

# 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

## Multi-Institutional Study on Families with Epilepsies or Febrile Convulsions

### 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 Study Group on Epilepsy Genetics

兼子	直 <sup>1)</sup>	村	秀	樹 <sup>2)</sup>	丹	羽	真	一 <sup>3)</sup>	管	る	み子 <sup>3)</sup>
小野	常夫 <sup>1)</sup>	堀	中	子 <sup>5)</sup>	福	田	正	人 <sup>6)</sup>	小	博	義 <sup>7)</sup>
後藤	雄一 <sup>8)</sup>	橋	川	大彦 <sup>9)</sup>	中	村	祐	輔 <sup>10)</sup>	磯	出	実 <sup>10)</sup>
小山	康功 <sup>11)</sup>	大	本	真木 <sup>12)</sup>	小	国	弘	量 <sup>12)</sup>	小	国	美也子 <sup>12)</sup>
辻寺	博史 <sup>13)</sup>	橋	本	清 <sup>14)</sup>	前	澤	真	理子 <sup>15)</sup>	熊	谷	公明 <sup>16)</sup>
大沼	省次 <sup>17)</sup>	鈴	木	隆 <sup>17)</sup>	和	知	学 <sup>18)</sup>	郷	遠	藤	耕太郎 <sup>18)</sup>
麻生	悌一 <sup>19)</sup>	小	西	徹 <sup>20)</sup>	前	田	子 <sup>21)</sup>	正	渡	辺	一功 <sup>22)</sup>
大谷	幸三郎 <sup>22)</sup>	武	田	明夫 <sup>23)</sup>	伊	藤	利 <sup>24)</sup>	正	長	藤	洋 <sup>25)</sup>
佐野	和正 <sup>26)</sup>	山	磨	康子 <sup>27)</sup>	安	南	雄 <sup>28)</sup>	武	久	郷	敏明 <sup>29)</sup>
廣瀬	輝 <sup>30)</sup>	森	本	彦 <sup>31)</sup>			嗣 <sup>32)</sup>		満	留	昭久 <sup>33)</sup>
	伸一 <sup>33)</sup>	和	田	丸 <sup>1)</sup>							

**要旨**・てんかんの原因遺伝子解明を目的に、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 (BAFME), autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), benign familial infantile convulsions, severe myoclonic epilepsy in infancyおよび熱性けいれんである。このうち、BAFMEの遺伝子座位は第8番染色体長腕上にマップ(8q23.3-q24.1)された。本邦における最初のADNFLEの家系では、neuronal nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ 4 subunit (CHRNA4)遺伝子のM2 domainにおけるSer<sup>252</sup>がleucineにより置換(C755T)されていることを見出したが、これはADNFLEに関連する第3番目のpoint mutationである。また、benign familial neonatal convulsions (BFNC)では、KCNQ3遺伝子に変異が見いだされた家系がみつき、罹患者のエクソン5(KCNQ3チャネルのポタシウムイオンの通過路のP-ループ部分をコード)のcDNAの塩基配列925番のTがCに変異していることが判明した。

てんかん治療研究振興財団研究年報 1999;11: 83-91

**Key Words** : epilepsy genes, ion channel, benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME), autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), benign familial neonatal convulsions (BFNC)

<sup>1)</sup> 弘前大学神経精神科, <sup>2)</sup> 同 小児科

〔〒036-8562 弘前市在府町5〕

<sup>3)</sup> 福島県立医大神経精神科, <sup>4)</sup> 星総合病院附属星ヶ丘病院, <sup>5)</sup> 筑波記念病院小児科, <sup>6)</sup> 群馬大学精神神経科, <sup>7)</sup> 埼玉医大小児科, <sup>8)</sup> 国立精神神経センター神経研究所, <sup>9)</sup> 東京大学精神科, <sup>10)</sup> 東京大学医科学研究所, <sup>11)</sup> 東京医大精神神経科, <sup>12)</sup> 東京女子医大小児科, <sup>13)</sup> 日本医大精神科, <sup>14)</sup> 日本医大附属第二病院小児科, <sup>15)</sup> 神奈川県警友会けいゆう病院小児科, <sup>16)</sup> 神奈川県リハビリテーション病院小児科, <sup>17)</sup> 新潟大学脳研究所神経内科, <sup>18)</sup> 国立療養所西新潟中央病院, <sup>19)</sup> 国立療養所犀潟病院, <sup>20)</sup> 富山医科薬科大小児科, <sup>21)</sup> 静岡医療福祉センター児童部小児科, <sup>22)</sup> 名古屋大学小児科, <sup>23)</sup> 国立療養所中部病院, <sup>24)</sup> 滋賀県立小児保健医療センター, <sup>25)</sup> 北野病院小児科, <sup>26)</sup> 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科, <sup>27)</sup> 岡山大学小児神経科, <sup>28)</sup> 川崎医大神経内科, <sup>29)</sup> 香川医大精神神経科, <sup>30)</sup> 愛媛大学精神神経科, <sup>31)</sup> 同 小児科, <sup>32)</sup> 九州大学小児科, <sup>33)</sup> 福岡大学小児科

