝学的特徴】

常染色体優性遺伝形式をとり、再発危険率は50%。白人、日本人ともに創始者効果が見られ、ともに共通する1-2種の変異に由来すると考えられる。浸透率はほぼ100%であり、新生突然変異は極めて少ないと考えられる。また世代を経るに従って発症年齢が早まり重症化する表現促進現象(anticipation)が見られる。

【遺伝子変異(異常)と遺伝子診断】

19q13.3上の遺伝子*DMPK*(myotonic protein kinase)の3'非翻訳領域のCTGリピートの異常な伸長が原因である。CTGリピートが正常では5-37回繰り返すのに対して患者では50-3,000回と増加する。リピート数と発症年齢や重症度の間には負の相関が認められ、臨床的にはある程度重複する3つの病型(軽症型, 古典型, 先天性)に分類されているが、これらはおおまかにCTGリピート数と関連する(表7)。先天性筋強直性ジストロフィー1

型罹患児の CTG リピート数はおよそ 700 回以上(大半が 1,000 回以上)とされる。

筋強直性ジストロフィー 1 型と類似した症候を呈するが、*DMPK* 内の CTG リピートの異常伸長がなく、3q21.3 に連鎖する家系が知られていることから従来の筋強直性ジストロフィーを筋強直性ジストロフィー 1 型、3q21 に連鎖する筋強直性ジストロフィーを筋強直性ジストロフィー 2 型あるいは近位型筋強直性ミオパチー (proximal myotonic myopathy; PROMM) と称するようになった。筋強直性ジストロフィー 2 型では遺伝子 *ZNF9* (zinc finger protein 9) のイントロン 1 内にある CCTG リピートの異常伸長が確認された。

伸長したリピート RNA に特異的に結合するタンパク質があって、正常ではスプライシング調節をしているこのタンパク質が伸長リピートに捕捉され、ミオトニアの原因となるクロライドチャネル遺伝子などに異常スプライシングが起きる、と考えられている。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

遺伝子診断の臨床的意義としては、確定診断及び除外診断において確実な結果を得られ、疾患の症状、予後、不整脈などさまざまな症状に対する対処法、介護等に関する幅広い情報の提供できること、遺伝カウンセリングにおいて有用な情報の提供できることにある。

親が患者である場合には 50% の確率で遺伝子変異を受け継ぐ。表現促進現象が見られ、子どもでは親より CTG リピート数が増大し、それに伴って臨床症状が重症化する。

3 つの病型はおおまかに CTG リピート数と関連するが、表 7 に示すようにリピート数は臨床型でかなりの重複があるため CTG リピート数を基に病気の重症度を予測するには十分な注意が必要である。

また先天性筋強直性ジストロフィー 1 型の症例はほとんどが母親由来である。先天性筋強直性ジストロフィー 1 型症例では他病型に比べてリピート回数が多い傾向にあるが、リピート数の間にはかなりの重なりがある。父親から遺伝子変異を受け継ぐ場合に世代間で CTG リピート数が減少し、臨床的にも軽症化ないしは稀であるが正常化する場合があることが知られている。

罹患した母親では、胎動減少、羊水過多、遷延分娩、分娩後子宮出血、自然流死産などの妊娠・分娩合併症を生じる頻度が高い。また母親が本症罹患者の場合、子どもの 50% が正常、約 30% が通常の筋強直性ジストロフィー 1 型、約 20% が先天性筋強直性ジストロフィー 1 型となる。ただし先天性筋強直性ジストロフィー 1 型罹患児の約半数は流死産に至ると推測されている。また第 1 子が先天性筋強直性ジストロフィー 1 型罹患児であればその母親は第 2 子以降も同様に先天性筋強直性ジストロフィー 1 型罹患児を産む確率が高いことが経験的に知られている。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

古典型の患者(発症者)の診断においては、臨床経過、症候、家族歴、血清 CK、筋電図、筋生検などから臨床的に筋強直性ジストロフィー 1 型と診断できる場合が多い。確定

診断を得るには、遺伝子診断を行うことが必要となることがある。一方、遺伝子診断は、患者自身の診断という面だけでなく、非発症者も含めた親族全体の診断という面を持っている点にも十分な配慮を行う必要がある。

- (1) 筋強直性ジストロフィー1型が強く示唆され確定診断を考慮している場合、遺伝子診断の結果がなくとも筋強直性ジストロフィー1型との診断を高い確度でいえる場合もあれば、遺伝子診断結果が診断において重要な診断根拠となる場合もある。遺伝子診断の有用性は大きいですが、その必要性は、臨床診断の確度により異なってくる。
- (2) 筋強直性ジストロフィー1型であることが確定診断されている家系の一員の発症者についての診断において、診断確定のためには、遺伝子診断は必ずしも必須ではないが、上記(C項)のような意義がある。
- (3) 患者家族のリスクについて、患者の中には片親が明らかに罹患している場合もあればそうでない場合もある。親が軽症筋強直性ジストロフィー1型の症状を有しているながら気づかれていない場合もあれば、CTGリポートが病的範囲ではあるけれども伸長の程度が軽いために無症状である場合がある。
- (4) 特に、先述したように先天性筋強直性ジストロフィー1型症例は、ほとんどが母親由来である。先天性筋強直性ジストロフィー1型の児の誕生にて、母親が筋強直性ジストロフィー1型と初めてわかることがある。または先天性筋強直性ジストロフィー1型の母親が病的対立遺伝子(アレル)を有しながら、無症状である場合もある。いずれも妊娠・分娩合併症を生じる頻度が高く、将来不整脈など合併症を起こしやすいので臨床診断、遺伝子診断を行う場合も多い。この場合、発症前遺伝子診断及びそれに関連した遺伝カウンセリングの対応が必要となる。
- (5) 遺伝子診断を行った結果、初めて、当該患者の診断のみならず同時に家族の診断につながるという遺伝学的問題が出現するわけではなく、筋強直性ジストロフィーを疑った時点より、このことについての配慮が必要で、遺伝学的問題も含めて患者及び家族に説明し理解を得るようにしていく必要がある。病名と検査のみが先行して、遺伝子検査結果を得た時点において遺伝学的問題がクローズアップされるようなことは好ましい診療とはいえない。

E. その他 患者家族、親族より発症前診断、出生前診断を含む遺伝学的相談を受けることがある。臨床遺伝医学について経験の乏しい場合は、所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝専門医などとの連携ないし臨床遺伝医療部門への紹介、臨床遺伝医療部門のある他の医療機関への紹介など、適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。

- (1) 発症前診断：発症前診断の適応となるのは、確実な筋強直性ジストロフィー家系の発症のリスクを有し、十分な判断能力のある成人で、他から強制されずに自律的意思により希望する場合に実施することが日本では多い[A15]。妊娠・分娩合併症を生じる頻度が高く、将来不整脈など合併症を起こしやすいので臨床診断に注意する。

(2) 出生前診断：50% のリスクを持つ胎児の出生前診断は分子遺伝学的検査の項目で述べたのと同じ手法を用いて可能である。この場合、妊娠 10 週以降に可能である絨毛穿刺あるいは妊娠 15 週以降に可能である羊水穿刺にて採取した胎児細胞から抽出した DNA を用いる。注意すべきは検査結果が陽性であっても発症年齢や重症度までは予測できないことである。その理由は 3 つの臨床型には CTG リピート数のオーバーラップがあることと CTG リピート数には体細胞モザイクが存在する可能性があるからである。しかしながら 1,000 回あるいはそれ以上の CTG リピート数であれば胎児は先天性筋強直性ジストロフィー 1 型に罹患している可能性が高い。妊娠中期、後期の超音波検査では胎動の減少や羊水過多を描出できることがあり、これらの所見は先天性筋強直性ジストロフィー 1 型を示唆する。また罹患女性の CTG リピート数から先天性筋強直性ジストロフィー 1 型の発症を正確に予測することはできないが、一般に母親のリピート数が多いほど先天性筋強直性ジストロフィー 1 型罹患児を産む可能性が高いことが示唆されている。

ミトコンドリア脳筋症

7 mitochondrial encephalomyopathy

ICD10コード：G71.3

A. 臨床 【疾患概説】

脳と筋肉のミトコンドリアの形態的、機能的異常をきたす疾患として提唱された。骨格筋生検凍結標本では、ゴモリトリクローム変法染色(modified Gomori trichrome staining)にて赤色ぼろ線維(ragged-red fiber; RRF)が認められることが多く、電子顕微鏡では、ミトコンドリアの異常集積、巨大化、結晶様封入体などがみられる。遺伝形式は、母系遺伝を示す場合が多いが、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝を示す疾患も報告されている。遺伝子異常としては、ミトコンドリア DNA(mtDNA)の欠失、点変異、減少などが認められることが多いが[C05, C06]、最近では核 DNA 異常の解明が進んでいる(表 8, 9)[D04, D05]。臨床的には、筋力低下のみの例から、発育不全、てんかん発作、運動失調、精神発達遅滞、筋緊張低下など全身性の障害を示す病型まで臨床症状が非常に多様であることが特徴である。ミトコンドリア異常による疾患は、単に脳・骨格筋にとどまらず、難聴、網膜症、糖尿病、心筋症、腎疾患、血液疾患など全身の臓器に及んでいる点から、ミトコンドリア医学という概念が提唱されている。ミトコンドリア脳筋症の診断のために必要な臨床検査法として、電気生理学的検査(針筋電図、末梢神経伝導検査、短潜時体性感覚誘発電位(short latency somatosensory evoked potential; SSEP))、脳波検査、聴力検査、頭部 CT・MRI、脳血流単一フォトン断層撮影(single photon emission computed tomography; SPECT)、髄液検査、心機能検査(心電図、心エコー、心カテ、心筋シンチ、心筋生検)、自転車エルゴメーター運動負荷試験、無酸素性作業閾値(AT)の測定、組織内酸化ヘモグロビンの測定、³¹P 磁気共鳴スペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy; MRS)(クレアチニン酸/無機リン比の変化)、筋生検(病理所見、生化学検査、

表8 遺伝学的, 生化学的異常に基づくミトコンドリア病の分類

A. 遺伝的要因によるミトコンドリア病		疾患(原因遺伝子)
1) 核 DNA 異常によるもの (メンデル遺伝または孤発性)		
a) 基質の転送異常		カルニチンパルミトイル転換酵素欠損症 (<i>CPT1A</i> , <i>CPT2</i>) カルニチン欠損症 (<i>SLC22A5</i>)
b) 基質の利用障害		ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症 (PDH), β 酸化異常
c) クレブス (TCA) 回路異常		フマルラーゼ欠損症 (<i>FH</i>) α ケトグルタル酸脱水素酵素欠損症 サクシニル CoA 合成酵素 β サブユニット (<i>SUCLA2</i>)
d) 電子伝達系の異常		複合体 I 欠損症 (<i>NDUF</i> , <i>B17.2L</i> など) 複合体 II 欠損症 (<i>SDHA</i>) 複合体 III 欠損症 (<i>BCS1L</i>) 複合体 IV 欠損症 (<i>SURF1</i> , <i>COX10</i> , <i>SCO2</i> など) 複合体 V 欠損症 (<i>ATP12</i>) コエンザイム Q10 欠損症 (<i>PDSS2</i> , <i>APTX</i> など) Barth 症候群 (<i>G4.5</i>), 難聴・ジストニア (<i>TIMM8A</i>)
e) ミトコンドリア膜障害		mtDNA の多重欠失: <i>MNGIE</i> (<i>ECGF1</i>)
f) シグナル伝達障害		Friedreich 失調症 (<i>FRX</i>), 鉄芽球性貧血 (<i>ABCB7</i>)
g) ミトコンドリア金属代謝異常		CMT2A (<i>MFN2</i>), 遺伝性痙性麻痺 (<i>KIF5A</i>)
h) ミトコンドリア融合異常		mtDNA 減少 (<i>RRM2B</i> など)
i) DNA 合成障害		PEO+他臓器障害 (<i>POLG1</i> , <i>ANT1</i>) Alpers 症候群 (mtDNA 減少: <i>POLG1</i>) mtDNA 減少 (<i>TK2</i> , <i>DGUOK</i> , <i>MPV17</i> など) 遺伝性痙性麻痺 (<i>SPG7</i>)
j) その他		
2) ミトコンドリア DNA (mtDNA) 異常 (母系遺伝または孤発性)		
a) tRNA/rRNA 遺伝子の点変異		MELAS, MERRF, 多発性脂肪腫, 心筋症など
b) タンパク質合成遺伝子の点変異・小欠失		LHON, 両側線条体壊死, 運動ニューロン疾患など
c) 孤発性の mtDNA 大欠失		KSS, Pearson 症候群
d) 母性遺伝を示す mtDNA 大欠失		ミオパチー, PEO
B. 後天的要因によるミトコンドリア障害		
a) 感染性		Reye 症候群
b) 中毒性		MPTP ^{*1}
c) 医原性		zidovudine ^{*2}
d) 加齢		

*1: 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine

*2: 日本薬局方名。AZT。HIV 逆転写酵素阻害剤

*3: 他の略語は表9参照

Rho⁰ 細胞を用いた検討) などがある。診断は、臨床症状及び臨床検査所見に基づいて行われるが、最終的には遺伝子異常の確認が必要となることが多い。

臨床的特徴から以下のような疾患が分類されている。

- ・慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia; CPEO),
- ・網膜症,
- ・カーンズ・セイヤー症候群 (Kearns-Sayre syndrome; KSS),
- ・赤色ぼろ線維, ミオクローススてんかん症候群 (福原病) (myoclonus epilepsy associ-

表9 主なミトコンドリア DNA 変異と臨床病型

mtDNA 変異	遺伝子	臨床型/症状
m. 1555A>G	12S rRNA	アミノグリコシドによる難聴
m. 3243A>G	tRNA-Leu(UUR)	MELAS, CPEO, MIDD, 心筋症
m. 3252A>G	tRNA-Leu(UUR)	MELAS, 多臓器障害
m. 3256C>T	tRNA-Leu(UUR)	MELAS, CPEO, 多臓器障害
m. 3271T>C	tRNA-Leu(UUR)	MELAS
m. 3271delT	tRNA-Leu(UUR)	MELAS
m. 3291T>C	tRNA-Leu(UUR)	MELAS
m. 3460G>A	ND1	LHON
m. 8344A>G	tRNA-Lys	MERRF, 多発性脂肪腫
m. 8356T>C	tRNA-Lys	MERRF, MELAS
m. 8993T>G	ATPase	NARP, MILS
m. 8993T>C	ATPase	NARP, MILS
m. 11778G>A	ND4	LHON, 大脳白質病変
大欠失		KSS, CPEO, Pearson 症候群, 多発性脂肪腫, 加齢
多重欠失		CPEO+多臓器障害, MNGIE
mtDNA 減少		ミオパチー, 多臓器障害

KSS : Kearns-Sayre syndrome

CPEO : chronic progressive external ophthalmoplegia

MERRF : myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

MELAS : mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

NARP : neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa

MILS : maternally inherited Leigh syndrome

LHON : Leber's hereditary optic neuropathy

MNGIE : mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy

MIDD : maternal inherited diabetes and deafness

CMT : Charcot-Marie-Tooth disease

ated with ragged-red fibers ; MERRF),

- ・ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes ; MELAS),
- ・ニューロパチー・運動失調・網膜色素変性症候群 (neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa ; NARP) または, 神経原性脱力・運動失調・網膜色素変性症候群 (neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa),
- ・母性遺伝リー症候群 (maternally inherited Leigh syndrome ; MILS),
- ・ミトコンドリア神経胃腸管脳筋症 (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy ; MNGIE),
- ・レーバー遺伝性視神経萎縮症 (Leber's hereditary optic neuropathy ; LHON),

などがある。

1) カーンズ・セイヤー症候群 Kearns-Sayre syndrome (KSS)

MIM#530000

1958年にKearns TPとSayre GPによって報告された。20歳頃までに発症する外眼筋麻痺, 網膜変性, 心伝導障害を主徴とし, 筋力低下・萎縮, 易疲労性, 小脳性運動失調,

感音性難聴，末梢神経障害，内分泌・代謝障害(糖尿病，甲状腺異常など)，髄液タンパク質高値などを種々の組み合わせで伴う全身性のミトコンドリア異常症である。ミトコンドリア形態異常が各臓器に認められ，骨格筋生検では赤色ぼろ線維(ragged-red fiber)が認められ，電子顕微鏡ではミトコンドリアの異常集積，巨大化，結晶様封入体などがみられる。多くの例で mtDNA の大欠失が認められ，正常の mtDNA と欠失のある mtDNA が混在して認められる(ヘテロプラスミー)。一部の例では mtDNA の m.3243A>G 変異を認める。一般的に孤発性である。カーンズ・セイヤー症候群としての診断基準を満たさず，不全型カーンズ・セイヤー症候群とされる例もある。孤発性の進行性外眼筋麻痺(progressive external ophthalmoplegia; PEO)の中の特異型とする意見と，それぞれひとつの臨床疾患単位とする考えがある。鑑別診断としては，重症筋無力症，眼咽頭型筋ジストロフィー，眼咽頭遠位型ミオパチー，フィンランド型アミロイドーシスなどがある。

2) 赤色ぼろ線維，ミオクロースてんかん症候群

myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF)

MIM#545000

1980 年福原信義らによって報告された疾患で，10 歳代にミオクロースで発症し，小脳性運動失調，全般性痙攣発作，知能障害，視神経萎縮，聴力障害，筋萎縮，低身長，腱反射低下などを生じる。検査所見では，脳波異常，小脳萎縮を認めることが多い。病理学的には小脳歯状核の変性，脊髄後索の変性が顕著である。mtDNA の tRNA^{Lys} 内の m.8344A>G 点変異をしめす例が多い。鑑別診断として，歯状核赤核・淡蒼球リ体萎縮症，脊髄小脳変性症，ウンフェルリヒト・ルントボルグ病(Unverricht-Lundborg disease)などの進行性ミオクロースてんかんなどがある。

3) ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)

MIM#540000

1984 年 Pavlakis らによって提唱された疾患で，多くは小児期に発症し，脳卒中様発作，激しい頭痛・嘔吐発作，筋力低下，進行性知能低下，精神症状，低身長，感音性難聴などを高率に認める。心症状や多臓器不全にて死亡することが多い。高齢発症例もある。mtDNA の tRNA^{Leu(UUR)} 内の m.3243A>G 変異が約 8 割に見られるが，他の部位の点変異も報告されている。頭部 MRI T2 強調画像にて大脳皮質を含む広範な病変を示すことが多く，病変部位は必ずしも血管支配とは一致しない。遺伝形式は，母系遺伝を示すが，一般的に母親は無症状か，ごく軽症のことが多い。MELAS 患者では，点変異を持つ異常 mtDNA と正常 mtDNA が混在している(ヘテロプラスミー)が，異常 mtDNA の割合がある閾値を超えた場合に症状が出現すると推定されている。鑑別疾患として，脳血栓，脳塞栓，脳腫瘍，脳炎などがある。

なお，母系遺伝を示す糖尿病 + 難聴例(maternal inherited diabetes and deafness: MIDD)が m.3243A>G 変異と関連していることが報告されており，MIDD は全糖尿病患

者の0.5~3.0%を占めると言われている。

4) レーバー遺伝性視神経萎縮症 Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)

MIM#535000

1871年 Leber によって報告された遺伝性視神経萎縮症であり、レーバー遺伝性視神経萎縮症 (LHON) または単にレーバー病と呼ばれる。一般的に、10-20代の男性に両眼の急性視神経炎で発症し、その後、視神経萎縮による視力低下と中心暗点をきたす。母系遺伝を示し、患者の約80%が男性で女性は保因者にとどまることが多い。1988年に Wallace らによってミトコンドリア電子伝達系複合体Iサブユニット4をコードする mtDNA ND4 遺伝子上の m.11778G>A 点変異が報告された。11778 変異以外に m.3460G>A 点変異なども報告されているが、わが国のレーバー病患者の約90%に m.11778G>A 変異を認める。筋生検では軽度の筋原性変化を認めることがあるが、RRFはない。頭部MRI異常、運動失調、不随意運動、不整脈などを合併することがある。頭部MRI異常、運動失調、ジストニア、ミオクローヌス、不整脈などを合併する場合には、レーバー・プラス (Leber plus, LHON plus) と呼ばれることがある。鑑別診断として、脊髄小脳変性症、多発性硬化症などがある。

【公的補助制度】

- 障害者自立支援法での対応が中心となるが、各都道府県で異なる。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

ヒトミトコンドリアDNA (mtDNA) は、16,569塩基よりなる環状二本鎖DNAであり、核DNAに比較して変異を起こしやすい、スクレオゾームがない、イントロンがない、遺伝子コードが一部異なる、mtDNAの複製に重要な非コード領域(D-ループ領域)があるなどの特徴がある。進化の過程で、元来約4,000程度あった遺伝子の多くは消失し、現在は37遺伝子のみになっている。消失した多くの遺伝子は核内に取り込まれ、ミトコンドリアタンパク質(前駆体タンパク質)をコードし、その前駆体タンパク質はミトコンドリアに取り込まれ、ミトコンドリア内で機能を発現している。ミトコンドリアDNAからは、2種類のrRNA、22種類のtRNA、13種類のタンパク質がコードされる。13種類のタンパク質は、核由来のタンパク質と複合体I、複合体III、複合体IV、複合体Vを形成する。

【遺伝学的特徴】

非メンデル遺伝を示す細胞質遺伝のうち、母方の細胞小器官DNAのみが子に伝達される様式を母系遺伝(maternal inheritance)という。ミトコンドリアは、母親のミトコンドリアのみ子孫に伝えられるが、この機序として、

- (1) 受精時に精子の頭部(ミトコンドリアはない)のみが卵子に入る。
- (2) 卵細胞に入る精子のミトコンドリア量は、卵細胞のミトコンドリア量に比べてはる

かに少なく、胎児に受け継がれる精子由来のミトコンドリアはほとんどない。

(3) 精子のミトコンドリアは卵細胞に入るが、それを“異物”として排除する機構が卵細胞に存在する。

という3つの仮説がある。正常の mtDNA と異常(点変異, 欠失)のある mtDNA が混在して認められるヘテロプラスミーという状態が見られることが特徴である。mtDNA の多重欠失や量的減少が見られる場合には、核 DNA の責任遺伝子の変異を病因とすることが多い(表8)。

【遺伝子変異(異常)と遺伝子診断】

ミトコンドリア脳筋症の遺伝子診断を行う上で注意すべき点は、mtDNA および核 DNA の異常は非常に多様であり、既知の異常が検出されなくても遺伝子異常がないとは言いきれないこと、逆に、遺伝子変異があってもそれが病的変異なのか単なる遺伝子多型なのかが問題となる。正常と異常の mtDNA が混在しているヘテロプラスミーの状態を示すことがあるため、異常 mtDNA の検出感度が問題となる。特に、末梢血 DNA と骨格筋などの組織由来 DNA ではヘテロプラスミーの程度が異なることに留意する必要がある。また、同じ mtDNA 変異でも異なる臨床病型を示すことがあり、ミトコンドリア病における遺伝子型表現型相関はいまだ十分には解明されていない。

ミトコンドリア脳筋症の遺伝子診断は、mtDNA の点変異の場合は白血球の mtDNA 分析をすることにより診断できるが、mtDNA の大欠失/多重欠失、減少症の場合は組織(骨格筋など)から抽出された mtDNA のサザンブロット解析が必要である。さらに、mtDNA の多重欠失、減少症が疑われる場合は核 DNA の解析が必要となる。近年、*POLG*, *DGUK*, *TK2*, *SUCLA2*, *MPV17*, *RRM2B*, *NDUF*, *ECGF1*, *FRX* などミトコンドリア病に関連する多数の核 DNA 遺伝子が報告されている [C02]。

遺伝子診断の方法としては、末梢血、生検組織、培養細胞などの試料を用いて、PCR 法、直接塩基配列決定法、ミトコンドリア DNA マイクロアレイ法、SSCP 法、DHPLC 法、ヘテロデュプレックス DGGE 法、サザンブロット法、マイクロサテライト多型マーカーを用いた連鎖解析法などが必要に応じて用いられる。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

KSS, MERRF, MELAS などの場合は臨床症状から診断が可能な場合も多いが、ミトコンドリア脳筋症の臨床的多様性から確定診断のための遺伝子診断は有用である。ミトコンドリア脳筋症の効果的な治療法は確立されていないが、MELAS 等の場合はアルギニンなどの治療が試みられており、遺伝子診断を行うことは臨床的意義が大きいと言える。また、日常生活上の注意や合併症の早期発見のためにもミトコンドリア脳筋症の遺伝子診断は有用である。ただし、前述したように mtDNA および核 DNA 異常の多様性から遺伝子診断が困難な例も多い点に留意する必要がある。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

臨床経過，神経所見，家族歴，画像診断から臨床的にミトコンドリア脳筋症が疑われ，安静空腹時の血液・髄液中の乳酸・ピルビン酸比の上昇，エルゴメーター運動負荷試験による乳酸・ピルビン酸比の上昇，RRF，ミトコンドリア形態異常，ミトコンドリア酵素活性低下などのうち，いずれかの異常所見が検出された場合は遺伝子診断を考慮してよい。ただし，これらの異常が認められない症例もあり，判断に迷うこともある。

E. その他 ミトコンドリア脳筋症の臨床遺伝医学について経験が乏しい場合は，所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝医学専門医などとの連携ないし臨床遺伝医学診療部門への紹介，臨床遺伝医学診療部門のある他の医療機関への紹介など，適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。なお，ヘテロプラスミーの検出感度の問題もあり，末梢血を用いた保因者診断は困難な場合がある。また，出生前診断，発症前診断はきわめて困難である。

治療法が未確立の遅発性の疾患

ハンチントン病 Huntington disease

1

別称：ハンチントン舞踏病 Huntington chorea

ICD-10コード：G10

MIM+143100

A. 臨床 【疾患概説】

緩徐進行性の中樞神経の変性疾患で、本邦の有病率は特定疾患申請書からは人口10万人当たり0.5人と推定される。発症年齢は30歳代をピークとするが、小児期から80歳代まで広範である。臨床症状は、舞踏運動などの不随意運動を特徴とする運動障害と巧緻障害、易怒性やうつ、その他の精神症状および認知障害(皮質下痴呆)である。運動障害については、若年発症では、しばしば舞踏運動ではなく、ジストニアやミオクロヌス、さらには無動や筋強剛などのパーキンソン症候を呈する(Westphal型)。20歳以下の発症の場合を若年型ハンチントン病という。罹病期間は15-20年で、進行期にはてんかん発作を認めることが多い。

成人例で舞踏運動などの不随意運動を呈する場合は、常染色体優性遺伝性疾患として、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄小脳運動失調症17型(SCA17)、神経フェリチノパチー(neuroferritinopathy、成人発症基底核病；adult-onset basal ganglia disease)、良性遺伝性舞踏病などを鑑別疾患として考慮する。有棘赤血球症を伴う舞踏病は常染色体劣性遺伝性疾患であるが、臨床像はハンチントン病と類似するので、家族性がはっきりしない場合には鑑別疾患として考慮する。この他に、非遺伝性神経疾患として、老人性舞踏病、薬物性舞踏病(遅発性ジスキネジアなど)、小舞踏病(シデナム舞踏病；Sydenham chorea)などとの鑑別を要することがある。また初発症状が精神症状のこともまれではなく、統合失調症として治療されている場合もある。

若年例では、ウィルソン病、ハラーフォルデン・シュパッツ病(Hallervorden-Spatz disease)、 G_{MI} ガングリオシドーシスなどの脂質蓄積症も鑑別疾患として考慮する。

【公的補助制度】

厚生労働省の特定疾患治療研究事業[C16]の対象としての難病(特定疾患)に該当し、医療費の公的補助の対象疾患である。

介護保険制度ではハンチントン病としては、40-64歳でサービスを利用できる特定疾病(2号被保険者)には該当しない。しかし、「初老期に発症する痴呆」を適応することにより、利用可能である。

表 10 CAG 反復配列の反復回数によるハンチントン病の遺伝子診断

反復回数	遺伝学的分類	臨床像(表現型)
26 回以下	正常対立遺伝子(アレル)	正常
27-35 回	変異原性正常 対立遺伝子(アレル)*	正常
36-39 回	低浸透率ハンチントン病 対立遺伝子(アレル)	正常またはハンチントン病
40 回以上	ハンチントン病 対立遺伝子(アレル)	ハンチントン病

*: 次世代においてハンチントン病を発症することがあり得る。

[患者友の会]

日本ハンチントン病ネットワーク (Japanese Huntington's Disease Network ; JHDN)

ホームページ : <http://www.jhdn.org/>

相談携帯電話 : 090-6373-5480

事務局メールアドレス : jhdn@mbd.nifty.com

相談携帯電話メールアドレス : jhdn-help@ak.sky.ne.jp

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM : +143100
 遺伝子記号 : *HTT*
 遺伝子名 : huntingtin
 別称等 : HD, IT15
 染色体座 : 4p16.3
 遺伝子産物 : huntingtin

【遺伝学的特徴】

遺伝形式は常染色体性優性遺伝で、浸透率は 100% に近く、80 歳代までにはほとんどが発症する。突然変異率は極めて低いと推定されている。世代を経るごとに発症年齢が早まる表現促進現象が見られ、特に男親から遺伝する場合に顕著である。したがって、若年型では父親が罹患者であることが多い。

【遺伝子変異(異常)と遺伝子診断】

ハンチントン病の原因遺伝子変異(異常)は、遺伝子 *HTT* のエクソン 1 に位置する CAG 三塩基反復配列(triplet repeat)の異常伸長である。遺伝子診断は当該反復配列の反復回数の分析に基づき行われる。反復回数による診断については、表 10 に示すアメリカ遺伝医学協会(American College of Medical Genetics; ACMG)/アメリカ人類遺伝学会(American Society of Human Genetics; ASHG)の指針[D01]に従うことが推奨される。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義, 有用性

遺伝子診断の臨床的意義とは、確定診断及び除外診断において確実な結果を得られ、疾

患の症状、予後、さまざまな症状に対する対処法、介護等に関する幅広い情報が提供できること、遺伝カウンセリングにおいて有用な情報が提供できることにある。さらに、CAG 反復回数と重症度、臨床症状などについての情報(遺伝子型表現型相関)を提供できる。すなわち、疾患対立遺伝子(アレル)の CAG 反復回数と発症年齢との間には、負の相関があり、反復回数が多いほど、発症年齢が早く臨床経過が早い傾向にある。しかし、この傾向は多数例を対象とした結果に基づくものであり、個々の例については該当しない場合もあり、繰り返し数でのみ臨床像を推定することには限界がある。表現促進現象は、*HTT* 遺伝子内の伸長 CAG リピートが親から子に伝えられる場合に世代間で伸長しやすいことによる。この現象は、父親から伝えられる時のほうが、母親から伝えられる場合に比較して強い。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

患者(発症者)の診断においては、臨床経過、症候、家族歴、画像診断から臨床的にハンチントン病と診断できる場合が多いが、舞踏運動及び類似の不随意運動を呈する疾患は前述したように多々あり、確定診断を得るには、遺伝子診断を行うことが必要となる。一方、ハンチントン病の遺伝子診断の施行にあたっては、当該患者の診断と同時にその血縁者の診断にもつながるといふ遺伝学的特性についての配慮が事前に必要である。

臨床場面において遺伝子診断の適応を考慮する場面は画一的ではなく、ハンチントン病であることが確定診断されている家系の一員の発症者についての診断、臨床的にハンチントン病が強く示唆され確定診断を考慮している場合、鑑別ないし除外診断を目的とした場合などさまざまである。さらに本ガイドラインの範囲を越えてはいるが、発症前診断や出生前診断の可能性が考慮される場合がある。具体的ないくつかの診療場面を以下に示す。

臨床的にハンチントン病が強く示唆され確定診断を考慮している場合、遺伝子診断の結果がなくともハンチントン病との診断を高い確度でいえる場合もあれば、遺伝子診断結果が診断において重要な診断根拠となる場合もある。遺伝子診断の有用性は大きいですが、その必要性は、臨床診断の確度により異なってくる。

- (1) ハンチントン病であることが確定診断されている家系の一員の発症者についての診断において、診断確定のためには、遺伝子診断は必ずしも必須ではないが、上記(C 項)のような意義がある。
- (2) 遺伝子診断を行った結果、初めて、当該患者の診断のみならず同時に家族の診断につながるという遺伝学的問題が出現するわけではなく、ハンチントン病を疑った時点から遺伝的な問題についての配慮が必要となる。すなわち、遺伝学的問題も含めて患者及び家族に説明し理解が得られるような配慮である。推定病名告知と検査のみが先行して、遺伝子検査結果を得た時点において遺伝学的問題がクローズアップされるようなことは好ましい診療とはいえない。また難病(特定疾患)認定申請にあたっては、遺伝子診断を強制する結果とならないように注意すべきである。
- (3) 小児発症例では、親、多くは男親が未発症または発症早期であることがあり、患児の診断は親の発症前診断または早期診断につながり得ることを認識しておくべきで

ある。患児の診断のみならず，家族に対する適切な対応が必要である。

- (4) 鑑別診断ないし除外診断目的で，遺伝子診断を行う場合，予測に反して遺伝子診断にてハンチントン病と診断されることも，稀ではあるがあり得る。明らかな家族歴を有している場合は，遺伝医学的問題は容易に認識されうるが，家族歴が明らかでない一見非遺伝性(孤発性)の場合にはあまり考慮されないことも少なくないと考えられ，注意を要する。

E. その他 患者家族，親族より発症前診断，出生前診断を含む遺伝学的相談を受けることがある。臨床遺伝医学について経験の乏しい場合は，所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝専門医などとの連携ないし臨床遺伝医療部門への紹介，臨床遺伝医療部門のある他の医療機関への紹介など，適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。

- (1) 発症前診断：発症前診断の適応となるのは，確実なハンチントン病家系の発症のリスクを有し，十分な判断能力のある成人で，他から強制されずに自律的意思により希望する場合，さらに遺伝子診断で診断確定となった場合の心理的サポート体制がある場合に実施することが日本では多い[A15]。

- (2) 出生前診断：成人発症の遅発性疾患は，一般に本邦では適応外とされている。

2

脊髄小脳変性症 spinocerebellar degeneration

ICD-10コード：G11 遺伝性運動失調(症)

A. 臨床 **【疾患概説】**

ICD-10コード：G11.2 晩発性小脳性運動失調症

ICD-10コード：G11.4 遺伝性痙性対麻痺

1) 遺伝性脊髄小脳運動失調症

a) 常染色体優性脊髄小脳運動失調症

厚生労働省運動失調症調査研究班の統計によると，日本においては脊髄小脳変性症(spino cerebellar degeneration; SCD)の67.2%は孤発性の運動失調症であり，遺伝性疾患は32.2%と推定されている。後者の大部分は常染色体優性疾患からなり，その他の遺伝形式の疾患は少ない[D21](図15)。遺伝性脊髄小脳運動失調症の遺伝子座はSCA(spino cerebellar ataxia)をシンボルとして，報告された順に登録されてきた。ヒトゲノム国際機構(The Human Genome Organization; HUGO)には現時点でSCA29まで登録されている[C01]。この中でSCA9は欠番であり，脊髄小脳運動失調症16型(SCA16)は脊髄小脳運動失調症15型(SCA15)と同一疾患であることが明らかになったので，SCA16はHUGOの登録から撤回された[C02]。脊髄小脳運動失調症24型(SCA24)は常染色体劣性疾患であるので，常染色体劣性脊髄小脳運動失調症4型(spino cerebellar ataxia, autosomal recessive 4; SCAR4)[D19]もしくは衝動性眼球運動障害を伴う脊髄小脳運動失調症(spino-

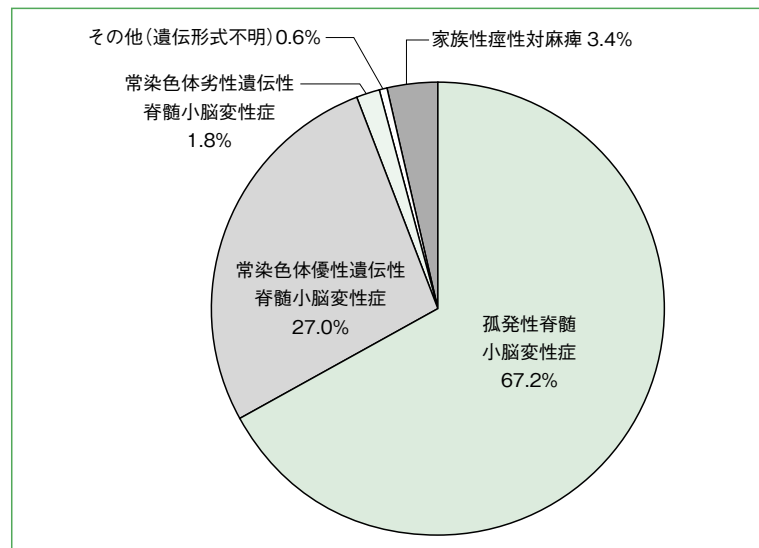


図 15 日本における脊髄小脳変性症(SCD)の疾患構成(文献[D21]より改変)

cerebellar ataxia with saccadic intrusions; SCASI)として再登録された。さらに歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubro-pallidoluyian atrophy; DRPLA)や16q連鎖常染色体優性小脳運動失調症(autosomal dominant cerebellar ataxia; ADCA)など、SCA番号として登録されていない疾患もある。脊髄小脳運動失調症4型(SCA4)と16q連鎖常染色体優性小脳運動失調症、及び脊髄小脳運動失調症19型(SCA19)と脊髄小脳運動失調症22型(SCA22)は、各々同一遺伝子座に登録されている。ともに当該遺伝子と病因変異についても未同定である。脊髄小脳運動失調症4型(SCA4)と16q連鎖常染色体優性小脳運動失調症については、臨床症状に相違が大きい。一方、脊髄小脳運動失調症19型(SCA19)と脊髄小脳運動失調症22型(SCA22)は腱反射減弱と軽度の認知機能障害などの若干の相違があるが、ともに成年期に発病する小脳性運動失調を主徴とする疾患であることから、現時点では同一疾患と推定されている。

各疾患の頻度には地域差がある。表11に既報告の主な疾患について臨床的特徴の概要を示した。日本で頻度の高い疾患はマシャド・ジョセフ病(Machado-Joseph disease; MJD)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄小脳運動失調症6型(SCA6)、16q連鎖常染色体優性小脳運動失調症、脊髄小脳運動失調症1型(SCA1)、脊髄小脳運動失調症2型(SCA2)である。脊髄小脳運動失調症7型(SCA7)、脊髄小脳運動失調症8型(SCA8)、脊髄小脳運動失調症14型(SCA14)、脊髄小脳運動失調症15型(SCA15)、脊髄小脳運動失調症17型(SCA17)は稀である。それ以外に世界各地より多数の常染色体優性脊髄小脳運動失調症が登録されている。その一群の中で、脊髄小脳運動失調症5型(SCA5)、脊髄小脳運動失調症10型(SCA10)、脊髄小脳運動失調症11型(SCA11)、脊髄小脳運動失調症12型(SCA12)、脊髄小脳運動失調症13型(SCA13)、脊髄小脳運動失調症27型(SCA27)においては当該遺伝子と病因変異が同定されているが、現時点ではいずれも日本では報告されていない。さらに脊髄小脳運動失調症18-23、25、26、28、29型

表 11 常染色体優性脊髄小脳運動失調症の臨床像

疾 患		遺伝子座*2	臨床像
略号	MIM*1		
SCA1	#164400	6p23	小脳性運動失調で初発、錐体路障害を伴う。進行期には筋萎縮、不随意運動、声帯麻痺などをきたす。
SCA2	#183090	12q24	小脳性運動失調で初発、錐体路障害を伴う。若年発症では腱反射は減弱し、緩徐眼球運動を伴う。進行期には舞踏運動や筋萎縮を伴う。一部はパーキンソニズムに終始する。
MJD (SCA3)	#109150	14q24.3-q31	発症年齢により病像が異なる。若年発症では運動緩慢やジストニアと痙縮、成年期の発症では小脳性運動失調と痙縮、中年以降の発症では主に小脳性運動失調、稀にパーキンソニズムが前景となり、それに末梢神経障害を伴う。
SCA4	%600223	16q22.1	小脳性運動失調に感覚性ニューロパチーを合併する。下肢の深部覚障害と腱反射消失が特徴。成年期に発病。
SCA5	#600224	11q13	発病は成年期が多いが、幅がある。小脳症候に終始。
SCA6	#183086	19p13	成年期に発病し、小脳症候に終始。
SCA7	#164500	3p21.1-p12	発病年齢に幅がある。運動失調もしくは視力障害で発病し、黄斑変性を伴う。
SCA8	#608768	13q21	小脳性運動失調と痙縮が中心。稀に錐体外路症候を伴う。
SCA10	#603516	22q13	小脳性運動失調にてんかんを合併。発症は成年期であるが、幅がある。
SCA11	#604432	15q15.2	成年期に発病し、小脳症候を中核とする。
SCA12	#604326	5q31-q33	発病は成年期に多いが幅がある。小脳性運動失調を中核とし、強い動作性振戦を伴う。進行例にはパーキンソニズム、腱反射亢進、認知機能障害などを伴う。
SCA13	#605259	19q13.3-q13.4	成年期に発病して小脳性運動失調に終始する報告の一方で、幼年期に小脳性運動失調で発病して精神運動発達遅滞などを伴う報告がある。
SCA14	#605361	19q13.4	小脳性運動失調が主要症候。若年発症では振戦発作を伴うことがある。
SCA15	#606658	3p26-p25.3	主に成年期に発病。小脳性運動失調を中核として、頸部と四肢に姿勢時振戦や動作性振戦の目立つ例がある。“SCA16”は同一疾患。
SCA17	#607136	6q27	小脳性運動失調、パーキンソニズム、認知症など多彩。
SCA18	%607458	7q22-q32	成年期に発病。深部覚障害による感覚性運動失調と筋萎縮に凹足を伴う。ニューロパチーは軸索障害。画像性診断で軽度の小脳萎縮あり。
SCA19*4	%607346	1p21-q21	成年期に小脳性運動失調で発病。一部にミオクロヌスや腱反射減弱、軽度の認知機能低下などを伴う。“SCA22”と同一遺伝子座。
SCA20	%608687	11p13-q11	成年期に攣縮性発声障害で発病。小脳性運動失調を中核とし、一部に軟口蓋ミオクロヌスを伴う。
SCA21	%607454	7p21.3-p15.1	発病は幼少時から成年期まで幅がある。小脳性運動失調、パーキンソニズム、軽度の認知機能障害を伴う。
SCA23	%610245	20p13-p12.3	中年期に発病。小脳性運動失調を中核とする。
SCA25	%608703	2p21-p13	小脳性運動失調に感覚性ニューロパチーを伴う。小児期から成年期にかけて発病。
SCA26	%609306	13p13.3	小脳性運動失調に終始。発病は中年期に多いが幅あり。
SCA27	#609307	13q34	小児期に手の振るえで発病し、小脳性運動失調が加わる。頭部振戦、精神発達遅滞、怒りの爆発、口部顔面ジスキネジアなどを伴う。
SCA28	%610246	18p11.22-q11.2	若年発症の小脳性運動失調。進行期に外眼筋麻痺、眼瞼下垂、緩徐衝動性眼球運動(slow saccade)を伴う。
SCA29	%117360	3p26	小脳虫部に限局した萎縮。小脳性運動失調は非進行性。
(SCA 番号の付いていないもの)			
DRPLA	#125370	12p13.31	発症年齢により病像が異なる。20歳以下の発症では進行性ミオクロヌスでんかん、40歳以降の発症では小脳性運動失調と舞踏様アテトーゼ、20-40歳の発症では両者の移行型。
16q-linked ADCA	#117210	16q22.1	成年期以降に発病し小脳性運動失調に終始する。

* 1 : MIM は OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) の登録番号 [C002]。疾患と遺伝子は異なった番号に注意。

* 2 : p ; 短腕, q ; 長腕。

* 3 : SCA9 と SCA16 は欠番。

* 4 : SCA22 は SCA19 と同一疾患の可能性あり。

* 5 : SCA24 は SCAR4 として再登録。

(SCA18-23, 25, 26, 28, 29)などは、いずれも遺伝子座は決定されているが、現時点では当該遺伝子や変異は未報告である。日本の常染色体優性脊髄小脳運動失調症において 20% 程度は未だ原因が特定されていない。

b) 常染色体劣性及び X 連鎖脊髄小脳運動失調症

フリードライヒ運動失調症(Friedreich ataxia; FRDA)を筆頭に複数の疾患において当該遺伝子と病因変異が同定されている(表 12)。いずれも若年発症である。フリードライヒ運動失調症は小脳性運動失調、下肢深部覚障害、腱反射消失、足底反射異常を呈し、凹み足、糖尿病、心筋症を合併する疾患として知られている。臨床症候がフリードライヒ運動失調症と類似している疾患群の中から、病因変異の解明されたものがある。

