

てんかん・熱性けいれん遺伝(子)解析に関する多施設共同研究

—家系調査報告：予報—

Multi-Institutional Study on Families with Epilepsies or Febrile Convulsions —A Preliminary Report—

てんかん・熱性けいれん遺伝(子)解析に関する共同研究グループ

兼子直 ¹⁾	関亨 ²⁾	和田一丸 ¹⁾
千葉丈司 ¹⁾	村中秀樹 ³⁾	丹羽真一 ⁴⁾
管るみ子 ⁴⁾	小野常夫 ⁵⁾	大沼悌一 ⁶⁾
後藤雄一 ⁷⁾	橋本大彦 ⁸⁾	福田正人 ⁸⁾
中村祐輔 ⁹⁾	磯村実 ⁹⁾	小穴康功 ¹⁰⁾
小国弘量 ¹¹⁾	山寺博史 ¹²⁾	橋本清 ¹³⁾
前澤真理子 ¹⁴⁾	辻省次 ¹⁵⁾	田中一 ¹⁵⁾
長谷川精一 ¹⁶⁾	遠藤耕太郎 ¹⁶⁾	小西徹 ¹⁷⁾
前田郷子 ¹⁸⁾	渡辺一功 ¹⁹⁾	麻生幸三郎 ¹⁹⁾
武田明夫 ²⁰⁾	河合逸雄 ²¹⁾	大谷和正 ²²⁾
山磨康子 ²³⁾	安田雄 ²⁴⁾	久郷敏明 ²⁵⁾
佐野輝 ²⁶⁾	森本武彦 ²⁷⁾	南武嗣 ²⁸⁾
満留昭久 ²⁹⁾	廣瀬伸一 ²⁹⁾	

要旨：てんかんの原因遺伝子解明を目標に、1993年「てんかん・熱性けいれん遺伝(子)解析に関する共同研究グループ」が設立され、家系収集とサンプリングおよび連鎖解析が進行している。家系調査の対象は、特発性てんかん, benign adult familial myoclonic epilepsy, severe myoclonic epilepsy in infancy, benign infantile familial convulsions, 熱性けいれんである。特に、特発性てんかんのうち, childhood absence epilepsy, epilepsy with generalized tonic-clonic seizures, benign childhood epilepsy with centrotemporal spike については、発端者の親子よりも同胞にてんかん罹患者が多く、そのてんかん類型は発端者と同じである傾向が大きいことが明瞭であった。熱性けいれんの家系は22, benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME) の家系は17収集されている。BAFMEの連鎖解析により、現時点でその原因遺伝子は、6p, 8p, 12p, 21qには存在しないことが判明した。

てんかん治療研究振興財団研究年報 1996 ; 8 : 80-90

Key Words : genetics, proband, idiopathic epilepsies, febrile convulsions, benign adult familial myoclonic epilepsy.

はじめに

てんかんの症例には、その発病に遺伝素因が関与しているとみなされる例が少なくない。特

に、脳内の器質性病変の明らかでない特発性てんかんでは、その発症における遺伝の役割が大きいことが推定される。最近の分子遺伝学的研究により、様々な神経疾患の原因遺伝子の同定

1) 弘前大学医学部神経精神医学講座
〔〒036 弘前市在府町 5〕

2) 慶応大学医学部小児科, 3) 弘前大学医学部小児科, 4) 福島県立医科大学神経精神科, 5) 星総合病院附属星ヶ丘病院, 6) 国立精神神経センター武蔵病院, 7) 国立精神神経センター神経研究所, 8) 東京大学医学部精神科, 9) 東京大学医学部科学研究所, 10) 東京医科大学精神神経科, 11) 東京女子医科大学小児科, 12) 日本医科大学精神科, 13) 日本医科大学附属第二病院小児科, 14) 神奈川県警友会けいゆう病院小児科, 15) 新潟大学脳研究所神経内科, 16) 国立療養所西新潟中央病院, 17) 富山医科薬科大学小児科, 18) 静岡医療福祉センター児童部小児科, 19) 名古屋大学医学部小児科, 20) 国立療養所中部病院, 21) 国立療養所宇多野病院, 22) 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科, 23) 岡山大学医学部小児神経科, 24) 川崎医科大学神経内科, 25) 香川医科大学精神神経科, 26) 愛媛大学医学部精神神経科, 27) 愛媛大学医学部小児科, 28) 九州大学医学部小児科, 29) 福岡大学医学部小児科