Table 1 Epilepsy genes

Epilepsy	chromosome	gene or locus
Localization-related epilepsies		
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	20q13.2-13.3	$\alpha_4$ nicotinic acetylcholin receptor (CHRNA $\alpha_4$ )
Familial partial epilepsy (temporal lobe)	10q?	
Benign Rolandic epilepsy	1q	
Generalized epilepsies		
Idiopathic generalized epilepsies		
Juvenile myoclonic epilepsy	6p11-12	a 7cM interval flanked by D6S272 and D6S257
	15q	$\alpha_7$ nicotinic acetylcholin receptor (CHRNA $\alpha_7$ )
Benign familial neonatal convulsions (EBN1)	20q13	KCNQ2 (K <sup>+</sup> channel)
Benign familial neonatal convulsions (EBN2)	8q	KCNQ3 (K <sup>+</sup> channel)
Benign infantile familial convulsions	19q	D19S114
Childhood absence epilepsy (possible ECA1)	20q	$\alpha_4$ nicotinic acetylcholin receptor (CHRNA $\alpha_4$ )?
Specific syndrome		
Progressive myoclonus epilepsies		
Unverricht-Lundborg type (EPM1)	21q23	mutation of gene encoding cystatin B
Infantile type of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1)	1p	mutations in the palmitoyl-protein thioesterase (PPT) gene
Juvenile type of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3)	16p	D16S298
Finish-variant late-infantile type of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN5)	13q	
Juvenile Gaucher's disease	1q21-31	human $\beta$ -glucocerebrosidase
"Cherry-red-spot-myoclonus" syndrome or sialidosis type 1	10q	
Lafora's disease [Autosomal ressesive]	6q24	a 4cM region flanked by D6S308 and D6S311
Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers	Mitochondrial DNA	tRNA <sup>lys</sup> mutation
Northern epilepsy	8p	
Dentatorubral pallidoluysian atrophy	12p	CAG trinucleotide repeat
Benign adult familial myoclonic epilepsy	8q23.3-24.1	
Other diseases which cause seizures		
Febrile convulsions	8q13-21 ? 19p ?	D8S553 and D8S279
generalized epilepsy with febrile seizures	19q13.1	mutation in the Na <sup>+</sup> channel $\beta$ 1 subunit gene (SCN1B)
Angelman syndrome	15q11-13	deletion (maternal uniparental disomy)
Prader-Willi syndrome	15q11-13	deletion (paternal uniparental disomy)

## はじめに

てんかんの原因遺伝子が同定され、その機

能異常がてんかんの発病にどのように関連するかが判明すると、てんかんの分類、診断の進歩のみならず、新たな治療法の開発にもつ

ながる。そこで、我々は日本国内の多くの医療施設の連携の下に、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年共同研究組織(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)を設立した。本稿では、これまでグループで明らかにした病因遺伝子について報告するとともに、現時点で報告されているてんかんの分子生物学的研究成果をまとめ、今後の遺伝子研究の展開について考察する。

## 対象と方法

てんかん、熱性けいれんの遺伝子解析を目的に、全国共同研究組織を結成し<sup>16)</sup>、家系収集、連鎖解析、イオンチャネル機能解析などをそれぞれが分担し、研究を行ってきた。対象は、特発性てんかん、benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME), autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), benign familial infantile convulsions (BFIC), severe myoclonic epilepsy in infancy および熱性けいれんである。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 grand mal seizures on awakening) および Idiopathic localization-related epilepsies (Benign childhood epilepsy with centro-temporal spike, Childhood epilepsy with occipital paroxysms) である。