その第一は家族性ビタミン E 単独欠乏症(familial isolated deficiency of vitamin E; VED)で、日本人ではよく網膜色素変性を伴い、 α トコフェロール転移タンパク(α -tocopherol transfer protein; TTPA)の変異による疾患である。

第二は Charlevoix-Saguenay 症候群(autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay; ARSACS)である。運動失調と痙縮を中核とし、網膜有髄線維を伴うとされるが必発ではない。本疾患は複合型痙性対麻痺として分類されることがある。

第三は眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症(early-onset ataxia with oculomotor apraxia and hypoalbuminemia; EOAH)である。軸索性ニューロパチー、精神運動発達遅滞、舞踏アテトーゼなどを呈し、低アルブミン血症や高コレステロール血症などを伴う疾患がある。運動失調・眼球運動失行 1 型(ataxia-oculomotor apraxia 1; AOAI)など種々の別称でも呼ばれてきた。

第四はセナタキシン(senataxin; SETX)変異による疾患で、運動失調・眼球運動失行 2 型(ataxia-oculomotor apraxia 2; AOAI2)とも言われるが、常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 1 型(spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1; SCAR1)とされている。血液中の α -フェトプロテイン(α -fetoprotein; AFP)高値を特徴とする。非典型例では眼球運動失行を欠き、運動失調と末梢神経障害のみを呈することがある。

毛細血管拡張運動失調症(ataxia telangiectasia; AT, 別名 Louis-Bar 症候群)は ATM 遺伝子の変異による疾患で、幼年期に小脳性運動失調で発病し、毛細血管拡張を伴い、先天性免疫不全による易感染性と悪性腫瘍の高率な合併を特徴とする。

これ以外に、日本では報告されていない疾患も多数報告されている。常染色体劣性運動失調症として、カリブ海のケイマン諸島からケイマン運動失調症(Cayman ataxia; ATCAY)が、フィンランドからは乳児発症脊髄小脳運動失調症(infantile-onset spinocerebellar ataxia; IOSCA)が報告されている。さらに、最近では SCAR のシンボルで多数の疾患が登録されている。X 連鎖脊髄小脳運動失調症としては脆弱 X 振戦/運動失調症候群(fragile X tremor/ataxia syndrome; FXTAS), X 連鎖脊髄小脳運動失調症 1 型(SCAX1), X 連鎖脊髄小脳運動失調症 5 型(SCAX5)がある。SCAX2-4 については現時点では確実性に乏しいので表には記載していない。これらの疾患の中には、小児期に発病して進行性経過をとるもの、乳児期より運動失調があり経過が非進行性である常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 2 型(SCAR2), 常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 5 型(SCAR5),

表 12 常染色体劣性及び X 連鎖脊髄小脳運動失調症の臨床像

疾 患			遺伝子座	臨 床 像
疾 患 名	略号	MIM		
Friedreich ataxia	FRDA	#229300	9q13	小脳性運動失調, 深部覚障害, 錐体路障害, 腱反射消失, 凹み足, 末梢神経障害を呈する。糖尿病や心筋症を合併。
Familial isolated deficiency of vitamin E ^{*1}	VED ^{*1}	#277460	8q13.1-q13.3	FRDA 類似の運動失調。日本では網膜色素変性を伴う例がある。血中ビタミン E が低値。
Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay	ARSACS	#270550	13q12	小脳性運動失調と痙性対麻痺, 凹み足, 神経因性膀胱, 進行期の筋萎縮など。網膜有髄線維を伴うことあり。
Early-onset ataxia with oculomotor apraxia and hypoalbuminemia ^{*2}	EAOH ^{*2}	#208920	9p13.3	小脳性運動失調, 眼球運動失行, 舞蹈アテトーゼ, 精神運動発達遅滞, 軸索性末梢神経障害を呈し, 低アルブミン血症, 高コレステロール血症を伴う。足変形や心筋症を欠く。
Ataxia-telangiectasia	AT1	#208900	11q22.3	小脳性運動失調を中核として, 球結膜や皮膚の毛細血管拡張症, 免疫不全による易感染性, 二次性徴の発現遅滞を伴い, 悪性リンパ腫などを合併しやすい。IgA・IgE は欠如～低値。
Cerebellar ataxia, Cayman type	ATCAY	#601238	19p13.3	精神運動発達遅滞, 非進行性小脳性運動失調
Infantile-onset spinocerebellar ataxia	IOSCA	#271245	10q24	小児期に小脳性運動失調で発病し進行性。後に感覚性ニューロパチー, 外筋筋麻痺, 聴力障害, てんかん等を併発する。
Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	AXPC1 (PCARP)	%609033	1q31-q32	小児期に発症し網膜色素変性と後索失調をきたす。進行性視力障害と下肢深部覚障害, 腱反射消失をきたす。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1 ^{*3}	SCAR1 ^{*3}	#606002	9q34	FRDA 類似の進行性運動失調に眼球運動失行, 舞蹈アテトーゼ, 末梢神経障害, 血中 CK・αグロブリン・AFP 高値を伴う。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 2	SCAR2	%213200	9q34-qter	先天性小脳性運動失調で非進行性。低身長を伴う。小脳では顆粒細胞が選択的に萎縮。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 3	SCAR3	%271250	6p23-p21	小児期に FRDA 類似の運動失調で発病し進行性。視神経萎縮による視力障害, 蝸牛神経の変性により聴力障害を伴う。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 4	SCAR4	%607317	1p36	20 歳代に運動失調で発病し進行性。軸索性ニューロパチーによる下肢感覚障害を伴う。眼球の衝動性運動障害を伴う。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 5	SCAR5	%606937	15q24-q26	先天性小脳性運動失調症で非進行性。視神経萎縮, 精神発達遅滞を伴う。皮膚血管内皮細胞に微小線維が沈着してオスミウム好性を呈する。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 6	SCAR6	%608029	20q11-q13	小児期に小脳性運動失調で発病し, 非進行性。低身長を伴う。知的発達は保たれる。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 7	SCAR7	%609270	11p15	小児期に発病する小脳性運動失調で進行性。錐体路徴候を伴う。知的発達は保たれる。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 8	SCAR8	#610743	6q25	成年期に発病する小脳性運動失調症で進行性。他の系統障害を伴わない。
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 9	SCAR9	#612016	1q42.2	小児期に発症する小脳性運動失調で進行性経過。てんかん, 精神運動発達遅滞などを伴う。骨格筋の CoQ10 濃度が低値。血中と髄液中の乳酸値が軽度上昇。
Fragile X tremor/ataxia syndrome	FXTAS	#300623	Xq27.3	50 歳以降の男子で振戦と小脳失調で発症。進行期に認知機能障害, パーキンソンニズム, 自律神経障害などを伴う。
Spinocerebellar ataxia, X-linked 1	SCAX1	%302500	Xp11.21-q21.3	先天性小脳性運動失調で進行性。知的発達は保たれる。
Spinocerebellar ataxia, X-linked 5	SCAX5	%300703	Xq25-q27.1	先天性小脳性運動失調で非進行性。知的発達は保たれる。運動発達遅滞はあるが成長とともに軽度に改善。

*1: 別称: Friedreich-like ataxia with selected vitamin E deficiency (AVED)

*2: 別称: Ataxia-oculomotor apraxia 1 (AOA1), Ataxia-oculomotor apraxia syndrome (AOA), Early-onset cerebellar ataxia with hypoalbuminemia (EOCAHA)

*3: 別称: Ataxia-oculomotor apraxia 2 (AOA2)

常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 6 型 (SCAR6), X 連鎖脊髄小脳運動失調症 5 型 (SCAX5), 成年期以降に発病する常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 8 型 (SCAR8), 脆弱 X 振戦/運動失調症候群 (FXTAS) など, 多様な疾患が含まれている。以上の疾患の報告例は未だ少なく, 報告も特定の地域に偏っている。日本において診断未確定の運動失調症の中に, これらの疾患群が含まれている可能性は残っている。

2) 遺伝性痙性対麻痺

緩慢進行性の痙性対麻痺を中核症候とする一群の疾患からなり, 先の疫学統計によると脊髄小脳変性症全体の 4.7% を占める [D21]。臨床症候から痙性対麻痺に終始するものを“純粋型”, 精神運動発達遅滞などさまざまな附帯症候を伴うものを“複合型”として, 二群に大別されて臨床診断される。本疾患群は発病年齢, 遺伝様式, とともにさまざまである。2008 年 12 月の時点で, 遺伝性痙性対麻痺の遺伝子座位は SPG(spastic paraplegia)のシンボルで SPG39 まで登録されている。各々の臨床像の概略を表 13 に示した。遺伝性痙性対麻痺 1 型 (SPG1) など 4 疾患は X 連鎖遺伝, 遺伝性痙性対麻痺 3A 型 (SPG3A) など 15 疾患が常染色体優性遺伝, 遺伝性痙性対麻痺 5A 型 (SPG5A) 以下の 18 疾患は常染色体劣性遺伝である。さらに新たな疾患が追加されつつある。国内の遺伝性痙性対麻痺疾患構成については, 常染色体優性遺伝が 1/3, 常染色体劣性遺伝が 1/10-1/5 程度, 家族歴を認めないものが 1/2 程度あり, X 連鎖遺伝は稀である (図 16) [D19]。全国規模の分子疫学資料は得られていない。既存の遺伝子解析例の集計によると, 遺伝性痙性対麻痺 4 型 (SPG4) は常染色体優性痙性対麻痺の 16% を占めていた。それ以外には, 日本国内からは遺伝性痙性対麻痺 1 型 (SPG1), 遺伝性痙性対麻痺 2 型 (SPG2), 遺伝性痙性対麻痺 3A 型 (SPG3A), 遺伝性痙性対麻痺 11 型 (SPG11), 遺伝性痙性対麻痺 16 型 (SPG16), 遺伝性痙性対麻痺 20 型 (SPG20, トロヤー症候群; Troyer syndrome), シェーグレン・ラルソン症候群 (Sjögren-Larsson syndrome; SLS) などが報告されている。痙性対麻痺の臨床像を呈する疾患は多数あり, 当該遺伝子と変異の同定により, 日本で認められる疾患リストに新たな疾患が加わる可能性は高い。

【公的助成制度・その他】

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業 [C16] に指定されているので, 申請により特定疾患医療受給者証が交付される。重症度によっては障害者自立支援法による各種等級認定, 介護保険制度の早期利用 (40 歳以上), 障害年金の受給なども可能である。いずれも障害の程度や生活環境に応じて対応する。

【患者サポート組織】

(各地に友の会組織あり, 代表的なもの 2 組織を掲載)

- 1) 全国脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会: <http://homepage3.nifty.com/jsca/>
- 2) 近畿脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会: <http://www.kinki-scd.sakura.ne.jp/>

表 13 遺伝性痙性対麻痺

疾患 略号 ^{*1}	MIM	遺伝 形式 ^{*3}	遺伝子座	臨床像
SPG1	#303350	XL	Xq28	若年発症の複合型で、精神運動発達遅滞、言語の発達障害、母指の内転障害、中脳水道狭窄による水頭症や脳梁低形成などを伴う。別名はMASA 症候群。
SPG2	#312920	XL	Xq22	若年発症。純粋型の他に、小脳症候・視神経萎縮・精神運動発達遅滞などを伴う複合型もある。
SPG3A	#182600	AD	14q11-q21	純粋型。若年でも発症。
SPG4	#182601	AD	2p22-p21	純粋型。発症年齢には幅があるが、成年期の発症が多い。
SPG5A	#270800	AR	8q21.3	純粋型。成年期に発症。
SPG6	#600363	AD	15q11.1	純粋型。10-20 歳代の若年発症
SPG7	#607259	AR	16q24.3	純粋型のこともあるが、視神経乳頭萎縮や小脳症候などを伴う例がある。発症は成年期に多いが幅あり。画像診断では小脳や前頭葉萎縮を伴う。筋生検では ragged-red fiber あり。
SPG8	#603563	AD	8q24.13	純粋型。成年期に発症。
SPG9	%601162	AD	10q23.3-q24.1	白内障や四肢筋萎縮を伴う複合型。胃食道裂孔ヘルニアによる嘔吐を伴う。小児期から成年期にかけて発病。
SPG10	#604187	AD	12q13	純粋型痙性対麻痺。小児期から成年期にかけて発病。
SPG11	#604360	AR	15q13-q15	若年発症の複合型痙性対麻痺。精神運動発達障害、脳梁の菲薄化を伴う。
SPG12	%604805	AD	19q13	純粋型。10 歳代に発病。
SPG13	#605280	AD	2q33.1	純粋型。成年期に発病。
SPG14	%605229	AR	3q27-q28	純粋型で、成年期に発症。四肢遠位の筋萎縮を伴う。
SPG15	#270700	AR	14q24.1	網膜色素変性を伴う痙性対麻痺。下肢遠位部の筋萎縮、小脳症候、末梢神経障害、認知機能障害などを伴う。発症は成年期に多いが幅あり。
SPG16	%300266	XL	Xq11.2	痙性四肢麻痺に精神運動発達遅滞などを伴う。乳児期に発病。他に純粋型の報告もあり。
SPG17	#270685	AD	11q13	痙性対麻痺で発病。筋萎縮を四肢末梢に伴うが、手固有筋に局限することもある。若年期から成年期に発病。
SPG19	%607152	AD	9q33-q34	純粋型。成年期に発病。
SPG20	#275900	AR	13q12.3	痙性対麻痺に四肢遠位部、特に手固有筋の萎縮を伴う。別名 Troyer 症候群。幼少時に発病。
SPG21	#248900	AR	15q21-q22	複合型で、別名は Mast 症候群。学童期に潜行性に発症。20-30 歳前後には歩行障害や知的障害が顕在化。痙性対麻痺、小脳症候、不随意運動、進行性認知機能障害を呈す。大脳白質の広汎な脱髄と脳梁の菲薄化を伴う。
SPG23	%270750	AR	1q24-q32	小児期に発病する複合型。皮膚白斑、白髪、軸索ニューロパチー、等を伴う。
SPG24	%607584	AR	13q14	純粋型？ 小児期に発病。
SPG25	*608220	AR	6q23-q24.1	純粋型で成年期に発病。脊椎椎間板症を合併。
SPG26	%609195	AR	12p11.1-q14	純粋型で、若年発症。四肢遠位の筋萎縮を伴う。
SPG27	%609041	AR	10q22.1-q24.1	純粋型で成年期に発病。
SPG28	%609340	AR	14q21.3-q22.3	純粋型？ 下肢の感覚障害を伴う例あり。10 歳代に発病。
SPG29	%609727	AD	1p31.1-p21.1	複合型で聴力障害、食道裂孔ヘルニアによる嘔吐、出生直後に一過性の高ビリルビン血症を伴う。若年発症。
SPG30	%610357	AR	2q37.3	10 歳代-20 歳代前半に発病する複合型。小脳症候と末梢神経障害を伴う。
SPG31	#610250	AD	2p11.2	純粋型。発病は成年期だが、幅がある。
SPG32 ^{*4}	%611252	AR	14q12-q21	幼少時に発病。精神運動発達遅滞を伴う複合型。画像診断で大脳萎縮、脳梁の菲薄化、小脳萎縮などを伴う。
SPG33	#610244	AD	10q24.2	純粋型で成年期に発病。
SPG34	%300750	XL	Xq24-q25	純粋型で若年発症。進行は緩慢。
SPG35	%612319	AR	16q21-q23.1	純粋型？ 学童期に発症。歩行障害の進行が速い。一部にてんかん、精神運動発達遅滞あり。
SPG37	%611945	AD	8p21.1-q13.3	純粋型。発病は成年期が多いが幅がある。
SPG38	%612335	AD	4p16-p15	10 歳代後半に発病し、痙性対麻痺に固有筋の萎縮を伴う。
SPG39	#612020	AR	19p13.3	学童期に発症。軸索性ニューロパチーにより四肢末梢の筋萎縮を伴う。
SLS ^{*2}	#270200	AR	17p11.2	魚鱗癬、精神運動発達遅滞、網膜色素変性症を伴う複合型痙性対麻痺。

*1: SPG; spastic paraplegia.

*2: SLS; Sjögren-Larsson 症候群。

*3: AD; 常染色体優性, AR; 常染色体劣性, XL; X 連鎖。

*4: SLC16A2 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群 (AHDS, #300523) が SPG22 として提案されたが、登録は未確定。

*5: SPG36 は欠番のまま。

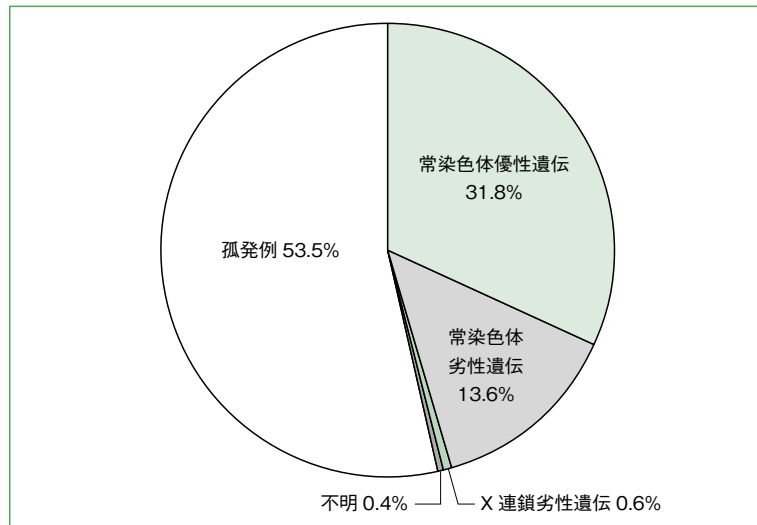


図 16 遺伝性痙性対麻痺の疾患構成 (文献 [D19] による)

表 14 反復配列の異常伸長による常染色体優性脊髄小脳運動失調症

疾患略号	病因遺伝子			リピート配列	リピート数	
	遺伝子名	記号	MIM		正常	発病
SCA1	Ataxin 1	<i>ATXN1</i>	*601556	(CAG) <i>n</i>	6-39	36-81
SCA2	Ataxin 2	<i>ATXN2</i>	*601517	(CAG) <i>n</i>	14-31	34-86
MJD/ SCA3	Ataxin 3	<i>ATXN3</i>	*607047	(CAG) <i>n</i>	12-44	53-84
DRPLA	DRPLA protein (atrophin 1)	<i>ATN1</i>	*607462	(CAG) <i>n</i>	6-35	48-93
SCA6	P/Q type, voltage-dependent Ca channel, α 1A subunit	<i>CACNA1A</i>	*601011	(CAG) <i>n</i>	4-18	20-33
SCA7	Ataxin 7	<i>ATXN7</i>	*607640	(CAG) <i>n</i>	7-17	37-130
SCA8	Ataxin 8 opposite strand	<i>ATXN8OS</i>	*603680	(CTG) <i>n</i>	15-34	89-155
SCA10	Ataxin 10	<i>ATXN10</i>	*611150	(ATTCT) <i>n</i>	10-22	280-4,140
SCA12	Protein phosphatase 2, regulatory subunit B	<i>PPP2R2B</i>	*604325	(CAG) <i>n</i>	9-18	51-78
SCA17	TATA box binding protein	<i>TBP</i>	*600075	(CAG) <i>n</i>	29-42	44-55

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

1) 常染色体優性脊髄小脳運動失調症 (表 14)

病因変異は二群に大別される。その第一は、特定の繰り返し配列 (short tandem repeat) の異常伸長を病因とするものである。脊髄小脳運動失調症 1 型 (SCA1), 脊髄小脳運動失調症 2 型 (SCA2), マシャド・ジョセフ病 (MJD), 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮

表 15 古典的な変異による常染色体優性脊髄小脳運動失調症

疾患略号	原因遺伝子		
	遺伝子名	遺伝子記号	MIM
SCA5	Spectrin β , non-erythrocytic 2	<i>SPTBN2</i>	*604985
SCA11	Tau tubulin kinase 2	<i>TTBK2</i>	*611695
SCA13	Potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 3 ; <i>KCNC3</i>	<i>KCNC3</i>	*176264
SCA14	Protein kinase C, gamma	<i>PRKCG</i>	*176980
SCA15	Inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor	<i>ITPR1</i>	*147265
SCA27	Fibroblast growth factor 14	<i>FGF14</i>	*601515

症(DRPLA)、脊髄小脳運動失調症 7 型(SCA7)、脊髄小脳運動失調症 17 型(SCA17)はエクソン領域の(CAG) n が異常伸長するので、CAG リピート病と総称される。タンパク質に翻訳されると異常伸長したグルタミンリピートとなることから、ポリグルタミン病とも称される。すなわち、ハンチントン病と類似の変異である。脊髄小脳運動失調症 6 型(SCA6)は電位依存性 Ca チャネル $\alpha 1A$ サブユニット(*CACNA1A*)の C 末端側のグルタミンリピートが軽度伸長することによる。伸長程度は少ないが、同じくポリグルタミン病として分類されることが多い。これ以外では脊髄小脳運動失調症 10 型(SCA10)はイントロン領域の(ATTCT) n 、脊髄小脳運動失調症 12 型(SCA12)ではプロモーター領域の(CAG) n が異常伸長して転写阻害をきたすとされる。いわゆる“toxic RNA”仮説である。脊髄小脳運動失調症 8 型(SCA8)では(CTG) n を含むゲノム遺伝子が双方向に転写されと考えられている。逆向きに転写されて翻訳されたアタキシン 8(ATXN8OS)には異常伸長したグルタミンリピートが含まれる。すなわち、脊髄小脳運動失調症 8 型(SCA8)の病態には転写障害と翻訳産物の新たな機能獲得という両方の分子機構が作用しているものと推定されている。脊髄小脳運動失調症 10 型(SCA10)はアタキシン 10(ataxin 10; *ATXN10*)遺伝子のイントロンにおいて(ATTCT) n が、脊髄小脳運動失調症 12 型(SCA12)は*PPP2R2B*(protein phosphatase 2, regulatory subunit B, β isoform)のプロモーター領域の(CAG) n が異常伸長することに起因する疾患である。ともに現時点では、日本国内からは、報告されていない。

第二群は塩基の置換、挿入、欠失などの“古典的な変異”に起因する疾患群である(表 15)。第一群に比較して頻度は少なく、日本ではタンパクキナーゼ C である *PRKCG*(protein kinase C γ -subunit) 遺伝子のミスセンス変異による脊髄小脳運動失調症 14 型(SCA14)がある。脊髄小脳運動失調症 15 型(SCA15)はイノシトール 1,4,5 三リン酸受容体(*ITPR1*)遺伝子の部分欠失によるが、一部にミスセンス変異を病因とするものがある。日本では未だ報告をみていない疾患としては、 β -スペクトリン(spectrin β , non-erythrocytic 2; *SPTBN2*)の変異による脊髄小脳運動失調症 5 型(SCA5)、tau tubulin kinase 2 (*TTBK2*)の変異による脊髄小脳運動失調症 11 型(SCA11)、電位依存性カリウムチャネル(potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 3; *KCNC3*)の変異

表 16 常染色体劣性及び X 連鎖脊髄小脳運動失調症の原因遺伝子

疾患略号	病因遺伝子		
	遺伝子名	遺伝子記号	MIM
FRDA	Frataxin	<i>FXN</i>	*606829
AVED	Tocopherol transfer protein, alpha	<i>TTPA</i>	*600415
ARSACS	Sacsin	<i>SACS</i>	*604490
EAOH	Aprataxin	<i>APTX</i>	*606350
IOSCA	Chromosome 10 open reading frame 2	<i>C10ORF2</i>	*606075
SCAR1	Senataxin	<i>SETX</i>	*608465
SCAR8	Synaptic nuclear envelope protein 1	<i>SYNE1</i>	*608441
SCAR9	Chaperone-activity of BC1 complex-like	<i>CABC1</i>	*606980
AT	Ataxia-telangiectasia mutated gene	<i>ATM</i>	*607585
ATCAY	Caytaxin	<i>ATCAY</i>	*608179
FXTAS	Fragile X mental retardation 1	<i>FMR1</i>	*309550

による脊髄小脳運動失調症 13 型 (SCA13), 線維芽細胞増殖因子である *FGF14* (fibroblast growth factor 14) の変異による脊髄小脳運動失調症 27 型 (SCA27) がある。

これらの疾患では同一遺伝子であっても, 変異の内容や部位により臨床像は修飾されていることが稀でない。遺伝子未同定の遺伝性運動失調症において, 今後, 頻度は少ないものの, 当該遺伝子の古典的変異 (点変異, 欠失, 挿入, 重複など) によるものが増えてくると予想される。それに伴い, 日本でも新たな脊髄小脳運動失調症の加わる可能性は十分にある。

2) 常染色体劣性及び X 連鎖脊髄小脳運動失調症 (表 16)

フリードライヒ運動失調症はフラタキシン遺伝子の第 1 イントロンに位置する (GAA)_n が異常伸長することに起因する疾患である。一部の患者は点変異を伴うアリルとの複合ヘテロ接合体である。欧米では頻度の高い疾患であるが, 日本では未だ報告されていない。

日本で診療対象となる常染色体劣性脊髄小脳運動失調症は, 家族性ビタミン E 単独欠乏症 (VED), Charlevoix-Saguenay 症候群 (ARSACS), 眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症 (EOAH), 常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 1 型 (spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1; SCAR1), 毛細血管拡張運動失調症 (Louis-Bar 症候群) の 5 疾患が主なものとしてあげられる。フリードライヒ運動失調症以外は塩基置換, 挿入, 欠失などによる “古典的な変異” によるものである。いずれも機能喪失変異による。当該遺伝子の変異がもたらす転写への影響やタンパク質分子の機能障害の程度により, 予後や臨床症状は異なる。これ以外に, *ATCAY* 遺伝子, ミトコンドリアに発現する *C10ORF2* 遺伝子, *SYNE1* 遺伝子の古典的変異を病因とする疾患がある。*CABC1* 遺伝子の変異による常染色体劣性脊髄小脳運動失調症 9 型 (SCAR9) は Coenzyme Q₁₀ 補充療法が有効なので, 診断は治療法の選択にもなる。特異なものとして, 脆弱 X 振振/運動失調症候群 (FXTAS) が *FMR1* 遺伝子における (CGG)_n の軽度伸長を病因とすることである。しかし, 上記のいずれの疾患も, 日本国内からは現時点では報告されていない。

表 17 遺伝性痙性対麻痺の当該遺伝子と変異

疾患略号	原因遺伝子		
	遺伝子名	遺伝子記号	MIM
SPG1	L1 cell adhesion molecule	<i>L1CAM</i>	*308840
SPG2	Myelin proteolipid protein	<i>PLP1</i>	*300401
SPG3A	Atlastin1	<i>ATL1</i>	*606439
SPG4	Spastin	<i>SPAST</i>	*604277
SPG5A	Cytochrome P450, subfamily VIIb, polypeptide 1	<i>CYP7B1</i>	+603711
SPG6	Nonimprinted gene in Prader-Willi syndrome/ Angelman syndrome chromosome region 1	<i>NIPA1</i>	*608145
SPG7	Spastic paraplegia 7 (pure and complicated autosomal recessive)	<i>SPG7</i>	*602783
SPG8	KIAA0196 gene (Strumpellin)	<i>KIAA0196</i>	*610657
SPG10	Kinesin family member 5A	<i>KIF5A</i>	*602821
SPG11	Spastic paraplegia 11 (autosomal recessive)	<i>SPG11</i>	*610844
SPG13	Heat-shock 60 kD protein 1 (chaperonin)	<i>HSPD1</i>	*118190
SPG15	Zinc finger, FYVE domain containing 26	<i>ZFYVE26</i>	*612012
SPG17	Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 (Seipin)	<i>BSCL2</i>	*606158
SPG20	Spastic paraplegia 20 (Troyer syndrome)	<i>SPG20</i>	*607111
SPG21	Spastic paraplegia 21 (autosomal recessive, Mast syndrome)	<i>SPG21</i>	*608181
SPG31	Receptor accessory protein 1	<i>REEP1</i>	*609139
SPG33	Zinc finger, FYVE domain-containing 27	<i>ZFYVE27</i>	*610243
SPG39	Patatin-like phospholipase domain-containing 6	<i>PNPLA6</i>	*603197
SLS	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A2	<i>ALDH3A2</i>	*609523

3) 遺伝性痙性対麻痺

現時点で当該遺伝子の解明されている 19 疾患について、表 17 に示した。いずれも古典的な変異によるものであり、変異の部位により臨床症状も修飾される。表の中には、日本ではまだ解析されていない疾患も多い。スクリーニング技術の進歩により、各疾患の頻度は今後に明らかにされるものと期待される。

【遺伝学的特徴】

遺伝性脊髄小脳運動失調症の中で、ショートタンデムリピート (short tandem repeat; STR) の異常伸長を病因とする疾患には、共通した特徴がある。すなわち、リピート数と発症年齢や疾患重篤度もしくは病型が相関することである。リピート数が多い程、発症年齢は若年化し病像も多彩かつ重篤となる。反対にリピート数が少ない程に発症年齢は高齢化し、緩慢進行性の小脳性運動失調が前景となり、附帯症候も目立たなくなる。浸透率は高いとはいえ、リピート伸長程度が少ない場合には高齢発症となり、発病しても軽症となり、かつ進行も遅い。中でも脊髄小脳運動失調症 1 型 (SCA1)、脊髄小脳運動失調症 2 型 (SCA2)、脊髄小脳運動失調症 6 型 (SCA6)、脊髄小脳運動失調症 17 型 (SCA17) においては、正常とされた母集団と高齢発症の患者群では、リピート数の境界が接近しており、一

部に重複のあることに十分な注意が必要である(表 14)。さらに SCA6 においては、正常母集団において伸長程度が上限サイズのアリルのホモ接合体では、発病することがある。このことから、遺伝カウンセリングにおいてクライアントの遺伝子伸長程度が境界領域である場合には慎重な対応が必要となる。リピート数は生殖細胞系列の複製過程で不安定であるので、罹患している親と子どもでは当該遺伝子のリピート数が異なることも稀でない。一般に、父親から子どもへ疾患遺伝子が伝達される場合にはリピート数が伸長しやすく、病像も重篤かつ多彩となることがある。これは表現促進現象と呼ばれる。結果として同一家系内では発病年齢の異なった罹患者が混在するので、同一疾患とは思えない程に臨床像に差をみることがある。この現象はマシャド・ジョセフ病や歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症で認められることが多い。一方、脊髄小脳運動失調症 8 型(SCA8)は(CTG) n が伸長しても未発病例のあることに特徴がある。

塩基の挿入・置換・欠失などを病因とする脊髄小脳変性症において遺伝様式の違いは、転写への影響、異常翻訳産物や翻訳タンパク質における分子機能の違いなどによる。この群に属する常染色体優性脊髄小脳運動失調症としては、脊髄小脳運動失調症 14 型(SCA14)と脊髄小脳運動失調症 15 型(SCA15)がある。発病年齢や附帯症候は、同一変異であっても家系内で幅があり、さらに同一遺伝子の異なった部位の変異により臨床像は修飾される。同様の傾向は常染色体劣性脊髄小脳運動失調症や遺伝性痙攣性対麻痺にも該当する。すなわち、単一遺伝子疾患においては、発病年齢や臨床像は当該遺伝子の変異に加えて内因・外因で修飾されていることが普通である。

【遺伝子変異と遺伝子診断】

遺伝子異常が判明している疾患の当該遺伝子と変異については表 14-17 にまとめて示した。

この中で、ショートタンDEMリピート(STR)の異常伸長を病因とする脊髄小脳運動失調症 1 型(SCA1)、脊髄小脳運動失調症 2 型(SCA2)、マシャド・ジョセフ病(MJD)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、脊髄小脳運動失調症 6 型(SCA6)、脊髄小脳運動失調症 7 型(SCA7)、脊髄小脳運動失調症 8 型(SCA8)、脊髄小脳運動失調症 17 型(SCA17)などの疾患群の遺伝子診断はリピートの反復回数を分析することで行われる。これらの疾患の遺伝子診断においては、以下の 4 項目に特に注意を払う必要がある。

- (1) リピート数が少ない程に高齢発症かつ軽症となる。
- (2) 脊髄小脳運動失調症 8 型(SCA8)には(CTG) n が伸長していても未発症のことがある。
- (3) 脊髄小脳運動失調症 1 型(SCA1)、脊髄小脳運動失調症 2 型(SCA2)、脊髄小脳運動失調症 6 型(SCA6)ではリピート数の伸長程度が少ないと発症と未発症の境界は必ずしも明確ではない。
- (4) 稀に正常アリルの中間サイズのものが伸長して発病する新生突然変異(*de novo* mutation)がある。

家族歴が不明で、臨床像が孤発性脊髄小脳変性症としては非典型例に対して、遺伝子診

断を鑑別診断の目的で行う場合、結果として遺伝性脊髄小脳変性症であることが判明することも稀でないので注意することが必要である。

一方、当該遺伝子の古典的変異による疾患の遺伝子診断では、病因となる遺伝子変異の有無は当該ゲノム遺伝子領域の直接塩基配列決定法(シーケンス法)で行われることが多い。予測された変異を認めない場合には、実質的には診断確定に至らないことも多い。結論の出ない場合のあることを被検者に予め説明しておくことが必要である。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

遺伝性脊髄小脳変性症においては当該遺伝子の変異と疾患との関係が確立しているものについては、病型診断の確定と除外診断ができることが遺伝子診断の意義である。さらに孤発性脊髄小脳変性症であっても、発病年齢が若く、症状や経過が孤発性脊髄小脳変性症としては非典型的な場合には、遺伝性脊髄小脳変性症との鑑別を要することがある。また“皮質性小脳萎縮症”とされている症例の中には高齢発症であることから遺伝性疾患として認識されていないことがある。一方、常染色体劣性脊髄小脳変性症においては常に家族歴が得られるとは限らない。すなわち、臨床所見から遺伝性脊髄小脳変性症が疑われる場合には、遺伝子診断の意義は高いと言える。しかし、臨床診断において最初は臨床情報に基づいて病型診断の可能性を検討することが肝要である。すなわち、二次性運動失調症を鑑別した後に、二世以上にあたる家族歴、経過を踏まえた基本臨床症候、画像診断等の補助検査を検討することである。血縁の発症者に関する臨床情報は重要であるが、個人情報取り扱いには慎重さを要する。臨床情報による病型診断は典型例では可能である。とはいえ、早期の病型診断や、小脳性運動失調を主徴とした高齢発症者では、正確な病型診断は遺伝子診断によらざるを得ない場合も多い。遺伝性痙攣性対麻痺や常染色体劣性脊髄小脳運動失調症では臨床症候のみから病型診断するのは困難であるので、遺伝子診断の意義は高い。遺伝子診断を単なる確定診断のための補助診断検査にとどめずに、結果を治療や療養に活かすことが大切である。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

常染色体優性脊髄小脳運動失調症や遺伝性痙攣性対麻痺において、発端者の臨床診断は血縁の罹患者の診断名につながり、未発症世代がいる場合にはその中に保因者のいる可能性も示唆している。臨床情報にもとづく推定診断が、遺伝子診断により確定されても、遺伝学的状況に何ら変化はない。しかし、遺伝子診断により確定診断したという確実性もたらす心理的負担は診療において十分に配慮されるべきである。遺伝子診断は被検者の同意が原則であり、強要すべきものではない。稀な例として、若年発症例の常染色体優性脊髄小脳運動失調症においては、両親の片方が軽症もしくは未発症である場合がある。この場合、患児の確定診断は親の発症前診断に直結するので注意を要する。

常染色体劣性脊髄小脳変性症においては、遺伝子診断による診断確定は、両親の保因者診断となることを考慮しておく。両親は同じ変異を有するとは限らず、異なった変異による複合ヘテロ接合体による発病も稀でない。

E. 遺伝相談

以下に、診療において遭遇する代表的な事項について、ガイドラインを参考にまとめた [A02, A09, A12]。

(1) 夫婦の片方が発病している場合には、健常な配偶者にも特別な配慮が望まれる。発病者には家族の理解と支援が必要となるからである。

(2) 遺伝情報の管理と開示の問題

家族や血縁者が患者の検遺伝子査結果を知りたいと希望する場合がある。その場合の対応は被検者の承諾を原則とすることが望ましいが、同意の有無にかかわらず、開示すべき場合もある。開示条件は「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] が参考となる。教育、雇用、保険等においては、遺伝情報が差別につながる危険性を考慮して開示は原則、禁止されている。

(3) 発病前診断

患者の同胞や子供が発症前診断を希望する場合がある。具体的には、age at risk の成人が希望する場合と、患者が子どもの検査を希望する場合がある。未成年の発症前診断は被検者の将来の自由意思の確保と、養育への悪影響を考慮して、基本的には行われるべきでない。成人が発症前診断を希望する場合には、その背景を十分に考慮した上で、臨床遺伝専門医を紹介する。

(4) 出生前診断

遺伝性脊髄小脳変性症の多くは成人発症であるので、夫婦が子どもを産む年齢において未発症である場合も稀でない。祖父母が発病している場合の、出生前診断は親の発病前診断の問題と直結する問題である。また、日本では一部の小児期の重篤な単一遺伝子疾患に対する出生前診断は認められているが、遅発性の遺伝性疾患の出生前診断は原則として認められていない。

3

プリオン病 prion disease

ICD-10コード：A81

【概説】

プリオン病とは、20 番染色体短腕(20pter-p12)に位置する *PRNP* 遺伝子にコードされるプリオン(prion)のコンフォメーション変化が、病因・病態の中核をなすと考えられる、進行性の海綿状脳症(spongiform encephalopathy)の総称で、病像・病態の異なる複数の疾患が含まれる。疾患概念の原型は、孤発性のクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)であるが、発症機序・病態より大きく 3 つに分類される。

(1) 孤発性プリオン病

● クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD) ICD-10コード：A81.0 MIM#123400

ハイデンハイン(Heidenhain)病 ICD-10コード：A81.0

運動失調型クロイツフェルト・ヤコブ病

痙性偽硬化症 ICD-10コード：A81.0, F02.1

(2) *PRNP* の変異による遺伝性プリオン病

- 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (fCJD)
- ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease; GSS, GSD) ICD-10コード: A81.8 MIM#137440
- 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia; FFI)

ICD-10コード: A81.0 MIM#600072

(3) コンフォーメーション変化のあるプリオンによる獲得性プリオン病

- 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病; 死体成長ホルモン, 死体硬膜, 脳波深部電極, 角膜など
- クールー (kuru) ICD-10コード: A81.8 MIM#245300
ニューギニアにおける儀礼的人喰い習慣
- 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)
ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy; BSE, 俗にいう“狂牛病”) 罹患牛からの感染・伝播

臨床遺伝学的あるいは遺伝子診断・遺伝子解析という観点から注目すべき点として以下の3点が挙げられる。

- (1) プリオン病のうち、遺伝性のものは全体の約15%を占める。
- (2) 遺伝性のものの中には、不完全浸透の変異(遺伝性の約40%)によるものがあり、一見孤発性のクロイツフェルト・ヤコブ病と考えられながら、不完全浸透の変異による家族性クロイツフェルト・ヤコブ病であることがある。
- (3) *PRNP* の変異には、遺伝性プリオン病の原因となるものとそうでない多型とがあるが、後者に関してプリオン病の病態を修飾する多型(modifier: 修飾因子)が知られている。

日常診療において、プリオン病一般の病態を理解するために、*PRNP* 遺伝子の解析(遺伝子診断)が考慮されることが少なからずあると推測される。その場合、修飾因子となる多型のみを検索の場合と、遺伝性プリオン病の原因変異を含めた遺伝子解析(遺伝子診断)の場合とでは、解析結果の持つ意味合いが大きく異なることを十分に理解して、遺伝子解析・遺伝子診断を進める必要があり、被検者ないし代諾者・家族への事前の説明・カウンセリングを適切に行うことが肝要である。後者の場合には、孤発性プリオン病と一見考えられても、ある率で、遺伝性のプリオン病の原因変異が同定される。

A. 臨床 【疾患概説】

1) 孤発性プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病; Creutzfeldt-Jakob disease)

罹患率は人口100万人に1人で、地域差はない。

古典型では、発症年齢は50-60歳代が最も多い。初発症状は、記銘力、集中力、注意力、判断力の低下、人格変化、異常行動、不眠などの精神症状が多い。続いて、歩行が緩

徐になる、動作がのろい、手のふるえなどを認める。この時期が1-数カ月続き、その後認知障害(痴呆)が急速に進行するとともに、構音障害や発話の減少、小脳失調が進み、本症に特徴的なミオクローススが加わる。症例によっては、小脳失調などが目立つ場合(運動失調型)や、病初期に視覚失認等の後頭葉症状が前景にでること(ハイデンハイン病)がある。

経過は常に進行性で、最後は特徴的な無動性無言の状態から失外套状態となる。末期にはミオクローススは消えることが多い。発症から死亡まで 16.6 ± 12.8 カ月である。

検査所見は、血液生化学、髄液に特異的な異常はない。髄液中の 14-3-3 タンパク質、微小管タウタンパク質、あるいは神経細胞特異性エノラーゼ(neuron specific enolase; NSE)高値を早期に認める。

脳波は、初期は非特異的な徐波異常を呈するのみであるが、ミオクローススの出現するころからはこれと同期して、頭皮上の広い範囲から、周期的に繰り返す周期性同期性放電(periodic synchronous discharge; PSD)が出現する。進行するにつれ、基礎律動の周波数は低くなり、PSDばかりが目立ち、末期には消失し、低振幅の徐波のみとなる。この PSD の出ている時期は巨大感覚誘発反応(giant sensory evoked response)が出現する。

CT スキャン、MRI では、病初期には萎縮像はない。拡散強調 MRI で、基底核、視床、大脳皮質に異常高信号がみられる。進行してから急速に萎縮像が出現してくる。

コドン 129 の多型と蓄積する異常プリオンタンパク質の組み合わせから、自律神経症状が目立つ視床型、運動失調症状が目立つ運動失調型、認知症状が目立つ皮質型などのやや非典型的な症候を示す症例がまれに存在する。

2) 遺伝性プリオン病

a) 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(familial Creutzfeldt-Jakob disease)

遺伝形式は常染色体性優性である。

臨床症状は古典型の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病と似ているが、中には非典型的な症例もある。プリオン遺伝子に種々の変異がみいだされ、これが原因と考えられている。

b) ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)

遺伝形式は常染色体性優性である。

慢性の小脳症状と認知障害(痴呆)を呈しミオクローススを欠く。発症は 20-60 代で、頻度は極めて稀である。小脳失調または認知障害(痴呆)で発症し、慢性進行性の経過で、1-10 年で死にいたる。痙性対麻痺の臨床像を呈する場合もあり、遺伝性脊髄小脳変性症、遺伝性痙性対麻痺の鑑別診断としても重要である。

プリオンタンパク質から構成されるアミロイド斑(クールー斑)が病理学的特徴である。脳組織の接種等により伝播が可能である。

プリオン遺伝子に種々の変異がみいだされ、これが病因であると考えられている。

c) 致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia; FFI)

遺伝形式は常染色体性優性である。

初期には不眠や種々の自律神経障害が中心となり、その後小脳症状やミオクローススが

加わって、1 年前後で死亡する。

PRNP 遺伝子の c.532G>A (p.Asp178Asn) 変異などが知られている。

なお、この3つの病型に当てはまらないような症例も存在すること、同じ変異あるいは同じ家系であっても症例により症候が異なることがあることに注意が必要である。

3) 獲得性プリオン病

a) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病

日本における報告は、ほとんど硬膜移植後の症例である。若年発症の傾向がある。古典的な孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病と同様の症状、経過、病理を呈するものと、緩徐に進行し、脳波で周期性同期性放電(PSD)を認めない、非典型的な症例とがある。後者は、約 30% を占める。

b) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

1996 年、イギリスより報告された、ウシ海綿状脳症罹患牛から感染し、新たに発生したプリオン病である。若年者が多く、緩徐に進行し、脳波で周期性同期性放電(PSD)を認めず、MRI-T2WI にて、視床枕に信号異常を認める。

【公的補助制度・その他】

- 公的補助：厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象としての難病(特定疾患)に該当し、医療費の公的補助の対象疾患である。
- サーベイランス：厚生労働省特定疾患対策研究事業として遅発性ウイルス感染調査研究班(現、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班) [C16] により、2000 年(平成 12 年)より全国を 10 ブロックに分けて、「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス」調査が行われている。
- 支援団体：ヤコブ病サポートネットワーク <http://www.cjd-net.jp/>

代表：上田 宗 〒508-0041 岐阜県中津川市本町 4-2-28

TEL/FAX 0573-62-4970

連絡先：北海道 TEL 011-813-7049

東日本 TEL 03-5391-2100

中 部 TEL 0573-62-4970

西日本 TEL 0748-72-1478

メール：cs-net@takenet.or.jp

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM:	*176640
遺伝子記号:	<i>PRNP</i>
遺伝子名:	Prion protein
別称等:	CD230, PRP
染色体座:	20pter-p12
遺伝子産物:	Prion protein