Sunao Kaneko¹⁾, Toru Seki²⁾, Kazumaru Wada¹⁾, Takeshi Chiba¹⁾, Hideki Muranaka³⁾, Shinichi Niwa⁴⁾, Rumiko Kan⁴⁾, Tsuneo Ono⁵⁾, Teiichi Onuma⁶⁾, Yuichi Goto⁷⁾, Ohiko Hashimoto⁸⁾, Masato Fukuda⁸⁾, Yusuke Nakamura⁹⁾, Minoru Isomura⁹⁾, Yasunori Oana¹⁰⁾, Hirokazu Oguni¹¹⁾, Hiroshi Yamadera¹²⁾, Kiyoshi Hashimoto¹³⁾, Mariko Maezawa¹⁴⁾, Shoji Tsuji¹⁵⁾, Hajime Tanaka¹⁵⁾, Seiichi Hasegawa¹⁶⁾, Kotaro Endo¹⁶⁾, Toru Konishi¹⁷⁾, Kyoko Maeda¹⁸⁾, Kazuyoshi Watanabe¹⁹⁾, Kosaburo Aso¹⁹⁾, Akio Takeda²⁰⁾, Itsuo Kawai²¹⁾, Kazumasa Otani²²⁾, Yasuko Yamatogi²³⁾, Takeshi Yasuda²⁴⁾, Toshiaki Kugoh²⁵⁾, Akira Sano²⁶⁾, Takehiko Morimoto²⁷⁾, Taketsugu Minami²⁸⁾, Akihisa Mitsudome²⁹⁾ and Shinichi Hirose²⁹⁾

1) Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine.

2) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine.

3) Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine.

4) Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College.

5) Department of Neuropsychiatry, Hoshi General Hospital.

6) Department of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders.

7) Division of Ultrastructural Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry.

8) Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo.

9) Institute of Medical Science, University of Tokyo.

10) Department of Neuropsychiatry, Tokyo Medical College.

11) Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College.

12) Department of Neurosychiatry, Nippon Medical School.

13) Department of Pediatrics, Second Hospital of Nippon Medical School.

14) Department of Pediatrics, Keiyu General Hospital.

15) Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University.

16) National Sanatorium Nishi-Niigata-Chuo Hospital.

17) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University.

18) Department of Pediatrics, Shizuoka Iryou Fukushi Center.

19) Department of Pediatrics, Nagoya University School of Medicine.

20) Chubu National Hospital.

21) Kansai Regional Epilepsy Center, Utano National Hospital.

22) Division of Pediatric Neurology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health.

23) Department of Child Neurology, Okayama University Medical School.

24) Department of Neurology, Kawasaki Medical School.

25) Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School.

26) Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine.

27) Department of Pediatrics, Ehime University School of Medicine.

28) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyushu University.

29) Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine.

が進んでいるが、てんかん症候群については、原因遺伝子が解明されているものはまだ一部に過ぎない。てんかんの原因遺伝子の解明は、てんかんの病因の解明、てんかん分類の再編を可能にし、新たな根本的な治療法の開発へとつながる可能性がある。それゆえ、てんかんの原因遺伝子解明を急ぐことは極めて重要であるといえよう。そこで、われわれは日本国内の多くの医療施設の密接な連携の下に、全国から遺伝情報の明確なてんかん家系を選択し、てんかんの遺伝子決定を究極的な目標として、1993年10月共同研究組織を設立した。研究組織の名称は、てんかん・熱性けいれん遺伝(子)解析に関する共同研究グループ(事務局は弘前大学神経精神医学教室に置く)であり、現在まで約30施設が参加し、家系収集と家系からのサンプリングを行っている。本稿では、これまでに研究グループで収集された家系について、臨床遺伝学的に解析した調査結果を報告する。

対象と方法

共同研究グループ設立(1993年10月)に伴い、遺伝子解析対象家系の選択基準設定のため小委員会が設立され、同年11月の小委員会にて、研究対象および対象家系選択基準、リトンコンセンツの作成が決定された。今回の家系調査では、症候性てんかんの家系は除き、特発性てんかん、Benign adult familial myoclonic epilepsy, Severe myoclonic epilepsy in infancy, Benign infantile familial convulsions, 熱性けいれんを研究対象とした。なお、特発性てんかんの内訳は以下の如くである。すなわち、Idiopathic generalized epilepsies (Benign neonatal familial convulsions, Benign myoclonic epilepsy in infancy, Childhood absence epilepsy, Juvenile absence epilepsy, Juvenile myoclonic epilepsy, Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures) および Idiopathic localization-related epilepsies (Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike, Childhood epilepsy with occipital paroxysms)