現時点で収集した家系は221家系(サンプリング家系数85)で、benign familial neonatal convulsions (4), childhood absence epilepsy (9), juvenile myoclonic epilepsy (14), epilepsy with grand mal seizures on awakening (10), benign childhood epilepsy with centrotemporal spike (10), childhood epilepsy with occipital paroxysms (1), severe myoclonic epilepsy in infancy (3), BAFME (6), ADNFLE (2), BFIC (2), febrile convulsions (19), その他(5)である。

## 現時点での分子遺伝学上の研究結果

Table 1に、共同研究グループの明らかにした病因遺伝子を含む、現時点でのてんかんおよびてんかん症候群の分子遺伝学上の研究結果についてまとめた。

### 1. 局在関連てんかん

#### (Localization-related epilepsy)

特発性局在関連てんかんのうち、中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん(Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike)に関して、第1番染色体長腕欠損を示す2児において、同側の顔、腕に強直間代けいれんが発症し、脳波にローランド棘波に類似した発作波が観察されたとの報告があり、良性ローランドてんかんの原因遺伝子が第1染色体長腕上に存在する可能性がある<sup>13)</sup>。

Ottmanらは、幻聴が精神症状として共通して認められた家族性部分(側頭葉)てんかん家系について、その遺伝子座が第10番染色体長腕に存在することを指摘した<sup>31)</sup>が、Berkovicらは双生児を含む家族性側頭葉てんかん家系の遺伝子座位が10qには存在しない可能性を報告しており、側頭葉てんかんの責任遺伝子は明確ではない<sup>2)</sup>。

常染色体優性夜間性前頭葉てんかん(ADNFLE)は、夜間睡眠中にのみ部分発作を起こす遺伝性てんかんであり、突然の恐怖感や奇声などの前兆に引き続き発作が生じる。発作中の脳波では両側前頭葉に発作波の出現をみる事が多く、発作の持続時間は一般には短く、加齢とともに症状は軽快する。この候補遺伝子領域として、第20番染色体長腕の第1領域の第3バンド内に存在するという報告があり<sup>33,40)</sup>、この部位には、DNA多型マーカーD20S20とD20S24 (IP20K09)との間に位置するニコチン性ACh受容体の $\alpha 4$ サブユニット(CHRNA4)の候補遺伝子領域が存在する<sup>39)</sup>ことから、本疾患とACh系機能異常との関連が推察されてきた。Steinleinらは20q13.2に存在するCHRNA4に点突然変異(248番目のSerがPheに変異)を見だし<sup>40)</sup>、Weilandらは、ADNFLE家系に $\alpha 4$ サブユニットのM2セグメ

Table 2 Mutations in KCNQ2 in BFNC families

Mutation	Region	Kindred	Controls	Nucleotide change
deletion	n/a	K1547	70	n/a
283insGT	pore	K1504	70	frameshift
Y284C	pore	K3904	70	TAC to TGC
A306T	S6	K1705	70	GCG to ACC
522del 13	C-terminal	K3369	70	frameshift
544-1G to A	C-terminal	K3933	70	splice-site variant

n/a, not available.

ントの変異を見だし、この $\alpha 4$ サブユニットを $\beta 4$ サブユニットとともに発現させるとAChに対する感受性が変化し、発作発現に至るという機序を推定している<sup>45)</sup>。本邦における最初のADNFLEの家系<sup>11)</sup>では、CHRNA4遺伝子のM2 domainにおけるSer<sup>252</sup>がleucineにより置換(C755T)されていたが、これはADNFLEに関連する第3番目のpoint mutationである<sup>9)</sup>。また、Pvu II digestionによりCHRNA4の遺伝的多型性(“g” to “a” transition at nucleotide-position 145<sup>-161</sup>)が存在することも明らかにした<sup>12)</sup>。

## 2. 特発性全般てんかん (Idiopathic generalized epilepsy)

特発性全般てんかんは、発作起始時より全般性の発作を呈し、脳波像は全般性、両側性、同期性、対称性の発射を示す。良性家族性新生児けいれん(BFNC)と、若年性ミオクロニーてんかん(JME)の候補遺伝子領域の同定が進んでいる。