【遺伝学的特徴】

孤発性及び獲得性のプリオン病においては、病因となる *PRNP* 遺伝子変異は伴わない。ただし、*PRNP* 遺伝子コドン 129 などの多型により病態や感染性が修飾される。

遺伝性プリオン病の場合、遺伝形式は常染色体性優性遺伝で、浸透率は *PRNP* 遺伝子変異によって異なる。

【遺伝子変異(病因変異及び多型)と遺伝子診断】

プリオン遺伝子(*PRNP*)は、2つのエクソンよりなるが、翻訳領域はすべてエクソン 2 に含まれる。読み取り枠(open reading frame; ORF)は 253 アミノ酸残基で、コドン 51 から 91 には、コドン 51-59 のナノペプチド、それに続く 4 回のオクタペプチドからなる計 5 回の繰り返し配列が存在する。

遺伝子変異としては、繰り返し部分の欠失・挿入及び翻訳領域の一塩基置換が報告されている。疾患と関連する変異としては、遺伝性プリオン病の原因変異として、繰り返し部分の挿入変異、一塩基置換のうち、ナンセンス変異とミスセンス変異とが知られ、約 30 種の変異が遺伝性プリオン病の病因となる変異として報告されている。ミスセンス変異には、遺伝性プリオン病の病因とはならない多型が複数知られている。多型のうちには、c.385A>G(p. Met129Val)多型のように、プリオン病の修飾因子あるいは疾患感受性に関連するものが知られている。個々の変異についての詳細については、[D09, C02, C07, D16]の参考文献やデータベース及び各原著報告が参考となる。以下に、代表的ないくつかの変異を挙げておく。

1) 遺伝性プリオン病の原因変異

- (1) 挿入変異：コドン 51-91 の部位にオクタペプチド(24 塩基)の繰り返し配列が 3 回以上挿入されている。日本では、4 回(96 塩基)、6 回(144 塩基)、7 回(168 塩基)のものが報告されている。臨床像には幅があり、若年性アルツハイマー病、前頭側頭型認知症(痴呆)との鑑別を要する場合もある。海外の報告家系であるが、8 回(198 塩基)挿入例は、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病及び類ハンチントン病 1 型(Huntington disease-like 1; HDL1)の家系である。
- (2) c.305C>T(p.Pro102Leu)：ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病の病因変異として最初に報告された変異である。失調型ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病を呈する。

- (3) c.532G>A (p.Asp178Asn)：家族性クロイツフェルト・ヤコブ病または致死性家族性不眠症の病因変異である。同一アレルのコドン 129 が Val の場合前者を，Met の場合後者を呈する。
- (4) c.538G>A (p.Val180Ile)：高齢発症で，比較的緩徐な経過で，予後は 2-6 年。認知症(痴呆)あるいは不安などの精神症状または運動失調で発症し，脳波で周期性同期性放電(PSD)を認めないことが多い。c. 385A>G (p. Met129Val)多型にて，パーキンソン症状を呈する。
- (5) c.598G>A (p.Glu200Lys)：家族性クロイツフェルト・ヤコブ病の病因変異として，世界的に最も頻度が高く，日本においても多い。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病と臨床像は類似している。

2) プリオン病の修飾または感受性多型

- (1) c.385A>G (p.Met129Val)多型：すべてのプリオン病に影響する。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病では，p.Met129 ホモ接合体では古典型または視床型を呈する。ヘテロ接合体では，古典型またはアミロイド斑を伴う非典型例(運動失調を呈し，PSD を呈することが少ない)を呈する。p.129Val ホモ接合体はアミロイド斑を伴う非典型例を呈する。遺伝性プリオン病においても，p.Asp178Asn 変異におけるように修飾因子となっている。伝播(感染)性プリオン病に関しても，変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に関して，ほぼ全例が p.Met129 ホモ接合体で，p.129Val は防御的に働いていると考えられている。
- (2) c.655A>G (p.Glu219Lys)多型：日本人において，p.219Lys アレルが遺伝子頻度として約 6% 存在する。p.219Lys アレルは，PrP^C から PrP^{Sc} への転換を抑制する可能性が示唆されている。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病でこの多型についてヘテロ接合体の症例は報告されていない。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義，有用性

1) 孤発性プリオン病

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病では，*PRNP* 遺伝子の病因変異は存在しない。

遺伝性プリオン病との鑑別診断としての意義がある。また，遺伝性プリオン病の 40% の症例は，不完全浸透の変異によるもので，家族歴が必ずしも明らかでなく，一見孤発性と考えられるクロイツフェルト・ヤコブ病症例の中には，遺伝性プリオン病も含まれており，そうした症例の確定診断には有用である。

コドン 129 などの多型は，病因診断に関しては，直接的意義はなく，その意味では限界があるが，前項[B-2)-(1)]に述べたように，病態・病型の修飾因子となっており，病態の理解やサーベイランスにおいて有用で，一定の意義がある。

2) 遺伝性プリオン病

診断確定の上で，意義は大きい。家族性に発症が見られ，病原性と考えられる変異が見

いだされれば、確定診断が得られる。遺伝子型・表現型(臨床病型)相関，すなわち遺伝子変異によってある程度臨床病型との対応があるので，疾患の特徴や臨床経過を説明する上でも意義がある。不完全浸透の変異が遺伝性プリオン病の 40% を占めることは，注意を要する。

3) 獲得性プリオン病

確定診断の上では，意義は低い。コドン 129 などの多型の解析は，感受性の検討などサーベイランスや研究上，一定の意義を有する。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

プリオン遺伝子の遺伝子診断・遺伝子解析を実施する上では，

(1) 遺伝性プリオン病の診断確定を目的とする場合

(2) 孤発性プリオン病の臨床病型の修飾因子，または獲得性プリオン病における感受性要因としてプリオン遺伝子多型を検索する場合

の異なる位置づけを明確に理解して行うことが必要である。さらに注意すべき点としては，当初，孤発性プリオン病と考えて，上記(2)の目的で，プリオン遺伝子を調べたところ，病原性の変異が見いだされる場合があり得ることである。遺伝性プリオン病の 40% の症例は，不完全浸透の変異により家族歴が明らかでないことがある。すなわち，臨床像及び家族歴のみにて，孤発性プリオン病との診断は必ずしもできない。孤発性と考えられる症例に対して，修飾因子となる多型に限定して解析を行う以外，プリオン遺伝子を解析する場合には，特に遺伝性プリオン病の診断がつくことが常にあることを前提として，患者ないし代諾者・家族への事前の説明ないしカウンセリングを行い，インフォームド・コンセントを得ることが肝要である。遺伝性プリオン病の原因変異が同定された場合には，血縁者に対する遺伝カウンセリング等，十分なフォローアップ体制を用意して対応していく必要がある。

E. その他 遺伝性プリオン病の病因変異に関して，個々の変異についての浸透率の正確なデータは，完備していない。

修飾因子となる多型は，病因ではないことを誤解なく理解する必要がある。また，不完全浸透ということについての正確な理解，一般的な疾患感受性や修飾因子とを混同しないように注意が必要がある。

治療法が具体化しつつある疾患

1 根治を目指した治療が可能となってきた遺伝性神経疾患

神経系の遺伝性疾患の中で、治療が可能になった疾患は、原因遺伝子が明らかになった疾患に比べ、数は多くないが徐々に増えてきている。一般的に、これらの疾患は症状が進行すると治療による改善は限定的になる特徴があるため、早期の診断確定と治療開始が重要である。

遺伝性疾患の治療は原理的には遺伝子治療が根本的治療と考えられがちだが、遺伝性神経疾患の治療において、通常の臨床に導入されたものはない。一方で、遺伝子治療によらない治療として、疾患の病態や代謝の特徴に応じた治療法が開発され、臨床の有用性が証明されてきている。歴史的に、制限食や薬物療法により発症予防や早期治療の方法が明らかにされてきた。近年、疾患により酵素補充療法(enzyme replacement therapy ; ERT)や移植治療の有効性が明らかになった。

治療の臨床的有用性が確立している疾患の多くは、先天性代謝異常症であり、通常は代謝異常の特徴を証明することによって診断する。酵素補充療法の適応となる疾患では、さらに酵素学的な診断も必要となる。遺伝子レベルの診断が可能な疾患の場合は、保因者診断や発症前診断等が行えるため、遺伝子診断の重要性は高い。遺伝子診断は、遺伝カウンセリング上も大変重要な情報を提供する。

一般論として、治療ないし発症予防可能な場合、発症前診断により以下のことが可能となる。常染色体優性疾患では、発症前から治療を開始し、早期治療だけでなく、発症予防を行える可能性がある。常染色体劣性疾患では、同胞(兄弟姉妹)に対して、早期に治療や発症予防を行える。X連鎖疾患では、男性発症者に対して対応するだけではなく、母親や姉妹などの保因者や女性発症者への対応を進めていける。

治療可能な遺伝性疾患については、一般に、早期に確定診断し、治療を開始することが基本と考えられる。現に診療を行っている患者(発端者)のみならず、その家族・家系内の治療対象者に対しても適切なアプローチを考慮する必要がある。以下の点を十分踏まえて、患者(発端者)及びその家族に遺伝カウンセリングを含めて診療を行う必要がある。

(1) 家族・家系内の治療対象者を同定し、早期に治療プログラムを導入し、治療による恩恵を最大限享受できることが理想と考えられる。遺伝カウンセリングと並行して、遺伝子診断をすすめられれば治療可能対象者の同定が容易なため、遺伝カウンセリング体制の充実が重要である。

(2) いつから、どのような治療を開始すべきか医学的に検討する必要がある。

(3) 治療に対する動機付け、患者のアドヒアランス(adherence)を確立するため適切な働きかけが必要である。

(4) 早期診断・発症前診断の際の不安、結果告知の際の喪失感に対して、心理的サポートを行う中で、悲嘆ケアや包括的ケアサポートを行う必要がある。

疾患専門の神経内科専門医のみならず、疾患横断的な臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、看護師、臨床心理士などと密に連携をはかり、多専門職種アプローチを行うことが重要である。

現在、治療法の確立している疾患のいくつかについて以下に概説する。

1) ライソゾーム病

ライソゾーム病は末梢血リンパ球や線維芽細胞などのライソゾーム酵素の活性測定で診断することができる。いくつかの疾患においては、酵素補充療法によって症状を改善できることが示されており、遺伝子組換え技術を用いて合成した酵素が治療薬として承認されている。いずれも、定期的な静脈注射を行う。タンパク質製剤であるため、IgE 抗体の産生にともなうアナフィラキシー反応の危険性や中和抗体の産生に伴って効果が減弱する可能性があり投与には注意が必要である。免疫反応の特徴に応じて、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬や抗炎症薬などの投与を併用するが、アドレナリンを使うなど継続困難になる例もある。健康保険が適応され現在酵素補充療法が可能なものは、ファブリ病、ゴーシェ病、糖原病Ⅱ型、ムコ多糖類症Ⅰ型、ムコ多糖類症Ⅱ型、ムコ多糖類症Ⅵ型である。いずれも臨床症状から疾患を疑って、酵素診断によって診断を確定できる。遺伝子診断は必ずしも一般的にはなっていない。酵素活性による保因者の診断は確実ではない。

ファブリ病 (Fabry disease; ICD-10 コード E75.2; MIM#301500) は α -ガラクトシダーゼ(α -galactosidase)欠損で、遺伝子 *GLA* は Xq21.3-q22 に位置する。X 連鎖劣性遺伝とされるが、女性も発症することが多く、女性保因者と発症者の対応をする必要がある。男児が発症している場合にその母などを含めた家系図上保因者となり得る女性への対応を考慮する(注：一般的に、X 連鎖劣性遺伝と記載されるが、女性保因者の発症は稀ではなく、厳密には劣性ではない。女性発症者は男性患者と比較して軽症の傾向にある)。

ゴーシェ病 (Gaucher disease; ICD-10 コード E75.2; MIM#230800, #230900, #231000, #231005, #608013) は β -グルコシダーゼ(β -glucosidase)欠損で、遺伝子 *GBA* は 1q22 に位置し、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。酵素補充療法は、肝脾腫などには有効であるが、中枢神経症状に対する改善効果はあまり期待できないとされており今後の検討が必要である。患者団体として、ゴーシェ病患者及び親の会 (<http://www32.ocn.ne.jp/~megapon/>)がある。

糖原病Ⅱ型(ポンペ病; Pompe disease; ICD-10 コード E74.0; MIM#232300)は酸性 α -1,4-グルコシダーゼ(acid α -1,4-glucosidase)欠損で、遺伝子 *GAA* は 17q25.2-q25.3 に位置し、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。心不全を合併し重篤な転帰をたどる乳児型以外に、遅発型(小児・成人型)があり、呼吸不全を伴う肢帯型筋ジストロフィー類似の症状を

呈することがある。筋生検、酵素診断、遺伝子検査を組み合わせることで早期に診断を確定する必要がある。早期に酵素補充療法を行うほど、四肢・体幹の骨格筋や呼吸筋群の機能回復による肺活量の増大の効果があがる酵素補充療法にリハビリテーションを併用することが筋の機能回復に重要である。呼吸リハビリテーションも重要である。患者団体として、ポンペ病の会 (<http://pompe.moo.jp/>) がある。

ムコ多糖類症Ⅰ型(ハーラー/シャイエ症候群; Hurler/Scheie syndrome; ICD-10 コード E76.0; MIM#607014, #607015)は α -L-イズロニダーゼ(α -L-iduronidase)欠損で、遺伝子 *IDUA* は 4p16.3 に位置し、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。特有な顔貌(ガーゴイル)、低身長、肝脾腫、精神運動発達遅滞、関節拘縮、心疾患、角膜混濁を呈する。ムコ多糖類症Ⅱ型(ハンター症候群; Hunter syndrome; ICD-10 コード E76.1; MIM+309900)もほぼ同様の症状だが、角膜混濁は呈さず、X連鎖劣性遺伝で、男性のみの発症である。Xq27.3-q28 に位置する遺伝子 *IDS* の変異によるイズロン酸 2-サルファターゼ(iduronate 2-sulfatase)欠損である。ムコ多糖類症Ⅵ型(マロトー・ラミー病; Maroteaux-Lamy disease; ICD-10 コード E76.2; MIM#253200)は、5p11-q13 に位置する遺伝子 *ARSB* の変異によるアрилサルファターゼ B(arylsulfatase B)欠損である。患者団体として、日本ムコ多糖症親の会 (<http://www.mps-japan.org/>) がある。

酵素補充療法は高額であるが、健康保険が適応となっており、さらに自己負担分に対して成人は特定疾患治療研究事業により、小児は小児慢性特定疾患治療研究事業で自己負担軽減措置が受けられる。

2) 遺伝性銅代謝異常症

ウィルソン病(Wilson disease; ICD-10 コード E83.0; MIM#277900)は、13q14.3-q21.1 に位置する遺伝子 *ATP7B* の変異による銅輸送 ATP アーゼ β ポリペプチドの欠損または異常によっておきる常染色体劣性遺伝性疾患である。発症頻度は、日本では出生人口当たりで、35,000 人に 1 人と高頻度である。臨床症状や MRI の大脳基底核などの異常所見により疑い、血液・尿中銅、血清セルロプラスミン値などの特徴的検査所見から診断を確定し治療を行う。肝生検やカイザー・フライシャー輪(Kayser-Fleischer ring)の存在も診断に有用なことがある。*ATP7B* 遺伝子変異による遺伝子診断レベルでも 80% くらいが診断確定できる。一般的に診断が遅れることがあり問題である。早期診断後、キレート剤療法(ペニシラミン、塩酸トリエンチン)や亜鉛(酢酸亜鉛水和物)の内服療法を早期に行うことにより症状の改善と安定化が可能である。いずれも保険適応である。進行した症例などでは肝臓移植も行われることがあり、有効である。小児慢性疾患治療研究事業対象疾患であるが成人には適用されない(東京都では成人にも特定疾患制度が適用されている)。ウィルソン病友の会 (<http://www.jawd.org/>) で患者支援の活動や情報提供が行われている。

セルロプラスミン遺伝子(*CP*)の異常による無セルロプラスミン血症(ICD-10 コード E83.0; MIM#604290)や銅輸送 ATP アーゼ α ポリペプチド(*ATP7A*)遺伝子異常によるメンケス病(Menkes disease; ICD-10 コード E83.0; MIM#309400)なども治療法の検討がなされている。

3) アミノ酸代謝異常, 尿素サイクル代謝異常, ガラクトース血症 [D08, D14]

早期の制限食事療法などによる効果が期待できる先天性代謝異常症として, 新生児マススクリーニング (newborn mass screening) の対象となっている遺伝性アミノ酸代謝異常症があり, フェニルケトン尿症, メープルシロップ (楓糖) 尿症, ホモシスチン尿症がガスリー法 (出生後, 日齢 5 日に足底穿刺により採血, それを濾紙に染み込ませたもので行われる) によるスクリーニング検査の対象となっている。同様に, 遺伝性糖代謝異常のガラクトース血症もマススクリーニング検査の対象疾患となっている。新生児マススクリーニングの対象疾患であっても, 遅発発症もあり成人を含め, 全年齢で対応する必要がある。

a) 芳香族アミノ酸代謝に関連した代謝異常症

フェニルケトン尿症 (phenylketonuria; PKU; ICD-10 コード E70.0; MIM#261600) は常染色体劣性遺伝形式をとり, フェニルアラニン水酸化酵素 (phenylalanine hydroxylase) 欠損により起る。遺伝子 *PAH* は, 12q22-q24.2 に位置する。出生時は正常だが, 出生後 1 年以内に精神運動発達遅滞, 振戦, 痙攣などで発症し進行する。早期に診断確定し, フェニルアラニン制限食を行えば, 発症予防や症状改善が可能である。食事療法は, 生涯継続する必要がある。

異型フェニルケトン尿症は, 古典的フェニルケトン尿症とは異なり, テトラヒドロbiopterin (tetrahydrobiopterin; BH₄) 合成障害による BH₄ の欠損により, 高フェニルアラニン血症をきたす。常染色体劣性疾患としてさまざまな疾患がある。いずれも, 早期診断後, 天然型 R-BH₄ の合成体である塩酸サプロプテリン (sapropterin hydrochloride) を投与することで症状を改善可能である。また BH₄ の合成障害によらないフェニルケトン尿症であっても, 1/3 の症例で, BH₄ 投与で血清フェニルアラニンが低下する。BH₄ 負荷試験で反応する場合は, BH₄ 療法により, フェニルアラニン制限食事療法を軽減できる可能性がある。

常染色体優性遺伝形式をとる瀬川病 (ICD-10 コード G24.1; MIM#128230) は GTP シクロヒドラーゼ I (GTP cyclohydrolase I) の遺伝子異常によって BH₄ の低下を呈するが, 欠損しないため高フェニルアラニン血症は生じず, レボドパの内服治療が標準とされる。遺伝子 *GCHI* は, 14q22.1-q22.2 に位置する。

b) 分枝アミノ酸代謝異常

メープルシロップ (楓糖) 尿症 (maple syrup urine disease; MSUD; ICD-10 コード E71.0; MIM#248600) は常染色体劣性遺伝形式をとり, ケト酸が蓄積し, 生後 1 週以内に筋緊張低下, 嗜眠, 摂食障害, 低血糖, 痙攣を示す。分枝鎖 α ケト酸ジヒドロゲナーゼ複合体 (branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex; BCKD) のサブユニットのうち, E1 α サブユニット (遺伝子 *BCKDHA*; 遺伝子座 19q13.1-q13.2), E1 β サブユニット (遺伝子 *BCKDHB*; 遺伝子座 6q14), E2 サブユニット (遺伝子 *DBT*; 遺伝子座 1p31), E3 サブユニット (遺伝子 *DLD*; 遺伝子座 7q31-q32) の 4 つのサブユニットの変異が知られている。分枝アミノ酸制限食により治療する。大量のビタミン B₁ に反応する亜型が存在する。

c) 含硫アミノ酸代謝異常

ホモシスチン尿症(homocystinuria; ICD-10 コード E72.1; MIM+236200)を呈する症例の大半をシスタチオン合成酵素(CBS; cystathionine β synthase)欠損症が占め、新生児マススクリーニングもこれを対象としている。単に「ホモシスチン尿症」という際にはCBS欠損症を指すことが多い。生後徐々に症状を呈する。症状の基本病態は高ホモステイン血症であり、これにより知能障害、水晶体脱臼、側彎、病的骨折、血栓・塞栓症などを呈する。治療として障害されている代謝経路へのメチオニンの負荷を軽減することによりホモステインの生成を抑制し、不足するシスチンを食事に添加するため、低メチオニン・高シスチン食事療法を行う。欧米では約半数にビタミンB₆反応性が認められ薬理量のB₆内服が奏効するが、本邦ではB₆反応型は少数のみである。

CBS欠損症のほかにもビタミンB₁₂(コバラミン)吸収・代謝障害(メチオニン合成酵素欠損症など)や葉酸代謝障害(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency; MTHFR欠損症)でも尿中ホモシスチンの排泄を認め、それぞれビタミンB₁₂、葉酸を投与する。

d) 尿素サイクル代謝異常・高アンモニア血症

早期の治療介入という点で、尿素サイクル異常症(ICD-10 コード E72.2)が重要である。尿素サイクルは5つの酵素による酵素反応により成り立つが、それぞれの段階の障害により高アンモニア血症(ICD-10 コード E72.2)が起きる。高アンモニア血症と関連し神経伝達物質代謝の障害や脳神経障害が起きる。カルバミルリン酸合成酵素I(carbamoyl-phosphate synthase I; CPS I)欠損症(MIM#237300; 常染色体劣性遺伝; 遺伝子 *CPSI*; 遺伝子座 2q35), オルニチントランスカルバミラーゼ(ornithine transcarbamylase; OTC)欠損(MIM#311250; X連鎖劣性遺伝; 遺伝子 *OTC*; 遺伝子座 Xp21.1, 一般的にX連鎖劣性遺伝と記載されているが、女性発症者もしばしばみられ、厳密には劣性でなく, semi-dominant), シトルリン血症I型[アルギニノコハク酸合成酵素(argininosuccinate synthase; ASS)欠損症; MIM#215700; 常染色体劣性遺伝; 遺伝子 *ASS1*; 遺伝子座 9q34.1], アルギニノコハク酸尿症[アルギニノコハク酸リアーゼ(argininosuccinate lyase; ASL)欠損症; MIM#207900; 常染色体劣性遺伝; 遺伝子 *ASL*; 遺伝子座 7pter-q22], アルギニン血症[アルギナーゼ(arginase)欠損症; MIM#207800; 常染色体劣性遺伝; 遺伝子 *ARG1*; 遺伝子座 6q23]が知られている。酵素活性の高低により新生児期に発症する重篤なものから、遅発軽症型まであり得る。いずれも高アンモニア血症と意識障害、精神運動発達遅滞などの中枢神経症状を引き起こす。シトルリン血症II型については次項参照。一般に、タンパク質摂取制限を行うが成長発達に必要な必須アミノ酸を補充する必要がある。アンモニアの排泄を促すため安息香酸ナトリウム投与により治療を試みる。海外では、N-カルバミルグルタメート投与が行われているが、日本では入手できない。急性増悪などには、透析またはアルギナーゼ欠損症をのぞいてアルギニン静注療法を検討する。近年、肝臓移植治療による成功例が報告されている。そのほか、OTC欠損症では女性も保因者か遅発軽症型となり、男性も遅発型もあるため、成人においても、鑑別と診断・治療が重要である。

高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症症候群(hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome; HHH 症候群; MIM#238970)は、常染色体劣性疾患で、ミトコンドリア膜のオルニチントランスポーターの障害により高アンモニア血症等をきたす疾患である。原因遺伝子は13q14に位置する *SLC25A15* [solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; ornithine transporter) member 15] である。精神運動発達遅滞や失調性歩行が認められるが、新生児期に発症するものから成人期に発症するものまでであるので注意が必要である。治療では低タンパク質食の他、オルニチン投与の効果が認められる症例も報告されている。

e) ガラクトース血症

ガラクトース血症(galactosemia; ICD-10 コード E74.2)は、ガラクトース代謝関連酵素の異常による疾患で、ガラクトース 1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(galactose-1-phosphate uridylyltransferase; GALT)欠損症(古典的ガラクトース血症; MIM#230400; 遺伝子 *GALT*; 遺伝子座 9p13), ガラクトキナーゼ(galactokinase; GALK)欠損症(ガラクトース血症Ⅱ型; MIM#230200; 遺伝子 *GALK1*; 遺伝子座 17q24), ウリジン 2-リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ(UDP-galactose-4-epimerase; GALE)欠損症(ガラクトース血症Ⅲ型; MIM#230350; 遺伝子 *GALE*; 遺伝子座 1p36-p35)が知られ、いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。GALT 欠損症、GALK 欠損症では治療としては乳児期から、大豆乳や乳糖除去ミルクを与え乳製品などの乳糖を含む食品の摂取を一切禁止するが、GALE 欠損症では一般に無治療でよい。GALT 欠損症では、知能障害、白内障、肝硬変を呈し長期予後は症例ごとに異なる。

4) 成人型シトルリン血症 (ICD-10 コード: E72.2, MIM#603471)

成人型シトルリン血症(Ⅱ型シトルリン血症, CTLN2)は肝臓におけるアルギニノコハク酸合成酵素(argininosuccinate synthetase; ASS)の量的低下により、高アンモニア血症と脳症をきたす常染色体劣性遺伝性疾患である。*SLC25A13* 遺伝子(遺伝子座: 7q21.3, 遺伝子産物: シトルリン)の異常によるシトルリン欠損症で、小児発症の ASS 遺伝子の異常による古典的シトルリン血症(Ⅰ型, Ⅲ型)とは異なる。

成人型シトルリン血症は日本人を含む東アジアに多い疾患であり、日本人でのヘテロ接合体の頻度は1/69程度と推測され、遺伝子頻度が高いため注意が必要である。多くの場合20-40歳代に種々の程度の意識障害、痙攣発作、性格変化、行動異常を反復して気づかれるが、臨床症状が多彩であるため診断が遅れることも多い。たとえば、抑うつ、幻覚、妄想などを呈して精神疾患として加療されている場合、あるいはてんかんとして加療されている場合もある。患者は、大豆・乳製品・肉類など高タンパク質食を好み(特にピーナッツに対する嗜好が有名)、糖質や飲酒を嫌う傾向があるので食癖に関する問診はとりわけ重要である。

原因遺伝子の同定以降、シトルリン欠損症の自然史が解明されてきている。それによれば、シトルリン欠損症では新生児期に胆汁うっ滞性黄疸や肝機能異常を呈する患者がいる(シトルリン欠損性新生児肝内胆汁うっ滞; neonatal intrahepatic cholestasis caused by

citrin deficiency; NICCD)。新生児肝内胆汁うっ滞は通常、一過性で比較的軽症に経過するが、その後、適応期(代償期)を経て、成人型シトルリン血症を発症するに至る。また適応期以降に急性・慢性膵炎や肝癌を併発する症例が知られている。非アルコール性の膵炎や非ウイルス性の肝癌患者を診た場合には、シトルリン欠損症の可能性を念頭に置く必要がある。

成人型シトルリン血症の検査所見では高アンモニア血症、高シトルリン血症に加えて、血漿アミノ酸分析でアルギニンの軽度上昇、スレオニン/セリン比の上昇が見られる。また血中膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI)の高値は本症の補助診断として有用である。

根治療法は肝臓移植と考えられ、成功例が報告されている。不可逆的な脳症に至る前に、診断確定後早期の肝臓移植が望まれる。肝臓移植までの治療は肝性脳症に準じて、血漿アンモニア値のコントロールを行うが、食事療法として長期におよぶ高度なタンパク質制限食は肝細胞の脂肪変性を促進させるので要注意である。脳症悪化時の脳浮腫に対して、グリセロールの使用は細胞質内 NADH の蓄積を助長し、病態を悪化させるので禁忌である。肝臓移植ができない場合も考えて、現在、内科的原因治療として、低炭水化物・高脂肪食、アルギニン製剤やピルビン酸製剤の有効性が検討されている。

家族性アミロイド多発ニューロパチー

2

familial amyloid polyneuropathy (FAP) [C02, C03, D06]

別称：トランスサイレチンアミロイドーシス

ICD-10コード：E85.1, G63.3

A. 臨床 【疾患概説】

トランスサイレチン(transthyretin; *TTR*)遺伝子の変異を病因とする、全身性のアミロイド沈着症である。疾患頻度には民族差、地域差が極めて大きい。日本での患者数は約200-300人と推定される。

感覚・運動型の多発ニューロパチー、自律神経症状を主体とするニューロパチー型(neuropathy type)と非ニューロパチー型(non-neuropathy type)が知られる。後者には心筋症、不整脈、狭心痛などの心症状を主体とする心臓アミロイドーシス(cardiac amyloidosis)と認知症、運動失調、脳出血、痙攣などの中枢神経症状を主体とする軟膜・中枢神経アミロイドーシス(leptomeningeal/CNS amyloidosis)が知られている。これらの臨床像の差異は主として遺伝子変異の差異による。

最も高頻度に見られる V30M[c.148G>A (p.Val50Met)](補足参照)では、典型的には下肢末梢から始まる感覚・運動ニューロパチーと自律神経症状を主徴とする(トランスサイレチン家族性アミロイド多発ニューロパチー I 型: TTR familial amyloid polyneuropathy type I)。発症年齢は成人期、特に 30-40 歳代が多いが、より高齢発症も見られる。自律神経症状としては、起立性低血圧、交代性の下痢・便秘、周期性の嘔気・嘔吐、陰萎、排尿障害、発汗異常などが高頻度に見られる。感覚・運動ニューロパチーは次第に上行し

て、体幹、上肢に至る。進行期には心・腎アミロイドーシスによる心・腎機能障害、硝子体混濁をきたす。通常、中枢神経系は障害されない。手根管症候群を主症状とするトランスサイレチン家族性アミロイド多発ニューロパチーⅡ型(TTR familial amyloid polyneuropathy type Ⅱ)も知られる。末梢神経障害を主徴とするⅠ型、Ⅱ型患者で見られる代表的な変異は V30M[c.148G>A (p.Val50Met)]の他には V28M[c.142G>A (p.Val48Met)], L58H[c.233T>A (p.Leu76His)], L58R[c.233T>G (p.Leu78Arg)], K70N[c.270A>C (p.Lys90Asn)], Y78F[c.293A>T (p.Tyr98Phe)], I84S[c.311T>G (p.Ile104Ser)], Y114H[c.400T>C (p.Tyr134His)]などである。

心臓アミロイドーシスでは D18N[c.112G>A (p.Asp38Asn)], D18E[c.114T>A (p.Asp38Glu)], V20I[c.118G>A (p.Val40Ile)], P24S[c.130C>T (p.Pro44Ser)], A25T[c.133G>A (p.Ala45Thr)], E42D[c.186G>T (p.Glu42Asp)], A45T[c.193G>A (p.Ala65Thr)], T49P[c.205A>C (p.Thr69Pro)], S50I[c.209G>T (p.Ser70Ile)], H56R[c.227A>G (p.His76Arg)], I68L[c.262A>C (p.Ile88Leu)], I68L[c.262A>T (p.Ile88Leu)], A81T[c.301G>A (p.Ala101Thr)], Q92K[c.334G>A (p.Glu112Lys)], R103S[c.367C>A (p.Arg123Ser)], L111M[c.391C>A (p.Leu131Met)], V122I[c.424G>A (p.Val142Ile)]などの変異が知られている。鑑別すべき類似の病態として、老人性全身性アミロイドーシス(senile systemic amyloidosis; SSA)がある。これは高齢者において野生型 TTR が沈着する病態であるが、特に心臓への沈着が目立つため、以前は老人性心アミロイドーシスと呼ばれていた。しばしば無症状であり、偶発的に胸部 X 線や心電図の異常により発見されることが多い。また野生型 TTR の沈着により手根管症候群をきたすことも知られている。しばしば両側性であり、心アミロイドーシスよりも若年発症の傾向がある。これらの患者では無症状ながら消化管へのアミロイド沈着も確認されている。いずれにしても TTR は野生型であっても、加齢などの他の要因と複合してアミロイド原性(amyloidogenic)になり得ると考えられる。

軟膜・中枢神経アミロイドーシスでは軟膜、クモ膜、あるいはクモ膜下腔の血管壁にアミロイドが沈着する。L12P[c.95T>C (p.Leu32Pro)], D18G[c.113A>G (p.Asp38Gly)], V30G[c.149T>G (p.Val50Gly)], A36P[c.166G>C (p.Ala56Pro)], G53E[c.218G>A (p.Gly73Glu)], F64S[c.251T>C (p.Phe84Ser)], Y69H[c.265T>C (p.Tyr89His)], Y114C[c.401A>G (p.Tyr134Cys)]が代表的な変異である。この中で硝子体混濁を伴う病型は眼・軟膜アミロイドーシス(oculoleptomeningeal amyloidosis)と称される。

現時点で有効な治療法は肝臓移植である。肝臓移植により変異 TTR の主要な産生源である肝臓を取り除くことにより、末梢神経障害の進展を阻止できる。肝臓移植の適応として、以下が挙げられる。

- (1) 50 歳以下
- (2) 発症から 5 年以内
- (3) 多発ニューロパチーが下肢に局限しているか、または自律神経症状のみ
- (4) 明らかな心・腎障害がない

一方、経験的に以下の場合、肝臓移植の機能予後が悪い。すなわち、術前の栄養状態が

悪い場合、多発ニューロパチーが重度な場合、高度の起立性低血圧や尿失禁など、著しい自律神経障害がある場合、などである。また、非ニューロパチー型(心臓アミロイドーシス、軟膜・中枢神経アミロイドーシス)では移植は有効ではないとされる。

本症患者から摘出された肝臓はドミノ移植に使用され得るが、ドミノ移植されたレシピエントが4年後に消化管のアミロイド沈着をきたした、あるいは6-8年後に本症を発症したことが報告されている。

【公的補助制度】

厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象としての難病(特定疾患)に該当し、医療費の公的補助の対象疾患である。サポート組織として、家族性アミロイド多発ニューロパチーの患者・家族、支援者で組織する「道しるべの会」(<http://homepage2.nifty.com/fap/>)がある。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM:	+176300
遺伝子記号:	<i>TTR</i>
遺伝子名:	transthyretin
染色体座位:	18q11.2-q12.1
遺伝子産物:	transthyretin

【遺伝学的特徴】

遺伝形式は常染色体優性遺伝。片親に遺伝子変異がある場合、再発危険率は50%である。ただし浸透率は100%ではない。遺伝子変異を有しながら高齢になっても無症状の場合がある。浸透率は遺伝子変異、民族・地域によって異なる。一般に集積地では非集積地に比べ、浸透率が高いとされている。

【遺伝子変異と遺伝子診断】

TTR 変異の大半は一塩基置換であり、現在までに100以上の異なる変異が同定されている。全世界的に最も高頻度に見られる変異はV30M[c.148G>A (p.Val50Met)]である。大半の患者は遺伝子変異のヘテロ接合体であるが、ホモ接合体の患者も報告されている。

V30M[c.148G>A (p.Val50Met)]はPCR-RFLPにより容易に検出される。V30M[c.148G>A (p.Val50Met)]が同定されない場合、*TTR*の4つのエクソン、およびエクソン・イントロン境界部のPCR-直接シーケンス解析を行う。遺伝子診断の前に血清中のトランスサイレチンの質量解析により変異トランスサイレチンの存在を検出できる場合がある。

家族性アミロイド多発ニューロパチー(家族性アミロイドーシス)の遺伝子診断は2008年(平成20年)4月から保険収載されたが、安定的な検査体制は整備されていない。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

病歴、臨床所見から本症を疑った場合、まず生検組織におけるアミロイド沈着の証明を

表 18 家族性アミロイド多発ニューロパチーの臨床病型と遺伝子型

臨床病型	症 状	遺伝子変異 (補足)
アミロイド多発ニューロパチー	感覚・運動障害型の多発ニューロパチー, 自律神経症状, 手根管症候群 進行期には心・腎アミロイドーシス, 硝子体混濁, など	V28M [c. 142G>A (p. Val48Met)], V30M [c. 148G>A (p. Val50Met)], L58H [c. 233T>A (p. Leu76His)], L58R [c. 233T>G (p. Leu78Arg)], K70N [c. 270A>C (p. Lys90Asn)], Y78F [c. 293A>T (p. Tyr98Phe)], I84S [c. 311T>G (p. Ile104Ser)], Y114H [c. 400T>C (p. Tyr134His)]
心臓アミロイドーシス	心拡大, 不整脈, 狭心痛, うっ血性心不全, 突然死	D18N [c. 112G>A (p. Asp38Asn)], D18E [c. 114T>A (p. Asp38Glu)], V20I [c. 118G>A (p. Val40Ile)], P24S [c. 130C>T (p. Pro44Ser)], A25T [c. 133G>A (p. Ala45Thr)], E42D [c. 186G>T (p. Glu42Asp)], A45T [c. 193G>A (p. Ala65Thr)], T49P [c. 205A>C (p. Thr69Pro)], S50I [c. 209G>T (p. Ser70Ile)], H56R [c. 227A>G (p. His76Arg)], I68L [c. 262A>C (p. Ile88Leu)], I68L [c. 262A>T (p. Ile88Leu)], A81T [c. 301G>A (p. Ala101Thr)], Q92K [c. 334G>A (p. Glu112Lys)], R103S [c. 367C>A (p. Arg123Ser)], L111M [c. 391C>A (p. Leu131Met)], V122I [c. 424G>A (p. Val142Ile)]
軟膜・中枢神経アミロイドーシス	認知症, 運動失調, 痙攣, 痙性麻痺, 脳出血, 精神異常, 水頭症	L12P [c. 95T>C (p. Leu32Pro)], D18G [c. 113A>G (p. Asp38Gly)], V30G [c. 149T>G (p. Val50Gly)], A36P [c. 166G>C (p. Ala56Pro)], G53E [c. 218G>A (p. Gly73Glu)], F64S [c. 251T>C (p. Phe84Ser)], Y69H [c. 265T>C (p. Tyr89His)], Y114C [c. 401A>G (p. Tyr134Cys)]

行う。生検部位としては、腹壁脂肪組織、胃粘膜、腓腹神経などである。生検組織の抗トランスサイレチン抗体を用いた免疫染色により診断は確定される。遺伝子診断は最終的な診断の確認のために行われる。遺伝子変異の同定により、ある程度、臨床病型、予後を予測することができる(表 18)。また肝臓移植後の予後は遺伝子変異の種類によって異なる可能性があるため、肝臓移植を考慮する際には、遺伝子変異の同定は必須である。罹患者における遺伝子変異情報は生体肝臓移植のドナー候補の選定の際にも不可欠の情報となる。

【発症前診断】

発症後の早期の肝臓移植に向けた準備の意向のある場合や、生体肝臓移植のドナー候補

の選定などの目的で家系内のアット・リスク(at risk)の健常者が発症前診断を受けることがしばしばある。

特にドナー候補の選定を目的とする場合は、いくつか注意すべき点がある。まず生体肝臓移植のドナー候補となり得る家族に対して、発症前診断が強要されやすい状況が想定される。発症前診断を受けようとする被検者の自発的な意思、目的を慎重に見極めることがとりわけ重要である。発症前診断は通常、成人が対象であるが、未成年の子どもが、罹患した片親に対する肝移植のドナー候補になることを希望するという場合があり得る。この場合には未成年であるという理由だけで一律に発症前診断を拒否することは問題である。当事者の意思、家庭の事情など十分に精査した上で個別の事例毎に慎重に対処、判断すべきである。

本症は遅発性疾患であり、原則的に認知・精神機能が障害されず、肝臓移植が治療法として定着してきていることから通常、出生前診断は適応にならない。

将来的に、アミロイド生成の抑制効果を持つ薬剤が広く使用できるようになれば、発症前診断の臨床的意義はさらに増すことが予測される。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

罹患者では生検組織でアミロイドーシスであることを確認することが必要である。浸透率は100%ではないため、*TTR* 変異を有することがただちに症状に結びつくとは限らないからである。可能であれば、抗トランスサイレチン抗体を用いた免疫染色により生検組織中のアミロイドがトランスサイレチン由来であることを確認する。

E. その他 本症の発症機序として、遺伝子変異によりトランスサイレチンの安定性が低下することが推察されている。すなわち変異によりトランスサイレチンの構造変化が生じ、安定な四量体が単量体に乖離しやすくなることがアミロイド生成を加速すると考えられている。現在、トランスサイレチン四量体の安定性を高める薬剤の臨床試験が進行中である。

【補足】

TTR の変異の表記については、一般に、シグナルペプチドが除かれた成熟トランスサイレチンタンパク質のアミノ末端(N末)を1番としたアミノ酸残基(ないしコドン)番号のアミノ酸置換によって変異を示していることが多い。本ガイドラインでもこの表記に従ったが、[]に、ヒトゲノム変異学会(Human Genome Variation Society; HGVS)の勧告による、オープンリーディングフレーム(ORF)を基準とした表記を示した。

3 副腎白質ジストロフィー adrenoleukodystrophy (ALD) [C02, D07, D12, D15, D17]

ICD-10コード：E71.3A MIM#300100

A. 臨床 【疾患概説】

主として中枢神経系の広範な脱髄を示す X 連鎖劣性遺伝疾患である。好発年齢は、5-15 歳くらいであるが、成人発症例もある。神経症状の出現に先立って、皮膚の色素沈着など副腎皮質機能低下が見られることもあるが、臨床的に明らかな副腎不全症状を合併する例はむしろ少ない。

小児期発症例では、行動異常、知能低下、性格変化、視力低下などの症状で始まり、進行性の経過をとる。通常 2-3 年で除皮質硬直ないし除脳硬直を示すようになる。経過中、痙攣発作が高頻度に出現する。

思春期あるいは成人発症例で多く見られるのは、痙性対麻痺を主症状とする副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy; AMN)である。歩行障害、四肢の腱反射の亢進、知覚障害(脊髄性のことが多い)、尿失禁、軽度の末梢神経障害(電気生理学的に証明できる程度の軽度のものが多い)などが特徴である。このほかにも、病初期に脱髄病巣が小脳白質、脳幹部の錐体路に見られる例や、成人発症例で、小児期に見られるのと同様の広範な大脳白質の脱髄を示し進行性の経過を示す例もある。

通常女性保因者は発症しないが、中には、高齢になってから軽度の痙性対麻痺で発症するマニフェスティングキャリアー(manifesting carrier)の存在も知られている。

画像診断にて白質ジストロフィーの所見を認めることが特徴である。CT、MRI で、脱髄の進行している領域に一致して造影効果が認められる。血中 ACTH の高値、血中コルチゾールの低下や、ACTH 刺激試験で副腎皮質機能低下を示す例があり、これを認めた場合は診断の参考になる。副腎脊髄ニューロパチーでは、通常、画像所見では異常を認めない。

生化学的異常としては、炭素数 25:0, 26:0 などの極長鎖飽和脂肪酸の増加が血清や、全身の細胞で認められ、生化学的診断法として用いられている。

白質ジストロフィー(leukodystrophy)をきたす疾患の鑑別としては、異染色性白質ジストロフィー(metachromatic leukodystrophy; MLD)、クラッベ病(Krabbe disease)、カナヴァン病(Canavan disease)、アレキサンダー病(Alexander disease)、那須・ハコラ病(Nasu-Hakola disease)、ヴァニッシングホワイトマター病(vanishing white matter disease; VWM)、ミトコンドリア脳筋症などがある。進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)、中枢神経系ループスなど膠原病に伴う中枢性病変などとの鑑別も必要である。また、ズダン好性白質ジストロフィー(sudanophilic leukodystrophy)と呼ばれ病因の確定していない白質ジストロフィーも鑑別が必要である。

小児大脳型については、発症早期の段階(動作性知能指数が 80 以上)で、造血幹細胞移植の治療効果が確認されてきている。移植後、病状が安定するまでに 1 年から 1 年半程度を要すると言われており、早期に診断を確定し、造血幹細胞移植の適応を検討することが

大切である。発症早期の症状から本疾患の可能性を積極的に考えることが何よりも重要である。副腎不全があれば、ステロイドホルモンの補充療法を行うが、神経症状に対しては治療効果はない。

【公的補助制度】

厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象としての難病(特定疾患)に該当し、医療費の公的補助の対象疾患である。

B. 遺伝学及び遺伝子診断

【遺伝子】

MIM:	*300371
遺伝子記号:	<i>ABCD1</i>
遺伝子名:	ATP binding cassette, subfamily D, member 1
染色体座:	Xq28
遺伝子産物:	ATP binding cassette, subfamily D, member 1 (Adrenoleukodystrophy protein, ALDP)