である。

また、家系収集にあたっては、1家系内にてんかん(すべてのてんかん類型を含む)の罹患者が(できれば3世代に)2人以上生存している家系を選択し、家系内の発端者については、国際抗てんかん連盟によるてんかん症候群分類¹⁾をもとに、研究グループで作成したクライテリアによって、てんかん類型の決定を行った。その後の全体集会(1994年10月, 1995年10月), 小委員会(1994年8月, 1995年3月)において、てんかん類型別の遺伝子解析担当者とDNA抽出担当施設(バンク)を決定した。現在まで170以上の家系(症候性てんかんおよび分類不能てんかんの家系を含む)が収集され、30家系以上でサンプリングが進行している。

結 果

てんかん類型別に検討した家系調査の結果を以下に示す。

1. Childhood absence epilepsy (Table 1)

発端者のてんかん類型がChildhood absence epilepsy (CAE)であり、かつその家系内にてんかん罹患者が2人以上生存している家系は20家系であった。このうち、発端者の同胞がてんかんに罹患していたものが15家系であり、うち10家系では同胞に発端者と同じてんかん類型(CAE)が認められた。表示したように、発端者の同胞のうち、てんかんあるいは熱性けいれんに罹患していたものは計17例であり、そのてんかん類型がCAEであったものが10例を占めていた。

一方、発端者の親がCAEであった家系、発端者の子にCAEを認めた家系、および親子・同胞以外の親族にCAE罹患者を認めた家系は、それぞれ1家系ずつに過ぎなかった。発端者がCAEの家系では、その親子よりも同胞にてんかん罹患者が多く、そのてんかん類型は発端者と同じであるものが多い。

2. Juvenile myoclonic epilepsy (Table 2)

発端者のてんかん類型がJuvenile myoclonic epilepsy (JME)であり、選択基準に合致する家系は8家系であった。このうち、発端

Table 1 Distribution of clinical forms in affected relatives of probands with CAE (n=20)

Phenotype	Siblings	Parents	Children	Other relatives	Total
CAE	10	1	1	1	13
JME	1	0	0	0	1
EGTC	1	1	0	0	2
BECT	1	0	0	1	2
Symptomatic partial epilepsy	1	2	0	0	3
Unclassifiable epilepsy	1	1	0	0	2
FC	2	0	0	1	3
Total	17	5	1	3	26

CAE : childhood absence epilepsy. JME : juvenile myoclonic epilepsy.

EGTC : epilepsy with generalized tonic-clonic seizures.

BECT : benign childhood epilepsy with centrotemporal spike.

FC : febrile convulsions.

Table 2 Distribution of clinical forms in affected relatives of probands with JME (n=8)

Phenotype	Siblings	Parents	Other relatives	Total
JME	4	0	0	4
EGTC	1	1	1	3
Symptomatic partial epilepsy	0	1	0	1
Unclassifiable epilepsy	4	1	2	7
Total	9	3	3	15

JME : juvenile myoclonic epilepsy.

EGTC : epilepsy with generalized tonic-clonic seizures.

者の同胞がてんかんに罹患していたものが5家系であり、うち4家系では、発端者を含めた同胞3名がてんかんに罹患していた。1家系では、発端者を含めた同胞3名がいずれもJMEであった。また、発端者の親にてんかん罹患者がいる家系は3家系であった。今回の調査では、発端者の同胞以外には、JMEを発症している例は認められなかった。

3. Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (Table 3)

国際抗てんかん連盟によるてんかん症候群分類では、特発性全般てんかんで、いわゆる大発作 (grand mal) を呈するもののうち、発作が覚醒時にのみ生ずるものは、覚醒時大発作てんかん (Epilepsy with grand mal seizures on awakening) と定義されている。しかし、発作が睡眠時にも生じている可能性を否定するのが困難な例も多いと考えられ、今回のわれわ