BFNCの遺伝子座については、第20番染色体長腕上に存在するとする報告(EBN1)<sup>21,25,34)</sup>と、Lewisらによる第8番染色体長腕に見出された(EBN2)という相異なる結果がある<sup>22)</sup>。後者の発症年齢は、前者とは若干異なっており、後者は亜型であるか、もしくは新しい疾患群である可能性もある。いずれにせよ、現在の国際分類によるBFNCは遺伝学的には不均一な疾患である可能性が高い。最近、BFNCの二つの候補遺伝子領域のうち、20q13に存在するEBN1はK<sup>+</sup>チャンネル遺伝子KCNQ2を、8q24に存在するEBN2についてはやはりK<sup>+</sup>チャンネル遺伝子KCNQ3をコードしていること

が示され、KCNQ2あるいはKCNQ3の変異がBFNCの発症と深く関わっている可能性が指摘された<sup>1,38)</sup>。KCNQ2の遺伝子変異はいくつか報告されている(Table 2)<sup>39)</sup>が、KCNQ3の変異はこれまでの所、メキシコ系アメリカ人の1家系のみにはしかみつかっていなかった<sup>4)</sup>。しかし、本邦で、最近、KCNQ3遺伝子に変異が見いだされたBFNC家系がみつきり、罹患者のエクソン5(KCNQ3チャンネルのポタシウムイオンの通過路のP-ループをコードしている)のcDNAの塩基配列925番のTがCに変異し、結果としてTryがArgにより置換(W309R)されていることが判明した<sup>10)</sup>。この変異は既述したメキシコ系アメリカ人家系における変異(G310V)<sup>36)</sup>とは異なっており、本邦の家系はKCNQ3遺伝子異常をもつBFNCとして世界で2例目にあたると判断される。更に、KCNQ2、KCNQ3および未知のK<sup>+</sup>チャンネル遺伝子が、他の特発性全般てんかんの発現にも関与する可能性が注目されている<sup>4)</sup>。

若年ミオクロニーてんかん(JME)では、大家系における連鎖解析により、第6番染色体短腕(6p21.2-p11)にJMEと全般性てんかん性脳波異常に関連する遺伝子が存在すると報告され<sup>23)</sup>、日本人JME患者においても、その原因遺伝子が6p21.2-p11領域に存在することが指摘されている<sup>30)</sup>。Liuら<sup>21)</sup>は、JMEの候補遺伝子がDNAマーカーD6S272とD6S257の間の7cM(センチモルガン)の領域に存在する可能性を示し、スウェーデン人の家系を対象にしたElmsileら<sup>7)</sup>は、JMEの原因遺伝子が、ACh受容体のニコチン性受容体 $\alpha 7$ サブユニット(CHRNA7)の遺伝子領域が存在する15q上に存

在すると報告している。かかる相違には、人種差の関連も否定できないが、現在の所、JMEの遺伝子座位は確定されていない。

欠神発作を主症状とする特発性全般てんかんは、主に学童期に発病する小児欠神てんかん(Childhood absence epilepsy:CAE)と、思春期前後の発病が多い若年欠神てんかん(Juvenile absence epilepsy)とに大別される。ともに治療への反応は比較的良好であり、しばしば全般性強直間代発作を合併する。Steinleinら<sup>11)</sup>は、第20番染色体長腕上に存在する、先に述べたCHRNA4遺伝子の変異が、JME、小児および若年欠神てんかんを含む特発性全般てんかんの発症に関与する可能性を指摘している。

上記以外の特発性全般てんかん症候群および類縁疾患のうち、良性新生児けいれん(Benign neonatal convulsions)、乳児良性ミオクロニーてんかん(Benign myoclonic epilepsy in infancy)の原因遺伝子座位の報告は、現在のところない。一方、国際抗てんかん連盟の分類<sup>5)</sup>には含まれない新しい疾患単位である良性家族性新生児けいれん(Benign familial infantile convulsions: BFIC)の原因遺伝子は、第19番染色体長腕上に存在していることが報告されている<sup>8)</sup>。覚醒時大発作てんかん(Epilepsy with grand mal seizures on awakening:GTCS)は、主に10歳代に発病し、全般性強直間代発作が覚醒時に(多くは覚醒後まもなくの時間帯に生ずる)起こることを特徴とするが、この病因遺伝子は、第6、8、10染色体上には存在しないことが判明した(Endo et al, personal communication)。