【遺伝学的特徴】

遺伝形式はX連鎖劣性遺伝である。発症年齢は非常に幅広いが、全体としてみれば浸透率は高い疾患であると考えられている。稀に、女性で、高齢になって痙性対麻痺の症状を呈することがある。発症年齢は3歳頃から成人まで幅が広い。

【遺伝子変異と遺伝子診断】

ABCD1 の遺伝子変異により診断が確定する。遺伝子変異の種類は、点変異、欠失など種類が多く、特定の遺伝子変異が多いということはない(創始者効果はみられない)。したがって、遺伝子診断に際しては、エクソン、スプライス部位などの全塩基配列を調べる必要がある。また、同一の遺伝子変異を有していても、小児期発症の脳型を示す場合もあれば、成人発症の副腎脊髄ニューロパチーを示す場合まで、さまざまであり、遺伝子変異から病型を予測することができない。同一家系においてもさまざまな病型の存在が知られ、遺伝子型と表現型に相関はない。現在のところ、臨床病型(表現型)を修飾する因子が何によって規定されているか解明されていない。

C. 臨床神経学における遺伝子診断の意義、有用性

副腎白質ジストロフィーの臨床病型は、小児脳型から副腎脊髄ニューロパチー、副腎不全のみというように幅が広いこと、小児脳型に対しては早期の造血幹細胞移植が望ましいこともあり、本疾患の可能性を積極的に考慮して診断を進めることが必要である。小児の場合は、家族や校医などによって気づかれるのが遅くなりがちであり、学童男児で学業成績の低下や、軽度の行動異常、視力の低下など何らかの神経症状が疑われる場合は本疾患の可能性を考慮し、極長鎖脂肪酸の検査や画像診断を積極的に行う。思春期～成人では、痙性不全対麻痺を呈することが多いが、時に錐体路徴候を示さず、性格変化や知的機

能の低下などで発症することもある。

以上のように、発症年齢、臨床所見から、本疾患の可能性を考慮することがポイントであり、診断に際しては、画像所見、生理学的検査、極長鎖脂肪酸の検査を進めることが重要である。診断については、通常、極長鎖脂肪酸の増加と、臨床所見から診断の確定は可能であり、診断確定のために遺伝子診断は必須ではない。ただし、極長鎖脂肪酸の増加が軽度であり臨床的に本疾患の可能性が疑われる場合は、遺伝子診断によって診断を確定することが必要となる。極長鎖脂肪酸の増加は、ツェルヴェーガー症候群(Zellweger syndrome)などのペルオキシソーム病でも上昇するので、診断にあたってはこのことも考慮に入れる必要がある。上述したように、遺伝子変異から発症年齢、臨床病型を予測することはできないので、遺伝子診断の臨床的意義は診断の確定にとどまる。

D. 遺伝子診断の適応を考慮する上でのポイント

診断を進める上で、極長鎖脂肪酸の検査、画像診断、生理学的検査が重要であり、遺伝子診断の適応はその上で判断する。極長鎖脂肪酸の上昇が軽度の場合は、判断に苦慮する場合があります。遺伝子診断による確定が必要となる。小児大脳型のように、早期の造血幹細胞移植の適応が考慮される場合は、診断の確定をできるだけ急いで行うことが重要である。遺伝子診断が迅速に実施できる状況があれば、遺伝子診断により、早期に確実な診断を得ることができる。遺伝子診断の結果については、診断確定についての説明、疾患の臨床症状、予後、治療法などについての説明を行い、十分な情報提供を行う。

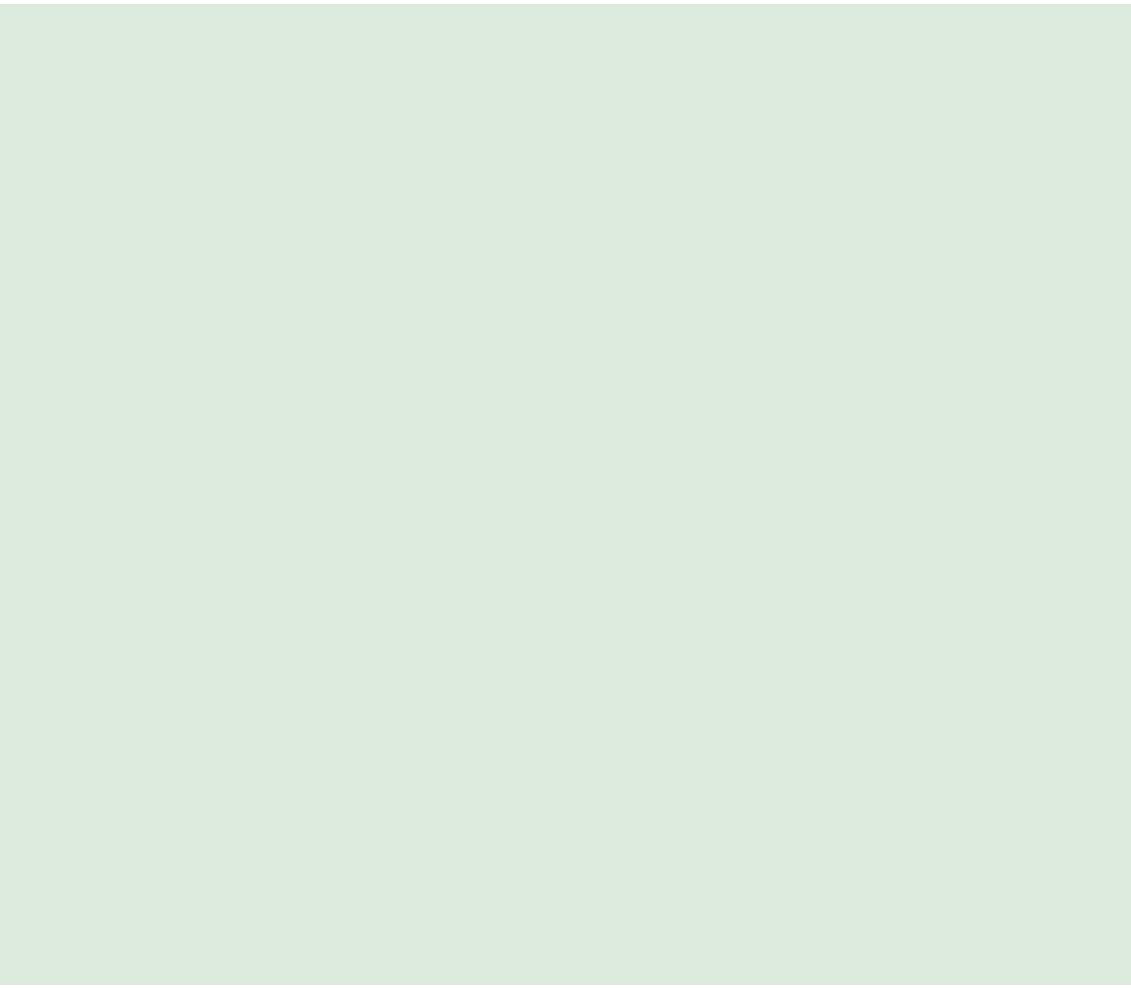
E. その他 本疾患は、X連鎖劣性遺伝で、家族に対する遺伝カウンセリングが重要となる。遺伝カウンセリングに際しては、遺伝についての家族に対する説明、特に母親への説明は心理的ストレスなどがかりやすい状況も考慮し、十分に配慮をする。心理及び精神面でのサポート体制の準備も重要となる。

本疾患の遺伝カウンセリングについて特に配慮すべきことは、家系内で遺伝子変異を共有している可能性のある男性がいる場合である。小児大脳型に対しては、動作性知能指数が80以上の発症早期の段階での造血幹細胞移植の治療効果が確認されてきているので、基本的に、遺伝子変異を共有している可能性のある男児がいる場合は、診断確定を積極的に進めることが望ましい。家族への説明、さらに血縁者に説明を拡げていく場合、本疾患についての十分な理解を得つつ、時間をかけて慎重に進めていく配慮も必要である。これまでの造血幹細胞移植の治療効果をレビューすると、家系内で遺伝子変異を共有している可能性のある男児を早期に見出して、適切なタイミングで造血幹細胞移植を実施した場合の治療成績がよい。

保因者診断については、極長鎖脂肪酸の分析では15%程度が正常域と重なることに留意する。したがって、保因者診断については、遺伝子診断を行うことが必要となる。患者の母親は、一般に保因者であることが多いが、稀に母親が保因者でなく、新生突然変異や母親の生殖細胞モザイシズムにて子どもに発症することもある。



参考文献



A 関連ガイドライン等

- A01. Wertz DC, Fletcher JC, Berg K: Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to WHO. (WHO/HGN/ETH/0.04). World Health Organization Human Genetics Programme. 2003
http://www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issuesin_medgenetics%20report.pdf
日本語訳: 松田一郎監修. 日本人類遺伝学会会員有志: 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討. 2002
- A02. World Health Organization Human Genetics Programme: Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. (WHO/HGN/GL/ETH/98.1)
Part I *Law Hum Genome Rev* Jan-Jun (8): 219-223, 1998
Part II *Law Hum Genome Rev* Jul-Dec (9): 239-251, 1998
<http://www.who.int/genomics/publications/en/ethicalguidelines1998.pdf>
日本語訳: 松田一郎監修. 松田一郎, 友枝かえで訳: 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン.
- A03. United Nations, Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO): Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. United Nations, Educational, Scientific and Cultural Organization Records of the General Conference, 29th Session, Paris, 21 October to 12 November 1997, Vol. 1, Resolutions, pp.41-45
http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_PRINTPAGE&URL_SECTION=201.html
<http://unesdoc.unesco.org/images/0011/001102/110220e.pdf#page=47>
日本語訳(仮訳): ヒトゲノムと人権に関する世界宣言.
<http://www.mext.go.jp/unesco/009/005/001.pdf>
- A04. United Nations, Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO): International Declaration on Human Genetic Data. United Nations, Educational, Scientific and Cultural Organization Records of the General Conference, 32nd Session, Paris, 29 September to 17 October 2003, Vol. 1, Resolutions, pp.39-46
http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
<http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001331/133171e.pdf#page=45>
日本語訳(仮訳): ヒト遺伝情報に関する国際宣言.
<http://www.mext.go.jp/unesco/009/005/004.pdf>
- A05. 厚生省: インフォームド・コンセントの在り方に関する検討会報告書. 1995
<http://www.umin.ac.jp/inf-consent.htm>

- A06. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2004
http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/01/05012101/001.htm
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1127-2h.html>
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/161228genomu.pdf>
http://www.meti.go.jp/policy/bio/Cartagena/seimei-rinri/files/ethics_guideline_050629revised.pdf
- A07. 厚生労働省: 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン. 2004
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1227-6.html>
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>
- A08. 経済産業省: 経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン. 2004
<http://www.meti.go.jp/policy/bio/Cartagena/seimei-rinri/files/keisanshoguideline.pdf>
- A09. 日本医師会 第Ⅶ次生命倫理懇談会: 「遺伝子医学と地域医療」についての報告. 2002
<http://jshg.jp/resources/data/jma.pdf>
- A10. 唄 孝一: 法理としてのインフォームド・コンセントのその誕生. 森岡恭彦, 畔柳達雄監修; 医の倫理—ミニ事典. 日本医師会雑誌 134 附録, 2006, pp.18-19
- A11. Beachamp TL, Childress JF: Principles of biomedical ethics. 6th ed., Oxford University Press, New York, 2009
 日本語訳: トム・L. ビーチャム, ジェイムズ・F. チルドレス著/永安幸正, 立木教夫監訳; 生命医学倫理(第3版). 成文堂, 東京, 1997
- A12. 日本人類遺伝学会, 日本遺伝子診療学会, 日本遺伝カウンセリング学会, 日本先天異常学会, 日本先天代謝異常学会, 日本小児遺伝学会, 日本産科婦人科学会, 日本マススクリーニング学会, 日本臨床検査医学会, 家族性腫瘍研究会(遺伝医学関連10学会): 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003
<http://www.congre.co.jp/gene/guideline.html>
- A13. 日本産科婦人科学会: 出生前に行われる検査および診断に関する見解. 2007
http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H19_4_shusseimae.html
- A14. 日本衛生検査協会: ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針. 2001
<http://www.jrcla.or.jp/info/info/dna.pdf>
- A15. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部: 遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針. 2002 改訂
<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/guideline/guideline.htm>
- A16. American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics: Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in

- children and adolescents. *Am J Hum Genet* **57**: 1233-1241, 1995
- A17. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use: ICH Harmonised Tripartite Guideline. E11 Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population. 2000
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf>
- A18. National Society of Genetic Counselors: Resolution on prenatal and childhood testing for adult-onset disorders. 1995
<http://www.nsgc.org/about/position.cfm>
- A19. Ross LF: Ethical and policy issues in Pediatric genetics. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* **148C**: 1-7, 2008
- A20. 斎藤正彦: 認知症の権利擁護とケアのあり方. 老年精神医学雑誌 **16**: 1149-1154, 2005

B 臨床遺伝医学一般

- B01. Bennett RL, Steinhaus KA, Ulrich SB, et al: Recommendations for Standardized Human Pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* **56**: 745-752, 1995
 日本語要約: 小林公子, 濱口秀夫: ヒトの家系図作成法の標準化案の提唱. *Jpn J Hum Gene* **41**: 269-274, 1996
- B02. Bennett RL: The practical guide to the genetic family history. Wiley-Liss, Inc., New York, 1999
- B03. 新川詔夫, 福嶋義光: 遺伝カウンセリングマニュアル(改訂第2版). 南江堂, 東京, 2003
- B04. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf B: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics E-Edition, 5th ed., Churchill Livingstone, London, 2006
- B05. Scriver CR and Sly WS: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8th ed., McGraw-Hills, New York, 2001

C データベース及び関連検索サイト

- C01. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC):
<http://www.genenames.org/index.html>
- C02. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>
- C03. GeneReviews:
<http://www.genereviews.org/>

- C04. 染色体異常をみつけたら :
<http://www16.ocn.ne.jp/~chr.abn/>
- C05. MITOMAP (human mitochondrial genome database) :
<http://www.mitomap.org/>
- C06. ヒトミトコンドリアゲノム多型データベース
 財団法人岐阜県国際バイオ研究所(GiiB)/科学技術振興機構(JST) :
<http://mtsnp.tmig.or.jp/mtsnp/index.shtml>
- C07. Prion Protein/CJD database :
http://www.mad-cow.org/~tom/prion_point_mutations.html
- C08. Human Genome Variation Society (HGVS) :
<http://www.hgvs.org/>
- C09. The Human Gene Mutation Database (HGMD) at the Institute of Medical Genetics in Cardiff :
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- C10. Mutation Database (Integrated database) :
<http://gwas.lifesciencedb.jp/>
- C11. GeneTests :
<http://www.genetests.org/>
- C12. EuroGentest :
<http://www.eurogentest.org/>
- C13. いでんネット :
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/w/>
 ヒト Germline 遺伝子・染色体検査オンラインデータベース
- C14. Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis, MO USA :
<http://neuromuscular.wustl.edu/>
- C15. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築
 に対する研究班
<http://www.pmdrinsho.jp/>
- C16. 難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/>
 研究班報告
<http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/>
 難治性疾患克服研究事業臨床調査研究グループ研究成果
<http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan/>
13. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する研究班
<http://prion.umin.jp/>
14. 運動失調症に関する調査及び病態機序に関する研究班
<http://neurol.med.tottori-u.ac.jp/scd/>

15. 神経変性疾患に関する調査研究班
<http://plaza.umin.ac.jp/neuro/>
19. ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班
<http://www.japan-lsd-mhlw.jp/>
- C17. International Classification of Diseases (ICD)
<http://www.who.int/classifications/icd/en/>
 厚生労働省：「疾病，傷害及び死因分類」
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/sippe/>
 ICD10 国際疾病分類第 10 版(2003 年改訂)
<http://www.dis.h.u-tokyo.ac.jp/byomei/icd10/>

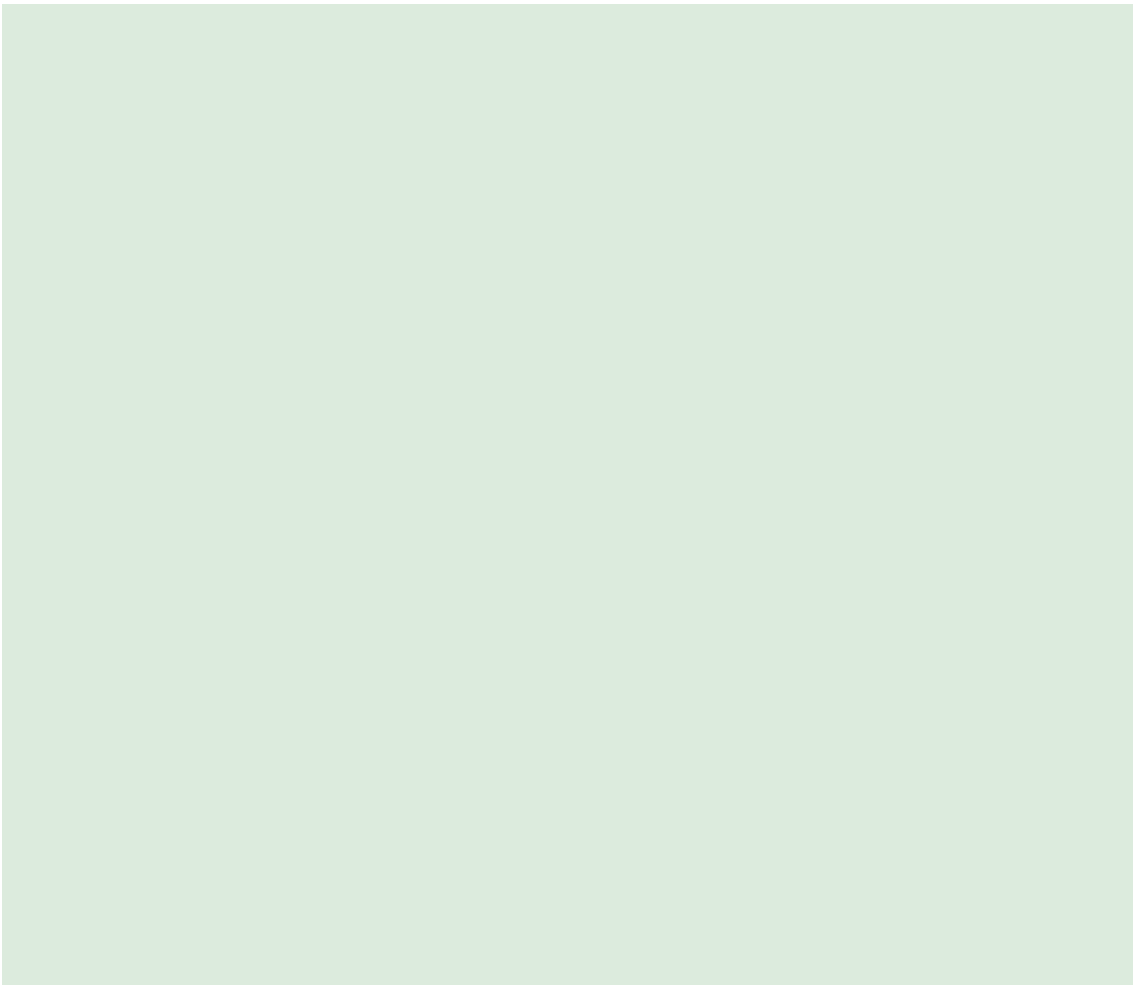
D 各論疾患別参考文献

- D01. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics; Huntington Disease Genetic Testing Working Group: ACMG/ASHG statement; Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. *Am J Hum Genet* **62**: 1243-1247, 1998
- D02. Arai A, Tanaka K, Ikeuchi T, et al: A novel mutation in the *GNE* gene and a linkage disequilibrium in Japanese pedigrees. *Ann Neurol* **52**: 516-519, 2002
- D03. Chae J, Minami N, Jin Y, et al: Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* **11**: 547-555, 2001
- D04. Dimauro S and Bonilla E: Mitochondrial disorders due to mutations in the mitochondrial genome. The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease, 4th ed., ed by Rosenberg RN, et al, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp.169-176
- D05. Hirano M: Mitochondrial disorders due to mutations in the nuclear genome. The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease, 4th ed., ed by Rosenberg RN, et al, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp. 177-185
- D06. 石原得博, 池田修一: アミロイドーシスの基礎と臨床. 金原出版, 東京, 2005
- D07. 加藤俊一: 副腎白質ジストロフィーにおける造血幹細胞移植. *Brain and Nerve* **59**: 339-346, 2007
- D08. 今日の小児治療指針(第 14 版). 医学書院, 東京, 2008
- D09. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版). 2002
- D10. Liu J, Aoki M, Illa I, et al: Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nature Genet* **20**: 31-36, 1998

- D11. Nishino I, Noguchi S, Murayama K, et al : Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* **59** : 1689–1693, 2002
- D12. Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al : Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* **104** : 881–888, 2004
- D13. Redman JB, Fenwick RG Jr, Fu YH, et al : Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *JAMA* **269** : 1960–1965, 1993
- D14. Sedel F, Lyon-Caen O, Saudubray JM : Therapy Insight : inborn errors of metabolism in adult neurology—a clinical approach focused on treatable diseases. *Nat Clin Pract Neurol* **3** : 279–290, 2007
- D15. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, et al : Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* **356** : 713–718, 2000
- D16. Simon M : Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* **14** : 273–281, 2006
- D17. Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, et al : Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* **27** : 353–357, 2005
- D18. Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al : Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy : Relationship to phenotype. *Neurology* **60** : 1799–1804, 2003
- D19. 滝山嘉久, 島崎晴雄, 迫江公己, 他 : 本邦における遺伝性痙攣性対麻痺の検討—JASPAC 一次アンケート調査より. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 運動失調症に関する調査研究班 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. 2007, pp. 101–103
- D20. Tomimitsu H, Ishikawa K, Shimizu J, et al : Distal myopathy with rimmed vacuoles : novel mutations in the GNE gene. *Neurology* **59** : 451–454, 2002
- D21. Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al : On behalf of the study group on ataxic diseases : Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum* **7** : 189–197, 2008



用語集



あ行**遺伝カウンセリング genetic counseling**

遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人(クライアント)に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、医学的判断に基づき適切な情報を提供し、支援する医療行為である。遺伝カウンセリングにおいてはクライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝医学的情報提供だけではない。

遺伝子型・表現型相関 genotype-phenotype correlation

ある遺伝子座における遺伝子型(genotype)と表現型(phenotype)との対応についていう。遺伝子変異の種類と表現型に対応のある場合と、必ずしも関係なく同一の変異でさまざまな表現型をとる場合がある。ハンチントン病のように反復配列長と臨床型との間に相関を認める場合もあれば、副腎白質ジストロフィーのように変異と病型との対応が認められず、相関のはっきりしないものまで、さまざまである。

遺伝子頻度 gene frequency

対立遺伝子頻度(allele frequency)のこと。ひとつの遺伝子座に対して、複数の対立遺伝子が存在する場合、それぞれの対立遺伝子の集団中における頻度。常染色体上の遺伝子は、1個体につき2個の対立遺伝子を持つので、集団中の各個体の遺伝子型を決定して各対立遺伝子ごとの頻度から推定できる。対立遺伝子が1種類しか存在しない場合は、その対立遺伝子の頻度は1.0(100%)である。

遺伝的異質性 genetic heterogeneity

対立遺伝子性(allelic)と非対立遺伝子性(non-allelic)の2種がある。前者は、同一遺伝子座の異なる対立遺伝子による異質性を言う。例としてはデュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィー、遺伝性プリオン病などが挙げられる。後者は、座位異質性(locus heterogeneity)とも言われ、異なる座位の遺伝子により同一または類似の表現型を呈する場合を言う。脊髄小脳運動失調症、肢帯型筋ジストロフィーなどが挙げられる。

易罹患性診断 susceptibility diagnosis

感受性診断ともいい、一塩基多型(SNP)などを用いて多因子疾患の発症リスク、薬剤感受性などを予測する。多因子疾患に関係する遺伝子診断は、浸透率の高い疾患の発症前診断と異なり、たとえ陽性という結果が得られても、将来必ず発症するとは限らず、当該疾患のなりやすさがわかるにすぎない。易罹患性診断は未来医療として期待されるが、感

度、特異度、陽性的中率などをもとにした臨床の有用性の確立が必要で、臨床場での実用化の段階は将来的なものである。

インフォームド・アセント informed assent

ヘルシンキ宣言(2000年版)第25条において、「未成年者のように法的行為能力がないとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほか、さらに未成年者の賛意(アセント)を得ることを要する」とされた。小児治験において、患者の治験参加に対しての法的な同意を行うのは保護者等の法的な資格のある代理人であるが、被験者となる小児は、年齢や理解度に応じた方法で説明を受け、その賛意を表す権利を持っている。

インフォームド・コンセント informed consent

「説明と同意」その他の日本語訳が試みられているが一般的でなく、音訳(カタカナ語)または略語 IC が一般的に使われる。理解能力、判断能力、意思決定能力を有する患者本人が、医療従事者から十分な説明を受け、理解した上で、自らの自律的判断で検査・治療等の医療行為についての同意、選択、拒否について判断し、同意を与えること。説明内容と同意内容について文書で、日時と署名とともに記録を残す。未成年及び成人で同意能力を欠いている場合には、代諾者が本人に代わって判断する。未成年においては、能力に従って同時にインフォームド・アセントを必要とする。

X連鎖劣性遺伝 X-linked recessive inheritance

X染色体上に位置する遺伝子により支配される疾患で、伴性劣性疾患(sex-linked recessive disorder)とも呼ばれていた。X染色体は男性で1本、女性で2本であり、X染色体上に位置する遺伝子は、男性では正常または異常、女性では正常、保因者、異常のいずれかとなる。父がX連鎖劣性疾患の場合、その遺伝子が男児に伝達されることはなく、女児は必ず保因者となる。保因者の母親から男児に伝達される。なお、X染色体短腕遠位端付近は偽常染色体部と呼ばれX連鎖を示さない。

か行

クライアント client

一般には専門家に相談に来る依頼者のことを意味する。遺伝医療に関して言えば、遺伝カウンセリングを受けるために受診する人は必ずしも患者ではないために、クライアントあるいはカウンセラー(counselee)という。日本語では来談者、来訪者などともいう。

ゲノム genome

全遺伝子あるいは遺伝物質(DNA)の一組。ウィンクラー(Winkler, H.)により、1920年

に、配偶子が持つ染色体の一組を意味するものとして、遺伝子 Gen と染色体 Chromosom より造語した Genom の英語。ヒトでは、22 本の常染色体と性染色体(X, Y)が相当する。ミトコンドリア DNA すなわちミトコンドリアゲノムを含んで言うこともある。ゲノムの構造と機能を解析する学問体系をゲノミックス(genomics)と言う。

酵素補充療法 enzyme replacement therapy

先天性代謝異常症、特にゴーシェ病(Gaucher disease), ファブリ病(Fabry disease), ポンペ病(Pompe disease), ムコ多糖類症などのライソゾーム病において、欠損している酵素を薬剤として体外から投与することにより、細胞内に欠損酵素を補充し、ライソゾーム内に蓄積している物質の分解を促進する方法。酵素の静脈投与による。症状の軽快、改善が期待され、早期治療により発病の予防も可能となる。2008 年(平成 20 年)から保険収載されている。

コピー数変異 copy number variation

ある集団の中で 1 細胞あたりのコピー数が個人間で異なるゲノムの領域のことをコピー数変異(copy number variation; CNV)と言う。うちコピー数変異は遺伝子の重複、欠失が疾患に関連しており、シャルコー・マリー・トゥース病における *PMP22* 遺伝子の重複が代表的。近年 CNV はヒトゲノムの 1 割以上の領域を覆う多型を含むことがわかり、疾患感受性、薬剤感受性などを含め、ヒトの形質の差に広く関与している可能性がある。

さ行

三塩基反復配列 triplet repeat

四種類の塩基のうち、特定の三塩基(トリプレット)の繰り返し配列を言う。その繰り返し配列数が異常に伸長して発病に至るものを、トリプレットリピート病と言う。CAG, CGG, GCC, CTG, GAA のリピート数が異常に伸長して発病する疾患が知られている。

疾患感受性遺伝子 susceptibility gene

単一遺伝性疾患とは異なり、生活習慣病など多くの多因子疾患はさまざまな遺伝子因子と環境因子が組み合わさることによって発症すると考えられている。これらの発症に関わる遺伝子を「疾患感受性遺伝子」といい、それぞれがリスクを 1.3 倍くらい上げるような微妙な影響力を持ち、正常にも存在する一塩基多型(SNP)などが代表的である。

出生前診断 prenatal diagnosis

広義には、胎児超音波検査, MRI 検査なども指す。遺伝医学領域では、絨毛穿刺(chorionic villus sampling; CVS)または羊水穿刺(amniocentesis)によって得られた絨毛細胞, 羊水細胞, 羊水などを用いて、胎児の遺伝医学的または先天的な障害について、染色体検

査、遺伝子検査、生化学的検査、細胞学的検査などによって診断すること。絨毛穿刺は妊娠 10 週以降に、羊水穿刺は妊娠 15 週以降に可能である。胎児血や胎児組織などを採取して検査する場合もある。

守秘義務 the duty of confidentiality

刑法 134 条で守秘義務について定められている。業務上知りえた情報を他に漏らさないことを守る義務のことで、医師や弁護士、カウンセラーなど職務の特性上、個人情報を知りうる立場にある職種で徹底されるべき事項であり、正当な理由なく職務上知りえた秘密を漏らした場合には処罰の対象となる。情報漏えいに関する正当な理由とは、多くの場合は公益性に関係する事象、虐待など個人の生命の危機に関連した事象を指す。正当な理由がない場合には裁判等において、証言拒絶権も保障されている。

常染色体優性遺伝 autosomal dominant inheritance

常染色体上に遺伝子座を持つ遺伝子の異常による疾患のうち、対立遺伝子の片方が異常な個体(Aa)または両方が異常な個体(AA)が発症し、aa 個体のみが正常な場合の遺伝形式である。単一遺伝子疾患でみられ、メンデルの遺伝の法則に従う。浸透率に依存するが、親が罹患者の場合、子は 50% の確率で異常遺伝子を受け継いでおり、複数の世代にわたり罹患者がみられる。

常染色体劣性遺伝 autosomal recessive inheritance

常染色体上に遺伝子座位を持つ遺伝子の異常による疾患のうち、対立遺伝子の両方が異常な個体(aa)で発病し、Aa または AA 個体では症状を認めない遺伝形式である。酵素活性でみた場合、Aa 個体は異常遺伝子の保因者でありすべての細胞で当該酵素の活性が正常の 50% であるが、通常は正常の機能が保たれている。単一遺伝疾患でみられ、メンデルの遺伝の法則に従う。両親が Aa 個体の場合、25% の確率で aa 個体の子が生まれ発症する。

知らないでいる権利 right not to know

「知らされない権利」などとも日本語訳される。症状を呈していない、遺伝性疾患を発症する可能性のある、すなわちアット・リスク(at risk)の個人において、遺伝子型を明らかにして(すなわち発症前遺伝子診断によって)、遺伝的リスクの有無を明らかにすることを選択しないでおく権利。ウェクスラー(Wexler, N.)は、ハンチントン病の遺伝子診断に関連して、“the choice not to know now”という表現で、ハンチントン病のアット・リスク該当者において、遺伝子診断にかかわるさまざまな心理的影響を考慮して、十分な事前のカウンセリングの後に、検査を受けるか「今は知らないでおく」かの選択をすべきと警告した。患者ないし被検者が自分自身の身体・生命に関して得られた情報について、医療者に対して、開示を希望しない状況や、発症者の遺伝子診断を実施するか否かにおいても、同様の権利の尊重が考慮されている。

知る権利 right to know

医療においては、患者が自分自身の身体・生命に関して得られた情報を知る、つまり医療者から適切に開示されるべきであるとする権利。これは「すべてを知らなくてはならない」ということを意味しない。上述の「知らされない権利」と「知る権利」は相反する権利であるが、その前提となるのは、正常な理解力、判断力を持った成人であれば、自分自身の身体・生命に関する最終的な判断を自ら行うべきであるという自己決定権の尊重に基づく。

新生突然変異 de novo mutation

遺伝子あるいは染色体の突然の変化。親はこの変化を持っていない。この変化に優性致死効果がない限り、娘細胞あるいは子孫に代々伝達される。遺伝子型の突然変異の単位によってゲノム突然変異、染色体突然変異、遺伝子突然変異などがある。

浸透率 penetrance

同一の遺伝子型を有する集団において、遺伝子型に対応した表現型を呈する個体の割合。全員が表現型を呈すれば、浸透率は1.0(100%)である。当該の表現型を呈さない個体が存在し、浸透率が1.0に満たない場合、不完全浸透という。発症が年齢依存性である場合、厳密には年齢依存性発症率(罹患率)とすべきであるが、年齢依存性浸透率とされることが少なくない。

スプライシング splicing

遺伝子の転写産物(RNA)は、転写後、RNA プロセッシングと呼ばれる化学的な切断、修飾などが施されて、mRNA、tRNA、rRNA として翻訳等に使用される。さまざまなRNA プロセッシングの様式が知られている。代表的なものが、RNA の切断・再結合反応によるスプライシングである。これにより、転写されたままの状態のRNA に挿入されているイントロン(intron)と呼ばれる不要部分が除去される。前駆体として転写されたRNA の切断・再結合による加工に携わる一連の化学反応である。RNA プロセッシングを受けた成熟した転写分子(RNA)の配列に対応するゲノム DNA の配列部分がエクソン(exon)と呼ばれる。

生殖細胞系列 germline

卵子、卵細胞、精子、精細胞、またはそれらの元となる細胞。受精卵細胞の遺伝子型、核型を保持している受精卵由来の系列の細胞群。配偶子形成能を有さない「体細胞系列(somatic cell line)」と対比して用いられる。

生命倫理の四原則 the four moral principles in biomedical ethics

ビーチャム(Beauchamp, T. L.)とチルドレス(Childress, J. F.)が、1978年初版の“Principles in Biomedical Ethics(生命医学倫理)”において、医療の倫理規範の基本となる原則と

してまとめた以下の4つの原則。現行版(第6版)においてもこの原則には大きな変更はない。元来、生命医学倫理の問題を検討に際して、各々の原則を同等に考慮すべきで、特に「自律尊重」に対する偏重についての危惧・警鐘が指摘されている。

1. 自律尊重(respect for autonomy)：医療従事者は患者が自ら意思決定できるよう情報を提供・説明し、その決定を尊重する。
2. 仁恵(beneficence)：患者にとって最善なことを行う。
3. 無危害(nonmaleficence)：患者への危害を避ける。
4. 正義(justice)：分配的正義(限られた資源のなかで患者を公平に扱う)、法律の尊重、権利の尊重、応報的正義が含まれる。

なお、このような原則の立て方は、必ずしも絶対的な唯一のものではなく、例えば、ドイツにおいては、人間を「自由にして依存的な存在」ととらえその脆弱性(vulnerability)から、連帯(solidarity)の原則が付け加えられている。

創始者効果 founder effect

集団の最初の一人が有する変異遺伝子が子孫集団中に広がること。他の集団と交雑しなかった遺伝的隔離集団において起こる。家族性アミロイド多発ニューロパチーは長野県と熊本県の一部に多いが、先祖の一人に生じた突然変異により起こった疾患が子孫の集団に広がったためである。連鎖不平衡のため、突然変異を起こした遺伝子の周辺の遺伝子あるいはDNA多型マーカーも祖先と共通のものが子孫に伝わり、突然変異に共通なハプロタイプ(haplotype)が観察され、創始者(祖先型)ハプロタイプと言われる。

た行

代諾者 surrogate decision maker

患者または被検者が、同意能力を有さないと考えられる場合に、患者または被検者本人に代わって、判断し、インフォームド・コンセントを与える者である。同意能力を有さない場合とは、未成年の場合と、成人で意識障害、精神障害、精神発達遅滞、認知症などのうち、意思決定能力が十分でないと判断される場合である。代諾者は、生活の実質や精神的共同関係から見て、患者または被検者の最善の利益を図りうる代弁者とみなすことができる方で、配偶者、成人の子、父母、兄弟姉妹、孫、祖父母、同居の親族など近親者に準ずる方、親権者、任意後見人、法定後見制度における後見人、保佐人、補助者などが候補と考えられている(第5章)。

対立遺伝子 allele

同一の遺伝子座位(locus)に位置し得る異なる遺伝子。個体は、一対の対立遺伝子を有し、その組み合わせを遺伝子型(genotype)という。3種類以上の対立遺伝子がある場合は、複対立遺伝子(multiple alleles)という。遺伝子ではない部位の塩基配列や、機能単位

とは関係ないさまざまな長さ(1塩基まで)の部位に対して allele を適用するため、対立遺伝子の訳語を使わず、アレルやアリルなどと音訳も使われる。もとは allelomorph と命名(1902年)されたが、省略形 allele(1928年)が使われる。

多型 polymorphism

フォード(Ford, E. B.)が、同一集団中に遺伝的に異なる表現型の個体が共存する現象に、遺伝的多型(genetic polymorphism)と名づけたのがもとである。現在は、複数の対立遺伝子が、突然変異と自然選択との平衡で期待される以上の頻度で共存する場合とされ、遺伝子型間に適応度の差がある場合に平衡頻度は 0.01 以下と考えられるので、一般に 0.01 以上の頻度の複数の対立遺伝子が共存しているときに多型的という。頻度を無視して、対立遺伝子数が 2 以上のときに多型ということもある。

ABO 式血液型は、ヒトの代表的な多型である。DNA 多型として、一塩基置換による一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)、種々の縦列反復配列による多型などがある。後者には、CA リピートや CAG リピートなどのショートタンDEMリピート(short tandem repeat; STR)によるマイクロサテライト(microsatellite)、十数-数十塩基の単位配列によるミニサテライト(minisatellite)/VNTR(variable number of tandem repeat)、アミラーゼ遺伝子のように数 kb 以上の単位配列によるものでコピー数変異に分類されるものなどがある。

単一遺伝子疾患 monogenic disorder

単一の遺伝子の変異が関与する疾患。メンデル遺伝性疾患ともいう。常染色体優性遺伝性疾患、常染色体劣性遺伝性疾患、X 連鎖劣性遺伝性疾患などがある。多因子遺伝性疾患に対する用語。染色体異常症、ミトコンドリア病とも区別する。

着床前診断 preimplantation diagnosis

妊娠が成立する前の診断であり、体外受精・胚移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer; IVF-ET)などの補助生殖医療(assisted reproductive technology; ART)の進歩により可能となった。体外受精により得られた受精卵(6-8細胞期胚)からマイクロマニピュレーターを用いて 1-2 個の割球細胞を取り出し、遺伝子検査により特定の遺伝子異常を有するかどうかを調べる。生検後の受精卵はそのまま培養を継続し、遺伝子異常がないと確認できた受精卵のみを母体子宮内に移植する。すなわち特定の遺伝子異常を有さない受精卵のみを選別して、妊娠を成立させることを目的に行う。

な行

ナンセンス変異 nonsense mutation

アミノ酸のコドンを終止コドン(stop codon)にする変異。DNA から合成された mRNA

は、タンパク質合成するための鋳型となる開始コドン(start codon)から終止コドンまでの連続したコドンから構成される翻訳領域を含んでいる。このコード領域内のアミノ酸に対応するセンスコドン(遺伝暗号を構成する3塩基配列)が翻訳の終結反応を引き起こす終止コドンに変わった場合に、これをナンセンス変異と呼ぶ。正常なタンパク質は合成されない。

認定遺伝カウンセラー

認定遺伝カウンセラーは、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している資格であり、臨床遺伝専門医と連携しながら質の高い臨床遺伝医療を提供し、遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するとともに、その権利を守る専門家である。その養成は現在、8つの大学院修士課程(信州大学、北里大学、お茶の水女子大学、千葉大学、川崎医療福祉大学、京都大学、近畿大学、および東京女子医科大学)で行われており、2008年(平成20年)度までに40名が認定されている。

は行

発症前診断 presymptomatic diagnosis

将来、特定の疾患に罹患するかどうかを発症する前に遺伝子検査により見極めること。医学的には対象となる疾患の浸透率がほぼ100%であることが必要条件である。一般には常染色体優性遺伝性の遅発性(成人発症)の疾患が対象になることが多い。實際上、被検者が成人であること、家系内罹患者の遺伝子異常が確認されていること、なども必要条件となる。さまざまな倫理的・法的・社会的問題を惹起し得るため、十分な遺伝カウンセリングと心理支援体制のもとでのみ検討されるべき課題である。

表現型 phenotype

遺伝子の作用によって現れる個体の形質(trait, character)をいう。遺伝子の働きは遺伝子型による。遺伝子型が異なっていて表現型が同じ場合、遺伝子型が同じで表現型が違う場合もある。形質の表現の程度の差があることがあり、これを表現度(expressivity)という。表現型は、以上のように遺伝子型に対応した形質を意味する以外に、何らかの形質(または一群の形質)による特異な形態を意味する場合もある。

表現型模写 phenocopy

ゴールドシュミット(Goldschmidt, R. B.)により、1935年、ある遺伝子の突然変異によって生じる表現型と同じ状態が、変異によらず環境要因によって生じた場合に対し、提唱された。風疹による先天性難聴などが、ヒトの疾患の例として挙げられる。

表現促進現象 anticipation

遺伝性疾患で代を経るごとに症状発現時期が若年化、かつ病状が重篤化すること。トリプレットリピート病(三塩基反復配列の項参照)で注目される現象で、トリプレットリピート病では、経代により不安定な対立遺伝子の繰り返し配列が増加することが関連している。この現象は病因遺伝子が父親から由来する場合に著しいことが、複数の疾患で知られている。リピート数増加の原因については不明であるが、遺伝子の複製過程における不安定性が関与しているとされ、特に精子の形成過程で精原細胞の分裂が繰り返されることとの関連が推定されている。

フレームシフト frame shift

3の倍数以外の数の塩基の挿入、欠失によって翻訳の読み取り枠(オープンリーディングフレーム, open reading frame; ORF)がずれてしまう突然変異。その塩基以下の配列がずれてしまうため、コドンの配列が大きく変化してしまい、目的のタンパク質は合成されない。また、この場合は途中のコドンが早期に終止コドンに変化してしまうことが多い。

ヘテロ接合体 heterozygote

ある個体のゲノムを構成している特定の対立遺伝子の組み合わせが異なる場合、その個体をヘテロ接合体と言う。異型接合体とも言う。疾患の原因となる変異を有する遺伝子において、保因者である父親と母親の双方から異なる変異を伝達された(継承した)個体を、特に複合ヘテロ接合体(compound heterozygote)と称する。

ヘテロプラスミー heteroplasmy

ミトコンドリア DNA(mtDNA) 異常の特徴のひとつで、正常 mtDNA と点変異を持つ異常 mtDNA が混在している状態を示す。異常 mtDNA の割合がある閾値を超えた場合に臨床症状が出現すると考えられている。しかし、m.3243A>G 変異の場合、変異 mtDNA が 50% 未満でも MELAS を発症する例から、80% 程度存在しても無症状の例もある。同一の mtDNA が 100% の場合はホモプラスミー(homoplasmy)という。

変異 variation

もともと、変異は、同一生物種集団内での個体の形質の差異のことで、ヒトでは個人間のさまざまな形質の差異を意味し、遺伝物質や遺伝的要因(あるいは遺伝子型)による形質の差異を遺伝的変異(genetic variation)という。一般に、遺伝物質や遺伝的要因(あるいは遺伝子型)そのものの差異も含める。遺伝学的に、日本語の変異は遺伝的変異と突然変異(mutation)の両義に使用される。突然変異は、遺伝物質(あるいは塩基配列)の数(コピー数、遺伝子量)、構造、配列の変化に対する用語であるが、変化の結果生じた遺伝物質(あるいは塩基配列)の変異そのものに対しても用いられ、さらに、臨床遺伝学においては、疾患などの形質・表現型の変化を伴う変異に対して用いることが多い。

遺伝物質(あるいは塩基配列)の変異にはさまざまなものがあり、染色体数の異常である

異数体(aneuploidy)や、転座(translocation)、逆位(inversion)、欠失(deletion)、挿入(insertion)、重複(duplication, multiplication)、置換(substitution)などの構造ないし配列の変化がある。規模は、1塩基レベルから染色体分析で検出されるものまで様々ある。

遺伝学的な機能単位、すなわちひとつの遺伝子(座位)に限局する突然変異を点突然変異という。点突然変異を1塩基置換や1ないし数塩基の欠失・挿入などの微細な変異を指して用いることも多い。

遺伝物質(あるいは塩基配列)の変異は、必ず疾患を引き起こす、あるいは適応度や表現型に変化をきたすとは限らない。遺伝子の翻訳領域中の同義的1塩基置換はほとんど何の影響も引き起こさない。このような変異は中立的(neutral)と言われる。