れの調査でも、てんかん類型を覚醒時大発作てんかんと断定するのが難しい例が、特に発端者以外で多かった。このため、今回の調査では、大発作 (grand mal) を覚醒時に (あるいは睡眠時にも) 認めるものを、Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (EGTC) としてまとめて検討することとした。

その結果、発端者がEGTCであり、かつその家系内にてんかん罹患者が2人以上生存している家系は18家系であった。このうち、発端者の同胞がてんかんに罹患していたものが15家系 (1家系は発端者と同胞が一卵性双生児) であり、うち11家系では同胞に発端者と同様のEGTCが認められた。また、発端者の親にてんかん罹患者がいる家系は6家系であった。1家系では、発端者の同胞と親、それぞれ1名ずつが、いずれもJuvenile myoclonic epilepsyであった。

Table 3 Distribution of clinical forms in affected relatives of probands with EGTC (n=18)

Phenotype	Siblings	Parents	Other relatives	Total
EGTC	11	3	2	16
JME	1	1	0	2
Symptomatic partial epilepsy	3	0	1	4
Unclassifiable epilepsy	4	2	6	12
FC	5	3	1	9
Total	24	9	10	43

EGTC : epilepsy with generalized tonic-clonic seizures.

JME : juvenile myoclonic epilepsy. FC : febrile convulsions.

Table 4 Distribution of clinical forms in affected relatives of probands with BECT (n=27)

Phenotype	Siblings	Parents	Other relatives	Total
BECT	13	1	1	15
EGTC	1	1	3	5
Cryptogenic partial epilepsy	4	0	1	5
Symptomatic partial epilepsy	1	0	0	1
Unclassifiable epilepsy	2	6	6	14
FC	4	3	8	15
Total	25	11	19	55

BECT : benign childhood epilepsy with centrotemporal spike.

EGTC : epilepsy with generalized tonic-clonic seizures.

FC : febrile convulsions.

4. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike (Table 4)

発端者のてんかん類型が Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike (BECT) であり、かつその家系内にてんかん罹患者が2人以上生存している家系は27家系であった。このうち、発端者の同胞がてんかんに罹患していたものが18家系(1家系は発端者と同胞が一卵性双生児)であり、うち13家系では同胞に発端者と同じてんかん類型が認められた。表示したように、発端者の同胞のうち、てんかんあるいは熱性けいれんに罹患していたものは計25例であり、そのてんかん類型がBECTであったものが13例と過半数を占めていた。

一方、発端者の親、および親子・同胞以外の親族にBECTを認めた家系は、それぞれ1家系ずつに過ぎなかった。発端者がBECTの家系では、その親子よりも同胞にてんかん罹患者

が多く、そのてんかん類型は発端者と同じであるものが多いが、この結果は、発端者が Childhood absence epilepsy および Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures の家系の場合と類似していた。

5. Febrile convulsions (Table 5)

熱性けいれん (Febrile convulsions) の家系については、今回の調査では、1家系内に熱性けいれんの既往を有するものが3例以上ある家系のみを対象とした。この基準を満たすものは22家系であり、熱性けいれんの既往を有するものは、発端者の同胞が26例(うち1例は発端者と一卵性双生児)、親が18例、同胞・親以外の親族が49例であった。

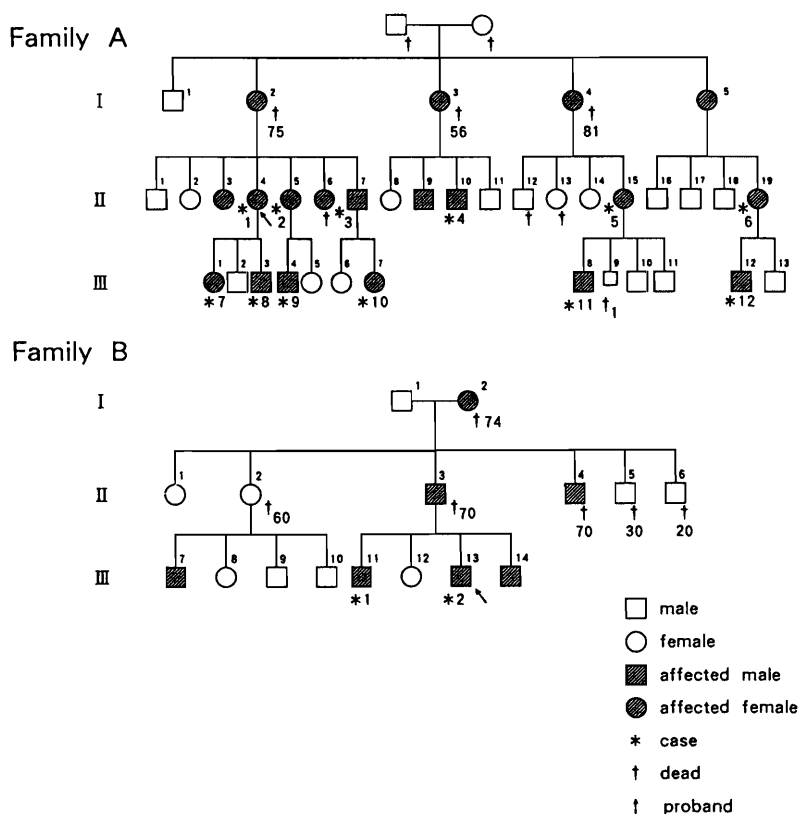
6. Benign adult familial myoclonic epilepsy

Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME) は、myoclonic seizure、intentional tremorなどを主症状とし、遺伝素

Table 5 Distribution of clinical forms in affected relatives of probands with FC (n=22)

Phenotype	Siblings	Parents	Other relatives	Total
FC	26	18	49	93
CAE	1	0	0	1
EGTC	1	0	0	1
Unclassifiable epilepsy	1	2	3	6
Total	29	20	52	101

FC : febrile convulsions. CAE : childhood absence epilepsy.
EGTC : epilepsy with generalized tonic-clonic seizures.

**Fig. 1** Pedigrees of families A and B

因の関与の大きい、わが国に特有な epilepsy の一型である。その診断基準は、以下に示す如くである。

診断基準：①Adult onset, ②Myoclonic seizure, GTC, ③Intentional tremor, ④Photosensitivity in EEG, ⑤Giant SEP, ⑥Non-progressive course, ⑦Autosomal dominant heredity を示すもの。以上の基準

をもとに発端者が BAFME と診断された家系は 17 家系であり、この 17 家系の中の BAFME 罹患者の総数は 126 例であった。ここでは、BAFME の代表的な 2 家系 (Family A および B) を例示した (Fig. 1)。このうち Family A について、連鎖解析による原因遺伝子解明のための試みが進行中である (Table 6) が、現時点ではその遺伝子座位は 6p, 8p,

Table 6 Lod scores between BAFME and six DNA markers

Marker locus	Lod score
DRPLA	-12.456
D6S257 (JME Locus)	-17.101
D6S294 (JME Locus)	-17.092
D8S264 (Northern Epilepsy Locus)	-3.103
D8S262 (Northern Epilepsy Locus)	-8.879
PFKL (Unverricht-Lundborg type PME Locus)	-14.431

BAFME=benign adult familial myoclonic epilepsy.

$\theta=0$. Penetrance=96.4%.

Frequency of affected allele=0.00001.

12p, 21qにはないことが判明した。

7. その他のてんかん類型

発端者のてんかん類型が Benign neonatal familial convulsions で、その家系内にてんかん罹患者が2人以上生存している家系は5家系であった。同様に、発端者が Benign myoclonic epilepsy in infancy であり基準を満たす家系は1家系、発端者が Juvenile absence epilepsy の家系が2家系、Childhood epilepsy with occipital paroxysms が1家系、Severe myoclonic epilepsy in infancy が2家系、Benign infantile familial convulsions の家系が5家系、それぞれこれまでに収集されている。

考 察

本研究では、発端者のてんかん類型別に、家系の検討を行ってきた。特発性全般てんかんの家系のうち、発端者が Childhood absence epilepsy (CAE) の20家系では、発端者の親子よりも同胞にてんかん罹患者が多く、そのてんかん類型は発端者と同じCAEであるものが多かった(発端者20例の同胞のうち10例がCAE)。これまでの海外のてんかんの家系調査報告としては、Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group によるもの²⁾が、その規模と対象家系の数(1家系内に特発性てんかんの罹患者が3人以上みられる家系を選択)からも重要である。これによれば、発端者がCAEの28家系では、発端者の同胞に9例、親に8例CAEが認められていた。また、家系内に Epilepsy with generalized

tonic-clonic seizures (EGTC) を示す例が30例と多かった。この報告と比較すると、わが国における家系調査では、発端者の同胞におけるCAEの出現頻度の高さが特徴的であるといえよう。