### 3. 全般性てんかん(特異症候群)

進行性ミオクローヌステんかん(Progressive myoclonus epilepsy: PME)のうち、Unverricht-Lundborg型進行性ミオクローヌステんかん(Progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type: EPM1)は、常染色体劣性遺伝形式をとり、ミオクローヌスや間代性けいれんが出現した後、小脳失調や知能低下が徐々に進行するという特徴を有する。候補遺伝子領域が第21番染色体長腕の第2領域の第3バンド内に存在し、同領域内のシステインプ

ロテアーゼ阻害因子であるシスタチンB遺伝子の異常が、本疾患の原因であることが明らかになり<sup>32)</sup>、更に、Lalotiら<sup>30)</sup>により、シスタチンB遺伝子の翻訳開始部位の上流に、CCCCGCCCGCGからなるドデカマー(12塩基)の繰り返し配列があり、正常のリピート数は2~3回であったが、EPM1の多くの例ではリピート数の伸長がみられることが明らかになった。また、リピートの伸長がなくとも、シスタチンB遺伝子に点突然変異が見出される場合があることが示された。

PMEのうち神経セロイドリポフスチノーシス(Neuronal ceroid lipofuscinosis)の若年型では、3つの候補遺伝子領域(CLN1, CLN3, CLN5)が明らかとなっている。このうちCLN1の候補領域は第1番染色体短腕上にあり<sup>13)</sup>、palmitoylproteinthioesterase (PPT)を記録している遺伝子領域と関連する<sup>44)</sup>。CLN3の候補領域は第16番染色体短腕上にあり<sup>6)</sup>、DNAマーカーD16S298と連鎖、機能未知の438個のアミノ酸を記録している遺伝子領域の関連が示唆されている<sup>14)</sup>。CLN5は第13番染色体領域との関連が示唆されている<sup>35)</sup>。若年性Gaucher病では、第1番染色体第2領域の第1バンドと第3領域の第1バンド内に存在し<sup>1)</sup>、候補遺伝子領域はヒトB-グルコセレブロシダーゼを記録している遺伝子の変異ではないかと示唆されている。“Cherry-red-spot-myoclonus” syndrome or sialidosis type 1の候補遺伝子領域は第10番染色体長腕上にあると報告されている<sup>28)</sup>。Lafora病は、常染色体劣性遺伝形式を示し、候補遺伝子領域は、第6番染色体第2領域第4バンド内に存在し、DNAマーカーD6S308とD6S331とで挟まれた4cM以内の領域である<sup>37)</sup>。Myoclonus epilepsy and ragged-red fibersでは、ミトコンドリアDNA-t-RNA<sup>bs</sup>の変異が明らかとなっている。

Northern epilepsyは、フィンランドに多くみられる常染色体劣性遺伝形式を示す進行性てんかんであり、精神発達遅滞を伴う。この原因遺伝子は第8番染色体短腕上に存在すると報告された<sup>12)</sup>。

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(Dentatoru-

Table 3 Epilepsy genes and ion channels

Epilepsy types	chromosome	gene
Febrile convulsions(FC)	8q13-21, 19q	
FC + generalized epilepsy	19q13.1	SCN1B
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	20q13.2-13.3	CHRNA $\alpha$ 4
Juvenile myoclonic epilepsy	6p11-12	
	15q	CHRNA $\alpha$ 7
Benign familial neonatal convulsions		
EBN1	20q13	KCNQ2(K <sup>+</sup> channel)
EBN2	8q	KCNQ3(K <sup>+</sup> channel)
Childhood absence epilepsy	8q24.3	JH8 ?