保因者 carrier

変異遺伝子を有しながら、その変異による表現型を呈さない個体を言う。一般に、正常遺伝子と当該変異のヘテロ接合体である。常染色体劣性疾患家系の患者の両親やX連鎖劣性疾患家系の男性患者の母親の場合がその例で、保因者は発病しない。家族歴(家系図)より、保因者であることが確実な場合、絶対保因者(obligate carrier)と言う。X連鎖劣性疾患では、女性保因者で、発症(多くの場合、男性発症者より軽症)する場合があります、マニフェスティングキャリアー(manifesting carrier)と言う。常染色体優性疾患においても、変異を有しながら未発症である者に限定して用いられていることが多い。常染色体優性疾患において、未発症ヘテロ接合体(asymptomatic heterozygote)を、トランスミッター(transmitter; 伝達者)とも言うことがある。

保因者診断 carrier diagnosis

特定の遺伝子異常をいずれか一方の対立遺伝子に有しているかどうかを遺伝子検査により調べる。通常は家系内罹患者で同定された遺伝子異常を健常な血縁者が有しているかどうかを診断する。日常診療ではX連鎖劣性疾患(たとえばデュシェンヌ型筋ジストロフィーなど)に対する女性保因者の診断を指すことが多いが、時に常染色体劣性疾患に対しても適応される。保因者発症のあり得る疾患(たとえばファブリ病など)では、発症前診断と同義的な意味合いを持つことがある。

母系遺伝 maternal inheritance

母性遺伝とも訳されている。非メンデル遺伝を示す細胞質遺伝のうち母親のミトコンドリアDNAのみが子に伝達される遺伝形式をいう。その機序として、1)卵細胞に入る精子のミトコンドリア量は卵細胞のミトコンドリア量にくらべてはるかに少ない、2)精子のミトコンドリアは卵細胞に入るが、それを分解排除する機構が卵細胞に存在するなどの機序が推定されているが、最近、後者の機序を支持する所見が得られている。

ホモ接合体 homozygote

ある個体のゲノムを構成している特定の対立遺伝子の組み合わせが同じ場合、その個体

をホモ接合体と言う。同型接合体とも言う。

ポリグルタミン病 polyglutamine disease

三塩基繰り返し配列数の異常伸長により発病する単一遺伝子病の中で、翻訳領域に位置する CAG リピートが異常伸長する疾患を特にポリグルタミン病と称することがある。翻訳領域で伸長した CAG リピートは、異常に伸長したグルタミンリピートを含むタンパクに翻訳される。

翻訳領域 coding region

mRNA ではスプライシング反応によってつなぎ合わされたエクソンの領域であり最終的に機能するタンパク質に翻訳される塩基配列。エクソンの配列がすべて翻訳されるわけではなく、5' 領域と 3' 領域には非翻訳領域が存在する。翻訳領域は開始コドンより始まって、3 塩基毎の読み取り枠に従って翻訳され、終止コドンにて終わる。一般に最大のオープンリーディングフレーム (ORF) が翻訳領域である。

ま行

ミスセンス変異 missense mutation

コドン内の塩基の変化または置換により、本来入るべきものとは別のアミノ酸が合成されたポリペプチド中に入り、異常タンパク質が作られる突然変異。通常は DNA の 1 塩基が他の塩基に変異し、目的のタンパク質は合成されない。

メンデルの法則 Mendel's laws

メンデル (Mendel, G. J.) により 1866 年論文発表されたが、注目されず、1900 年に再発見された遺伝学の基本法則。「分離の法則 (第 1 法則)」と「独立の法則 (第 2 法則)」の 2 法則、またはこれに「優劣の法則」を加えた 3 法則として、現在まとめられている。個体は一対の遺伝子を有し、いずれかひとつが配偶子を通じて子に伝えられるということが最も重要な原理である。

メンデルの法則は、1910 年にベーツソン (Bateson, W.) とパネット (Punnett, R. C.) により発見された連鎖 (linkage; もとからの日本語訳は「連関」)、1953 年にワトソン (Watson, J. D.) とクリック (Crick, F. H. C.) により発見された DNA の二重螺旋モデル、1958 年にクリック (Crick, F. H. C.) により提唱された分子生物学の中心教義 (The central dogma of molecular biology) とともに、遺伝学の最も基本的な法則・原理である。

ら行

臨床遺伝専門医

日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している専門医で、3年間の研修の後に筆記試験と面接試験を行って認定する。すべての診療科からのコンサルテーションに応じ、適切な遺伝医療を実行するとともに、各医療機関において発生することが予想される遺伝・遺伝子に関係した問題の解決を担う医師で、以下の能力を有する。1) 遺伝医学についての広範な専門知識を持っている。2) 遺伝医療関連分野のある特定領域について、専門的検査・診断・治療を行うことができる。3) 遺伝カウンセリングを行うことができる。4) 遺伝学的検査について十分な知識と経験を有している。5) 遺伝医学研究の十分な業績を有しており、遺伝医学教育を行うことができる。

や行

予備的ガイダンス anticipatory guidance

神経変性疾患など治療法・予防法のない難治性疾患の発症前検査が考慮される際、多くの被検者は早く陰性であることを確認したいという気持ちで検査を希望していることが多い。そのような状況で検査結果が陽性であった場合には、種々の問題が生じやすいので、検査実施前に検査の結果が陽性だったときの気持ちの変化、あるいは具体的な対応法を被検者自身に考えておいていただく必要がある。検査結果が陽性であった場合、および陰性であった場合の自分自身におきる変化を発症前検査実施前に考えておくように指導することを予備的ガイダンスという。

疾患遺伝子一覧

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
脳血管障害							
アミロイドアンギオパチー・アミロイドーシス							
Amyloidosis VI (Cerebroarterial amyloidosis, Icelandic type)	#105150	AD	20p11.2	<i>CST3</i>	Cystatin C	#604312	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 83 : 2974-2978, 1986 <i>Acta Neurol Scand</i> 76 : 102-114, 1987 <i>FEBS Lett</i> 216 : 229-233, 1987
Amyloidosis VII (Leptomeningeal amyloidosis)	#105210	AD	18q11.2-q12.1	<i>TTR</i>	Transthyretin (prealbumin, amyloidosis type I)	+176300	<i>Neurology</i> 47 : 1562-1567, 1996 <i>Am J Path</i> 148 : 361-366, 1996
Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type (HCHWAD)	#609065	AD	21q21.3-22.05	<i>APP</i>	Amyloid beta (A4) precursor protein	#104760	<i>Science</i> 248 : 1124-1126, 1990
凝固線溶系異常							
Hemophilia A (HEMA)	+306700	XR	Xq28	<i>F8</i>	Coagulation factor VIII, procoagulant component	+306700	<i>Nature</i> 315 : 427-430, 1985 <i>New Engl J Med</i> 313 : 842-848, 1985
Hemophilia B (HEMB)	#306900	XR	Xq27.1-q27.2	<i>F9</i>	Coagulation factor IX	#300746	<i>Nature</i> 303 : 181-182, 1983
von Willebrand disease (VWD)	+193400	AD	12p13.3	<i>VWF</i>	von Willebrand factor	+193400	<i>J Clin Invest</i> 79 : 1459-1465, 1987
Factor V deficiency	#227400	AR	1q23	<i>F5</i>	Coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)	#612309	<i>Nature</i> 369 : 64-67, 1994
Hereditary thrombophilia due to protein C deficiency, autosomal dominant	#176860	AD	2q13-q14	<i>PROC</i>	Protein C (inactivator of coagulation factors Va and VIIIa)	#612283	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 84 : 2829-2832, 1987
Hereditary thrombophilia due to protein S deficiency, autosomal dominant	#612336	AD	3p11.1-q11.2	<i>PROS1</i>	Protein S (alpha)	#176880	<i>Blood</i> 73 : 479-483, 1989
Plasminogen deficiency, type I	#217090	AR	6q26	<i>PLG</i>	Plasminogen	#173350	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 88 : 115-119, 1991
Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1) deficiency	#173360	AD	7q21.3-q22	<i>SERPINE1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	#173360	<i>New Engl J Med</i> 327 : 1729-1733, 1992
Antithrombin III deficiency	+107300	AD	1q23-q25	<i>SERPINC1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1	+107300	<i>J Biol Chem</i> 261 : 1174-1176, 1986 <i>Nucleic Acids Res</i> 14 : 2408, 1986
血管異常							
Cerebral cavernous malformations 1 (CCM1)	#116860	AD	7q11.2-q21	<i>KRT11</i>	KRT11, ankyrin repeat containing	#604214	<i>Nat Genet</i> 23 : 189-193, 1999
Cerebral cavernous malformations 2 (CCM2)	#603284	AD	7p13	<i>CCM2</i>	Cerebral cavernous malformations 2	#607929	<i>Am J Hum Genet</i> 73 : 1459-1464, 2003
Cerebral cavernous malformations 3 (CCM3)	#603285	AD	3p26.1	<i>PDCD10</i>	Programmed cell death 10	#609118	<i>Am J Hum Genet</i> 76 : 42-51, 2005
CADASIL・その他							
Brain small vessel disease with hemorrhage	#607595	AD	13q34	<i>COL4A1</i>	Collagen, type IV, alpha-1	#120130	<i>New Engl J Med</i> 354 : 1489-1496, 2006
Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps (HANAC)	#611773	AD	13q34	<i>COL4A1</i>	Collagen, type IV, alpha-1	#120130	<i>New Engl J Med</i> 357 : 2687-2695, 2007
Cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)	#125310	AD	19p13.2-p13.1	<i>NOTCH3</i>	Notch homolog 3 (<i>Drosophila</i>)	#600276	<i>Nature</i> 383 : 707-710, 1996
Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)	#600142	AR	10q25.3-q26.2	<i>HTRA1</i>	HtrA serine peptidase 1	#602194	<i>New Engl J Med</i> 360 : 1729-1739, 2009
痴呆性疾患							
Alzheimer disease 1 (AD1)	#104300	AD	21q21.3-22.05	<i>APP</i>	Amyloid beta (A4) precursor protein	#104760	<i>Nature</i> 349 : 704-706, 1991
Alzheimer disease 3 (AD3)	#607822	AD	14q24.3	<i>PSEN1</i>	Presenilin 1	+104311	<i>Nature</i> 375 : 754-760, 1995
Alzheimer disease 4 (AD4)	#606889	AD	1q31-q42	<i>PSEN2</i>	Presenilin 2 (Alzheimer disease 4)	+600759	<i>Science</i> 269 : 973-977, 1995 <i>Nature</i> 376 : 775-778, 1995
Frontotemporal dementia (FTD)	#600274	AD	17q21.1	<i>MAPT</i>	Microtubule-associated protein tau	+157140	<i>Nature</i> 393 : 702-705, 1998 <i>Proc Natl Acad Sci</i> 95 : 7737-7741, 1998 <i>Ann Neurol</i> 43 : 815-825, 1998
Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions (FTLDU)	#607485	AD	17q21.32	<i>GRN</i>	Granulin	#138945	<i>Nature</i> 412 : 916-919, 2002, 2006
Frontotemporal dementia, chromosome 3-linked (FTD3)	#600795	AD	3q11.2	<i>CHMP2B</i>	Chromatin-modifying protein 2B	+609512	<i>Nat Genet</i> 37 : 806-808, 2005
Encephalopathy, familial, with neuroserpin inclusion bodies (FENIB)	#604218	AD	3q26	<i>SERPINI1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade I (neuroserpin), member 1	#602445	<i>Nature</i> 401 : 376-379, 1999
Familial British dementia (FBD)	#176500	AD	13q14	<i>ITM2B</i>	Integral membrane protein 2B	#603904	<i>Nature</i> 399 : 776-781, 1999
Prion diseases							
Familial Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)	#123400	AD	20pter-p12	<i>PRNP</i>	Prion protein	#176640	<i>Lancet</i> I : 51-52, 1989
Gerstmann-Sträussler disease (GSD)	#137440	AD	20pter-p12	<i>PRNP</i>	Prion protein	#176640	<i>Nature</i> 338 : 342-345, 1989
Huntington disease-like 1 (HDL1)	#603218	AD	20pter-p12	<i>PRNP</i>	Prion protein	#176640	<i>Am J Hum Genet</i> 69 : 1385-1388, 2001 <i>Brain</i> 122 : 2375-2386, 1999
Familial fatal insomnia (FFI)	#600072	AD	20pter-p12	<i>PRNP</i>	Prion protein	#176640	<i>New Engl J Med</i> 326 : 444-449, 1992
Opticoacoustic nerve atrophy with dementia (Jensen syndrome)	#311150	XR	Xq22	<i>TIMM8A</i>	Traslocase of inner mitochondrial membrane 8 homolog A (yeast)	#300356	<i>Am J Hum Genet</i> 61 (suppl.): A349, 1997
錐体外路疾患							
Huntington disease (HD)	+143100	AD	4p16.3	<i>HTT</i>	Huntingtin	+143100	<i>Cell</i> 72 : 971-983, 1993
Huntington disease-like 2 (HDL2)	#606438	AD	16q24.3	<i>JPH3</i>	Junctophilin 3	#605268	<i>Nat Genet</i> 29 : 377-378, 2001 <i>Ann Neurol</i> 50 : 373-380, 2001
Benign hereditary chorea (BHC)	#118700	AD	14q13	<i>NKX2-1</i>	NK2 homeobox 1	#600635	<i>Hum Mol Genet</i> 11 : 971-979, 2002 <i>J Clin Invest</i> 109 : 475-480, 2002
Choreoacanthocytosis (CHAC)	#200150	AR	9q21	<i>VPS13A</i>	Vacuolar protein sorting 13 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)	#605978	<i>Nat Genet</i> 28 : 119-120, 2001 <i>Nat Genet</i> 28 : 121-122, 2001
Adult-onset basal ganglia disease (neuroferritinopathy)	#606159	AD	19q13.3	<i>FTL</i>	Ferritin, light polypeptide	#134790	<i>Nat Genet</i> 28 : 350-354, 2001
Striatonigral degeneration, infantile (SNDI)	#271930	AR	19q13.32-q13.31	<i>NUP62</i>	Nucleoporin 62kDa	#605815	<i>Ann Neurol</i> 60 : 214-222, 2006
Neurodegeneratin with brain iron accumulation 1 (NBIA1; Hallervorden-Spatz disease)	#234200	AR	20p13-p12.3	<i>PANK2</i>	Pantothenate kinase 2	#606157	<i>Nat Genet</i> 28 : 345-349, 2001
Hypoprebetalipoproteinemia, acatntocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome)	#607236	AR	20p13-p12.3	<i>PANK2</i>	Pantothenate kinase 2	#606157	<i>Neurology</i> 58 : 1673-1674, 2002
Neuroaxonal dystrophy, infantile (INAD1)	#256600	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	Phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent)	#603604	<i>Nat Genet</i> 38 : 752-754, 2006
Neurodegeneration with brain iron accumulation 2 (NBIA2)	#610217	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	Phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent)	#603604	<i>Nat Genet</i> 38 : 752-754, 2006

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Karak syndrome	#608395	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	Phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent)	#603604	<i>Nat Genet</i> 38 : 752-754, 2006
Torsion dystonia 1, autosomal dominant (DYT1, Dystonia musculorum deformans 1)	#128100	AD	9q34	<i>TOR1A</i>	torsin family 1, member A (torsin A)	#605204	<i>Nat Genet</i> 17 : 40-48, 1997
Myoclonic dystonia (DYT11)	#159900	AD	7q21	<i>SGCE</i>	Sarcoglycan, epsilon	#604149	<i>Nat Genet</i> 29 : 66-69, 2001
Dystonia 12 (DYT12)	#128235	AD	19q12-q13.2	<i>ATPLA3</i>	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 3 polypeptide	#182350	<i>Neuron</i> 43 : 169-175, 2004
Myoclonus-dystonia syndrome	#159900	AD	11q23.1	<i>DRD2</i>	Dopamine receptor D2	#126450	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 96 : 5173-5176, 1999
Torsion dystonia 3, X-linked (DYT3)	#314250	XR	Xq13	<i>TAF1</i>	TAF1 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor, 250kDa	#313650	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 393-406, 2007
Dystonia 16 (DYT16)	#612067	AR	2q31.3	<i>PRKRA</i>	Protein kinase, interferon-inducible double stranded DNA dependent activator	#603424	<i>Lancet Neurol</i> 7 : 207-215, 2008
Dystonia 18 (DYT18)	#612126	AD	1p35-p31.3	<i>SLC2A1</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	#138140	<i>J Clin Invest</i> 118 : 2157-2168, 2008
Juvenile-onset dystonia	#607371	AD	7p22-p12	<i>ACTB</i>	actin, beta	#102630	<i>Ann Neurol</i> 52 : 465-476, 2002
McLeod syndrome	+314850	XR	Xp21.2-p21.1	<i>XK</i>	X-linked Kx blood group (McLeod syndrome)	+314850	<i>Cell</i> 77 : 869-880, 1994
Mohr-Tranebjærg syndrome (MTS)	#304700	XR	Xq22	<i>TIMM8A</i>	Traslocase of inner mitochondrial membrane 8 homolog A (yeast)	#300356	<i>Nat Genet</i> 14 : 177-180, 1996
Hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome (Woodhouse-Sakati syndrome)	#241080	AR	2q22.3-q35	<i>C2orf37</i>	Chromosome 2 open reading frame 37	#612515	<i>Am J Hum Genet</i> 83 : 681-691, 2008
Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia 1 (PNKD1)	#118800	AD	2q35	<i>PNKD</i>	Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia 1; Myofibrillogenesis regulator 1 (MR1; KIAA1184)	#609023	<i>Hum Mol Genet</i> 13 : 3161-3170, 2004
Gilles de la Tourette syndrome	#137580	AD	13q31	<i>SLITRK1</i>	SLIT and NTRK-like family, member 1	#609678	<i>Science</i> 310 : 317-320, 2005
Familial Parkinson disease type 1 (PARK1, PD1)	#168601	AD	4q21	<i>SNCA</i>	Synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	#163890	<i>Science</i> 276 : 2045-2047, 1997
Familial Parkinson disease type 4 (PARK4, PD4)	#605543	AD	4q21	<i>SNCA</i>	Synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	#163890	<i>Science</i> 302 : 841, 2003
Parkinson disease 2, autosomal recessive juvenile (PARK2)	#600116	AR	6q25.2-q27	<i>PARK2</i>	Parkinson disease (autosomal recessive, juvenile) 2, parkin	#602544	<i>Nature</i> 392 : 605-608, 1998
Parkinson disease 5 (PARK5)	+191342	AD	4p14	<i>UCHL1</i>	Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase)	+191342	<i>Nature</i> 395 : 451-452, 1998
Parkinson disease 6, autosomal recessive early-onset (PARK6)	#605909	AR	1p36.2	<i>PINK1</i>	PTEN induced putative kinase 1	#608309	<i>Science</i> 304 : 1158-1160, 2004
Parkinson disease 7, autosomal recessive early-onset (PARK7)	#606324	AR	1p36	<i>PARK7</i>	Parkinson disease (autosomal recessive, early onset) 7	#602533	<i>Science</i> 299 : 256-259, 2003
Parkinson disease 8 (PARK8)	#607060	AD	12q12	<i>LRRK2</i>	Leucine-rich repeat kinase	#609007	<i>Neuron</i> 44 : 595-600, 2004
Kufor-Rakeb syndrome (PARK9)	#606693	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	ATPase type 13A2	#610513	<i>Nat Genet</i> 38 : 1184-1191, 2006
Parkinson disease 13 (PARK13)	#610297	AD	2p12	<i>HTRA2</i>	HtrA serine peptidase 2	#606441	<i>Hum Mol Genet</i> 14 : 2099-2111, 2005
常染色体優性脊髄小脳運動失調症							
Spinocerebellar ataxia 1 (SCA1)	#164400	AD	6p23	<i>ATXN1</i>	Ataxin 1	#601556	<i>Nat Genet</i> 4 : 221-226, 1993
Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2)	#183090	AD	12q24	<i>ATXN2</i>	Ataxin 2	#601517	<i>Nat Genet</i> 14 : 269-276, 1996 <i>Nat Genet</i> 14 : 277-284, 1996 <i>Nat Genet</i> 14 : 285-291, 1996 <i>Nat Genet</i> 8 : 221-228, 1994
Machado-Joseph disease (MJD, Spinocerebellar ataxia 3, SCA3)	#109150	AD	14q32.1	<i>ATXN3</i>	Ataxin 3	#607047	
Spinocerebellar ataxia 5 (SCA5)	#600224	AD	11q13	<i>SPTBN2</i>	Spectrin, beta, nonerythrocytic, 2	#604985	<i>Nat Genet</i> 38 : 184-190, 2006
Spinocerebellar ataxia 6 (SCA6)	#183086	AD	19p13	<i>CACNA1A</i>	Calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit	#601011	<i>Nat Genet</i> 15 : 62-69, 1997
Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7)	#164500	AD	3p21.1-p12	<i>ATXN7</i>	Ataxin 7	#607610	<i>Nat Genet</i> 17 : 65-70, 1997
Spinocerebellar ataxia 8 (SCA8)	#608768	AD	13q21	<i>ATXN8OS</i>	ATXN8 opposite strand (non-coding)	#603680	<i>Nat Genet</i> 21 : 379-384, 1999
Spinocerebellar ataxia 10 (SCA10)	#603516	AD	22q13-qter	<i>ATXN10</i>	Ataxin 10	#611150	<i>Nat Genet</i> 26 : 191-194, 2000
Spinocerebellar ataxia 11 (SCA11)	#604432	AD	15q15.2	<i>TTBK2</i>	Tau tubulin kinase 2	#611695	<i>Nat Genet</i> 39 : 1434-1436, 2007
Spinocerebellar ataxia 12 (SCA12)	#604326	AD	5q31-q33	<i>PPP2R2B</i>	Protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B, beta isoform	#604325	<i>Nat Genet</i> 23 : 391-392, 1999
Spinocerebellar ataxia 13 (SCA13)	#605259	AD	19q13.3-q13.4	<i>KCNK3</i>	Potassium voltage-gated channel, Shalw-related subfamily, member 3	#176264	<i>Nat Genet</i> 38 : 447-45, 2006
Spinocerebellar ataxia 14 (SCA14)	#605361	AD	19q13.4	<i>PRKCG</i>	Protein kinase C, gamma	#176980	<i>Am J Hum Genet</i> 73 : 839-849, 2003
Spinocerebellar ataxia 15 (SCA15)	#606658	AD	3p26-p25	<i>ITPR1</i>	Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, type 1	#147265	<i>PLoS Genet</i> 3 : e108, 2007
Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17)	#607136	AD	6q27	<i>TBP</i>	TATA box binding protein	#600075	<i>Hum Mol Genet</i> 8 : 2047-2053, 1999 <i>Eur J Hum Genet</i> 9 : 150-164, 2001 <i>Hum Mol Genet</i> 10 : 1441-1448, 2001 <i>Brain</i> 124 : 1939-1947, 2001 <i>Am J Hum Genet</i> 72 : 191-199, 2003
Spinocerebellar ataxia 27 (SCA27)	#609307	AD	13q34	<i>FGF14</i>	Fibroblast growth factor 14	#601515	<i>Nat Genet</i> 6 : 9-13, 1994
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	#125370	AD	12p13.31	<i>ATN1</i>	Atrophin 1	#607462	<i>Nat Genet</i> 6 : 14-18, 1994
Cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation	#600702	AD	12q13	<i>SCN8A</i>	Sodium channel, voltage gated, type VIII, alpha subunit	#600702	<i>J Med Genet</i> 43 : 527-530, 2006
常染色体性脊髄小脳運動失調症							
Friedreich ataxia (FRDA)	#229300	AR	9q13	<i>FXN</i>	Frataxin	#606829	<i>Science</i> 271 : 1423-1427, 1996
Ataxia, early-onset, with oculomotor apraxia and hypobunemia (EAOH)	#208920	AR	9p13.3	<i>APTX</i>	Aprataxin	#606350	<i>Nat Genet</i> 29 : 184-188, 2001
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1 (SCAR1; Ataxia-oculomotor apraxia 2, AOA2)	#606002	AR	9q34	<i>SETX</i>	Senataxin	#608465	<i>Nat Genet</i> 29 : 189-193, 2001 <i>Nat Genet</i> 36 : 205-312, 2004
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 8 (SCAR8)	#610743	AR	6q25	<i>SYNE1</i>	Spectrin repeat containing, nuclear envelope 1	#608441	<i>Nat Genet</i> 39 : 80-85, 2007
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 9 (SCAR9)	#612016	AR	1q42.2	<i>CABCI</i>	Chaperone, ABC1 activity of bc1 complex homolog (S. pombe)	#696980	<i>Am J Hum Genet</i> 82 : 623-630, 2008
Ataxia-telangiectasia (AT, Louis-Bar syndrome)	#208900	AR	11q22.3	<i>ATM</i>	Ataxia telangiectasia mutated	#607585	<i>Am J Hum Genet</i> 82 : 661-672, 2008 <i>Science</i> 268 : 1749-1753, 1995

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Ataxia-telangiectasia-like disorder(ATLD)	#604391	AR	11q21	<i>MRE11A</i>	MRE11 meiotic recombination 11 homolog A(<i>S. cerevisiae</i>)	#600814	<i>Cell</i> 99 :577-587, 1999
Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive, with axonal neuropathy(SCAN1)	#607250	AR	14q31-q32	<i>TDPI</i>	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	#607198	<i>Nat Genet</i> 32 :267-272, 2002
Cerebellar ataxia, Cayman type (ATCAV)	#601238	AR	19p13.3	<i>ATCAV</i>	Ataxia, cerebellar, Cayman type (caytaxin)	#608179	<i>Nat Genet</i> 35 :264-269, 2003
Marinesco-Sjögren syndrome(MSS)	#248800	AR	5q31	<i>SIL1</i>	SIL1 homolog, endoplasmic reticulum chaperone(<i>S. cerevisiae</i>)	#608005	<i>Nat Genet</i> 37 :1309-1311, 2005 <i>Nat Genet</i> 37 :1312-1314, 2005
ビタミン・脂質代謝異常							
Familial isolated deficiency of vitamin E (VED)	#277460	AR	8q13.1-q13.3	<i>TPPA</i>	Tocopherol(alpha)transfer protein	#600415	<i>Nat Genet</i> 9 :56-62, 1995
Abetalipoproteinemia(ABL;Bassen-Kornzweig syndrome)	#200100	AR	4q22-q24	<i>MTTP</i>	Microsomal triglyceride transfer protein	#157147	<i>Nature</i> 365 :65-69, 1993 <i>Hum Mol Genet</i> 2 :2109-2116, 1993
Hypobetalipoproteinemia, normotriglyceridemic	+107730	AD	2p24	<i>APOB</i>	Apolipoprotein B(including Ag(x) antigen)	+107730	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 148 :279-285, 1987
Hereditary megaloblastic anaemia 1(MGA1)	#261100	AR	10p12.1	<i>CUBN</i>	Cubilin(intrinsic factor-cobalamin receptor)	#602997	<i>Nat Genet</i> 21 :309-313, 1999
Hereditary megaloblastic anaemia 1(MGA1)	#261100	AR	14q32	<i>AMN</i>	Amnionless homolog(mouse)	#605799	<i>Nat Genet</i> 33 :426-429, 2003
Transcobalamin II deficiency	+275350	AR	22q11.2-qter	<i>TCN2</i>	Transcobalamin II; macrocytic anemia	+275350	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 204 :1111-1118, 1994 <i>Hum Mol Genet</i> 3 :1835-1840, 1994
その他							
Fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS)	#300623	XR	Xq27.3	<i>FMR1</i>	Fragile X mental retardation 1	#309550	<i>Neurology</i> 57 :127-130, 2001
ARTS syndrome	#301835	XR	Xq22-q24	<i>PRPS1</i>	Phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1	#311850	<i>Am J Hum Genet</i> 81 :507-518, 2007
先天性眼疾							
Nystagmus 1, Congenital, X-linked(NYS1)	#310700	XD	Xq26.2-q27	<i>FRMD7</i>	FERM domain containing 7	#300628	<i>Nat Genet</i> 38 :1242-1244, 2006
家族性痙攣性対麻痺							
Spastic paraplegia 1, X-linked(SPG1)	#303350	XR	Xq28	<i>LICAM</i>	L1 cell adhesion molecule	#308840	<i>Nat Genet</i> 7 :402-407, 1994
Spastic paraplegia 2, X-linked(SPG2)	#312920	XR	Xq22	<i>PLP1</i>	Proteolipid protein 1	#300401	<i>Nat Genet</i> 6 :257-262, 1994
Spastic paraplegia 3A, autosomal dominant(SPG3A)	#182600	AD	14q11-q21	<i>ATL1</i>	Atlastin GTPase 1	#606439	<i>Nat Genet</i> 29 :326-331, 2001
Spastic paraplegia 4, autosomal dominant(SPG4)	#182601	AD	2p22-p21	<i>SPAST</i>	Spastin	#604277	<i>Nat Genet</i> 23 :296-303, 1999
Spastic paraplegia 5A, autosomal recessive(SPG5A)	#270800	AR	8q21.3	<i>CYP7B1</i>	Cytochrome P450, family 7, subfamily B, polypeptide 1	+603711	<i>Am J Hum Genet</i> 82 :510-515, 2008
Spastic paraplegia 6, autosomal dominant(SPG6)	#600363	AD	15q11.1	<i>NIPA1</i>	Non imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 1	#608145	<i>Am J Hum Genet</i> 73 :967-961, 2003
Spastic paraplegia 7, autosomal recessive(SPG7)	#607259	AR	16q24.3	<i>SPG7</i>	Spastic paraplegia 7(pure and complicated autosomal recessive)	#602783	<i>Cell</i> 93 :973-983, 1998
Spastic paraplegia 8, autosomal dominant(SPG8)	#603563	AD	8q24.13	<i>KIAA0196</i>	KIAA0196	#610657	<i>Am J Hum Genet</i> 80 :152-161, 2007
Spastic paraplegia 10, autosomal dominant(SPG10)	#604187	AD	12q13	<i>KIF5A</i>	Kinesin family member 5A	#602821	<i>Am J Hum Genet</i> 71 :1189-1194, 2002
Spastic paraplegia 11, autosomal recessive(SPG11)	#604360	AR	15q21.1	<i>SPG11</i>	Spastic paraplegia 11(autosomal recessive)	#610844	<i>Nat Genet</i> 39 :366-372, 2007
Spastic paraplegia 13, autosomal dominant(SPG13)	#605280	AD	2q24	<i>HSPD1</i>	Heat shock 60kDa protein 1(chaperonin)	#118190	<i>Am J Hum Genet</i> 70 :1328-1332, 2002
Spastic paraplegia 15, autosomal recessive(SPG15)	#270700	AR	14q24.1	<i>ZFYVE26</i>	Zinc finger, FYVE domain containing 26	#612012	<i>Am J Hum Genet</i> 82 :992-1002, 2008
Spastic paraplegia 17(Silver syndrome)	#270685	AD	11q12-q14	<i>BSC2L</i>	Bernardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2(seipin)	#606158	<i>Nat Genet</i> 36 :271-276, 2004
Spastic paraplegia 20, autosomal recessive(SPG20; Troyer syndrome)	#275900	AR	13q12.3	<i>SPG20</i>	Spatic paraplegia 20, spastin(Troyer syndrome)	#607111	<i>Nat Genet</i> 31 :347-348, 2002
Mast syndrome(Spastic paraplegia 21, autosomal recessive;SPG21)	#248900	AR	15q21-q22	<i>SPG21</i>	Spastic paraplegia 21(autosomal recessive, Mast syndrome)	#608181	<i>Am J Hum Genet</i> 73 :1147-1156, 2003
Allan-Herndon-Dudley syndrome(Spastic paraplegia 22, X-linked;SPG22)	#300523	XD	Xq13.2	<i>SLC16A2</i>	Solute carrier family 16, member 2(monocarboxylic acid transporter 8)	#300095	<i>Thyroid</i> 13 :672, 2003 <i>Lancet</i> 364 :1435-1437, 2004 <i>Am J Hum Genet</i> 74 :168-175, 2004
Spastic paraplegia 31, autosomal dominant(SPG31)	#610250	AD	2p11.2	<i>REEP1</i>	Receptor accessory protein 1	#609139	<i>Am J Hum Genet</i> 79 :365-369, 2006
Spastic paraplegia 33, autosomal dominant(SPG33)	#610244	AD	10q24.2	<i>ZFYVE27</i>	Zinc finger FYVE domain containing protein 27	#610243	<i>Am J Hum Genet</i> 79 :351-357, 2006
Spastic paraplegia 39, autosomal recessive(SPG39)	#612020	AR	19p13.3	<i>PNPLA6</i>	Patatin-like phospholipase domain containing 6	#603197	<i>Am J Hum Genet</i> 82 :780-785, 2008
Spastic paraplegia 42, autosomal dominant(SPG42)	#612539	AD	3q25.31	<i>SLC33A1</i>	Solute carrier family 33(acetyl-CoA transporter), member 1	#603690	<i>Am J Hum Genet</i> 83 :752-759, 2008
Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis(IAHSP)	#607225	AR	2q33	<i>ALS2</i>	Amyotrophic lateral sclerosis 2(juvenile)	#606352	<i>Am J Hum Genet</i> 71 :518-527, 2002
Spastic ataxia, Charlevoix-Saguenay type(SACS)	#270550	AR	13q12	<i>SACS</i>	Spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay(sacsin)	#604490	<i>Nat Genet</i> 24 :120-125, 2000
Sjögren-Larsson syndrome(SLS)	#270200	AR	17p11.2	<i>ALDH3A2</i>	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A2	#609523	<i>Nat Genet</i> 12 :52-57, 1996
運動ニューロン疾患							
家族性筋萎縮性側索硬化症							
Amyotrophic lateral sclerosis 1(ALS1)	#105400	AD	21q22.1	<i>SOD1</i>	Superoxide dismutase 1, soluble	#147450	<i>Nature</i> 362 :59-62, 1993
Amyotrophic lateral sclerosis 2, juvenile(ALS2)	#205100	AR	2q33	<i>ALS2</i>	Amyotrophic lateral sclerosis 2(juvenile)	#606352	<i>Nat Genet</i> 29 :160-165, 2001 <i>Nat Genet</i> 29 :166-173, 2001
Amyotrophic lateral sclerosis 4, juvenile(ALS4)	#602433	AD	9q34	<i>SETX</i>	Senataxin	#608465	<i>Am J Hum Genet</i> 74 :1128-1135, 2004
Amyotrophic lateral sclerosis 6(ALS6)	#608030	AD	16q11.2	<i>FUS</i>	Fusion[involved in t(12;16)in malignant liposarcoma]	#137070	<i>Science</i> 323 :1205-1208, 2009 <i>Science</i> 323 :1208-1211, 2009
Amyotrophic lateral sclerosis 8(ALS8) Incl. Spinal muscular atrophy, proximal, adult, autosomal(Finkel type)	#608627 #182980	AD	20q13.3	<i>VAPB</i>	VAMP(vesicle-associated membrane protein)-associated protein B and C	#605704	<i>Am J Hum Genet</i> 75 :822-831, 2004
Amyotrophic lateral sclerosis 9(ALS9)	#611895	AD	14q11.2	<i>ANG</i>	Angiogenin, ribonuclease, RNase A family, 5	#105850	<i>Nat Genet</i> 38 :411-413, 2006

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Amyotrophic lateral sclerosis 10(ALS10)	#612069	AD	1p36.2	<i>TARDBP</i>	TAR DNA binding protein	*605078	<i>Science</i> 319 : 1668-1672, 2008 <i>Nat Genet</i> 40 : 572-574, 2008
脊髄性筋萎縮症・遠位型運動ニューロノパチー/ニューロパチー							
Spinal muscular atrophy							<i>Cell</i> 80 : 155-165, 1995 <i>Nat Genet</i> 11 : 335-337, 1995 <i>Lancet</i> 346 : 316-317, 1995
Spinal muscular atrophy, type I(SMA1, Werdnig-Hoffmann disease)	#253300	AR	5q12.2-q13.3	<i>SMN1</i>	Survival of motor neuron 1, telomeric	*600354	
Spinal muscular atrophy, type II (SMA2, Intermediate type)	#253550	AR	5q12.2-q13.3	<i>SMN1</i>	Survival of motor neuron 1, telomeric	*600354	
Spinal muscular atrophy, type III (SMA3, Kugelberg-Welander syndrome)	#253400	AR	5q12.2-q13.3	<i>SMN1</i>	Survival of motor neuron 1, telomeric	*600354	
Spinal muscular atrophy, type IV (SMA4)	#271150	AR	5q12.2-q13.3	<i>SMN1</i>	Survival of motor neuron 1, telomeric	*600354	
Spinal and bulbar muscular atrophy, X-linked 1(SMAX1, SBMA)	#313200	XR	Xq11-q12	<i>AR</i>	Androgen receptor	*313700	<i>Nature</i> 352 : 77-79, 1991
Spinal muscular atrophy, distal, autosomal recessive, 1(DSMA1; SMARD1; HMN6)	#604320	AR	11q13.2-q13.4	<i>IGHMBP2</i>	Immunoglobulin mu binding protein 2	*600502	<i>Nat Genet</i> 29 : 75-77, 2001
Spinal muscular atrophy, distal, autosomal recessive, 4(DSMA4)	#611067	AR	1p36	<i>PLEKHG5</i>	Pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 5	*611101	<i>Am J Hum Genet</i> 8 : 67-76, 2007
Neuronopathy, distal hereditary motor, type IIA (HMN2A)	#158590	AD	12q24.3	<i>HSPB8</i>	Heat shock 22kDa protein 8	*608014	<i>Nat Genet</i> 36 : 597-601, 2004
Neuronopathy, distal hereditary motor, type V (HMN5; DSMAV)	#600794	AD	7p15	<i>GARS</i>	Glycyl-tRNA synthetase	*600287	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 1293-1299, 2003
Neuronopathy, distal hereditary motor, type VIIb (HMN7b)	#607641	AD	2p13	<i>DCTN1</i>	Dynactin 1 (p150, glued homolog, <i>Drosophila</i>)	*601143	<i>Nat Genet</i> 33 : 455-456, 2003
遺伝性ニューロパチー							
遺伝性運動感覚ニューロパチー (Charcot-Marie-Tooth 病)							
Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating, type 1A (CMT1A)	#118220	AD	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	*601097	<i>Cell</i> 66 : 219-232, 1991
Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating, type 1B (CMT1B)	#118200	AD	1q22-q23	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	*159440	<i>Nat Genet</i> 5 : 31-34, 1993
Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating, type 1C (CMT1C)	#601098	AD	16p13.3-p12	<i>LITAF</i>	Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor	*603795	<i>Neurology</i> 60 : 22-26, 2003
Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating, type 1D (CMT1D)	#607678	AD	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response 2	*129010	<i>Nat Genet</i> 18 : 53-55, 1998
Charcot-Marie-Tooth disease and deafness (CMT1E)	#118300	AD	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	*601097	<i>Am J Hum Genet</i> 64 : 1580-1593, 1999
Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating, type 1F (CMT1F)	#607734	AD	8p21	<i>NEFL</i>	Neurofilament, light chain	*162280	<i>Brain</i> 126 : 590-597, 2003
Peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelination, Wardenburg syndrome, and Hirschsprung disease (PCWH)	#609136	AD	22q13	<i>SOX10</i>	SRY (sex-determining region Y) - box 10	*602229	<i>Ann Neurol</i> 46 : 313-318, 1999
Charcot-Marie-Tooth disease, X-linked, 1 (CMTX1)	#302800	XR	Xq13.1	<i>GJB1</i>	Gap junction protein, beta 1, 32kDa	*304040	<i>Science</i> 262 : 2039-2042, 1993
Charcot-Marie-Tooth disease, X-linked recessive, 5 (CMTX5)	#311070	XR	Xq22-q24	<i>PRPS1</i>	Phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1	*311850	<i>Am J Hum Genet</i> 81 : 552-558, 2007
Charcot-Marie-Tooth disease, dominant intermediate B (CMTDIB; DI-CMTB; CMTDII)	#606482	AD	19p12-p13.2	<i>DNM2</i>	Dynamin 2	*602378	<i>Nat Genet</i> 37 : 289-294, 2005
Charcot-Marie-Tooth disease, dominant intermediate C (CMTDIC; DI-CMTC)	#608323	AD	1p35	<i>YARS</i>	Tyrosyl-tRNA synthetase	*603623	<i>Nat Genet</i> 38 : 197-202, 2006
Charcot-Marie-Tooth disease, dominant intermediate D (CMTDID)	#607791	AD	1q22-q23	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	*159440	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatr</i> 67 : 174-179, 1999
Charcot-Marie-Tooth disease, recessive intermediate A (CMTRIA; RI-CMTA)	#608340	AR	8q21	<i>GDAPI</i>	Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1	*606598	<i>Neurology</i> 59 : 1865-1872, 2002
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2A1 (CMT2A1)	#118210	AD	1p36.2	<i>KIF1B</i>	Kinesin family member 1B	*605995	<i>Cell</i> 105 : 587-597, 2001
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2A2 (CMT2A2)	#609260	AD	1p36.2	<i>MFN2</i>	Mitofusion 2	*608507	<i>Nat Genet</i> 36 : 449-451, 2004
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2B (CMT2B)	#600882	AD	3q21	<i>RAB7</i>	RAB7, member RAS oncogene family	*602298	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 722-727, 2003
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2B1 (CMT2B1)	#605588	AR	1q21.1	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	*150330	<i>Am J Hum Genet</i> 70 : 726-736, 2002
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2D (CMT2D)	#601472	AD	7p15	<i>GARS</i>	Glycyl-tRNA synthetase	*600287	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 1293-1299, 2003
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2E (CMT2E)	#607084	AD	8p21	<i>NEFL</i>	Neurofilament, light chain	*162280	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 37-46, 2000
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2F (CMT2F)	#606595	AD	7q11-q21	<i>HSPB1</i>	Heat-shock 27-kD protein 1	*602195	<i>Nat Genet</i> 36 : 602-606, 2004
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2I (CMT2I)	#607677	AD	1q22-q23	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	*159440	<i>Neurology</i> 50 : 1397-1401, 1998
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2J (CMT2J)	#607736	AD	1q22-q23	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	*159440	<i>Brain</i> 122 : 281-290, 1999
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2K (CMT2K)	#607831	AR	8q21	<i>GDAPI</i>	Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1	*606598	<i>Arch Neurol</i> 60 : 598-604, 2003
Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2L (CMT2L)	#608673	AD	12q24.3	<i>HSPB8</i>	Heat shock 22kDa protein 8	*608014	<i>Hum Genet</i> 116 : 222-224, 2005
Hypertrophic neuropathy of Dejerine-Sottas (HMSN3)	#145900	AD	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	*601097	<i>Nat Genet</i> 5 : 269-273, 1993
Hypertrophic neuropathy of Dejerine-Sottas (HMSN3)	#145900	AD	1q22	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero (Charcot-Marie-Tooth neuropathy 1B)	*159440	<i>Nat Genet</i> 5 : 266-268, 1993
Hypertrophic neuropathy of Dejerine-Sottas (HMSN3)	#145900	AR	19q13.13-13.2	<i>PRX</i>	Periaxin	*605725	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 325-333, 2001