発端者が Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (EGTC) および Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike (BECT) の家系でも同様であった。すなわち、前述のイタリアの報告²⁾では、発端者がEGTCの11家系では、発端者の同胞に6例、親に7例EGTCが認められていた。それに対し、今回の調査では、発端者がEGTCの18家系では、発端者の同胞に11例、親に3例EGTCが認められるという結果であった。また、イタリアの報告²⁾では、発端者がBECTの7家系では、発端者の同胞に3例、親に1例BECTが認められた。一方、今回のわれわれの調査では、発端者がBECTの27家系では、発端者の同胞に13例、親に1例BECTが認められた。

以上のように、特発性てんかんのうち10家系以上収集可能であったCAE, EGTC, BECTについては、発端者の親子よりも同胞にてんかん罹患者が多く、そのてんかん類型は発端者と同じである傾向が大きいことが、明瞭であったといえよう。

その他の特発性てんかん、すなわち Juvenile myoclonic epilepsy, Benign neonatal familial convulsions, Benign myoclonic epilepsy in infancy, Juvenile absence epilepsy, Childhood epilepsy with occipital

paroxysmsについては、いずれも収集家系数が10未満であり、今後の家系数の増加が期待される場所である。

現在、特発性てんかんについて、その原因遺伝子座位の解明に関するいくつかの報告がある。Benign neonatal familial convulsionsについては、その候補遺伝子領域が第20番染色体長腕上に存在するという報告³⁻⁵⁾と、第8番染色体長腕上に存在するという異なった報告⁶⁾があり、それぞれの候補遺伝子領域はそれぞれEBN1, EBN2と命名されている。Childhood absence epilepsyについては、原因遺伝子が第6番染色体短腕あるいは第8番染色体上には存在しないという報告がある^{7,8)}。Juvenile myoclonic epilepsy (JME)については、その候補遺伝子が第6番染色体短腕上に存在するとの報告⁹⁾がある他、すべてのJMEの家系で原因遺伝子領域が第6番染色体短腕上にあるとは限らないとの考えもある。一方、LiuらはJMEの候補遺伝子が第6番染色体第2バンドと第1バンド内に存在することを示唆し¹⁰⁾、Delgado-Escuetaらは、DNAマーカーD6S465とD6S294間の6cM(センチモルガン)内に候補遺伝子領域が存在するとしている¹¹⁾。また、最近、欠神発作、強直-間代発作を呈する全般発作の家系で、3p14.2-p12.1にその遺伝子が存在するとの報告がある¹²⁾が、確認はなされていない。特発性の局在関連てんかんのうち、Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike (BECT)は、Fragile X syndrome 遺伝子やHLA(ヒト白血球抗原)領域との連鎖解析が行われたが、どちらとも連鎖は否定されている^{12,13)}。

次に、熱性けいれんについて述べる。今回のわれわれの調査では、発端者が熱性けいれんの22家系については、発端者の同胞26例、親18例、同胞・親以外の親族49例に熱性けいれんもしくはその既往が認められた。また、家系内のてんかん罹患者の総数は8(CAEが1例、EGTC 1例、Unclassifiable epilepsy 6例)であった。一方、前述のイタリアの調査²⁾では、発端者が熱性けいれんの19家系について、発

端者の同胞11例、親11例、同胞・親以外の親族24例に熱性けいれんが認められ、家系内のてんかん罹患者総数は19(うち12例がEGTC)であった。わが国における調査ではイタリアの場合と比較して、家系内により多く熱性けいれんが集積している一方で、てんかん罹患者はより少ないという結果であった。熱性けいれんの遺伝子座位については、その遺伝子が第8番染色体上に存在する可能性を指摘した報告がある¹⁴⁾。

Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME)については、前に述べたように、わが国に特有なepilepsyの一型であると考えられる。わが国では、YasudaらがBAFMEの典型的な家系(Fig. 1)を報告している¹⁵⁾他、その遺伝子解明に関する研究も進行中である¹⁶⁾。現時点では、連鎖解析により、BAFMEの原因遺伝子がDentatorubral and pallidolusian atrophy (DRPLA), JME, Northern epilepsy¹⁷⁾のそれとは異なることが判明している。