SCN1B: voltage-gated sodium(Na<sup>+</sup>)-channel  $\beta$ 1 subunit gene,

CHRNA $\alpha$ 4:  $\alpha$ 4 nicotinic acetylcholine receptor,

KCNQ2: voltage-gated potassium channel,

JH8: jerky homologous of human on chromosome 8

bral-Pallidolusian Atrophy: DRPLA)は、てんかん発作、ミオクローヌス、小脳失調、舞蹈病アテトーゼ運動、知能障害などの症状を呈し、常染色体優性遺伝を示す疾患で、日本人に頻度が高い。DRPLA患者では第12番染色体短腕に存在する病因遺伝子のCAG三塩基が不安定に伸長していることが明らかになっている<sup>19,29)</sup>。

Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME)は、日本人に特有な、ミオクローニー発作を主徴とするてんかん症候群であり、以下の診断基準①Adult onset, ②Myoclonic seizure, GTC, ③Intentional tremor, ④Photosensitivity in EEG, ⑤Giant SEP, ⑥Non-progressive course, ⑦Autosomal dominant heredity)を満たす。Yasudaらは、BAFMEの大家系を報告している<sup>18)</sup>が、その遺伝子座位は第8番染色体長腕上にマップされ(8q23.3-q24.1), 2点検定のロッドスコアは4.31, 多点検定のそれは5.42であった<sup>27)</sup>。

#### 4. けいれんを症状にもつてんかん類縁疾患

熱性けいれん(Febrile convulsions)の原因遺伝子は8q上<sup>16)</sup>に、あるいは19p上に存在するという報告<sup>15)</sup>がある。最近、熱性けいれんを伴う全般てんかんの発症が、第19番染色体長腕上のNa<sup>+</sup>チャンネル $\beta$ 1サブユニット遺伝子(SCN1B)の変異と深くかかわっている可能性

が指摘されている<sup>17)</sup>。

Angelman症候群は、てんかん発作に加え、重度精神発達遅滞、失調性運動、容易に引き起こされる笑い、特徴的な顔貌、低色素症を示す症候群であるが、第15番染色体長腕の第1領域の第1バンドから第1領域の第3バンドの微細欠失が証明されている<sup>18)</sup>。一方、同部位の欠失でも、てんかん発作がなく、精神遅滞などを特徴とするPrader-Willi症候群がある。前者の欠失は母親由来の染色体に起因するのに対し、後者の欠失は父親由来の染色体に起因している<sup>26)</sup>。

#### おわりに

てんかんの発現機序として、ニコチン性ACh受容体遺伝子近傍に存在するK<sup>+</sup>チャンネル(KCNQタイプ)の機能異常が報告され<sup>3,4,38)</sup>、ノックアウトマウスなどの動物実験結果からも、病因遺伝子がK<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>チャンネルなどの機構を介して、けいれんを起こす可能性があることが明らかにされている<sup>17)</sup>。Table 3に、現時点までに明らかになったイオンチャンネル関連てんかんを示したが、その病因遺伝子は第8番, 20番染色体などの、ある特定の染色体に存在する傾向が大きいことがわかる。これらの染色体に存在する責任遺伝子が異常発作発射(点: 神経細胞のイオンチャンネル異常)を引き起こし、それが周囲へ伝播(面: シ

ナプス伝達)し、てんかん発作が出現すると考えられる。従って、てんかんの病態解明の手段として「責任遺伝子→イオンチャネル障害→シナプス伝達変化」という一連の流れを解明することにより、今後、この分野の研究が、てんかんがチャネル病であるという可能性をもとに急速に展開する可能性がある。