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Hypertrophic neuropathy of Dejerine-Sottas(HMSN3)	#145900	AD	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response 2	*129010	<i>Neurology</i> 52 :1827-1832, 1999
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4A (CMT4A)	#214400	AR	8q21	<i>GAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1	*606598	<i>Nat Genet</i> 30 :21-22, 2002
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4B1 (CMT4B1)	#601382	AR	11q22	<i>MTMR2</i>	Myotubularin related protein 2	*603557	<i>Nat Genet</i> 25 :17-19, 2000
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4B2 (CMT4B2)	*604563	AR	11p15	<i>SBF2</i>	SET binding factor 2	*607697	<i>Am J Hum Genet</i> 72 :1141-1153, 2003 <i>Hum Mol Genet</i> 12 :349-356, 2003
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4C (CMT4C)	#601596	AR	5q32	<i>SH3TC2</i>	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2	*608206	<i>Am J Hum Genet</i> 73 :1106-1119, 2003
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4D (CMT4D; Hereditary motor and sensory neuropathy, Lom type)	#601455	AR	8q24.3	<i>NDRG1</i>	N-myc downstream regulated 1	*605262	<i>Am J Hum Genet</i> 67 :47-58, 2000
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4F (CMT4F)	#145900	AR	19q13.13-13.2	<i>PRX</i>	Periaxin	*605725	<i>Hum Mol Genet</i> 10 :415-421, 2001
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4H (CMT4H)	#609311	AR	12p11.2	<i>FGD4</i>	FYVE, RhoGEF, and PH domain-containing protein 4	*611104	<i>Am J Hum Genet</i> 81 :1-16 & 158-164, 2007
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4J (CMT4J)	#611228	AR	6q21	<i>FIG4</i>	FIG4 homolog(<i>S. cerevisiae</i>)	*609390	<i>Nature</i> 448 :68-72, 2007
Slowed nerve conduction velocity, autosomal dominant	#608236	AD	8p23	<i>ARHGEF10</i>	RHO guanine nucleotide exchange factor(GEF)10	*608136	<i>Am J Hum Genet</i> 73 :926-932, 2003
Neuropathy, congenital hypomyelinating (CHN)	#605253	AD	1q22-q23	<i>MPZ</i>	Myelin protein zero	*159440	<i>Neuron</i> 17 :451-460, 1996
Neuropathy, congenital hypomyelinating (CHN)	#605253	AR	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response 2	*129010	<i>Nat Genet</i> 18 :53-55, 1998
Giant axonal neuropathy 1 (GAN1)	#256850	AR	16q24.1	<i>GAN</i>	Gigaxonin	*605379	<i>Nat Genet</i> 26 :370-374, 2000
46, XY gonadal dysgenesis, complete or partial, DHH-related	#233420	AR	12q13.1	<i>DHH</i>	Desert hedgehog homolog (<i>Drosophila</i>)	*605423	<i>Am J Hum Genet</i> 67 :1302-1305, 2000
Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)	#162500	AD	17p11.2	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	*601097	<i>Cell</i> 72 :143-151, 1993
Peripheral neuropathy and sensorineural hearing impairment		AD	1p35.1	<i>GJB3</i>	Gap junction protein, beta 3, 31kDa(connexin 31)	*603324	<i>Hum Mol Genet</i> 10 :947-952
Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome (CCFDN)	#604168	AR	18q23-qter	<i>CTDP1</i>	CTD(carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) phosphatase, subunit 1	*604927	<i>Nat Genet</i> 35 :185-189, 2003
Navajo neurohepatopathy(NN)	#256810	AR	2p23-p21	<i>MPV17</i>	MpV17 mitochondrial inner membrane protein	*137960	<i>Nat Genet</i> 38 :570-575, 2006
Indifference to pain, congenital, autosomal recessive	#243000	AR	2q24	<i>SCN9A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type IX, alpha subunit	*603415	<i>Nature</i> 444 :894-898, 2006
Paroxysmal extreme pain disorder	#167400	AR	2q24	<i>SCN9A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type IX, alpha subunit	*603415	<i>Neuron</i> 52 :767-774, 2006
遺伝性感覚・自律神経ニューロパシー							
Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type I(HSAN1; HSN1)	#162400	AD	9q22	<i>SPTLC1</i>	Serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 1	*605712	<i>Nat Genet</i> 27 :261-262, 2001
Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type II(HSAN2; HSN2)	#201300	AR	12p13.33	<i>WNK1</i>	WNK lysine deficient protein kinase 1	*605232	<i>Am J Hum Genet</i> 74 :1064-1073, 2004
Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type III(HSAN3; Riley-Day syndrome, DYS)	#223900	AR	9q31	<i>IKBKAP</i>	Inhibitor of kappa light chain polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein	*603722	<i>Am J Hum Genet</i> 68 :598-605, 2001
Insensitivity to pain, congenital, with anhidrosis(CIPA; HSAN4)	#256800	AR	1q21-q22	<i>NTRK1</i>	Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1	*191315	<i>Nat Genet</i> 13 :485-488, 1996
Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type V(HSAN5)	#608654	AR	1p13.1	<i>NGF</i>	Nerve growth factor(beta polypeptide)	*162030	<i>Hum Mol Genet</i> 13 :799-805, 2004
アミロイド・ニューロパシー							
Amyloidosis I	+176300	AD	18q11.2-q12.1	<i>TTR</i>	Transthyretin(prealbumin, amyloidosis type I)	+176300	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 123 :921-928, 1984
Amyloid polyneuropathy-nephropathy, Iowa type(Amyloidosis, van Allen type, Amyloidosis IV, formerly)	*107680	AD	11q23	<i>APOA1</i>	Apolipoprotein A-I,	*107680	<i>Genomics</i> 8 :318-323, 1990
Amyloidosis, Finnish type(Amyloidosis V, Lattice corneal dystrophy, type II)	#105120	AD	9q34	<i>GSN</i>	Gelsolin(amyloidosis, Finnish type)	*137350	<i>New Engl J Med</i> 325 :1780-1785, 1991
Amyloidosis, primary cutaneous	#105250	AD	5p13.1	<i>OSMR</i>	Oncostatin M receptor	*601743	<i>Am J Hum Genet</i> 82 :73-80, 2008
その他							
Amyotrophy, hereditary neuralgic(HNA)	#162100	AD	17q25	<i>SEPT9</i>	Septin 9	*604061	<i>Nat Genet</i> 37 :1044-1046, 2005
筋肉疾患							
筋ジストロフィー関連疾患							
Muscular dystrophy, Duchenne types (DMD)	#310200	XR	Xp21.2	<i>DMD</i>	Dystrophin	*300377	<i>Nature</i> 323 :646-650, 1986
Muscular dystrophy, Becker type(BMD)	#300376	XR	Xp21.2	<i>DMD</i>	Dystrophin	*300377	
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 1A (LGMD1A)	#159000	AD	5q31	<i>MYOT</i>	Myotilin	*604103	<i>Hum Mol Genet</i> 9 :2141-2147, 2000
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 1B (LGMD1B)	#159001	AD	1q21.2	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	*150330	<i>Hum Mol Genet</i> 9 :1453-1459, 2000
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 1C (LGMD1C)	#607801	AD	3p25	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	*601253	<i>Nature Genet</i> 18 :365-368, 1998 <i>Hum Mol Genet</i> 7 :871-877, 1998
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2A (LGMD2A)	#253600	AR	15q15.1-q21.1	<i>CAPN3</i>	Calpain 3, (p94)	*114240	<i>Cell</i> 81 :27-40, 1995
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2B (LGMD2B)	#253601	AR	2p13.3-p13.1	<i>DYSF</i>	Dysferlin, limb girdle muscular dystrophy 2B(autosomal recessive)	*603009	<i>Nat Genet</i> 20 :37-42, 1998
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2C (LGMD2C)	#253700	AR	13q12	<i>SGCG</i>	Sarcoglycan, gamma (35kDa dystrophin-associated glycoprotein)	*608896	<i>Science</i> 270 :819-821, 1995
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2D (LGMD2D)	#608099	AR	17q12-q21.33	<i>SGCA</i>	Sarcoglycan, alpha (50kDa dystrophin-associated glycoprotein)	*600119	<i>Cell</i> 78 :625-633, 1994
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2E (LGMD2E)	#604286	AR	4q12	<i>SGCB</i>	Sarcoglycan, beta (43kDa dystrophin-associated glycoprotein)	*600900	<i>Nat Genet</i> 11 :257-265, 1995 <i>Nat Genet</i> 11 :266-273, 1995

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2F (LGMD2F)	#601287	AR	5q33	<i>SGCD</i>	Sarcoglycan, delta (35kDa dystrophin-associated glycoprotein)	#601411	<i>Nat Genet</i> 14 : 195-198, 1996
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2G (LGMD2G)	#601954	AR	17q12	<i>TCAP</i>	Titin-cap (telethonin)	#604488	<i>Nat Genet</i> 24 : 163-166, 2000
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2H (LGMD2H)	#254110	AR	9q31-q34.1	<i>TRIM32</i>	Tripartite motif-containong 32	#602290	<i>Am J Hum Genet</i> 70 : 663-672, 2002
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2I (LGMD2I)	#607155	AR	19q13.3	<i>FKRP</i>	Fukutin-related protein	#606596	<i>Hum Mol Genet</i> 10 : 2851-2859, 2001
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2J (LGMD2J)	#608807	AR	2q31	<i>TTN</i>	Titin	+188840	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 492-500, 2002
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2K (LGMD2K)	#609308	AR	9q34.1	<i>POMT1</i>	Protein-O-mannosyltransferase 1	#607423	<i>Neuromusc Disord</i> 15 : 271-275, 2005
Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2M (LGMD2M)	#611588	AR	9q31	<i>FCMD</i>	Fukutin	#607440	<i>Ann Neurol</i> 60 : 603-610, 2006
Miyoshi (三好) myopathy (MM)	#254130	AR	2p13.3-p13.1	<i>DYSF</i>	Dysferlin, limb girdle muscular dystrophy 2B (autosomal recessive)	#603009	<i>Nat Genet</i> 20 : 31-36, 1998
Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	#164300	AD	14q11.2-q13	<i>PABPN1</i>	Poly (A) binding protein, nuclear 1	#602279	<i>Nat Genet</i> 18 : 164-167, 1998
Emery-Dreifuss muscular dystrophy, X-linked (EDMD)	#310300	XR	Xq28	<i>EMD</i>	Emerin	#300384	<i>Nat Genet</i> 8 : 323-327, 1994
Emery-Dreifuss muscular dystrophy, autosomal dominant (EDMD2)	#181350	AD	1q21.2-q21.3	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	#150330	<i>Nat Genet</i> 21 : 285-288, 1999
Emery-Dreifuss muscular dystrophy, autosomal recessive (EDMD3)	#604929	AR	1q21.2-q21.3	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	#150330	<i>Am J Hum Genet</i> 66 : 1407-1412, 2000
Epidermolysis bullosa simplex and limb-girdle muscular dystrophy (MD-EBS)	#226670	AR	8q24	<i>PLEC1</i>	Plectin 1, intermediate filament binding protein, 500kDa	#601282	<i>Nat Genet</i> 13 : 450-457, 1996 <i>Hum Mol Genet</i> 5 : 1539-1546, 1996
Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1A (FSHMD1A)	#158900	AD	4q35	<i>D4ZA</i>	(<i>DUX4</i> ; Double homeobox protein 4)	#606009	<i>Nat Genet</i> 2 : 26-30, 1992 <i>Hum Mol Genet</i> 3 : 1287-1295, 1994
Muscular dystrophy, congenital merosin-deficient, 1A (MDC1A)	#607855	AR	6q22-q23	<i>LAMA2</i>	Laminin, alpha 2	#156225	<i>Nat Genet</i> 11 : 216-218, 1995
Muscular dystrophy, congenital, 1C (MDC1C)	#606612	AR	19q13.3	<i>FKRP</i>	Fukutin-related protein	#606596	<i>Am J Hum Genet</i> 69 : 1198-1209, 2001
Muscular dystrophy, congenital, type 1D (MDC1D)	#608840	AR	22q12.3-q13.1	<i>LARGE</i>	Like-glycosyltransferase	#603590	<i>Hum Mol Genet</i> 12 : 2853-2861, 2003
Rigid spine muscular dystrophy 1 (RSMD1)	#602771	AR	1p36.13	<i>SEPNI</i>	Selenoprotein N, 1	#606210	<i>Nat Genet</i> 29 : 17-18, 2001
Fukuyama (福山) congenital muscular dystrophy (FCMD)	#253800	AR	9q31	<i>FCMD</i>	Fukutin	#607440	<i>Nature</i> 394 : 388-392, 1998
Walker-Warburg syndrome (WWS)	#236670	AR	9q34.1	<i>POMT1</i>	Protein-O-mannosyltransferase 1	#607423	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 1033-1043, 2002
Muscle-eye-brain disease (MEB)	#253280	AR	1p32-p33	<i>POMGNT1</i>	Protein O-mannose beta-1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase	#606822	<i>Dev Cell</i> 1 : 7171-724, 2001
Hereditary rippling muscle disease (RMD)	#606072	AD	3p25	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	#601253	<i>Nat Genet</i> 28 : 218-219, 2001
Tibial muscular dystrophy, tardive (TMD)	#600334	AD	2q24.3	<i>TTN</i>	Titin	+188840	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 492-500, 2002
先天性ミオパチー・その他のミオパチー							
Muscle hypertrophy	+601788	AD	2q32.1	<i>MSTN</i>	Myostatin	+601788	<i>New Engl J Med</i> 350 : 2682-2688, 2004
Congenital myopathy		AR	12q13	<i>ITGA7</i>	Integrin, alpha 7	#600536	<i>Nat Genet</i> 19 : 94-97, 1998
Bethlem myopathy	#158810	AD	21q22.3	<i>COL6A1</i>	Collagen, type VI, alpha 1	#120220	<i>Nat Genet</i> 14 : 113-115, 1996
Bethlem myopathy	#158810	AD	21q22.3	<i>COL6A2</i>	Collagen, type VI, alpha 2	#120240	<i>Nat Genet</i> 14 : 113-115, 1996
Bethlem myopathy	#158810	AD	2q37	<i>COL6A3</i>	Collagen, type VI, alpha 3	#120250	<i>Hum Mol Genet</i> 7 : 807-812, 1998
Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD)	#254090	AR	21q22.3	<i>COL6A1</i>	Collagen, type VI, alpha 1	#120220	<i>Am J Hum Genet</i> 73 : 355-369, 2003
Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD)	#254090	AR	21q22.3	<i>COL6A2</i>	Collagen, type VI, alpha 2	#120240	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 98 : 7516-7521, 2001
Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD)	#254090	AR	2q37	<i>COL6A3</i>	Collagen, type VI, alpha 3	#120250	<i>Ann Neurol</i> 50 : 261-265, 2001 <i>Am J Hum Genet</i> 70 : 1446-1458, 2002
Barth syndrome (BTHS)	#302060	XR	Xq28	<i>TAZ</i>	Tafazzin [cardiomyopathy, dilated 3A (X-linked); endocardial fibroelastosis 2; Barth syndrome]	#300394	<i>Nat Genet</i> 13 : 385-399, 1996
Nemaline myopathy, 1 (NEM1)	#609284	AD	1q22-q23	<i>TPM3</i>	Tropomyosin 3	#191030	<i>Nat Genet</i> 9 : 75-79, 1995
Nemaline myopathy, 2 (NEM2)	#256030	AR	2q22	<i>NEB</i>	Nebulin	#161650	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 96 : 2305-2310, 1999
Nemaline myopathy, 3 (NEM3)	#161800	AD	14q21	<i>ACTA1</i>	Actin, alpha 1, skeletal muscle	+102610	<i>Nat Genet</i> 23 : 208-212, 1999
Nemaline myopathy, 4 (NEM4, CAP myopathy)	#609285	AD	9p13.2-p13.1	<i>TPM2</i>	Tropomyosin 2 (beta)	#190990	<i>Neuromusc Disord</i> 12 : 151-158, 2002
Nemaline myopathy, 5 (NEM5)	#605355	AR	19q13.4	<i>TNNT1</i>	Troponin T1 (skeletal, slow)	#191041	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 814-821, 2000
Nemaline myopathy, 7 (NEM7)	#610687	AR	14q12	<i>CFIL2</i>	Cofilin 2 (muscle)	#601443	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 162-167, 2007
Myopathy, congenital, with fiber-type disproportion (CFTD)	#255310	AR	14q21	<i>ACTA1</i>	Actin, alpha 1, skeletal muscle	+102610	<i>Ann Neurol</i> 56 : 689-694, 2004
Central core disease of muscle (CCD)	#117000	AD	1p36.13	<i>SEPNI</i>	Selenoprotein N, 1	#606210	<i>Ann Neurol</i> 59 : 546-552, 2006
			19q13.1	<i>RYR1</i>	Ryanodine receptor 1 (skeletal)	#180901	<i>Nat Genet</i> 5 : 46-50, 1993 <i>Nat Genet</i> 5 : 51-55, 1993
Myotubular myopathy 1 (MTM1)	#310400	XR	Xq28	<i>MTM1</i>	Myotubularin 1	#310415	<i>Nat Genet</i> 13 : 175-182, 1996
Myopathy, centronuclear, autosomal dominant	#160150	AD	19p13.2	<i>DNM2</i>	Dynamin 2	#602378	<i>Nat Genet</i> 37 : 1207-1209, 2005
Myopathy, centronuclear, autosomal recessive	#255200	AR	2q14	<i>BINI</i>	Bridging Integrator 1 (Amphiphysin 2)	#601248	<i>Nat Genet</i> 39 : 1134-1139, 2007
Myopathy, myofibrillar, desmin-related	#601419	AD/AR	2q35	<i>DES</i>	Desmin	#125660	<i>Nat Genet</i> 19 : 402-403, 1998
Alpha-b-crystallinopathy	#601419	AD	11q22.3-q23.1	<i>CRYAB</i>	Crystallin, alpha B	+123590	<i>Nat Genet</i> 20 : 92-95, 1998
Filaminopathy, autosomal dominant	#609524	AD	7q32.1	<i>FLNC</i>	Filamin C	#102565	<i>Am J Hum Genet</i> 77 : 297-304, 2005
Myoneurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome (MNGIE)	#603041	AR	22q13	<i>TYMP</i>	thymidine phosphorylase	#131222	<i>Science</i> 283 : 689-692, 1999
Hereditary inclusion body myopathy 2 (IBM2)	#600737	AR	9p12-p13	<i>GNE</i>	Glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	#603824	<i>Nat Genet</i> 29 : 83-87, 2001
Inclusion body myopathy 3, autosomal dominant (IBM3)	#605637	AD	17p13.1	<i>MYH2</i>	Myosin, heavy chain 2, skeletal muscle, adult	#160740	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 97 : 14614-14619, 2000
Inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia (IBMPED)	#167320	AD	9p21.1-p12	<i>VCP</i>	Valosin-containing protein	#601023	<i>Nat Genet</i> 36 : 377-381, 2004

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Myopathy, myosin storage	#608358	AD	14q12	<i>MYH7</i>	Myosin, heavy polypeptide 7, cardiac muscle, beta	+160760	<i>Ann Neurol</i> 54 : 494-500, 2003 <i>Neurology</i> 61 : 1519-1523, 2003
悪性高熱症候群							
Malignant hyperthermia susceptibility 1 (MHS1)	#145600	AD	19q13.1	<i>RYR1</i>	Ryanodine receptor 1 (skeletal)	*180901	<i>Genomics</i> 11 : 751-755, 1991
Malignant hyperthermia susceptibility 5 (MHS5)	#601887	AD	1q32	<i>CACNA1S</i>	Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit	*114208	<i>Am J Hum Genet</i> 60 : 1316-1325, 1997
筋強直(ミオトニー)性疾患・その他							
Dystrophia myotonica(DM, Steinert disease)	#160900	AD	19q13.2-q13.3	<i>DMPK</i>	Dystrophia myotonica-protein kinase	*605377	<i>Nature</i> 355 : 545-546, 1992 <i>Nature</i> 355 : 547-548, 1992 <i>Nature</i> 355 : 548-551, 1992 <i>Science</i> 255 : 1256-1258, 1992 <i>Cell</i> 68 : 799-808, 1992
Myotonic dystrophy type 2(DM2)	#602668	AD	3q13.3-q24	<i>CNBP</i>	CCHC-type zinc finger, nucleic acid binding protein	*116955	<i>Science</i> 293 : 864-867, 2001
Autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen's disease)	#160800	AD	7q35	<i>CLCN1</i>	Chloride channel 1, skeletal muscle(Thomsen disease, autosomal dominant)	*118425	<i>Nat Genet</i> 3 : 305-309, 1993
Autosomal recessive myotonia congenita (MCR, Becker disease, Generalized myotonia)	#255700	AR	7q35	<i>CLCN1</i>	Chloride channel 1, skeletal muscle(Thomsen disease, autosomal dominant)	*118425	<i>Science</i> 257 : 797-800, 1992
Paramyotonia congenita of von Eulenburg (PMC)	#168300	AD	17q23.1-q25.3	<i>SCN4A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type IV, alpha polypeptide	+603967	<i>Nat Genet</i> 2 : 148-152, 1992
Schwartz-Jampel syndrome, type 1(SJS1, chondrodystrophic myotonia)	#255800	AR	1p36.1-p35	<i>HSPG2</i>	Heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)	*142461	<i>Nat Genet</i> 26 : 480-483, 2000
Schwartz-Jampel syndrome, type 2 (SJS2)/Stüve-Wiedemann syndrome (SWS)	#601559	AR	5p13.1	<i>LIFR</i>	Leukemia inhibitory factor receptor alpha	*151443	<i>J Hum Genet</i> 74 : 298-305, 2004
Crisponi syndrome	#601378	AR	19p12	<i>CRLF1</i>	Cytokine receptor-like factor 1	*604237	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 971-981, 2007
先天性筋無力症							
Slow-channel congenital myasthenic syndrome(SCCMG, Cingential myasthenic syndrome, type II)	#601462	AD	2q24-q32	<i>CHRNA1</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 1 (muscle)	*100690	<i>Neuron</i> 15 : 229-239, 1995
Slow-channel congenital myasthenic syndrome(SCCMG, Cingential myasthenic syndrome, type II)	#601462	AD	17p12-p11	<i>CHRN1</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 1 (muscle)	*100710	<i>Ann Neurol</i> 39 : 712-723, 1996 <i>Hum Mol Genet</i> 5 : 1217-1227, 1996
Slow-channel congenital myasthenic syndrome(SCCMS)	#601462	AR	2q33-q34	<i>CHRNA1</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, delta polypeptide	*100720	<i>Ann Neurol</i> 51 : 102-112, 2002
Slow-channel congenital myasthenic syndrome(SCCMG, Cingential myasthenic syndrome, type II)	#601462	AD	17p13-p12	<i>CHRNA1</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, epsilon polypeptide	*100725	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 92 : 758-762, 1995
Fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenita	#608930	AR	2q33-q34	<i>CHRNA1</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, delta polypeptide	*100720	<i>J Clin Invest</i> 108 : 125-130, 2001
Endplate acetylcholinesterase deficiency (EAD, Congenital myasthenic syndrome, type Ic)	#603034	AR	3p24.2	<i>COLQ</i>	Collagen-like tail subunit (single strand of homotrimer) of asymmetric acetylcholinesterase	*603033	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 967-975, 1998
Congenital myasthenic syndrome caused by sodium channel SCN4A	+603967	AR/AD	17q23.1-q25.3	<i>SCN4A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type IV, alpha subunit	+603967	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 100 : 7377-7382, 2003
Congenital myasthenic syndrome	#608931	AR	9q31.3-q32	<i>MUSK</i>	Muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase	*601296	<i>Hum Mol Genet</i> 13 : 3229-3240, 2004
Myasthenia, limb-girdle, familial	#254300	AR	4p16.2	<i>DOK7</i>	Docking protein 7	*610285	<i>Science</i> 313 : 1975-1978, 2006
眼筋ミオパチー・眼筋麻痺							
Congenital fibrosis of the extraocular muscles type1(CFEOM1)	#135700	AD	12q12	<i>KIF21A</i>	Kinesin family member 21A	*608283	<i>Nat Genet</i> 35 : 318-321, 2003
Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2(CFEOM2)	#602078	AR	11q13.2	<i>PHOX2A</i>	Paired-like (aristaless)/homeobox 2a	*602753	<i>Nat Genet</i> 29 : 315-320, 2001
Progressive external ophthalmoplegia (PEO)	#609286	AD	10q24	<i>C10orf2</i>	Chromosome 10 open reading frame 2	*606075	<i>Nat Genet</i> 28 : 223-231, 2001
Progressive external ophthalmoplegia (PEO)	#157640	AD, AR	15q24	<i>POLG</i>	Polymerase (DNA directed), gamma	*174763	<i>Nat Genet</i> 28 : 211-212, 2001
Duane-radial ray syndrome(DRRS, Okiihiro syndrome)	#607323	AD	20q13.13-q13.2	<i>SALLA</i>	Sal-like 4(<i>Drosophila</i>)	*607343	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 1195-1199, 2002 <i>Hum Mol Genet</i> 11 : 2979-2987, 2002
発作性・周期性疾患							
周期性四肢麻痺							
Periodic paralysis I(Hypokalemic periodic paralysis, HOKPP)	#170400	AD	1q32	<i>CACNA1S</i>	Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit	*114208	<i>Cell</i> 77 : 863-868, 1994
Hypokalemic periodic paralysis (HOKPP)	#170400	AD	11q13-q14	<i>KCNK3</i>	Potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 3	*604433	<i>Cell</i> 104 : 217-231, 2001
Hypokalemic periodic paralysis type 2	#170400	AD	17q23.1-q25.3	<i>SCN4A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type IV, alpha subunit	+603967	<i>Neurology</i> 53 : 1932-1936, 1999
Periodic paralysis II(Hyperkalemic periodic paralysis, HYPP, Gamstorp disease)	#170500	AD	17q23.1-q25.3	<i>SCN4A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type IV, alpha subunit	+603967	<i>Cell</i> 67 : 1021-1027, 1991 <i>Nature</i> 354 : 387-389, 1991
Andersen's syndrome	#170390	AD	17q23	<i>KCNJ2</i>	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, number 2	*600681	<i>Cell</i> 105 : 511-519, 2001
Alternating hemiplegia of childhood	#104290	AD	1q21-q23	<i>ATP1A2</i>	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 2(+) polypeptide	*182340	<i>Ann Neurol</i> 55 : 884-887, 2004
片(偏)頭痛							
Familial hemiplegic migraine 1(FHMI, MHP1)	#141500	AD	19p13	<i>CACNA1A</i>	Calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit	*601011	<i>Cell</i> 87 : 543-552, 1996
Familial hemiplegic migraine 2(FHM2)	#602481	AD	1q21-q23	<i>ATP1A2</i>	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 2(+) polypeptide	*182340	<i>Nat Genet</i> 33 : 192-196, 2003
Familial hemiplegic migraine 3(FHM3)	#609634	AD	2q24	<i>SCN1A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit	*182389	<i>Lancet</i> 366 : 371-377, 2005
周期性(発作性)失調症							
Episodic ataxia, type 2(EA2)	#108500	AD	19p13	<i>CACNA1A</i>	Calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit	*601011	<i>Cell</i> 87 : 543-552, 1996

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Myokymia with periodic ataxia (Episodic ataxia type 1, EA1)	#160120	AD	12p13	<i>KCNA1</i>	Potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 1 (episodic ataxia with myokymia)	#176260	<i>Nat Genet</i> 8: 136-140, 1994
驚愕病							
Kok disease (hyperekplexia; startle disease)	#149400	AD	5q32	<i>GLRA1</i>	Glycine receptor, alpha 1	#138491	<i>Nat Genet</i> 5: 351-358, 1993
Hyperplexia	#149400	AD	4q31.3	<i>GLRB</i>	Glycine receptor, beta	#138492	<i>Hum Mol Genet</i> 11: 853-860, 2002
Hyperplexia, hereditary	#149400	AD	11p15.2-p15.1	<i>SLC6A5</i>	Solute carrier family 6, member 5	#604159	<i>Nat Genet</i> 38: 801-806, 2006
てんかん							
Nocturnal frontal lobe epilepsy, type 1 (ENFL1)	#600513	AD	20q13.2-q13.3	<i>CHRNA4</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4	#118504	<i>Nat Genet</i> 11: 201-203, 1995
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy type 3 (ENFL3)	#605375	AD	1p21	<i>CHRNA2</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, beta 2 (neuronal)	#118507	<i>Nat Genet</i> 26: 275-276, 2000
Benign neonatal epilepsy 1 (EBN1)	#121200	AD	20q13.3	<i>KCNQ2</i>	Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 2	#602235	<i>Science</i> 279: 403-406, 1998
Benign neonatal epilepsy 2 (EBN2)	#121201	AD	8q24	<i>KCNQ3</i>	Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 3	#602232	<i>Nat Genet</i> 18: 53-55, 1998
Familial febrile convulsions 4 (FEB4)	#604352	AD	5q14	<i>GPR98</i>	G protein-coupled receptor 98	#602851	<i>Ann Neurol</i> 52: 654-657, 2002
Myokymia and neonatal epilepsy	#606437	AD	20q13.3	<i>KCNQ2</i>	Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 2	#602235	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 98: 12272-12277, 2001
Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS ⁺)	#604233	AD	19q13	<i>SCN1B</i>	Sodium channel, voltage-gated, type I, beta	#600235	<i>Nat Genet</i> 19: 366-370, 1998
Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 2 (GEFS2)	#604233	AD	2q24	<i>SCN1A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit	#182389	<i>Nat Genet</i> 24: 343-456, 2000
Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS ⁺ type 3) / Childhood absence epilepsy and febrile seizures	#604233	AD	5q34	<i>GABRG2</i>	Gamma-aminobutylic acid (GABA) A receptor, gamma 2	#137164	<i>Nat Genet</i> 28: 46-48, 2001 <i>Nat Genet</i> 28: 49-52, 2001
Febrile seizures associated with afebrile seizures	#607745	AD	2q22-q23	<i>SCN2A1</i>	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha 1 polypeptide	#182390	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 98: 6384-6389, 2001
Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features	#600512	AD	10q24	<i>LGII</i>	Leucine-rich, glioma inactivated 1	#604619	<i>Nat Genet</i> 30: 335-341, 2002 <i>Hum Mol Genet</i> 11: 1119-1128, 2002
Epilepsy, childhood absence, 1 (ECA1)	#600131	AD	8q24				
Epilepsy, juvenile absence, 1 (JCA1)	#607631	AD					
Epilepsy, juvenile myoclonic (JME)	#606904	AD	3q26-qter	<i>CLCN2</i>	Chloride channel 2	#600570	<i>Nat Genet</i> 33: 527-532, 2003 (retracted) <i>Nat Genet</i> 41: 954-955, 2009
Epilepsy with grand mal seizures on awakening (EGMA)	#607628	AD	3q26-qter	<i>CLCN2</i>	Chloride channel 2	#600570	
Generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia	#609446	AD	10q22.3	<i>KCNMA1</i>	Potassium channel, calcium-activated, large conductance, subfamily M, alpha member 1	#600150	<i>Nat Genet</i> 37: 733-738, 2005
Amish infantile epilepsy syndrome	#609056	AR	2p11.2	<i>SLAT9</i>	Sialyltransferase 9	#604402	<i>Nat Genet</i> 36: 1225-1229, 2004
Epileptic encephalopathy, early infantile, 1	#308350	XR	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox	#300382	<i>Nat Genet</i> 30: 441-445, 2002 <i>Hum Mol Genet</i> 11: 981-991, 2002 <i>Neurology</i> 59: 348-356, 2002 <i>Science</i> 271: 1731-1734, 1996
Myoclonus epilepsy of Unverricht and Lundborg (EPM1)	#254800	AR	21q22.3	<i>CSTB</i>	Cystatin B (stefin B)	#601145	<i>Nat Genet</i> 20: 358-361, 1998
Progressive myoclonus epilepsy 2 (EPM2A, Lafora disease)	#254780	AR	6q24	<i>EPM2A</i>	Epilepsy, progressive myoclonus 2, Lafora disease (laforin)	#607566	<i>Nat Genet</i> 35: 125-127, 2003
Lafora disease	#254780	AR	6p22.3	<i>NHLRC1</i>	NHL repeat containing 1	#608072	<i>Ann Neurol</i> 61: 579-586, 2007
Epilepsy, progressive myoclonic (EPM3)	#611726	AR	7q11.21	<i>KCTD7</i>	Potassium channel tetramerisation domain containing 7	#611725	
Myoclonic epilepsy, juvenile, 1 (EJM1)	#254770	AR	6p12-p11	<i>EFHC1</i>	EF hand domain (C-terminal) - containing 1	#608815	<i>Nat Genet</i> 36: 842-849, 2004
Juvenile myoclonic epilepsy	#606904	AD	2q22-q23	<i>CACNB4</i>	Calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit	#601949	<i>Am J Hum Genet</i> 66: 1531-1639, 2000
Juvenile myoclonic epilepsy	#606904	AD	5q34-q35	<i>GABRA1</i>	Gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 1	#137160	<i>Nat Genet</i> 31: 184-189, 2002
その他							
Familial Mediterranean fever (MEFV)	#249100	AR	16p13	<i>MEFV</i>	Mediterranean fever	#608107	<i>Cell</i> 90: 797-807, 1997 <i>Nat Genet</i> 17: 25-31, 1997
視床下部・自律神経障害・睡眠障害							
Wolfram syndrome (WFS, Diabetes insipidus and mellitus with optic atrophy and deafness)	#222300	AR	4p16.1	<i>WFS1</i>	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	#606201	<i>Nat Genet</i> 20: 143-148, 1998 <i>Hum Mol Genet</i> 7: 2021-2028, 1998
Wolfram syndrome 2	#604928	AR	4q22-q24	<i>CISD2</i>	CDGSH iron sulfur domain protein 2	#611507	<i>Am J Hum Genet</i> 81: 673-684, 2007
Kallmann syndrome 1 (KAL1)	+308700	XR	Xp22.3	<i>KAL1</i>	Kallmann syndrome 1 sequence	+308700	<i>New Engl J Med</i> 326: 1752-1755, 1992 <i>Proc Nat Acad Sci</i> 89: 8190-8194, 1992
Kallmann syndrome 2 (KAL2)	#147950	AD	8p11.2-p11.1	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1 (fms-related tyrosine kinase 2, Pfeiffer syndrome)	#136350	<i>Nat Genet</i> 33: 463-465, 2003
Familial advanced sleep phase syndrome (FASPS)	#604348	AD	2q37.3	<i>PER2</i>	Period homolog 2 (Drosophila) [KIAA0347]	#603426	<i>Science</i> 291: 1040-1043, 2001 <i>Am J Hum Genet</i> 68: 753-758, 2001
Congenital failure of autonomic control (Ondine curse, Congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)	#209880	AR	20q13.2-q13.3	<i>EDN3</i>	Endothelin 3	#131242	<i>Nat Genet</i> 13: 395-396, 1996
Congenital failure of autonomic control (Ondine curse; Congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)	#209880	AR	10q11.2	<i>RET</i>	Ret proto-oncogene	+164761	<i>Am J Hum Genet</i> 62: 715-717, 1998
Congenital failure of autonomic control (Ondine curse; Congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)	#209880	AR	5p13.1-p12	<i>GDNF</i>	Glial cell derived neurotrophic factor	#600837	<i>Am J Hum Genet</i> 62: 715-717, 1998
Congenital central hypoventilation syndrome	#209880	<i>de novo</i>	4p12	<i>PHOX2B</i>	Paired-like homeobox 2B	#603851	<i>Nat Genet</i> 33: 459-461, 2003
Pitt-Hopkins Syndrome	#610954	AR	18q21.1	<i>TCF4</i>	Transcription Factor 4	#602272	<i>Am J Hum Genet</i> 80: 988-993, 2007 <i>Am J Hum Genet</i> 80: 994-1001, 2007

疾患		遺伝子					文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Hirschsprung disease associated with microcephaly, mental retardation, hypertelorism, subcutaneous cleft palate and short stature (Mowat-Wilson syndrome)	#235730	<i>de novo</i>	2q22	<i>SIP1</i>	Survival of motor neuron protein interacting protein 1	*602595	<i>Nat Genet</i> 27 : 369-370, 2001
Triple A syndrome	#231550	AR	12q13	<i>A4AS</i>	AAAS gene	*605378	<i>Poc Natl Acad Sci</i> 103 : 2298-2303, 2006
X-linked chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction with central nervous system involvement	#300048	XR	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A	*300017	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 751-758, 2007
中枢神経系の発生異常・奇形							
Pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features (HPE9)	#610829	AD	2q14	<i>GLI2</i>	GLI-Kruppel family member GLI2	*165230	<i>Pro Natl Acad Sci</i> 100 : 13424-13429, 2003
Polymicrogyria, bilateral frontoparietal Schizencephaly	#606854 #269160	AR <i>de novo</i> /AD	16q13 10q26.1	<i>GPR56</i> <i>EMX2</i>	G protein-coupled receptor 56 <i>empty spiracle (Drosophila)</i> homolog 2	*604110 *600035	<i>Science</i> 303 : 2033-2036, 2004 <i>Nat Genet</i> 12 : 94-96, 1996
Holoprosencephaly 2, alobar or semilobar (HPE2)	#157170	<i>de novo</i> /AD	2p21	<i>SIX3</i>	<i>sine oculis</i> homeobox (<i>Drosophila</i>) homolog 3	*603714	<i>Nat Genet</i> 22 : 196-198, 1999
Holoprosencephaly 3 (HPE3)	#142945	AD	7q36	<i>SHH</i>	<i>sonic hedgehog (Drosophila)</i> homolog	*600725	<i>Nat Genet</i> 14 : 353-356, 1996 <i>Nat Genet</i> 14 : 357-360, 1996
Holoprosencephaly 4 (HPE4)	#142946	<i>de novo</i>	18p11.3	<i>TGIF</i>	TGFB-induced factor (TALE family homeobox)	*602630	<i>Nat Genet</i> 25 : 205-208, 2000
Holoprosencephaly 5 (HPE5)	#609637	AD	13q32	<i>ZIC2</i>	Zic family member 2 (<i>odd-paired</i> <i>Drosophila</i> homolog)	*603073	<i>Nat Genet</i> 20 : 180-183, 1998
Miller-Dieker lissencephaly syndrome (MDLS)	#247200	AR	17p13.3	<i>PAFAH1B1</i>	Platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform Ib, alpha subunit 45kD	*601545	<i>Nature</i> 364 : 717-721, 1993 <i>Nature</i> 370 : 216-218, 1994
Norman-Roberts type lissencephaly syndrome	#257320	AR	7q22	<i>RELN</i>	Reelin	*600514	<i>Nat Genet</i> 26 : 93-96, 2000
Lissencephaly, X-linked, 2 (LISX2)	#300215	XR	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox	*300382	<i>Nat Genet</i> 32 : 359-369, 2002
Corpus callosum, agenesis of, with abnormal genitalia	#300004	XR	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox	*300382	<i>Hum Mutat</i> 23 : 147-159, 2004
X-linked lissencephaly/Double cortex syndrome	#300067	XD	Xq22.3-q23	<i>DCX</i>	Doublecortin, lissencephaly, X-linked (doublecortin)	*300121	<i>Cell</i> 92 : 51-61, 1998 <i>Cell</i> 92 : 63-72, 1998
Familial porencephaly	#175780	AD	13q34	<i>COL4A1</i>	Collagen, type IV, alpha-1	*120130	<i>Science</i> 308 : 1167-1171, 2005
Autosomal recessive periventricular heterotopia with microcephaly	#608097	AR	20q13.13	<i>ARFGEF2</i>	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2 (brefeldin A-inhibited)	*605371	<i>Nat Genet</i> 36 : 69-76, 2004
Periventricular heterotopia	#300049	XD	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamin A, alpha (actin-binding protein-280)	*300017	<i>Neuron</i> 21 : 1315-1325, 1998
Heterotopia, periventricular, autosomal recessive	#608097	AR	20q13.13	<i>ARFGEF2</i>	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 2	*605371	<i>Nat Genet</i> 36 : 69-76, 2004
Cortical dysplasia-focal epilepsy syndrome	#610042	AR	7q35-q36	<i>CNTNAP2</i>	Contactin-associater protein-like 2	*604569	<i>New Engl J Med</i> 354 : 1370-1377, 2006
Hydrocephalus due to congenital stenosis of aqueduct of Sylvius (HSAS1)	#307000	XR	Xq28	<i>LICAM</i>	L1 cell adhesion molecule	*308840	<i>Nat Genet</i> 2 : 107-112, 1992
Knobloch syndrome (KNO)	#267750	AR	21q22.3	<i>COL18A1</i>	Collagen, type XVIII, alpha 1	*120328	<i>Hum Mol Genet</i> 9 : 2051-2058, 2000
Sotos syndrome	#117550	Sporadic	5q35	<i>NSD1</i>	Nuclear receptor binding SET domain protein 1	*606681	<i>Nat Genet</i> 30 : 365-366, 2002
Primary autosomal recessive microcephaly 1 (MCPH1)	#251200	AR	8p23	<i>MCPH1</i>	Microcephaly, primary autosomal recessive 1	*607117	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 136-142, 2002
Primary autosomal recessive microcephaly 5 (MCPH5)	#608716	AR	1q31	<i>ASPM</i>	Asp (abnormal spindle)-like, microcephaly associated (<i>Drosophila</i>)	*605481	<i>Nat Genet</i> 32 : 316-320, 2002
Seckel syndrome (SCKL1)	#210600	AR	3q22.1-q24	<i>ATR</i>	Ataxia telangiectasia and Rad3 related	*601215	<i>Nat Genet</i> 33 : 497-501, 2003
Bosley-Salih-Alorainy syndrome	#601536	AR	7p15.3	<i>HOXA1</i>	Homeobox A1	*142955	<i>Nat Genet</i> 37 : 1035-1037, 2005
Joubert syndrome 3	#608629	AR	6q23.3	<i>AHIH1</i>	Abelson helper integration site 1	*608894	<i>Nat Genet</i> 36 : 1008-1013, 2004
Joubert syndrome 5	#610188	AR	12q21.3	<i>CEP290</i>	Centrosomal Protein, 290-kD	*610142	<i>Nat Genet</i> 38 : 623-625, 2006 <i>Nat Genet</i> 38 : 671-684, 2006
Joubert syndrome 7	#611560	AR	16q12.2	<i>RPGRIPL1</i>	RPGRIPL1-Like	*610937	<i>Nat Genet</i> 39 : 875-881, 2007 <i>Nat Genet</i> 39 : 882-888, 2007
Pontocerebellar hypoplasia, type 6	#611523	AR	6q16.1	<i>RARS2</i>	Arginyl-tRNA synthetase 2	*611524	<i>Am J Hum Genet</i> 81 : 857-862, 2007
Dandy-Walker syndrome	#220200	<i>de novo</i>	3q24	<i>ZIC1</i>	Zinc finger protein of cerebellum, 1	*600470	<i>Nat Genet</i> 36 : 1053-1055, 2004
Dandy-Walker syndrome	#220200	<i>de novo</i>	3q24	<i>ZIC4</i>	Zinc finger protein of cerebellum, 4	*608948	<i>Nat Genet</i> 36 : 1053-1055, 2004
Diabetes mellitus, permanent neonatal, with cerebellar agenesis	#609069	AR	10p13-p12.1	<i>PTF1A</i>	Pancreas transcription factor 1, alpha subunit	*607194	<i>Nat Genet</i> 36 : 1301-1305, 2004
Warburg Micro syndrome 1	#600118	AR	2q21.3	<i>RAB3GAP</i>	RAB3 GTPase-activating protein	*602536	<i>Nat Genet</i> 37 : 221-223, 2005
Feingold syndrome	#164280	AD	2q24.1	<i>MYCN</i>	v-myc avian myelocytomatosis viral-related oncogene, neuroblastoma-derived	*164840	<i>Nat Genet</i> 37 : 465-467, 2005
Cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma syndrome	#609528	AR	22q11.2	<i>SNAP29</i>	Synaptosomal-associated protein, 29-kD	*604202	<i>Am J Hum Genet</i> 77 : 242-251, 2005
Meckel syndrome, type 3	#607361	AR	8q21.13-q22.1	<i>TMEM67</i>	Transmembrane Protein 67	*609884	<i>Nat Genet</i> 38 : 191-196, 2006
Meckel syndrome, type 5	#611561	AR	16q12.2	<i>RPGRIPL1</i>	RPGRIPL1-Like	*610937	<i>Nat Genet</i> 39 : 875-881, 2007
Opitz-Kaveggia syndrome	#305450	XR	Xq12-q21.31	<i>MED12</i>	Mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12, S. <i>Cerretidae</i> , homolog of	*300188	<i>Nat Genet</i> 39 : 451-453, 2007
頭蓋・顔面・脊柱・その他の形成異常							
Johanson-Blizzard syndrome	#243800	AR	15q15-q21.1	<i>UBR1</i>	Ubiquitin-protein ligase E3 component N-recogin 1	*605981	<i>Nat Genet</i> 37 : 1345-1350, 2005
Noonan syndrome 4	#610733	AD	2p22-p21	<i>SOS1</i>	<i>son of sevenless, Drosophila</i> , homolog 1	*182530	<i>Nat Genet</i> 39 : 70-74, 2007 <i>Nat Genet</i> 39 : 75-79, 2007
Costello syndrome	#218040	AD	11p15.5	<i>HRAS</i>	v-HS-ras harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	*190020	<i>Nat Genet</i> 37 : 1038-1040, 2005
Cardio-facio-cutaneous syndrome	#115150	AD	7q34	<i>BRAF</i>	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	*164757	<i>Nat Genet</i> 38 : 294-296, 2006
Cardio-facio-cutaneous syndrome	#115150	AD	12p12.1	<i>KRAS2</i>	v-KI-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog	*190070	<i>Nat Genet</i> 38 : 294-296, 2006
Cornelia de Lange syndrome	#122470	AD	5p13.1	<i>NIPBL</i>	Nippeld-B-like	*608667	<i>Nat Genet</i> 36 : 631-635, 2004 <i>Nat Genet</i> 36 : 636-641, 2004