以上述べてきたように、最近のてんかんの分子遺伝学的研究の進歩には目覚ましいものがあるが、原因遺伝子の単離に達することができていないものは、まだわずかであるという現状である。てんかんには様々な発作型が存在する他、その臨床経過も非常に多彩である。このようなてんかんの多様性は、各々のてんかん類型あるいは症候群に対応する複数の単因子遺伝によるのか、modifier genesの差異によるのか、また、多因子遺伝などの複雑な遺伝に由来するのかは、現時点では明らかではない¹⁸⁾。いずれにせよ、少数の特殊なてんかんを除いては、遺伝の関与の詳細は不明であり、今後の原因遺伝子座位解析の試みが重要となろう。

最後に、現時点における分子遺伝学上の研究成果について、これまで述べたてんかん症候群に、進行性ミオクローヌステんかんなどのけいれんを症状としてもつ神経疾患群を加え、Table 7にまとめた。われわれの共同研究グループにおいても、連鎖解析を用いてのてんかんの原因遺伝子座位の決定が試みられている。

Table 7 Epilepsy genes

Epilepsies	Chromosome	Candidate gene or its locus
Localization-related epilepsies		
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	20q13.2-13.3	D20S19, D20S20 と D20S24 [IP20K09]との領域? low voltage electroencephalogram と関連
Familial partial epilepsy (temporal lobe)	10q	
Generalized epilepsies		
Idiopathic generalized epilepsies		
Juvenile myoclonic epilepsy (EJM1)	6p11-12	D6S465 と D6S294 に挟まれた 6 cM 長の領域
Juvenile myoclonic epilepsy (possible EJM2)	Not in 6p	
Benign familial neonatal convulsions (EBN1)	20q13	D20S19, D20S20, D20S24 との連鎖 $\alpha 4$ nicotinic acetylcholin receptor (CHRN $\alpha 4$) melancortin-3receptor opioid-somatostatin-like G-protein receptor
Benign familial neonatal convulsions (possible EBN2)	8q	
Childhood absence epilepsy (possible ECA1)	Not in 6p	
Specific syndrome		
Progressive myoclonus epilepsies		
Unverricht-Lundborg type (EPM1)	21q23	mutation of gene encoding cystatin B
Northern epilepsy	8p	
Infantile type of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1)	1p	palmitory protein thioesterase (PPT)を記録している遺伝子領域との連鎖
Juvenile type of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3)	16p	D16S298 と連鎖, 機能未知の 438 のアミノ酸を記録している遺伝子領域
Finish-variant late-infantile type of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN5)	13q	
Juvenile Gaucher's disease	1q21-31	gene for human B-glucocerebrosidase
"Cherry-red-spot-myoclonus" syndrome or sialidosis type 1	10q	
Lafora's disease[Autosomal ressesive]	6q24	D6S308 と D6S331 と挟まれた 4 cM 以内の領域
Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers	Mitochondrial DNA	tRNA ^{lys} mutation
Dentatorubal pallidoluysian atrophy	12p	CAG trinucleotide repeat
Other diseases which cause seizures		
Special syndrome		
Febrile convulsion	8q13-q21 ?	D8S553 と D8S279 の間
Angelman syndrome	15q11-q13	deletion (maternal uniparental disomy)
Prader-Willi syndrome	15q11-13	deletion (paternal uniparental disomy)

文 献

- Commission on Classification and Terminology of the ILAE (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**, 389-399.
- Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group (1993) Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. *Epilepsia* **34**, 819-826.
- Leppert, M., Anderson, V.E., Quattlebaum, T., et al. (1989) Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* **337**, 647-648.
- Malafosse, A., Laboyer, M., Dulac, O., et al. (1992) Confirmation of linkage of benign fa-