## 文 献

- 1) Barnveld, R.A., Keijzer, W., Tegelgers, F.P.W., et al. (1993) Assignment of the gene for human B-glucocerebrosidase to the region of q21-23 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Human Genet* **64**, 227-231.
- 2) Berkovic, S.F., McIntosh, A., Howell, R.A., et al. (1996) Familial temporal lobe epilepsy: A common disorder identified in twins. *Ann Neurol* **40**, 227-235.
- 3) Biervert, C., Schroeder, B.C., Kubisch, C., et al. (1998) A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* **279**, 403-406.
- 4) Charlier, C., Singh, N.A., Ryan, S.G., et al. (1998) A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature Genet* **18**, 53-55.
- 5) Commission on Classification and Terminology of the ILAE (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**, 389-399.
- 6) Eiberg, H., Gardiner, R.M., Mohr, J. (1989) Batten disease (Spielmeyer-Sjogren disease) and haptoglobin (HP): Indication of linkage and assignment to chromosome 16. *Clin Genet* **36**, 217-218.
- 7) Elmsile, F.V., Rees, M., Williamson, M.P., et al. (1997) Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* **6**, 1329-1334.
- 8) Guipponi, M., River, F., Vigeveno, F., et al. (1997) Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. *Hum Mol Genet* **6**, 473-477.
- 9) Hirose, S., Iwata, H., Akiyoshi, H., et al. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* (in press).
- 10) Hirose, S., Zenri, F., Akiyoshi, H., et al. A novel mutation of KCNQ3 (c925T>C) in a Japanese family with benign neonatal familial convulsion (BFNC2). *Arc Neurol* (in contribution).
- 11) Ito, M., et al. Electroclinical picture of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Japanese family. *Epilepsia* (in contribution).
- 12) Iwata, H., et al. A novel Pvu II polymorphism in the human nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4$  subunit gene (CHRNA4). *Human Mutation* (in press).
- 13) Jarvela, I., Schleutker, J., Haataja, L., et al. (1991) Infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. *Genomics* **9**, 170-173.
- 14) Jarvela, I., Mitchison, H., O'Rawe, A., et al. (1995) YAC and cosmid contigs spanning the Batten disease (CLN3) region at 16p12.1-11.2. *Genomics* **29**, 478-489.
- 15) Johnson, E.W., O'Donovan, C., Anderson, V.E., et al. (1997) Narrowing the candidate intervals for the familial febrile convulsion genes. *Epilepsia* **38**(Suppl.3), 201.
- 16) 兼子直, 関 亨, 和田一丸ら(1996) 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一家系調査報告: 予報一. てんかん治療研究振興財団年報 **8**, 80-90.
- 17) 兼子直, 岡田元宏(1998) てんかんと脳科学. *臨床科学* **34**, 1071-1084.
- 18) Kaplan, L.C., Wharton, R., Elias, E., et al. (1987) Clinical heterogeneity associated with deletion in the long arm of chromosome 15: Report of 3 new cases and their possible genetic significance. *Am J Med Genet* **28**, 45-53.
- 19) Koide, R., Ikeuchi, T., Onodera, O., et al. (1994) Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature Genet* **6**, 9-13.
- 20) Lalioti, M.D., Scott, H.S., Buresi, C., et al. (1997) Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy. *Nature* **386**, 847-851.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Liu, A.W., Delgado-Escueta, A.V., Gee, M.N., et al. (1996) Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombina-