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Cornelia de Lange syndrome, X-linked	#300590	XR	Xp11.22-p11.21	<i>SMC1A</i>	Structural maintenance of chromosomes 1A	*300040	<i>Nat Genet</i> 38 : 528-530, 2006
Microphthalmia with associated anomalies 2	#300166	XD	Xp11.4-p21.2	<i>BCOR</i>	BCL-6-interacting corepressor	*300485	<i>Nat Genet</i> 36 : 411-416, 2004
Oculofaciocardiodental syndrome	#300166	XD	Xp11.4	<i>BCOR</i>	BCL-6-interacting corepressor	*300485	<i>Nat Genet</i> 36 : 411-416, 2004
Vertical talus, congenital	#192950	AD	2q31-q32	<i>HOXD10</i>	Homeobox D10	*142984	<i>Am J Hum Genet</i> 75 : 92-96, 2004
Loeys-Dietz syndrome	#609192	AD	3q22	<i>TGFBR2</i>	Transforming growth factor- β receptor, type 2	*190182	<i>Nat Genet</i> 37 : 275-281, 2005
Loeys-Dietz syndrome	#609192	AD	9q33-q34	<i>TGFBR1</i>	Transforming growth factor- β receptor, type 1	*190181	<i>Nat Genet</i> 37 : 275-281, 2005
Hydroletharus syndrome	#236680	AR	11q23-q25	<i>HYLS1</i>	Hydroletharus syndrome 1	*610693	<i>Hum Mol Genet</i> 14 : 1475-1488, 2005
Cleidocranial dysplasia (CCD)	#119600	AD	6p21	<i>RUNX2</i>	Runt-related transcription factor 2	*600211	<i>Cell</i> 89 : 773-779, 1997
Crouzon syndrome (Craniofacial dysostosis type I, CFD1)	#123500	AD	10q26	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	*176943	<i>Nat Genet</i> 8 : 98-103, 1994
Jackson-Weiss syndrome	#123150	AD	10q26	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	*176943	<i>Nat Genet</i> 8 : 275-279, 1994
Apert syndrome (Acrocephalosyndactyly, type I, ACS1)	#101200	AD	10q26	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	*176943	<i>Nat Genet</i> 9 : 165-172, 1995
Saethre-Chotzen syndrome (SCS, Acrocephalosyndactyly, type III, ACS3)	#101400	AD	7p21	<i>TWIST</i>	<i>twist</i> homolog 1 (<i>Drosophila</i>)	*601622	<i>Nat Genet</i> 15 : 36-41, 1997
Saethre-Chotzen syndrome (SCS, Acrocephalosyndactyly, type III, ACS3)	#101400	AD	10q26	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	*176943	<i>Am J Hum Genet</i> 62 : 1370-1380, 1998
Pfeiffer syndrome (Acrocephalosyndactyly, type V, ACS5)	#101600	AD	8p11.2-p11.1	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	*136350	<i>Nat Genet</i> 8 : 269-274, 1994
Pfeiffer syndrome (Acrocephalosyndactyly, type V, ACS5)	#101600	AD	10q26	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	*176943	<i>Nat Genet</i> 9 : 173-176, 1995
Antley-Bixler syndrome	#207410	AR	7q11.2	<i>POR</i>	P450 (cytochrome) oxidoreductase	*124015	<i>Nat Genet</i> 36 : 228-230, 2004
Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome	#123790	AD	10q26	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2	*176943	<i>Nat Genet</i> 13 : 492-494, 1996
Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPs)	#175700	AD	7p13	<i>GLI3</i>	GLI-Kruppel family member GLI3 (Greig cephalopolysyndactyly syndrome)	*165240	<i>Hum Genet</i> 87 : 452-456, 1991
Formina parietalia permagna (Parietal foramina 1) (PPP/PFM1)	#168500	AD	5q34-q35	<i>MSX2</i>	<i>msx</i> (<i>Drosophila</i>) homeo box homolog 2	*123101	<i>Nat Genet</i> 24 : 387-390, 2000 <i>Hum Mol Genet</i> 9 : 1251-1255, 2000
Symmetric parietal foramina (PFM2)	#609597	AD	11p11-p12	<i>ALXA</i>	Aristales-like homeobox 4	*605420	<i>Nat Genet</i> 27 : 17-18, 2001
Rubinstein syndrome (Rubinstein-Taybi syndrome)	#180849	AD	16p13.3	<i>CREBBP</i>	CREB binding protein (Rubinstein-Taybi syndrome)	*600140	<i>Nature</i> 376 : 348-351, 1995
Sacral agenesis syndrome (Currarino triad, SCRA1)	#176450	AD	7q36	<i>HLXB9</i>	Homeo box HB9	*142994	<i>Nat Genet</i> 20 : 358-361, 1998
Opitz syndrome (X-linked Opitz G/BBB syndrome)	#300000	XR	Xp22	<i>MID1</i>	Midline 1 (Opitz/BBB syndrome)	*300552	<i>Nat Genet</i> 17 : 285-291, 1997
Pelger-Huët anomaly (PHA)	#169400	AD	1q42.1	<i>LBR</i>	Lamin B receptor	*600024	<i>Nat Genet</i> 31 : 410-414, 2002
Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome (HRD, Sanjad-Sakati syndrome)	#241410	AR	1q42-q43	<i>TBCE</i>	Tubulin-specific chaperone e	*604934	<i>Nat Genet</i> 32 : 448-452, 2002
Kenny-Caffey syndrome type 1 (AR-KC)	#244460	AR	1q42-q43	<i>TBCE</i>	Tubulin-specific chaperone e	*604934	<i>Nat Genet</i> 32 : 448-452, 2002
Fraser syndrome (cryptophthalmos with other malformations)	#219000	AR	4q21	<i>FRAS1</i>	Fraser syndrome 1	*607830	<i>Nat Genet</i> 34 : 203-208, 2003
Oculodentodigital dysplasia (ODDD)	#164200	AD	6q21-q23.2	<i>GJAI</i>	Gap junction protein, alpha 1, 43kDa (connexin 43)	*121014	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 408-418, 2003
Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia (DMC)	#223800	AR	18q21.1	<i>DYM</i>	dymecilin	*607461	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 419-428, 2003
Smith-McCort dysplasia (SMC)	#607326	AR	18q21.1	<i>DYM</i>	dymecilin	*607461	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 419-428, 2003
Macrocephaly, multiple lipomas, and hemangiomas (Bannayan-Zonana syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome)	#153480	AD	10q23.3	<i>PTEN</i>	Phosphate and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	*601728	<i>Cancer Res</i> 58 : 2724-2726, 1998
Proteus syndrome	#176920	<i>de novo</i>	10q23.3	<i>PTEN</i>	Phosphate and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	*601728	<i>J Med Genet</i> 39 : 937-940, 2002
VACTERL association with hydrocephalus	#276950	?AR	10q23.3	<i>PTEN</i>	Phosphate and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	*601728	<i>J Med Genet</i> 38 : 820-823, 2001
Multiple pterygium syndrome, Escobar variant	#265000	AR	2q33-q34	<i>CHRNA3</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, gamma polypeptide	*100730	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 303-312, 2006
Peters-plus syndrome	#261540	AR	13q12.3	<i>B3GALT1</i>	UDP-GAL: β -D-GlcNAc 6-epimerase	*610308	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 562-566, 2006
Microphthalmia, syndromic 7 (MCOPS7)	#309801	XR	Xp22	<i>HCCS</i>	Holocytochrome c synthase (cytochrome c heme-lyase)	*300056	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 878-889, 2006
Chromosome 22q13.3 deletion syndrome	#606232	AD	22q13.3	<i>SHANK3</i>	SH3 and multiple ankyrin repeat domain 3	*606230	<i>Nat Genet</i> 39 : 25-27, 2007
Donnai-Barrow syndrome	#222448	AR	2q24-q31	<i>LRP2</i>	Low density lipoprotein receptor-related protein 2	*600073	<i>Nat Genet</i> 39 : 957-959, 2007
母斑症							
Neurofibromatosis, type I (NF1)	#162200	AD	17q11.2	<i>NF1</i>	Neurofibromin 1 (neurofibromatosis, von Recklinghausen disease, Watson disease)	*162200	<i>Cell</i> 62 : 599-608, 1990 <i>Science</i> 249 : 181-186, 1990
Neurofibromatosis, type 1-like syndrome	#611431	AD	15q13.2	<i>SPRED1</i>	Sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1	*609291	<i>Nat Genet</i> 39 : 1120-1126, 2007
Neurpfbromatosis, type II (NF2)	#101000	AD	22q12.2	<i>NF2</i>	Neurofibromin 2 (bilateral acoustic neuroma)	*607379	<i>Nature</i> 363 : 515-521, 1993
Tuberous sclerosis 1 (TSC1)	#191100	AD	9q34	<i>TSC1</i>	Tuberous sclerosis 1	*605284	<i>Science</i> 277 : 805-808, 1997
Tuberous sclerosis 2 (TSC2)	#191100	AD	16p13.3	<i>TSC2</i>	Tuberous sclerosis 2	*191092	<i>Cell</i> 75 : 1305-1315, 1993
von Hippel-Lindau syndrome	#193300	AD	3p25.3	<i>VHL</i>	von Hippel-Lindau syndrome	*608537	<i>Science</i> 260 : 1317-1320, 1993
腫瘍・過誤腫							
Pallister-Hall syndrome (PHS)	#146510	AD	7p13	<i>GLI3</i>	GLI-Kruppel family member GLI3 (Greig cephalopolysyndactyly syndrome)	*165240	<i>Nat Genet</i> 15 : 266-268, 1997
Glioblastoma multiforme	#137800		10q25.3-q26.1	<i>DMBT1</i>	Deleted in malignant brain tumors 1	*601969	<i>Nat Genet</i> 17 : 32-39, 1997
Glioblastoma multiforme	#137800		10q23.3	<i>PTEN</i>	Phosphate and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	*601728	<i>Science</i> 275 : 1943-1947, 1997 <i>Nat Genet</i> 15 : 356-362, 1997
Cowden disease (CD)/Lhermitte-Duclos syndrome	#158350	AD	10q23.3	<i>PTEN</i>	Phosphate and tensin homolog (mutated in multiple advanced cancers 1)	*601728	<i>Nat Genet</i> 16 : 64-67, 1997

疾患		遺伝子					文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Medulloblastoma	#155255		10q24-q25	<i>SUFU</i>	Suppressor of fused homolog (<i>Drosophila</i>)	#607035	<i>Nat Genet</i> 31 : 306-310, 2002
Neuroblastoma	#256700		1p36.3-p36.2	<i>NBL1</i>	Neuroblastoma, suppression of tumorigenicity 1	#600613	<i>Oncogene</i> 9 : 2785-2791, 1994
Neuroblastoma	#256700		4p12	<i>PHOX2B</i>	Paired-like homeobox 2B	#603851	<i>Am J Hum Genet</i> 74 : 761-764, 2004
Familial nonchromaffin paragangliomas 1 (Familial glomus tumors 1) (PGL1)	#168000	AD	11q23	<i>SDHD</i>	Succinate dehydrogenase complex, subunit D, integral membrane protein	#602690	<i>Science</i> 287 : 848-851, 2000
Familial nonchromaffin paragangliomas 3 (Familial glomus tumors 3) (PGL3)	#605373	AD	1q13	<i>SDHC</i>	Succinate dehydrogenase complex, subunit C, integral membrane protein, 15-KD	#602413	<i>Nat Genet</i> 26 : 268-270, 2000
Familial Schwannomatosis	#162091	AD	22q12.2	<i>SMARCB1</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1	#601607	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 805-810, 2007
精神発達遅滞・自閉症							
Autosomal recessive mental retardation	#249500	AR	4q25-q26	<i>PRSS12</i>	Protease, serine, 12(neurotrypsin, motopsin)	#606709	<i>Science</i> 298 : 1779-1781, 2002
Mental Retardation, Autosomal recessive 6	#611092	AR	6q21	<i>GRIK2</i>	Glutamate receptor, ionotropic, kainate 2	#138244	<i>Am J Hum Genet</i> 81 : 792-798, 2007
Bardet-Biedl syndrome type 1 (BBS1)	#209900	AR	11q13	<i>BBS1</i>	Bardet-Biedl syndrome 1	#209901	<i>Nat Genet</i> 31 : 435-438, 2002
Bardet-Biedl syndrome type 2 (BBS2)	#209900	AR	16q21	<i>BBS2</i>	Bardet-Biedl syndrome 2	#606151	<i>Hum Mol Genet</i> 10 : 865-874, 2001
Bardet-Biedl syndrome 3	#209900	AR	3p12-q13	<i>ARL6</i>	ADP-ribosylation factor-like 6	#608845	<i>Nat Genet</i> 36 : 989-993, 2004
Bardet-Biedl syndrome 5	#209900	AR	2q31	<i>BBS5</i>	Bardet-Biedl syndrome 5	#603650	<i>Cell</i> 117 : 19-31, 2004
Bardet-Biedl syndrome type 7 (BBS7)	#209900	AR	4q27	<i>BBS7</i>	Bardet-Biedl syndrome 7	#607590	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 650-658, 2003
Bardet-Biedl syndrome type 8 (BBS8)	#209900	AR	14q32.1	<i>TTC8</i>	Tetratricopeptide repeat domain 8	#608132	<i>Nature</i> 425 : 628-633, 2003
Bardet-Biedl Syndrome 9	#209900	AR	7p14	<i>BBS9</i>	Bardet-Biedl syndrome 9	#607968	<i>Am J Hum Genet</i> 77 : 1021-1033, 2005
Bardet-Biedl syndrome 10	#209900	AR	12q21.2	<i>BBS10</i>	Bardet-Biedl syndrome 10	#610148	<i>Nat Genet</i> 38 : 521-524, 2006
Bardet-Biedl syndrome 11	#209900	AR	9q31-q34.1	<i>TRIM32</i>	Tripartite motif-containing protein 32	#602290	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 103 : 6287-6292, 2006
Berdet-Biedl Syndrome 12	#209900	AR	4q27	<i>BBS12</i>	Bardet-Biedl syndrome 12	#610683	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 1-11, 2007
Cohen syndrome	#216550	AR	8q22-q23	<i>COH1</i>	Cohen syndrome 1	#607817	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 1359-1369, 2003
Timothy syndrome	#601005	AD	12p13.3	<i>CACNA1C</i>	Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha-1C subunit	#114205	<i>Cell</i> 119 : 19-31, 2004
Martsolf syndrome	#212720	AR	1q41	<i>RAB3GAP2</i>	RAB3 GTPase-activating protein, noncatalytic subunit	#609275	<i>Am J Hum Genet</i> 78 : 702-707, 2006
Autism, X-linked, susceptibility to, 1	#300425	XR	Xq13.1	<i>NLGN3</i>	Neurexin 3	#300336	<i>Nat Genet</i> 34 : 27-29, 2003
Autism, X-linked, susceptibility to, 2	#300495	XR	Xp22.33	<i>NLGN4</i>	Neurexin 4	#300427	<i>Am J Hum Genet</i> 74 : 552-557, 2004
Coffin-Lowry syndrome (CLS)	#303600	XD	Xp22.2-p22.1	<i>RPS6KA3</i>	Ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 3	#300075	<i>Nature</i> 384 : 567-570, 1996
X-linked non-specific mental retardation (MRX19)	#300075	XR	Xp22	<i>RPS6KA3</i>	Ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 3	#300075	<i>Nat Genet</i> 22 : 13-14, 1999
Mental retardation, X-linked 59	#300630	XR	Xp22	<i>APIS2</i>	Adaptor-related protein complex 1, sigma-2 subunit	#300629	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 1119-1124, 2006
X-linked nonspecific mental retardation (MRX)		XR	Xp22.3	<i>VCX</i>	Variable charge, X chromosome	#300229	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 563-573, 2000
X-linked non-specific mental retardation (MRX34)	#300143	XR	Xp22.1-p21.3	<i>ILIRAPL1</i>	Interleukin 1 receptor accessory protein-like 1	#300206	<i>Nat Genet</i> 23 : 25-31, 1999
Mental retardation, X-linked, with or without seizures, ARX-related (MRXARA)	#300419	XR	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox	#300382	<i>Hum Mol Genet</i> 11 : 981-991, 2002
Partington X-linked mental retardation syndrome (PRTS)	#309510	XR	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox	#300382	<i>Nat Genet</i> 30 : 441-445, 2002
Mental Retardation, X-linked, 93	#300659	XR	Xq13	<i>BRWD3</i>	Bromodomain-and WD repeat domain-containing protein 3	#300553	<i>Am J Hum Genet</i> 8 : 367-374, 2007
Monoamine oxidase A deficiency (Brunner syndrome)	+309850	XR	Xp11.23	<i>MAOA</i>	Monoamine oxidase A	+309850	<i>Science</i> 262 : 578-580, 1993
Renpenning syndrome 1 (RENS1)	#309500	XR	Xp11.23	<i>PQBPI</i>	Polyglutamine binding protein 1	+300463	<i>Nat Genet</i> 35 : 313-315, 2003
Mental retardation, X-linked 9 (MRX9)	#309549	XR	Xp11.23	<i>FTSJ1</i>	FTSJ homolog 1	#300499	<i>Am J Hum Genet</i> 75 : 305-309, 2004
Mental retardation, X-linked, JARID1C-related	#300534	XR	Xp11.22-p11.21	<i>KDM5C</i>	lysine (K)-specific demethylase 5C	#314690	<i>Am J Hum Genet</i> 76 : 227-236, 2005
Mental retardation, X-linked 92	+300573	XR	Xp11	<i>ZNF674</i>	Zinc finger protein 674	+300573	<i>Am J Hum Genet</i> 78 : 265-278, 2006
X-linked nonspecific mental retardation 58 (MRX58)	#300210	XR	Xq11.4	<i>TM4SF2</i>	Transmembrane 4 superfamily member 2	#300096	<i>Nat Genet</i> 24 : 167-170, 2000
X-linked non-specific mental retardation 60 (MRX60)	#300486	XR	Xq12	<i>OPHN1</i>	Oligophrenin 1	#300127	<i>Nature</i> 392 : 923-926, 1998
X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATRX)	#301040	XR	Xq13	<i>ATRX</i>	Alpha thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked (RAD54 homolog, <i>S. cerevisiae</i>)	#300032	<i>Cell</i> 80 : 837-845, 1995
X-linked mental retardation with growth retardation, deafness, and microgenitalism (Juberg-Marsidi syndrome, JMS)	#309580	XR	Xq13	<i>ATRX</i>	Alpha thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked (RAD54 homolog, <i>S. cerevisiae</i>)	#300032	<i>Nat Genet</i> 12 : 385-360, 1996
Mental retardation, X-linked nonsyndromic, DLG3-related	+300189	XR	Xq13.1	<i>DLG3</i>	Discs large, drosophila, homolog of, 3	+300189	<i>Am J Hum Genet</i> 75 : 318-324, 2004
X-linked non-specific mental retardation (MRX30)	#300558	XR	Xq22	<i>PAK3</i>	p21 (CDKN1A)-activated kinase 3	#300142	<i>Nat Genet</i> 20 : 25-30, 1998
Nonsyndromic X-linked mental retardation	+300034	XR	Xq22-q23	<i>AGTR2</i>	Angiotensin II receptor, type 2	+300034	<i>Science</i> 296 : 2401-2403, 2002
Nonsyndromic X-linked mental retardation (MRX63)	#300387	XR	Xq22.3-q23	<i>ACSL4</i>	Acyl-CoA synthetase long-chain member 4	#300157	<i>Nat Genet</i> 30 : 436-440, 2002
Mental retardation, X-linked, syndromic, UBE2A-related	#312180	XR	Xq24-q25	<i>UBE2A</i>	Ubiquitin-conjugating enzyme E2A	#312180	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 549-555, 2006
Mental Retardation, X-linked, syndromic 14	#300676	XR	Xq25-q26	<i>UPF3B</i>	UPF3, yeast, homolog of, B	#300298	<i>Nat Genet</i> 39 : 1127-1133, 2007
X-linked nonspecific mental retardation (MRX46)	#300436	XR	Xq26	<i>ARHGEF6</i>	Rac/Cdc42 guanine exchange factor (GEF) 6	#300267	<i>Nat Genet</i> 26 : 247-250, 2000
Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome	#301900	XR	Xq26	<i>PHF6</i>	PHD finger protein 6	#300414	<i>Nat Genet</i> 32 : 661-665, 2002
Mental retardation, X-linked, ZDHHC9-related	+300646	XR	Xq26.1	<i>ZDHHC9</i>	Zinc finger, DHHC-type containing 9	+300646	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 982-987, 2007
Lujan-Fryns syndrome	#309520	XR	Xq13	<i>MED12</i>	Mediator complex subunit 12	#300188	<i>J Med Genet</i> 44 : 472-477, 2007

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
X-linked mental retardation with isolated growth hormone deficiency (MRGH)	#300123	XR	Xq26.3	<i>SOX3</i>	SRY (sex determining region Y) - box 3	*313430	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 1450-1455, 2002
MASA (mental retardation, aphasia, shuffling gait, and adducted thumbs) syndrome	#303350	XR	Xq28	<i>L1CAM</i>	L1 cell adhesion molecule (hydrocephalus, stenosis of aqueduct of Sylvius 1, MASA (mental retardation, aphasia, shuffling gait and adducted thumbs) syndrome, spastic paraplegia 1)	*308840	<i>Nat Genet</i> 7 : 402-407, 1994 <i>Nat Genet</i> 7 : 408-413, 1994
Fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome)	#300624	XR	Xq27.3	<i>FMR1</i>	Fragile X mental retardation 1	*309550	<i>Science</i> 252 : 1179-1181, 1991 <i>Science</i> 252 : 1097-1102, 1991 <i>Cell</i> 67 : 1047-1058, 1991 <i>Cell</i> 74 : 127-134, 1993
X-linked mental retardation associated with fragile site FRAXE	+309548	XR	Xq28	<i>FMR2</i>	Fragile X mental retardation 2	+309548	
X-linked non-specific mental retardation (MRX41, MRX48)	+300104	XR	Xq28	<i>GDI1</i>	GDP dissociation inhibitor 1	+300104	<i>Nat Genet</i> 19 : 134-139, 1998
Rett syndrome (RTT)	#312750	XD	Xq28	<i>MECP2</i>	Methyl-CpG-binding protein 2 (Rett syndrome)	*300005	<i>Nat Genet</i> 23 : 185-188, 1999
X-linked mental retardation and progressive spasticity		XR	Xq28	<i>MECP2</i>	Methyl-CpG-binding protein 2 (Rett syndrome)	*300005	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 982-985, 2000
Mental retardation with psychosis, pyramidal sign and macroorchidism (PPM-X syndrome)	#300055	XR	Xq28	<i>MECP2</i>	Methyl CpG binding protein 2	*300005	<i>Am J Hum Genet</i> 70 : 1034-1037, 2002
Rett syndrome, atypical, CDKL5-related	#312750	<i>de novo</i>	Xp22	<i>CDKL5</i>	Cyclin-dependent kinase-like 5	*300203	<i>Am J Hum Genet</i> 75 : 1079-1093, 2004 <i>Am J Hum Genet</i> 75 : 1149-1154, 2004
X-linked mental retardation with seizures	#300352	XR	Xq28	<i>SLC6A8</i>	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, creatine), member 8	*300036	<i>Am J Hum Genet</i> 70 : 1349-1356, 2002
言語発達障害							
Speech and language disorder (Developmental verbal dyspraxia, SPCH1)	#602081	AD	7q31	<i>FOXP2</i>	Forkhead box P2	*605317	<i>Nature</i> 413 : 519-523, 2001
代謝異常							
糖原病・糖代謝異常							
Fructose-1, 6-bisphosphatase deficiency	#229700	AR	9q22.2-q22.3	<i>FBP1</i>	Fructose-1, 6-bisphosphatase 1	*611570	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 210 : 797-804, 1995
Glycogen storage disease II (Pompe disease)	#232300	AR	17q25.2-q25.3	<i>GAA</i>	Glucosidase, alpha; acid (Pompe disease, glycogen storage disease type II)	*606800	<i>Biochem J</i> 272 : 493-497, 1990
Glycogen storage disease III (Cori disease)	#232400	AR	1p21	<i>AGL</i>	Amylo-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucotransferase	*610860	<i>J Clin Invest</i> 98 : 352-357, 1996 <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 224 : 493-499, 1996
Glycogen storage disease V (McArdle's disease)	#232600	AR	11q12-q13.2	<i>PYGM</i>	Phosphorylase, glycogen; muscle (McArdle syndrome, glycogen storage disease type V)	*608455	<i>New Engl J Med</i> 329 : 241-245, 1993
Glycogen storage disease VII (Tarui (垂井) disease)	#232800	AR	12q13.3	<i>PFKM</i>	Phosphofructokinase, muscle	*610681	<i>J Biol Chem</i> 265 : 9392-9395, 1990
Deficiency of M subunit of phosphoglycerate mutase (Glycogen storage disease X)	#261670	AR	7p13-p12.3	<i>PGAM2</i>	Phosphoglycerate mutase 2 (muscle)	*612931	<i>Am J Hum Genet</i> 52 : 472-477, 1993
Glycogen storage disease XIII (GSD13)	#612932	AR	17pter-p12	<i>ENO3</i>	Enolase 3, (beta, muscle)	*131370	<i>Ann Neurol</i> 50 : 202-207, 2001
Phosphoglycerate kinase 1 deficiency	#300653	XR	Xq13	<i>PGK1</i>	Phosphoglycerate kinase 1	*311800	<i>Blood</i> 79 : 1582-1585, 1992 <i>Blood</i> 77 : 1348-1352, 1991
Glycogen storage disease XI (GSD11; Lactate dehydrogenase A deficiency)	#612933	AR	11p15.4	<i>LDHA</i>	Lactate dehydrogenase A	*150000	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 168 : 677-682, 1990
Autosomal recessive phosphorylase kinase deficiency of liver and muscle	#261750	AR	16q12-q13	<i>PHKB</i>	Phosphorylase kinase, beta	*172490	<i>Hum Mol Genet</i> 6 : 1109-1115, 1997
Pyruvate dehydrogenase E2 deficiency	#245348	AR	11q23.1	<i>DLAT</i>	Dihydrolipoamide S-acetyltransferase	*608770	<i>Ann Neurol</i> 58 : 234-241, 2005
Pyruvate dehydrogenase E3-binding protein deficiency	#245349	AR	11p13	<i>PDHX</i>	Pyruvate dehydrogenase complex, component X	*608769	<i>Am J Hum Genet</i> 61 : 1318-1326, 1997
Pyruvate carboxylase deficiency (Leigh necrotizing encephalopathy)	#266150	AR	11q13.4-q13.5	<i>PC</i>	Pyruvate carboxylase	*608786	<i>Am J Hum Genet</i> 62 : 1312-1319, 1998
Pyruvate dehydrogenase deficiency	#312170	XR	Xp22.2-p22.1	<i>PDHA1</i>	Pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1	*300502	<i>Am J Hum Genet</i> 44 : 358-364, 1989
Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency	#271980	AR	6p22	<i>ALDH5A1</i>	Aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1	*610045	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 399-408, 1998
アミノ酸・ビタミン代謝異常							
Phenylketonuria (PKU)	#261600	AR	12q24.1	<i>PAH</i>	Phenylalanine hydroxylase	*612349	<i>Biochemistry</i> 25 : 743-749, 1986
Phenylketonuria II (PKU2)	#261630	AR	4p15.31	<i>QDPR</i>	Quinoid dihydropteridine reductase	*612676	<i>Am J Hum Genet</i> 47 : 279-285, 1990
Phenylketonuria III	#261640	AR	11q22.3-q23.2	<i>PTS</i>	6-Pyruvoyltetrahydropterin synthase	*612719	<i>Am J Hum Genet</i> 54 : 782-792, 1994
Hyperphenylalaninemia with primapterinuria	#264070	AR	10q22	<i>PCBD1</i>	6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase/dimerization cofactor of hepatocyte nuclear factor 1 alpha (TCF1)	*126090	<i>Am J Hum Genet</i> 53 : 768-774, 1993
GTP cyclohydrolase I deficiency (Hyperphenylalaninemia with neopterin deficiency)	#233910	AR	14q22.1-q22.2	<i>GCHI</i>	GTP cyclohydrolase 1	*600225	<i>J Pediatr</i> 126 : 401-405, 1995 <i>J Biol Chem</i> 270 : 10062-10071, 1995
DOPA-responsive dystonia (DRD, 瀬川病)	#128230	AD	14q22.1-q22.2	<i>GCHI</i>	GTP cyclohydrolase 1	*600225	<i>Nat Genet</i> 8 : 236-242, 1994
Segawa syndrome, autosomal recessive	#605407	AR	11p15.5	<i>TH</i>	tyrosine hydroxylase	*191290	<i>Hum Genet</i> 95 : 123-125, 1995
Dystonia, DOPA-responsive, due to sepiapterin reductase deficiency	+182125	AR	2p14-p12	<i>SPR</i>	Sepiapterin reductase (7, 8-dihydrobiopterin:NADP+ oxidoreductase)	+182125	<i>Am J Hum Genet</i> 69 : 269-277, 2001
Dopamine beta-hydroxylase deficiency, congenital	#223360	AR	9q34	<i>DBH</i>	Dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-monoxygenase)	*609312	<i>Am J Med Genet</i> 108 : 140-147, 2002
Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency	#608643	AR	7p11	<i>DDC</i>	Dopa decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase)	*107930	<i>J Inherit Metab Dis</i> 21 : 4, 1998

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Homocystinuria due to deficiency N(5, 10)-methylene tetrahydrofolate reductase activity (MTHFR deficiency)	#236250	AR	1p36.3	<i>MTHFR</i>	5, 10-methylene tetrahydrofolate reductase (NADPH)	#607093	<i>Nat Genet</i> 7 : 195-200, 1994
Sulfocysteineuria	#272300	AR	12q13.13	<i>SUOX</i>	Sulfite oxidase	#606887	<i>Cell</i> 91 : 973-983, 1997
Methionine adenosyl transferase deficiency	#250850	AD, AR	10q22	<i>MAT1A</i>	Methionine adenosyltransferase I, alpha	#610550	<i>J Clin Invest</i> 95 : 1943-1947, 1995
Tyrosinemia, type I	+276700	AR	15q23-q25	<i>FAH</i>	Fumarylacetoacetate hydrolase (fumarylacetoacetase)	+276700	<i>J Clin Invest</i> 90 : 1185-1192, 1992
Tyrosine transaminase deficiency (Tyrosinemia, type II)	+276600	AR	16q22.1-q22.3	<i>TAT</i>	Tyrosine aminotransferase	+276600	<i>Hum Genet</i> 77 : 352-358, 1987
Homocystinuria	+236200	AR	21q22.3	<i>CBS</i>	Cystathionine-beta-synthase	+236200	<i>Hum Mutat</i> 1 : 113-123, 1992
Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type	#277400	AR	1p34.1	<i>MMACHC</i>	Methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) vblC type, with homocystinuria	#609831	<i>Nat Genet</i> 38 : 93-100, 2006
Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblD type	#277410	AR	2q23.2	<i>MMADHC</i>	Methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) vblD type, with homocystinuria	#611935	<i>New Engl J Med</i> 358 : 1454-1464, 2008
Methylcobalamin deficiency, cbl E type	#236270	AR	5p15.3-p15.2	<i>MTRR</i>	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	#602568	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 95 : 3059-3064, 1998
Methylcobalamin deficiency, cbl G type	#250940	AR	1q43	<i>MTR</i>	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	#156570	<i>Hum Mol Genet</i> 5 : 1867-1874, 1996 <i>Hum Mol Genet</i> 5 : 1859-1865, 1996
Isolated nonketotic hyperglycemia, type I	#605899	AR	9p22	<i>GLDC</i>	Glycine dehydrogenase (decarboxylating, glycine decarboxylase, glycine cleavage system protein P)	#238300	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 174 : 1176-1182, 1991 <i>Mol Biol Med</i> 8 : 65-79, 1991
Isolated nonketotic hyperglycemia, type II	#605899	AR	3p21.2-p21.1	<i>AMT</i>	Aminomethyltransferase (glycine cleavage system protein T)	#238310	<i>Hum Genet</i> 93 : 655-658, 1994
Nonketotic hyperglycemia (NKH) / Glycine encephalopathy (GCE)	#605899		16q24	<i>GCSH</i>	Glycine cleavage system protein H (aminomethyl carrier)	#238330	<i>Am J Hum Genet</i> 48 : 351-361, 1991
Transient neonatal hyperglycinemia (TNH)	#605899	AD	9q22	<i>GLDC</i>	Glycine dehydrogenase (decarboxylating, glycine decarboxylase, glycine cleavage system protein P)	#238300	<i>Ann Neurol</i> 52 : 643-646, 2002
Transient neonatal hyperglycinemia (TNH)		AD	16q24	<i>GCSH</i>	Glycine cleavage system protein H (aminomethyl carrier)	#238330	<i>Ann Neurol</i> 52 : 643-646, 2002
Dimethylglycine dehydrogenase deficiency (DMGDHD)	#605850	AR	5q12.2-q12.3	<i>DMGDH</i>	Dimethylglycine dehydrogenase precursor	#605849	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 839-847, 2001
Hyperammonemia due to carbamoylphosphate synthetase I (CPS1) deficiency	#237300	AR	2q35	<i>CPS1</i>	Carbamoyl-phosphate synthetase 1, mitochondrial	#608307	<i>J Clin Invest</i> 91 : 1884-1887, 1993
Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency	#601815	AR	1q12	<i>PHGDH</i>	Phosphoglycerate dehydrogenase	#606879	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 1389-1399, 2000
Hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency (OTC)	#311250	XR	Xp21.1	<i>OTC</i>	Ornithine carbamoyltransferase	#300461	<i>J Clin Invest</i> 82 : 1353-1358, 1988
Argininosuccinic aciduria	#207900	AR	7cen-q11.2	<i>ASL</i>	Argininosuccinate lyase	#608310	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 87 : 9625-9629, 1990 <i>Am J Hum Genet</i> 47 (suppl.): A169, 1990
Argininemia	#207800	AR	6q23	<i>ARG1</i>	Arginase, liver	#608313	<i>J Clin Invest</i> 86 : 347-350, 1990
Arginine : glycine amidinotransferase deficiency	#612718	AR	15q15.3	<i>GATM</i>	Glycine amidinotransferase (L-arginine : glycine amidinotransferase)	#602360	<i>Am J Hum Genet</i> 69 : 1127-1133, 2001
N-acetylglutamate synthase deficiency	#237310	AR	17q21.31	(<i>NAGS</i>)	N-acetylglutamate synthase	#608300	<i>Ann Neurol</i> 52 : 845-849, 2002
Maple syrup urine disease, type IA (MSUD IA)	#248600	AR	19q13.1-q13.2	<i>BCKDHA</i>	Branched chain keto acid dehydrogenase E1, alpha polypeptide (maple syrup urine disease)	#608348	<i>J Clin Invest</i> 83 : 1425-1429, 1989
Maple syrup urine disease, type IB (MSUD IB)	#248600	AR	6p22-p21	<i>BCKDHB</i>	Branched chain keto acid dehydrogenase E1, beta polypeptide (maple syrup urine disease)	#248611	<i>J Clin Invest</i> 87 : 1862-1866, 1991
Maple syrup urine disease, type II (MSUD, type II)	#248600	AR	1p31	<i>DBT</i>	Dihydrolipoamide branched chain transacylase E2	#248610	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 174 : 804-809, 1991 <i>J Clin Invest</i> 87 : 1207-1211, 1991
Lactic acidosis due to lipoamide dehydrogenase deficiency (Maple syrup urine disease, type III)	#248600	AR	7q31-q32	<i>DLD</i>	Dihydrolipoamide dehydrogenase	#238331	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 90 : 5186-5190, 1999
Isovaleric acidemia (IVA)	#243500	AR	15q14-q15	<i>IVD</i>	Isovaleryl Coenzyme A dehydrogenase	#607036	<i>Am J Hum Genet</i> 49 : 147-157, 1991
Propionic acidemia, type I (Ketotic hyperglycinemia, type I)	#606054	AR	13q32	<i>PCCA</i>	Propionyl Coenzyme A carboxylase, alpha polypeptide	#232000	<i>Hum Genet</i> 101 : 93-96, 1997
Propionic acidemia, type II (Ketotic hyperglycinemia, type II)	#606054	AR	3q21-q22	<i>PCCB</i>	Propionyl Coenzyme A carboxylase, beta polypeptide	#232050	<i>Genomics</i> 8 : 249-254, 1990
Methylmalonic aciduria due to methylmalonic CoA mutase deficiency	#251000	AR	6p21	<i>MUT</i>	Methylmalonyl Coenzyme A mutase	#609058	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 87 : 3147-3150, 1990
Methylmalonyl-CoA epimerase deficiency	#251120	AR	2p13.3	<i>MCEE</i>	Methylmalonyl CoA epimerase	#608419	<i>Hum Mutat</i> 27 : 640-643, 2006
3-Methylcrotonylglycinuria I (complementation group A)	#210200	AR	3q25-q27	<i>MCCCI</i>	Methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase 1 (alpha)	#609010	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 334-346, 2001 <i>Hum Mol Genet</i> 10 : 1299-1306, 2001 <i>J Clin Invest</i> 107 : 495-504, 2001
3-Methylcrotonylglycinuria II (complementation group B)	#210210	AR	5q12-q13	<i>MCCC2</i>	Methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase 2 (beta)	#609014	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 334-346, 2001 <i>Hum Mol Genet</i> 10 : 1299-1306, 2001 <i>J Clin Invest</i> 107 : 495-504, 2001
3-Methylglutaconic aciduria, type I	#250950	AR	9q22	<i>AUH</i>	AU RNA binding protein/enoyl-Coenzyme A hydratase	#600529	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 1463-1466, 2002
Familial hyperlysinemia	#238700	AR	7q31.3	<i>AASS</i>	Alpha-aminoacidic semialdehyde synthetase	#605133	<i>Am J Hum Genet</i> 66 : 1736-1743, 2000
Congenital glutamine deficiency	#610015	AR	1q31	<i>GLUL</i>	Glutamate-ammonia ligase	#138290	<i>New Engl J Med</i> 353 : 1926-1933, 2005
Pyroglutamic aciduria (5-Oxoprolinuria)	#266130	AR	20q11.2	<i>GSS</i>	Glutathione synthetase	#601002	<i>Nat Genet</i> 14 : 361-365, 1996
Malonyl-CoA carboxylase (MLYCD) deficiency	#248360	AR	16q24	<i>MLYCD</i>	Malonyl-Coenzyme A decarboxylase	#606761	<i>Am J Hum Genet</i> 65 : 318-326, 1999

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Holocarboxylase synthetase deficiency	#253270	AR	21q22.1	<i>HLCS</i>	Holocarboxylase synthetase (biotin-[propionyl-Coenzyme A-carboxylase (ATP-hydrolysing)]ligase)	#609018	<i>Nat Genet</i> 8 : 122-128, 1994
Biotinidase deficiency (Late-onset multiple carboxylase deficiency)	#253260	AR	3p25	<i>BTBD</i>	Biotinidase	#609019	<i>Nat Genet</i> 11 : 96-98, 1995
有機酸代謝異常							
Encephalopathy, ethylmalonic 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency	#602473 +246450	AR AR	19q13.32 1pter-p33	<i>ETHE1</i> <i>HMGCL</i>	ETHE1 gene 3-hydroxymethyl-3-methylglutaryl-Coenzyme A lyase (hydroxymethylglutaric aciduria)	#608451 +246450	<i>Am J Hum Genet</i> 74 : 239-252, 2004 <i>Am J Hum Genet</i> 51 (suppl.): A173, 1992
Glutaric acidemia I (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency)	#231670	AR	19p13.2	<i>GCDH</i>	Glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase	#608801	<i>Am J Hum Genet</i> 51 (suppl.): A165, 1992
AMACR deficiency	+604489	AR	5p13.2-q11.1	<i>AMACR</i>	Alpha-methylacyl-CoA racemase	+604489	<i>Nat Genet</i> 24 : 188-191, 2000
Alpha-methylacetoacetic aciduria (Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency)	#203750	AR	11q22.3-q23.1	<i>ACAT1</i>	Acetyl-Coenzyme A acetyltransferase 1 (acetoacetyl-Coenzyme A thiolase)	#607809	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 179 : 124-129, 1991
Short chain acyl-CoA dehydrogenase (SCADH) deficiency	#201470	AR	12q22-qter	<i>ACADS</i>	Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, C-2 to C-3 short chain	#606885	<i>Am J Hum Genet</i> 45 (suppl.): A208, 1989
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCADH) deficiency	#201450	AR	1p31	<i>ACADM</i>	Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, C-4 to C12 straight chain	#607008	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 171 : 498-506, 1990
Deficiency of long chain acyl-CoA dehydrogenase (LCAD)	#201460	AR	2q34-q35	<i>ACADL</i>	Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, long chain	#609576	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 92 : 841-845, 1995
Trifunctional protein deficiency, type 1 (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency)	#609015	AR	2p23	<i>HADHA</i>	Hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase/3-ketoacyl-Coenzyme A thiolase/enoyl-Coenzyme A hydratase (trifunctional protein), alpha subunit	#600890	<i>Biochem Biophys Acta</i> 1215 : 347-350, 1994
Trifunctional protein deficiency, type 2 (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency)	#609015	AR	2p23	<i>HADHB</i>	Hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase/3-ketoacyl-Coenzyme A thiolase/enoyl-Coenzyme A hydratase (trifunctional protein), beta subunit	#143450	<i>Am J Hum Genet</i> 58 : 979-988, 1996
Peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency	#264470	AR	17q25	<i>ACOX1</i>	Acyl-Coenzyme A oxidase 1, palmitoyl	#609751	<i>J Clin Invest</i> 94 : 526-531, 1994
Carnitine palmytoyltransferase I deficiency	#255120	AR	11q13	<i>CPT1A</i>	Carnitine palmytoyltransferase 1A (liver)	#600528	<i>J Clin Invest</i> 102 : 527-531, 1998
Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency	#255110	AR	1p32	<i>CPT2</i>	Carnitine palmytoyltransferase II	#600650	<i>Poc Natl Acad Sci</i> 89 : 8429-8433, 1992
Carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency	+212138	AR	3p21.31	<i>SLC25A20</i>	Solute carrier family 25 (carnitine/acylcarnitine translocase), member 20	+212138	<i>Am J Hum Genet</i> 61 : 1239-1245, 1997
Refsum disease (Heredopathia atactica polyneuritiformis)	#266500	AR	10pter-p11.2	<i>PHYH</i>	Phytanoyl-CoA hydroxylase (Refsum disease)	#602026	<i>Nat Genet</i> 17 : 185-189, 1997 <i>Nat Genet</i> 17 : 190-193, 1997
胆汁酸・ステロール・ステロイド代謝異常							
2-Methylbutyrylglucuriduria	#610006	AR	10q25-q26	<i>ACADSB</i>	Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, short/branched chain	#600301	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 1095-1103, 2000 <i>Pediat Res</i> 47 : 830-833, 2000
Deficiency of very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)	#201475	AR	17p11.2-p11.13	<i>ACADVL</i>	Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, very long chain	#609575	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 92 : 10496-10500, 1995
Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)	#213700	AR	2q33-qter	<i>CYP27A1</i>	Cytochrome P450, subfamily XXVIIA (stroid 27-hydroxylase, cerebrotendinous xanthomatosis), polypeptide 1	#606530	<i>Am J Hum Genet</i> 57 : 273-283, 1995 <i>J Biol Chem</i> 266 : 7779-7783, 1991
Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS)	#270400	AR	11q12-q13	<i>DHCR7</i>	7-dehydrocholesterol reductase	#602858	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 55-62, 1998 <i>Am J Hum Genet</i> 63 : 329-338, 1998
Lathosterolosis	#607330	AR	11q23.3	<i>SC5DL</i>	Sterol-C5-desaturase (ERG3 delta-5-desaturase homolog, fungal)-like	#602286	<i>Am J Hum Genet</i> 71 : 952-958, 2002
Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency	#261515	AR	5q2	<i>HSD17B4</i>	Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4	#601860	<i>Am J Hum Genet</i> 61 : 1153-1162, 1997
核酸代謝異常							
Lesch-Nyhan syndrome (LNS)	#300322	XR	Xq26-q27.2	<i>HPRT1</i>	Hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1	#308000	<i>J Clin Invest</i> 72 : 767-772, 1983
Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency	#103050	AR	22q13.1	<i>ADSL</i>	Adenylosuccinate lyase	#608222	<i>Nat Genet</i> 1 : 59-63, 1992
Myopathy due to myoadenylate deaminase deficiency	+102770	AD	1p21-p13	<i>AMPD1</i>	Adenosine monophosphate deaminase 1 (isoform M)	+102770	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 89 : 6457-6461, 1992
Dihydropyrimidinase deficiency	+222748	AR	8q22	<i>DPYS</i>	Dihydropyrimidinase	+222748	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 717-726, 1998
Beta-ureidopropionase deficiency	+606673	AR	22q11.2	<i>UPBI</i>	Beta-ureidopropionase	+606673	<i>Hum Mol Genet</i> 13 : 2793-2801, 2004
ポリフィリア							
Acute intermittent porphyria (AIP)	#176000	AD	11q23.2-qter	<i>HMBS</i>	Hydroxymethylbilane synthase	#609806	<i>Nucleic Acids Res</i> 17 : 6637-6647, 1989
Porphyria variegata	#176200	AD	1q22	<i>PPOX</i>	Protoporphyrinogen oxidase	#600923	<i>Hum Mol Genet</i> 5 : 407-410, 1996 <i>Nat Genet</i> 13 : 95-97, 1996
Coproporphyrinuria	#121300	AD	3q12	<i>CPOX</i>	Coproporphyrinogen oxidase	#612732	<i>Hum Mol Genet</i> 3 : 477-480, 1994 <i>Hum Mol Genet</i> 3 : 1325-1330, 1994 <i>Hum Mol Genet</i> 3 : 1807-1810, 1994
Delta-aminolevulinatase (ALAD) deficiency	#612740	AR	9q34	<i>ALAD</i>	Aminolevulinatase, delta-, dehydratase	#125270	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 172 : 237-242, 1990
金属代謝関連疾患							
Aceruloplasminemia	#604290	AR	3q23-q24	<i>CP</i>	Ceruloplasmin (ferroxidase)	#117700	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 217 : 89-95, 1995 <i>Nat Genet</i> 9 : 267-272, 1995
Sulfocysteinuria (Sulfite oxidase deficiency)	#272300	AR	12q13.13	<i>SUOX</i>	Sulfite oxidase	#606887	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 92 : 2539-2543, 1995 <i>Cell</i> 91 : 973-983, 1997