- mial neonatal convulsions to D20S19 and D20S20. *Hum Genet* **89**, 54–58.
- 5) Ronen, G.M., Rosales, T.O., Connolly, M., et al. (1993) Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* **43**, 1355–1360.
 - 6) Lewis, T.B., Leach, R.J., Ward, K., et al. (1993) Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: Identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* **53**, 670–675.
 - 7) Delgado - Escueta, A.V., Gee, M.N., Serratos, J.M., et al. (1996) Mapping and positional cloning of idiopathic generalized epilepsies : juvenile myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy and grand mal. The third international symposium on basic mechanisms of the epilepsies. April, San Diego, pp.12–15.
 - 8) Serratos, J.M., Delgado-Escueta, A.V., Liu, A., et al. (1993) Exclusion of linkage between DNA markers in the juvenile myoclonic epilepsy locus of chromosome 6p and childhood absence epilepsy. *Epilepsia* **34** (Suppl.2), 149.
 - 9) Delgado - Escueta, A.V., Greenberg, D.A., Treiman, L., et al. (1989) Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* **30** (Suppl.4), 3–18.
 - 10) Liu, A.W., Delgado - Escueta, A.V., Serratos, J.M., et al. (1995) Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2 to p11 : linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet* **57**, 368–381.
 - 11) Pandolfo, M. (1996) Linkage mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy. The third international symposium on basic mechanisms of the epilepsies. April, San Diego, pp.12–15.
 - 12) Rees, M., Diebold, U., Parker, K., et al. (1993) Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the focal sharp wave trait is not linked to the Fragile X region. *Neuropediatrics* **24**, 211–213.
 - 13) Whitehouse, W., Diebold, U., Rees, M., et al. (1993) Exclusion of linkage of genetic focal sharp waves to the HLA region on chromosome 6p in families with benign partial epilepsy with centrotemporal sharp waves. *Neuropediatrics* **24**, 208–210.
 - 14) Berkovic, S.F., Wallace, R.H., Howell, R.A., et al. (1996) Febrile convulsions : suggestion of a major gene mapping to 8q13–21. *J Med Genet* (in press).
 - 15) Yasuda, T. (1991) Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME). *Kawasaki Med J* **17**, 1–13.
 - 16) Sano, A., Yasuda, T., Terao, A., et al. (1996) Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy. The third international symposium on basic mechanisms of the epilepsies. April, San Diego, pp.12–15.
 - 17) Tahvanainen, E., Ranta, S., Hirvasniemi, A., et al. (1994) The gene for a novel recessively inherited human childhood epilepsy with progressive mental retardation maps to the distal short arm of chromosome 8. *Proc natn Acad Sci U.S.A.*, **91**, 7267–7270.
 - 18) 山磨康子, 大田原俊輔 (1993) てんかんおよびその辺縁疾患の臨床遺伝. 近藤喜代太郎, 鈴木義之編. 神経疾患の遺伝学. 金原出版, 東京, pp.225–264.

Summary

Multi-Institutional Study on Families with Epilepsies or Febrile Convulsions —A Preliminary Report—

Epilepsy Genetics Study Group

Sunao Kaneko, Toru Seki, Kazumaru Wada, Takeshi Chiba, Hideki Muranaka, Shinichi Niwa, Rumiko Kan, Tsuneo Ono, Teiichi Onuma, Yuichi Goto, Ohiko Hashimoto, Masato Fukuda, Yusuke Nakamura, Minoru Isomura, Yasunori Oana, Hirokazu Oguni, Hiroshi Yamadera, Kiyoshi Hashimoto, Mariko Maezawa, Shoji Tsuji, Hajime Tanaka, Seiichi Hasegawa, Kotaro Endo, Toru Konishi, Kyoko Maeda, Kazuyoshi Watanabe, Kosaburo

Aso, Akio Takeda, Itsuo Kawai, Kazumasa Otani, Yasuko Yamatogi, Takeshi Yasuda, Toshiaki Kugoh, Akira Sano, Takehiko Morimoto, Taketsugu Minami, Akihisa Mitsudome and Shinichi Hirose

The Epilepsy Genetics Study Group has collected families with epilepsies or epileptic syndromes at least 2 members affected in one or more generations. Clinical forms we studied were idiopathic epilepsies, benign adult familial myoclonic epilepsy, severe myoclonic epilepsy in infancy, benign infantile familial convulsions and febrile convulsions. In the 20 families with a proband with childhood absence epilepsy (CAE), 50% (10 families) had CAE in the sibrings of the proband. In the 18 families with a proband with epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (EGTC), 61% (11 families) had EGTC in the sibrings. In the 27 families with a proband with benign childhood epilepsy with centrotemporal spike (BECT), 48% (13 families) had BECT in the sibrings. In the 22 families with a proband with febrile convulsions (FC), we observed 93 affected relatives with FC. In the 17 families with a proband diagnosed as benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME), 126 family members were affected with BAFME. The locus of BAFME did not map to 6p, 8p, 12p nor 21q.

Ann. Rep. Jpn. Epi. Res. Found. 1996 ; 8 : 80-90