- tions. *Am J Med Genet* **63**, 438-446.
- 25) Malafosse, A., Laboyer, M., Dulac, O., et al. (1992) Confirmation of linkage of benign familial neonatal convulsions to D20S19 and D20S20. *Hum Genet* **89**, 54-58.
- 26) Mascari, M.J., Gottlieb, W., Rogan, P.K., et al. (1992) The frequency of uniparental disomy in Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* **326**, 1599-1607.
- 27) Mikami, M., Yasuda, T., Terao, A., et al. Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1. *Am J Hum Genet* (in press).
- 28) Mueller, O.T., Henry, W.M., Haley, L.L., et al. (1985) Sialidosis and galactosidosis: Chromosomal assignment of two genes associated with neuroaminidase deficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci* **83**, 1817-1819.
- 29) Nagafuchi, S., Yanagisawa, H., Sato, K., et al. (1994) Dentatorubral and pallidolysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nature Genet* **6**, 14-18.
- 30) 小国美也子, 小国弘量, 斎藤加代子ら(1996) 若年性ミオクローニーてんかん (Janz症候群)における臨床遺伝学的, 遺伝子工学的研究. てんかん治療研究振興財団年報 **8**, 73-79.
- 31) Ottman, R., Risch, N., Hauser, A., et al. (1995) Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nature Genet* **10**, 56-60.
- 32) Pennacchio, L.A., Lehrs, J., Stone, N.E., et al. (1996) Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* **271**, 1731-1734.
- 33) Phillips, H.A., Scheffer, L.E., Berkovic, S.F., et al. (1995) Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. *Nature Genet* **10**, 117-118.
- 34) Ronen, G.M., Rosales, T.O., Connolly, M., et al. (1993) Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* **43**, 1355-1360.
- 35) Savukoski, M., Kestila, M., Williams, R., et al. (1994) Defined chromosomal assignment of CLN5 demonstrate that at least four genetic loci are involved in the pathogenesis of human ceroid lipofuscinosis. *Am J Hum Genet* **55**, 659-701.
- 36) Schroeder, B.C., Kubisch, C., Stein, V., et al. (1998) Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K<sup>+</sup> channels causes epilepsy. *Nature* **396**, 687-690.
- 37) Serratos, J.M., Delgado-Escueta, A.V., Posada, I., et al. (1995) The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet* **4**, 1657-1663.
- 38) Singh, N.A., Charlier, C., Stauffer, D., et al. (1998) A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nature Genet* **18**, 25-29.
- 39) Steinlein, O., Anokhin, A., Yping, M., et al. (1992) Localization of a gene for the human low-voltage EEG on 20q and genetic heterogeneity. *Genomics* **12**, 69-73.
- 40) Steinlein, O., Mully, J., Propping, P., et al. (1995) A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4$  subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet* **11**, 201-203.
- 41) Steinlein, O., Sander, T., Stoodt, J., et al. (1997) Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit  $\alpha 4$  with common idiopathic generalized epilepsies. *Am J Med Genet* **74**, 445-449.
- 42) 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 Natl Acad Sci. U.S.A.* **91**, 7267-7270.
- 43) Vaughn, B.V., Greenwood, R.S., Aylsworth, A.S., et al. (1996) Similarities of EEG and seizures in del (1q) and benign rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* **15**, 261-264.
- 44) Vesa, J., Hellsten, E., Verkruyse, L.A., et al. (1995) Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature* **376**, 584-587.
- 45) Weiland, S., Witzemann, V., Villarroel, A., et al. (1996) An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy by altering its desensitization kinetics. *FEBS Letters* **398**, 91-96.
- 46) Wallace, R.H., Berkovic, S.F., Howell, R.H., et al. (1996) Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* **33**, 308-312.
- 47) Wallace, R.H., Wang, D.W., Singh, R., et al. (1998) Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel  $\beta 1$  subunit gene SCN1B. *Nature Genet* **19**, 366-370.
- 48) Yasuda, T. (1991) Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME). *Kawasaki Med J* **17**, 1-13.



## Summary

### **Multi-Institutional Study on Families with Epilepsies or Febrile Convulsions**

Study Group on Epilepsy Genetics

Sunao Kaneko, Hideki Muranaka, Shinichi Niwa, Rumiko Kan, Tsuneo Ono,  
Noriko Horikawa, Masato Fukuda, Hiroyoshi Koide, Yuichi Goto,  
Ohiko Hashimoto, Yusuke Nakamura, Minoru Isomura, Yasunori Oana,  
Makiko Osawa, Hirokazu Oguni, Miyako Oguni, Hiroshi Yamadera,  
Kiyoshi Hashimoto, Mariko Maezawa, Komei Kumagai, Shoji Tsuji,  
Takashi Suzuki, Manabu Wachi, Kotaro Endo, Teiichi Onuma, Toru Konishi,  
Kyoko Maeda, Kazuyoshi Watanabe, Kosaburo Aso, Akio Takeda,  
Masatoshi Ito, Hiroshi Nagafuji, Kazumasa Otani, Yasuko Yamatogi,  
Takeshi Yasuda, Toshiaki Kugoh, Akira Sano, Takehiko Morimoto,  
Taketsugu Minami, Akihisa Mitsudome, Shinichi Hirose and Kazumaru Wada

The Epilepsy Genetics Study Group has collected 221 families with epilepsies or epileptic syndromes. Clinical forms we studied were idiopathic epilepsies, benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME), autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), benign familial infantile convulsions, severe myoclonic epilepsy in infancy and febrile convulsions. The gene for BAFME was recently assigned to chromosome 8q23.3-q24.1 in a Japanese family by this study group. In a Japanese family with ADFLE, we reported a new point mutation.

A "C" to "T" exchange (C755T) was found in exon 5 of the CHRNA4 gene on one allele of affected individuals. C755T replaced Ser<sup>252</sup> in the second membrane spanning domain (M2) of CHRNA4 with a leucine. We also screened 6 Japanese families with BFNC for mutations of KCNQ3, and found a T to C exchange (cDNA925T>C) in one allele. cDNA925T>C replaced Try<sup>309</sup>, a conserved residue within P-loop of the KCNQ family, with Arg (W309R).

**Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found.1999;11:83-91**