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Molybdenum cofactor deficiency (MOCOD)	#252150	AR	6p21.3	<i>MOCS1</i>	Molybdenum cofactor synthesis 1	*603707	<i>Nat Genet</i> 20 : 51-53, 1998
Molybdenum cofactor deficiency type C	#252150	AR	14q23.3	<i>GPHN</i>	Gephyrin	*603930	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 208-213, 2001
トランスポーター障害							
Hypomagnesemia, secondary hypocalcemia (HOMG)	#602014	AR	9q12	<i>TRPM6</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6	*607009	<i>Nat Genet</i> 31 : 166-170, 2002 <i>Nat Genet</i> 31 : 171-174, 2002
Brody myopathy	#601003	AR	16p12.1	<i>ATP2A1</i>	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, cardiac muscle, fast twitch 1	*108730	<i>Nat Genet</i> 14 : 461-464, 1996
Menkes syndrome	#309400	XR	Xq12-q13	<i>ATP7A</i>	ATPase, Cu ⁺⁺ transporting, alpha polypeptide (Menkes syndrome)	*300011	<i>Nat Genet</i> 3 : 7-13, 1993 <i>Nat Genet</i> 3 : 14-19, 1993 <i>Nat Genet</i> 3 : 20-25, 1993
Occipital horn syndrome	#304150	XR	Xq12-q13	<i>ATP7A</i>	ATPase, Cu ⁺⁺ transporting, alpha polypeptide (Menkes syndrome)	*300011	<i>Nat Genet</i> 8 : 195-202, 1993
Wilson disease	#277900	AR	13q14.3-q21.1	<i>ATP7B</i>	ATPase, Cu ⁺⁺ transporting, beta polypeptide	*606882	<i>Nat Genet</i> 5 : 327-337, 1993 <i>Nat Genet</i> 5 : 344-350, 1993
Kufor-Rakeb syndrome	#606693	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	ATPase, type 13A2	*610513	<i>Nat Genet</i> 38 : 1184-1191, 2006
Tangier disease (HDLT1, high density lipoprotein deficiency, Tangier type 1)	#205400	AR	9q22-q31	<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette, sub-family A (ABCA1), member 1	*600046	<i>Nat Genet</i> 22 : 336-345, 1999 <i>Nat Genet</i> 22 : 347-351, 1999 <i>Nat Genet</i> 22 : 352-355, 1999
Sideroblastic anemia and spinocerebellar ataxia (ASAT, XLSA/A)	#301310	XR	Xq13	<i>ABCB7</i>	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 7	*300135	<i>Hum Mol Genet</i> 8 : 743-749, 1999
Adrenoleukodystrophy (ALD)	#300100	XR	Xq28	<i>ABCD1</i>	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 1	*300371	<i>Nature</i> 361 : 726-730, 1993
Glucose transport defect, blood-brain barrier	#606777	AD	1p35-p31.3	<i>SLC2A1</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1	*138140	<i>Nat Genet</i> 18 : 188-191, 1998
Fanconi-Bickel syndrome (FBK)	#227810	AR	3q36.1-q26.3	<i>SLC2A2</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2	*138160	<i>Diabetologia</i> 37 : 420-427, 1994
Hartnup disorder	#234500	AR	5p15	<i>SLC6A19</i>	Solute carrier family 6 (Neurotransmitter transporter), member 19	*608893	<i>Nat Genet</i> 36 : 999-1002, 2004 <i>Nat Genet</i> 36 : 1003-1007, 2004
Lysinuric protein intolerance (LPI)	#222700	AR	14q11.2	<i>SLC7A7</i>	Solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y ⁺ system), member 7	*603593	<i>Nat Genet</i> 21 : 293-296, 1999 <i>Nat Genet</i> 21 : 297-301, 1999
Agenesis of corpus callosum with neuropathy (ACCPN, Charlevoix disease)	#218000	AR	15q13-q14	<i>SLC12A6</i>	Solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 6	*604878	<i>Nat Genet</i> 32 : 384-392, 2002
Sialic acid storage diseases (SASD)		AR	6q14-q15	<i>SLC17A5</i>	Solute carrier family 17 (anion/sugar transporter), member 5	*604322	<i>Nat Genet</i> 23 : 462-465, 1999
Infantile sialic acid storage disease (ISSD)	#269920						
Salla disease (sialuria, Finnish type)	#604369						
Basal ganglia disease, biotin-responsive	#607483	AR	2q36.3	<i>SLC19A3</i>	Solute carrier family 19, member 3	*606152	<i>Am J Hum Genet</i> 77 : 16-26, 2005
Amish type microcephaly (MCPHA)	#607196	AR	17q25.3	<i>SLC25A19</i>	Solute carrier family 25 (mitochondrial deoxynucleotide carrier), member 19	*606521	<i>Nat Genet</i> 32 : 175-179, 2002
Primary systemic carnitine deficiency (SCD/CDSP)	#212140	AR	5q31	<i>SLC22A5</i>	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 5	*603377	<i>Nat Genet</i> 21 : 91-94, 1999
Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2)	#603471	AR	7q21.3	<i>SLC25A13</i>	Solute carrier family 25, member 13 (citrin)	*603859	<i>Hum Mol Genet</i> 8 : 655-660, 1999 <i>Nat Genet</i> 22 : 159-163, 1999
Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome	#238970	AR	13q14	<i>SLC25A15</i>	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, ornithine transporter), member 15	*603861	<i>Nat Genet</i> 22 : 151-158, 1999
X-linked creatine deficiency	#300352	XR	Xq28	<i>SLC6A8</i>	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, creatine), member 8	*300036	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 1497-1500, 2001
ミトコンドリア脳筋症・エネルギー代謝							
ACAD 9 deficiency	#611126	<i>de novo</i>	3q26	<i>ACAD9</i>	Acyl-CoA dehydrogenase family, member 9	*611103	<i>Am J Hum Genet</i> 81 : 87-103, 2007
Coenzyme Q10 deficiency	#607426	AR	10q12.1	<i>PDSS1</i>	Prenyl diphosphate synthase, subunit 1	*607429	<i>J Clin Invest</i> 117 : 765-772, 2007
Coenzyme Q10 deficiency	#607426	AR	6q21	<i>PDSS2</i>	Prenyl diphosphate synthase, subunit 2	*610564	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 1125-1129, 2006
Leigh syndrome, French-Canadian type	#220111	AR	2p21	<i>LRPPRC</i>	Leucine-rich PPR-motif containing	*607544	<i>Pro Natl Acad Sci</i> 100 : 605-610, 2003
Combined oxidative phosphorylation deficiency	#609060	AR	3q25	<i>GFMI</i>	Mitochondrial elongation factor G1	*606639	<i>N Engl J Med</i> 351 : 2080-2086, 2004
Combined oxidative phosphorylation deficiency 4	#610678	AR	16p11.2	<i>TUFM</i>	Tu translation elongation factor, mitochondrial	*602389	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 44-58, 2007
Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and Lactate elevation	#611105	AR	1q25.1	<i>DARS2</i>	Aspartyl-tRNA synthetase, mitochondrial	*610956	<i>Nat Genet</i> 39 : 534-539, 2007
Mitochondrial DNA-depletion syndrome (MDS)	#251880	AR	2p13	<i>DGUOK</i>	Deoxyguanosine kinase	*601465	<i>Nat Genet</i> 29 : 337-341, 2001
Mitochondrial DNA depletion myopathy	#609560	AR	16q22	<i>TK2</i>	Thymidine kinase-2, mitochondrial	*188250	<i>Nat Genet</i> 29 : 342-344, 2001
Lactic acidosis, fatal infantile	#245400	AR	2p11.3	<i>SUCLG1</i>	Succinate-CoA ligase, alpha subunit	*611224	<i>Am J Hum Genet</i> 81 : 383-387, 2007
Mitochondrial DNA depletion syndrome, encephalopathic form, with methylmalonic aciduria	#612073	AR	13q12.2-q13	<i>SUCLA2</i>	Succinate-CoA ligase, ADP-forming, beta subunit	*603921	<i>Am J Hum Genet</i> 76 : 108-1086, 2005
Glutaric aciduria IIA (Deficiency of electron transfer flavoprotein, alpha polypeptide)	#231680	AR	15q23-q25	<i>ETFA</i>	Electron-transfer-flavoprotein, alpha polypeptide (glutaric aciduria II)	*608503	<i>Am J Hum Genet</i> 49 : 575-580, 1991
Glutaric aciduria IIB (Deficiency of electron transfer flavoprotein, beta polypeptide)	#231680	AR	19q13.3-q13.4	<i>ETFB</i>	Electron-transfer-flavoprotein, beta polypeptide	*130410	<i>Hum Mol Genet</i> 3 : 429-435, 1994
Glutaric aciduria IIC (Electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase deficiency)	#231680	AR	4q32-q35	<i>ETFDH</i>	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase	*231675	<i>Clin Res</i> 41 : 271A, 1993

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Mitochondrial complex I deficiency	#252010	AR	11q13	<i>NDUFV1</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 1, 51kD	*161015	<i>Nat Genet</i> 21 : 260-261, 1999
Complex I deficiency with cardiomyopathy and encephalomyopathy	#252010	AR	1q23	<i>NDUFS2</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 2, 49kD (NADH-coenzyme Q reductase)	*602985	<i>Ann Neurol</i> 49 : 195-201, 2001
Mitochondrial complex I deficiency	#252010	AR	5q11.1	<i>NDUFS4</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 4, 18kD (NADH-coenzyme Q reductase)	*602694	<i>Am J Hum Genet</i> 62 : 262-268, 1998
Leigh syndrome due to complex I deficiency	#256000	AR	19p13	<i>NDUFS7</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 7, 20kD (NADH-coenzyme Q reductase)	*601825	<i>Am J Hum Genet</i> 64 : 1505-1510, 1999
Leigh syndrome due to complex I deficiency	#256000	AR	11q13	<i>NDUFS8</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 8, 23kD (NADH-coenzyme Q reductase)	*602141	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 1598-1608, 1998
Leigh syndrome due to complex II deficiency	#256000	AR	5p15	<i>SDHA</i>	Succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp)	*600857	<i>Nat Genet</i> 11 : 144-149, 1995
Complex III deficiency with tubulopathy, encephalopathy and liver failure	#124000	AR	2q33	<i>BCSIL</i>	BCS1-like (yeast)	*603647	<i>Nat Genet</i> 29 : 57-60, 2001
Cytochrome c oxidase deficiency with neonatal-onset hepatic failure and encephalopathy	#220110	AR	17p13.1	<i>SCO1</i>	SCO (cytochrome oxidase deficient, yeast) homolog 1	*603644	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 1104-1109, 2000
Cardioencephalomyopathy, fatal infantile, due to cytochrome c oxidase deficiency	#604377	AR	22q13	<i>SCO2</i>	SCO (cytochrome oxidase deficient, yeast) homolog 2	*604272	<i>Nat Genet</i> 23 : 333-337, 1999
Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency	#256000	AR	9q33-q34	<i>SURF1</i>	Surfeit 1	*185620	<i>Nat Genet</i> 20 : 337-343, 1998 <i>Am J Hum Genet</i> 63 : 1609-1621, 1998
Isolated leukodystrophy		AR	9q33-q34	<i>SURF1</i>	Surfeit 1	*185620	<i>Ann Neurol</i> 49 : 797-800, 2001
Deficiency of mitochondrial respiratory chain complex IV (Cytochrome c oxidase deficiency)	#220110	AR	17p12	<i>COX10</i>	COX10 (yeast) homolog, cytochrome c oxidase assembly protein (heme A: farnesyltransferase)	*602125	<i>Hum Mol Genet</i> 9 : 1245-1249, 2000
Leber optic atrophy and dystonia	#500001	mtDNA		<i>MTND6</i>	Complex I, subunit ND6	*516006	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 91 : 6206-6210, 1994
		mtDNA		<i>MTND4</i>	Complex I, subunit ND4	*516003	<i>Am J Hum Genet</i> 58 : 703-711, 1996
		mtDNA		<i>MTND1</i>	Complex I, subunit ND1	*516000	<i>Arch Neurol</i> 64 : 890-893, 2007 <i>Neurogenetics</i> 4 : 199-205, 2003
Cytochrome c oxidase II deficiency		mtDNA		<i>MTCO2</i>	Complex IV, cytochrome c oxidase subunit II	*516040	<i>Am J Hum Genet</i> 65 : 1030-1039, 1999
Cytochrome c oxidase deficiency	*516050	mtDNA		<i>MTCO3</i>	Complex IV, cytochrome c oxidase subunit III	*516050	<i>Nat Genet</i> 12 : 410-416, 1996
Leigh syndrome due to ATP synthase (complex V) deficiency/Neuronal muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP)	+516060	mtDNA		<i>MTATP6</i>	ATP synthase F0 subunit 6	*516060	<i>Am J Hum Genet</i> 46 : 428-422, 1990
	*551500						
Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)	#540000	mtDNA		<i>MTTL1</i>	tRNA leucine 1 (UUA/G)	*590050	<i>Nature</i> 348 : 651-653, 1990 <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 173 : 816-822, 1990
Myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF)	#545000	mtDNA		<i>MTTK</i>	tRNA lysine	*590060	<i>Cell</i> 61 : 931-937, 1990 <i>Biochem Int</i> 21 : 789-796, 1990
	#545000	mtDNA		<i>MTTL1</i>	tRNA leucine 1 (UUA/G)	*590050	<i>J Clin Invest</i> 92 : 2906-2915, 1993
Mitochondrial encephalomyopathy due to complex III deficiency		mtDNA		<i>MTCYB</i>	Cytochrome b of complex III	*516020	<i>Am J Hum Genet</i> 67 : 1400-1410, 2000
Kearns-Sayre syndrome (KSS), Chronic progressive ophthalmoplegia (CPEO) with myopathy	#530000	mtDNA					<i>Lancet</i> 1 : 885, 1988
ペルオキシソーム形成障害							
A 群							
Zellweger syndrome	#214100						
Infantile Refsum disease	#266510						
Neonatal adrenoleukodystrophy	#202370						
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 1[E]	+602136	AR	7q21.2	<i>PEX1</i>	Peroxisome biogenesis factor 1	+602136	<i>Nat Genet</i> 17 : 445-448, 1997 <i>Nat Genet</i> 17 : 449-452, 1997
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 2	#601539	AR	12p13.3	<i>PEX5</i>	peroxisomal biogenesis factor 5	*600414	<i>Nat Genet</i> 9 : 115-125, 1995
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 3	+601758	AR	17q21.1	<i>PEX12</i>	Peroxisome biogenesis factor 12	+601758	<i>Nat Genet</i> 15 : 385-388, 1997
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 4[C]	+601498	AR	6p21.1	<i>PEX6</i>	Peroxisomal biogenesis factor 6	+601498	<i>Am J Hum Genet</i> 59 : 1210-1220, 1996 <i>EMBO J</i> 15 : 2914-2923, 1996
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 7[B]	+602859	AR	1p36.32	<i>PEX10</i>	Peroxisome biogenesis factor 10	+602859	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 1622-1630, 1998
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 9[D]	+603360	AR	11p	<i>PEX16</i>	Peroxisome biogenesis factor 16	+603360	<i>Am J Hum Genet</i> 63 : 1622-1630, 1998
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 10[F]	+170993	AR	8q21.1	<i>PXMP3</i>	Peroxisomal membrane protein 3, 35kD (Zellweger syndrome)	+170993	<i>Science</i> 255 : 1132-1134, 1992
Peroxisome biogenesis disorder, complementation group G (Zellweger syndrome, complementation group G)	#214100	AR	6q23-q24	<i>PEX3</i>	Peroxisome biogenesis factor 3	*603164	<i>Hum Mol Genet</i> 9 : 1995-1999, 2000 <i>Am J Hum Genet</i> 67 : 967-975, 2000 <i>Am J Hum Genet</i> 67 : 976-981, 2000
B 群							
Rhizomeric chondrodysplasia punctata type 1 (RCDP1)	#215100	AR	6q22-q24	<i>PEX7</i>	Peroxisomal biogenesis factor 7	*601757	
Peroxisome biogenesis disorder complementation group 11	+601757	AR	6q22-q24	<i>PEX7</i>	Peroxisomal biogenesis factor 7	+601757	<i>Nat Genet</i> 15 : 369-376, 1997 <i>Nat Genet</i> 15 : 377-380, 1997 <i>Nat Genet</i> 15 : 381-384, 1997
Refsum disease	#266500	AR	6q22-q24	<i>PEX7</i>	Peroxisome biogenesis factor 7	*601757	<i>Am J Hum Genet</i> 72 : 471-477, 2003
リビドーシス	#266500	AR	10p13	<i>PHYH</i>	phytanoyl-CoA 2-hydroxylase	*602026	<i>Nat Genet</i> 17 : 190-193, 1997
Gaucher disease, type I	#230800	AR	1q21	<i>GBA</i>	Glucosidase, beta: acid (including glucosylceramidase)	*606463	<i>New Engl J Med</i> 316 : 570-575, 1987

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Gaucher disease, type II	#230900	AR	1q21	<i>GBA</i>	Glucosidase, beta; acid (including glucosylceramidase)	*606463	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 88 : 3748-3752, 1991 <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 179 : 1187-1191, 1991 <i>J Clin Invest</i> 88 : 806-810, 1991 <i>Science</i> 277 : 228-231, 1997 <i>Science</i> 290 : 2298-2301, 2000 <i>Ann Neurol</i> 52 : 743-749, 2002
Gaucher disease, type III	#231000	AR	1q21	<i>GBA</i>	Glucosidase, beta; acid (including glucosylceramidase)	*606463	
Niemann-Pick disease, types A, B and E (Sphingomyelin lipidosis)	#257200	AR	11p15.4-p15.1	<i>NPC1</i>	Sphingomyelin phosphodiesterase 1, acid lysosomal (acid sphingomyelinase)	*607623	
Niemann-Pick disease, type C1 (NPC1)	#257220	AR	18q11-q12	<i>NPC1</i>	Niemann-Pick disease, type C1	*607623	
Niemann-Pick disease, type C2 (NPC2)	#607625	AR	14q24.3	<i>NPC2</i>	Niemann-Pick disease, type C2	*601015	
Frontal lobe atrophy due to a mutation in NPC2	#607625	AR	14q24.3	<i>NPC2</i>	Niemann-Pick disease, type C2	*601015	
Fabry disease (Angiokeratoma corporis diffusum)	#301500	XR	Xq21.3-q22	<i>GLA</i>	Galactosidase, alpha	*300644	<i>J Clin Invest</i> 83 : 1390-1399, 1989
Beata-galactosidase-1 (GLB1) deficiency	#230500	AR	3p21.33	<i>GLB1</i>	Galactosidase, beta 1	*611458	<i>Am J Hum Genet</i> 49 : 566-574, 1991 <i>Am J Hum Genet</i> 49 : 435-442, 1991 <i>Am J Hum Genet</i> 49 : 1091-1093, 1991
GM1 gangliosidosis, type I	#230500						
Morquio syndrome B	#253010						
GM1 gangliosidosis, type II	#230600						
GM1 gangliosidosis, type III	#230650						
Tay-Sachs disease (TSD; GM2 gangliosidosis type I)	#272800	AR	15q24.1	<i>HEXA</i>	Hexosaminidase A (alpha polypeptide)	*606869	<i>Science</i> 232 : 1646-1648, 1986
Tay-Sachs disease, AB variant (GM2 gangliosidosis type AB)	+272750	AR	5q31.3-q33.1	<i>GM2A</i>	GM2 ganglioside activator protein	+272750	<i>FEBS Lett</i> 290 : 1-3, 1991
Sandhoff disease (GM2 gangliosidosis type II)	#268800	AR	5q13.3	<i>HEXB</i>	Hexosaminidase B (beta polypeptide)	*606873	<i>J Biol Chem</i> 264 : 5155-5158, 1989 <i>Hum Genet</i> 81 : 287-288, 1989
白質ジストロフィー・白質脳症							
Metachromatic leukodystrophy (MLD)	#250100	AR	22q13.31-qter	<i>ARSA</i>	Arylsulfatase A	*607574	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 86 : 9436-9440, 1989
Metachromatic leukodystrophy due to saposin B deficiency	#249900	AR	10q22.1	<i>PSAP</i>	Prosaposin	*176801	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 87 : 2541-2544, 1990
Krabbe disease (Globoid cell leukodystrophy)	#245200	AR	14q31	<i>GALC</i>	Galactosylceramidase (Krabbe disease)	*606890	<i>Biochem Biophys Res Commun</i> 198 : 485-491, 1994
Canavan disease	#271900	AR	17p13.3	<i>ASPA</i>	Aspartoacylase (aminoacylase 2, Canavan disease)	*608034	<i>Nat Genet</i> 5 : 118-123, 1993
Alexander disease	#203450	AR	17q21	<i>GFAP</i>	Glial fibrillary acidic protein	*137780	<i>Nat Genet</i> 27 : 117-120, 2001
Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)	#312080	XR	Xq22	<i>PLP1</i>	Proteolipid protein 1	*300401	<i>Am J Hum Genet</i> 45 : 435-442, 1989 <i>Am J Hum Genet</i> 45 (Suppl): A169, 1989 <i>Proc Natl Acad Sci</i> 86 : 8128-8131, 1989 <i>Ann Neurol</i> 51 : 264-270, 2002
Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)	#603896	AR	12q24.3	<i>EIF2B1</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 1 alpha, 26kD	*606686	
Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)	#603896	AR	14q24.3	<i>EIF2B2</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 2 beta, 39kD	*606454	<i>Nat Genet</i> 29 : 383-388, 2001
Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)	#603896	AR	1p34.1	<i>EIF2B3</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 3 gamma	*606273	<i>Ann Neurol</i> 51 : 264-270, 2002
Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)	#603896	AR	2p23.3	<i>EIF2B4</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 4 delta	*606687	<i>Ann Neurol</i> 51 : 264-270, 2002
Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM)	#603896	AR	3q27.3	<i>EIF2B5</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 5 epsilon, 82kD	*603945	<i>Nat Genet</i> 29 : 383-388, 2001
Cree leukoencephalopathy (CLE)	#603896	AR	3q27.3	<i>EIF2B5</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 5 epsilon, 82kDa	*603945	<i>Ann Neurol</i> 52 : 506-510, 2002
Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)	#604004	AR	22q13.33	<i>MLC1</i>	Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts 1	*605908	<i>Am J Hum Genet</i> 68 : 831-838, 2001
Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOS)	#221770	AR	19q13.1	<i>TYROBP</i>	TYRO protein tyrosine kinase-binding protein	*604142	<i>Nat Genet</i> 25 : 357-361, 2000
Ribose 5-phosphate isomerase deficiency	#608611	AR	2p11.2	<i>RPIA</i>	Ribose 5-phosphate isomerase A (ribose 5-phosphate epimerase)	*180430	<i>Am J Hum Genet</i> 74 : 745-751, 2004
Leukodystrophy, demyelinating, adult-onset, autosomal dominant	#169500	AD	5q23.3-q31.1	<i>LMNB1</i>	Lamin B1	*150340	<i>Nat Genet</i> 38 : 1114-1123, 2006
Leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy, SCPx-deficient	*184755	AR	1p32	<i>SCP2</i>	Sterol carrier protein 2	*184755	<i>Am J Hum Genet</i> 78 : 1046-1052, 2006
Aicardi-Goutieres syndrome 1 (AGS1)	#225750	AR	3p21.3-p21.2	<i>TREX1</i>	Three prime repair exonuclease 1	*606609	<i>Nat Genet</i> 38 : 917-920, 2006
Aicardi-Goutieres syndrome 2 (AGS2)	#610181	AR	13q14-q21	<i>RNASEH2B</i>	Ribonuclease H2, subunit B	*610326	<i>Nat Genet</i> 38 : 910-916, 2006
Aicardi-Goutieres syndrome 3 (AGS3)	#610329	AR	11q13.2	<i>RNASEH2C</i>	Ribonuclease H2, subunit C	*610330	<i>Nat Genet</i> 38 : 910-916, 2006
Aicardi-Goutieres syndrome 4 (AGS4)	#610333	AR	19p13.13	<i>RNASEH2A</i>	Ribonuclease H2, subunit A	*606034	<i>Nat Genet</i> 38 : 910-916, 2006
Aicardi-Goutieres syndrome 5 (AGS5)	#610905	AD	3p21.3-p21.2	<i>TREX1</i>	Three prime repair exonuclease 1	*606609	<i>Am J Hum Genet</i> 80 : 811-815, 2007
Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy	#192315	AD	3p21.3-p21.2	<i>TREX1</i>	Three prime repair exonuclease 1	*606609	<i>Nat Genet</i> 39 : 1068-1070, 2007
Leukodystrophy, dysmyelinating, and spastic paraparesis with or without dystonia	#612443	AR	16q23	<i>FA2H</i>	Fatty acid 2-hydroxylase	*611026	<i>Am J Hum Genet</i> 83 : 643-648, 2008
Leukodystrophy, hypomyelinating, 5	#610532	AR	7p15.3	<i>FAM126A</i>	Family with sequence similarity 126, member A	*610531	<i>Nat Genet</i> 38 : 1111-1113, 2006
ムコリポドーシスその他							
Mucopolipidosis IV (MLIV)	#252650	AR	19p13.3-p13.2	<i>MCOLN1</i>	Mucolin 1	*605248	<i>Nat Genet</i> 26 : 120-123, 2000 <i>Hum Mol Genet</i> 9 : 2471-2478, 2000 <i>Am J Hum Genet</i> 67 : 1110-1120, 2000 <i>Nat Genet</i> 15 : 316-320, 1997
Neuraminidase deficiency	#256550	AR	6p21	<i>NEU1</i>	Neuraminidase 1 (lysosomal sialidase)	*608272	
Neuraminidase deficiency with beta-galactosidase deficiency	+256540	AR	20q13.12	<i>CTSA</i>	cathepsin A	+256540	<i>Proc Jpn Acad</i> 66B : 217-222, 1990
Fucosidosis	#230000	AR	1p34	<i>FUCA1</i>	Fucosidase, alpha-L-1, tissue	*612280	<i>J Mol Neurosci</i> 1 : 177-180, 1989
Mannosidosis, alpha B, lysosomal	#248500	AR	19cen-q13.1	<i>MAN2B1</i>	Mannosidase, alpha, class 2B, member 1	*609458	<i>Hum Mol Genet</i> 6 : 717-726, 1997
Mannosidosis, beta A, lysosomal	#248510	AR	4q22-q25	<i>MANBA</i>	Mannosidase, beta A, lysosomal	*609489	<i>Hum Mol Genet</i> 7 : 75-83, 1998

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Aspartylglucosaminuria	+208400	AR	4q34.3	AGA	Aspartylglucosaminidase	+208400	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 88 : 11222-11226, 1991 <i>J Biol Chem</i> 266 : 12105-12113, 1991 <i>Genomics</i> 11 : 206-211, 1991 <i>J Clin Invest</i> 86 : 1752-1756, 1990
Schindler disease, type I	#609241	AR	22q13-qter	NAGA	N-acetylglucosaminidase, alpha-	*104170	
酸性ムコ多糖症							
Hurler syndrome	#607014	AR	4p16.3	IDUA	Iduronidase, alpha-L	*252800	<i>Hum Mutat</i> 1 : 103-108, 1992 <i>Hum Mutat</i> 1 : 333-339, 1992
Mucopolysaccharidosis type II	+309900	XR	Xq27.3-q28	IDS	Iduronate 2-sulfatase (Hunter syndrome)	+309900	<i>Hum Genet</i> 87 : 205-206, 1991
Mucopolysaccharidosis type IIIA	#252900	AR	17q25.3	SGSH	N-sulfolucosamine sulfohydrolase (sulfamidase)	*605270	<i>Nat Genet</i> 11 : 465-467, 1995
copolysaccharidosis type IIIB	#252920	AR	17q11-q21	NAGLU	N-acetylglucosaminidase, alpha- (Sanfilippo disease IIIB)	*609701	<i>Am J Hum Genet</i> 57 (suppl): A185, 1995 <i>Proc Natl Acad Sci</i> 93 : 6101-6105, 1996
Mucopolysaccharidosis type IIIC	#252930	AR	8p11.1	HGSNAT	Heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase	*610453	<i>Am J Hum Genet</i> 79 : 738-744, 2006 <i>Am J Hum Genet</i> 79 : 807-819, 2006
Morquio syndrome A	#253000	AR	16q24.3	GALNS	Galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase (Morquio syndrome, mucopolysaccharidosis IVA)	*612222	<i>J Clin Invest</i> 90 : 1049-1053, 1992
Mucopolysaccharidosis type VI	#253200	AR	5q11-q13	ARSB	Arylsulfatase B	*611542	<i>J Biol Chem</i> 266 : 21386-21391, 1991
Mucopolysaccharidosis type VII	#253220	AR	7q11.21	GUSB	Glucuronidase, beta	*611499	<i>Am J Hum Genet</i> 48 : 89-96, 1991
グリコシレーション異常							
Congenital disorder of glycosylation, type Ia (CDG1A)	#212065	AR	16p13	PMM2	Phosphomannomutase 2	*601785	<i>Nat Genet</i> 15 : 88-92, 1997
Congenital disorder of glycosylation, type Ib (CDG1B)	#602579	AR	15q22-qter	MPPI	Mannose phosphate isomerase	*154550	<i>Am J Hum Genet</i> 62 : 1535-1539, 1998 <i>J Clin Invest</i> 101 : 1414-1420, 1998
Congenital disorder of glycosylation, type Ic (CDG1C)	#603147	AR	1p31.3	ALG6	Asparagine-linked glycosylation 6, alpha-1, 3-glucosyltransferase homolog (S. cerevisiae) [Dolichyl pyrophosphate Man ₆ GlcNAc ₂ α1, 3-glucosyltransferase]	*604566	<i>Proc Natl Acad Sci</i> 96 : 6982-6987, 1999
Congenital disorder of glycosylation, type Id (CDG1D)	#601110	AR	3q27.3	ALG3	Asparagine-linked glycosylation 3 homolog (yeast, alpha-1, 3-mannosyltransferase)	*608750	<i>EMBO J</i> 18 : 6816-6822, 1999
Congenital disorder of glycosylation, type Ie (CDG1E)	#608799	AR	20q13.1	DPM1	Dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 1, catalytic subunit	*603503	<i>J Clin Invest</i> 105 : 191-198, 2000 <i>J Clin Invest</i> 105 : 223-239, 2000
Congenital disorder of glycosylation, type If (CDG1F)	#609180	AR	17p13.1-p12	MPDU1	Mannose-P-dolichol utilization defect 1	*604041	<i>J Clin Invest</i> 108 : 1613-1619, 2001 <i>J Clin Invest</i> 108 : 1687-1695, 2001
Congenital disorder of glycosylation, type Ik (CDG1K)	#608540	AR	16p13.3	ALG1	Asparagine-linked glycosylation 1 homolog (yeast, beta-1, 4-mannosyltransferase)	*605907	<i>Am J Hum Genet</i> 74 : 472-481, 2004 <i>Am J Hum Genet</i> 74 : 545-551, 2004 <i>Hum Mol Genet</i> 13 : 535-542, 2004 <i>Am J Hum Genet</i> 59 : 810-817, 1996
Congenital disorder of glycosylation, type IIa (CDG2A)	#212066	AR	14q21	MGAT2	Mannosyl (alpha-1, 6-)-glycoprotein beta-1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase	*602616	
Congenital disorder of glycosylation, type IIb (CDG2B)	#606056	AR	2p13.1	MOGS	mannosyl-oligosaccharide glucosidase	*601336	<i>Am J Hum Genet</i> 66 : 1744-1756, 2000
Congenital disorder of glycosylation, type IIc (CDG2C)	#266265	AR	11p11.2	SLC35C1	Solute carrier family 35, member C1	*605881	<i>Nat Genet</i> 28 : 73-76, 2001
Congenital disorder of glycosylation, type IId (CDG2D)	#607091	AR	9p13	B4GALT1	UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1, 4-galactosyltransferase, polypeptide 1	*137060	<i>J Clin Invest</i> 109 : 725-733, 2002
Congenital disorder of glycosylation, type IIh (CDG2H)	#611182	AR	16q22.1	COG8	Component of oligomeric Golgi complex 8	*606979	<i>Hum Molec Genet</i> 16 : 717-730, 2007 <i>Hum Molec Genet</i> 16 : 731-741, 2007
神経セロイドリポフスチン蓄積症							
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 1 (CLN1)	#256730	AR	1p32	PPT1	Palmitoyl-protein thioesterase 1 (ceroid-lipofuscinosis, neuronal 1, infantile)	*600722	<i>Nature</i> 376 : 584-587, 1995
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 2 (CLN2)	#204500	AR	11p15	TPP1	Ceroid-lipofuscinosis, neuronal 2, late infantile (Jansky-Bielschowsky disease)	*607998	<i>Science</i> 277 : 1802-1805, 1997
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 3 (CLN3)	#204200	AR	16p12	CLN3	Ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3, juvenile (Batten, Spielmeier-Vogt disease)	*607042	<i>Cell</i> 82 : 949-957, 1995
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 5 (CLN5)	#256731	AR	13q21.1-q32	CLN5	Ceroid-lipofuscinosis, neuronal 5	*276731	<i>Nat Genet</i> 19 : 286-288, 1998
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 6 (CLN6)	#601780	AR	15q23	CLN6	Ceroid-lipofuscinosis, neuronal, late infantile, variant	*606725	<i>Am J Hum Genet</i> 70 : 324-335, 2002 <i>Am J Hum Genet</i> 70 : 537-542, 2002
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 7 (CLN7)	#610951	AR	4q28.1-q28.2	MFSD8	Major facilitator superfamily domain-containing protein 8	*611124	<i>Am J Hum Genet</i> 81 : 136-146, 2007
Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 8 (CLN8)	#600143	AR	8p23	CLN8	Ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8 (epilepsy, progressive, with mental retardation)	*607837	<i>Nat Genet</i> 23 : 233-236, 1999
DNA 合成・修復障害							
Xeroderma pigmentosum, complementation group A (XPA)	#278700	AR	9q22.3	XPA	Xeroderma pigmentosum, complementation group A	*611153	<i>Nature</i> 348 : 73-76, 1990
Xeroderma pigmentosum, complementation group B (XPB)	#610651	AD	2q21	ERCC3	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 3 (xeroderma pigmentosum B complementing)	*133510	<i>Cell</i> 62 : 777-791, 1990
Xeroderma pigmentosum, complementation group D (XPD)	#278730	AR	19q13.2-q13.3	ERCC2	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2 D)	*126340	<i>Nat Genet</i> 7 : 189-194, 1994 <i>Hum Mol Genet</i> 3 : 1783-1788, 1994

疾患			遺伝子				文献
疾患名	MIM	遺伝形式	染色体座	遺伝子記号	遺伝子名	MIM	
Xeroderma pigmentosum, complementation group G(XPG)	#278780	AR	13q22-q34	ERCC5	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 5 pigmentosum, complementation group G (Cockayne syndrome)	*133530	Hum Mol Genet 3 : 963-967, 1994
Cockayne syndrome, type A (CSA)	#216400	AR	5q12.1	ERCC8	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 8	*609412	Cell 82 : 555-564, 1995
Cockayne syndrome, type B (CSB)	#133540	AR	10q11	ERCC6	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6	+609413	Cell 71 : 939-953, 1992
Nijmegen breakage syndrome (Ataxia-telangiectasia variant VI)	#251260	AR	8q21-q24	NBN	Nibrin	*602667	Cell 93 : 467-476, 1998 Cell 93 : 477-486, 1998 Nat Genet 19 : 179-181, 1998
Werner syndrome	#277700	AR	8p12	WRN	Werner syndrome, RecQ helicase-like	*604611	Science 272 : 258-262, 1996
Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS)	#176670	AR	1q22	LMNA	Lamin A/C	*150330	Lancet 362 : 416-417, 2003
			1q22	LMNA	Lamin A/C	*150330	Nature 423 : 293-298, 2003.
その他							
Chediak-Higashi syndrome (CHS1)	#214500	AR	1q42.1-q42.2	LYST	Lysosomal trafficking regulator	*606897	Nature 382 : 262-265, 1996 Nat Genet 14 : 307-311, 1996
Chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome	#607115	AD/de novo	1q44	NLRP3	NLR family, pyrin domain containing 3	*606416	Am J Hum Genet 71 : 198-203, 2002
Trimethylaminuria (fish-odour syndrome)	#602079	AR	1q24.3	FMO3	Flavin containing monooxygenase 3	*136132	Nat Genet 17 : 491-494, 1997
Cold-induced sweating syndrome (CISS)	#272430	AR	19p12	CRLF1	Cytokine receptor-like factor 1	*604237	Am J Hum Genet 72 : 375-383, 2003
Angioedema, hereditary (HAE)	#106100	AD	11q11-q13.1	SERPINC1	Serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1	*606860	J Biol Chem 264 : 3066-3071, 1989 J Clin Invest 83 : 1888-1893, 1989
Angioedema, hereditary, type III (HAE III)	#610618	AD	5q33-qter	F12	Coagulation factor XII (Hageman factor)	*610619	Biochem Biophys Res Commun 343 : 1286-1289, 2006 Am J Hum Genet 79 : 1098-1104, 2006.
Incontinentia pigmenti, type II (IP2)	#308310	XD	Xq28	IKBKG	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma	*300248	Nature 405 : 466-472, 2000

1. 疾患名：疾患名は原則として“Mendelian Inheritance in Man”に準拠。“Mendelian Inheritance in Man”は Online Mendelian Inheritance in Man™ (OMIM™) として公開されている [C02]。
2. MIM：Mendelian Inheritance in Man™での番号。
3. 遺伝形式：AD：常染色体優性，AR：常染色体劣性，XD：X連鎖優性，XR：X連鎖劣性，*de novo*：新生突然変異
4. 遺伝子：遺伝子記号及び遺伝子名は，HUGO Gene Nomenclature Committee [C01]に準拠。ヒトの遺伝子は大文字イタリックで記載するのが正規の記載法。

遺伝子検査実施機関

日常的な診療の中で、遺伝子診断を行う場合、それぞれの疾患ないし遺伝子についての遺伝子検査(あるいは遺伝学的検査)のサービスが、具体的にどのような機関によって提供されているかは、重要な関心事である。遺伝子検査あるいは稀少疾患の遺伝学的検査サービス体制は、必ずしも十分に整備されているわけではない。一部は、商業ベースで行われているが、研究者が研究に伴って行っているものも少なくない。

比較的、継続した検査サービスの提供が期待できる研究班などで行われている遺伝子検査及び商業的な検査サービスをまとめた。関連する検索は、参考文献 C に掲載した。

1 厚生労働科学研究費補助金による研究班等による遺伝子検査 問い合わせ先一覧

1) 遺伝性痙性対麻痺

【研究班】難治性疾患克服研究事業臨床調査研究

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班

【連絡先】JASPAC 事務局

山梨大学神経内科 瀧山嘉久

e-mail ; ytakiyama@yamanashi.ac.jp,

jaspac@jichi.ac.jp (事務局)

2) プリオン病

【研究班】難治性疾患克服研究事業臨床調査研究

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス

【連絡先】東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 北本哲之

e-mail ; kitamoto@mail.tains.tohoku.ac.jp

【備考】①説明文書、同意書は、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」(改訂版) [D09] に掲載されている (<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/home.html>)。

②遺伝子診断にあたっての注意は、「第 11 章 3. プリオン病」参照。

3) シャルコー・マリー・トゥース病

【研究班】こころの健康科学研究事業

ニューロパチーの病態解明に関する研究

【連絡先】鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座

神経内科・老年病学 高嶋 博

e-mail ; cmtdiag@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

【備考】①上肢の運動神経伝導速度 38 m/sec 以下の症例は、17 番染色体 *PMP22* 遺伝子の重複(CMT1A)のないことが確認された症例。17 番染色体 *PMP22* 遺伝

子の重複検査(FISH)は保険適応。

- ②CMT2(軸索型)のCMTは、*PMP22* 遺伝子の重複検査なしでも検体を受け付け可。
- ③遺伝子検査は、独自に開発した遺伝子チップで多数の遺伝子について網羅的に施行。遺伝子チップ(マイクロアレイ)の解析は比較的短期間に行えるので、異常が明らかであれば、比較的短期間で結果を報告している。ただし、遺伝子異常の解釈が困難な場合もあり、報告に半年以上かかる場合もあり得る。
- ④これらを理解の上、希望があれば、上記メールにて申し込むこと。検査申込書、承諾書を電子メールで配信。

2 民間検査サービス

遺伝子検査、染色体検査などの遺伝学的検査の受託を行っている、社団法人日本衛生検査所協会加盟の法人を列挙する(五十音順)。本ガイドラインへの掲載については、社団法人日本衛生検査所協会を通じ、許可を得た。

受託検査項目等の詳細については、各法人のホームページ、検査カタログ、問い合わせにて確認されたい。各法人にて、実際に実施している検査について、以下の3つの範囲で示した。受託に際しては再外注により、各法人とも3つの範囲が可能である。

遺伝子：遺伝子検査

染色体：染色体検査

その他：その他の遺伝学的検査(欠損酵素活性測定, アミノ酸分析, 有機酸分析, ポルフィリン測定など)

- (株) エスアールエル 八王子ラボラトリー

所在地：〒192-8535 東京都八王子市小宮町 51

TEL：042-646-5911

FAX：042-660-8745

URL：<http://www.srl-group.co.jp/>

実施検査：遺伝子, 染色体, その他

- (社) 京都微生物研究所

所在地：〒607-8482 京都府京都市山科区北花山大林町 20-1

TEL：075-593-0010

FAX：075-593-0492

URL：<http://www.kyobiken.or.jp/>

実施検査：染色体, その他

- 札幌臨床検査センター(株)

所在地：〒060-0005 北海道札幌市中央区北5条西18-9-1

TEL：011-641-6311

FAX：011-641-9802

URL：<http://www.saturin.co.jp/>

実施検査：染色体

- (株)東洋紡ジーンアナリシス 敦賀ラボラトリー

所在地：〒914-0047 福井県敦賀市東洋町10-24

TEL：0770-22-7686

FAX：0770-22-7681

URL：<http://www.toyobo.co.jp/tgac/>

実施検査：遺伝子

- (株)日本遺伝子研究所

所在地：〒983-0012 宮城県仙台市宮城野区出花2-11-3

TEL：022-388-7311

FAX：022-388-7022

URL：<http://www.ngrl.co.jp>

実施検査：遺伝子, 染色体

- (株)ビー・エム・エル BML 総合研究所

所在地：〒350-1101 埼玉県川越市の場1361-1

TEL：049-232-3131

FAX：049-232-3132

URL：<http://www.bml.co.jp/>

実施検査：遺伝子, 染色体, その他

- (株)ファルコバイオシステムズ

所在地：〒604-0911 京都府京都市中京区河原町通二条上る清水町346

TEL：075-257-8500

FAX：075-257-8511

URL：<http://www.falco.co.jp/>

実施検査：遺伝子, 染色体

- (株)福山臨床検査センター

所在地：〒720-0831 広島県福山市草戸町1-23-21

TEL：084-921-2751

FAX : 084-927-4030

URL : <http://www.fmlabo.com>

実施検査 : 染色体

● 三菱化学メディエンス(株) 遺伝子検査部

所在地 : 〒174-8555 東京都板橋区志村 3-30-1

TEL : 03-5994-2325

FAX : 03-5994-2929

URL : <http://www.medience.co.jp/index.html>

実施検査 : 遺伝子, 染色体, その他