

筋ジストロフィー関連職種セミナー

「筋ジストロフィーを知ろう」

「遺伝について」

国立病院機構 松江医療センター
臨床研究部（神経内科）
足立 芳樹
平成30年11月18日 岡山コンベンションセンター



松江医療センター 臨床研究部

臨床遺伝専門医として
神経筋疾患の遺伝子診断
遺伝カウンセリング

筋ジストロフィーの遺伝について

1. 遺伝学の基本

メンデルの法則

分離の法則
2つの対立遺伝子が減数分裂のときには分離して子孫に伝わる。

独立の法則
異なる遺伝子が独立に振る舞う。

優性の法則
2つの対立遺伝子のどちらかの遺伝子が表現型となる。

<塩基>

DNA(デオキシリボ核酸)

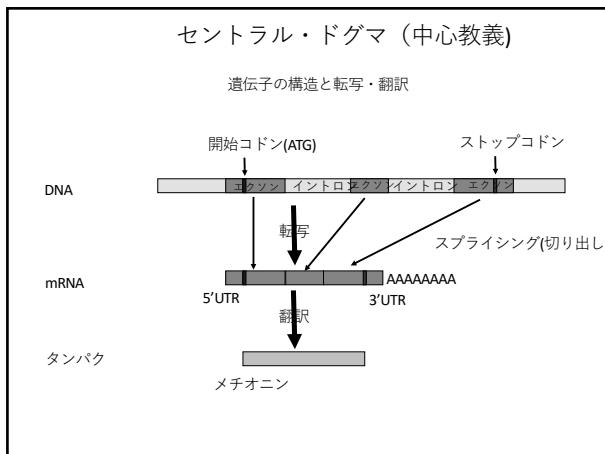
ピリミジン	シトシン(C)
チミン(T)	
ブリン	アデニン(A)
グアニン(G)	

RNA(リボ核酸)

シトシン(C)	
ウラシル(U)	
アデニン(A)	
グアニン(G)	

DNAの複製

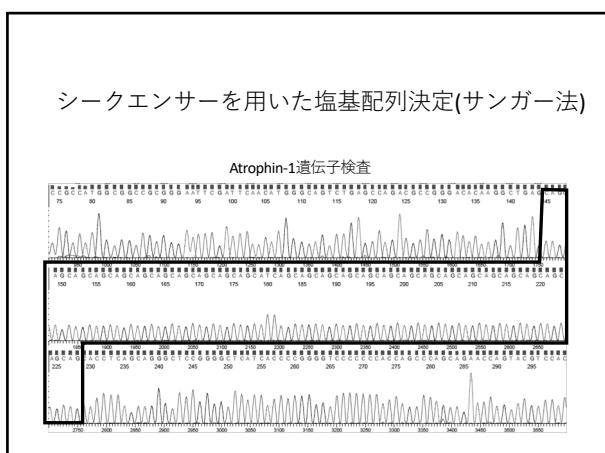
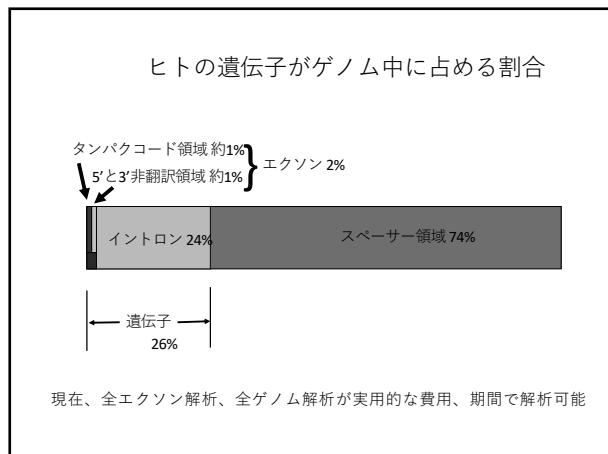
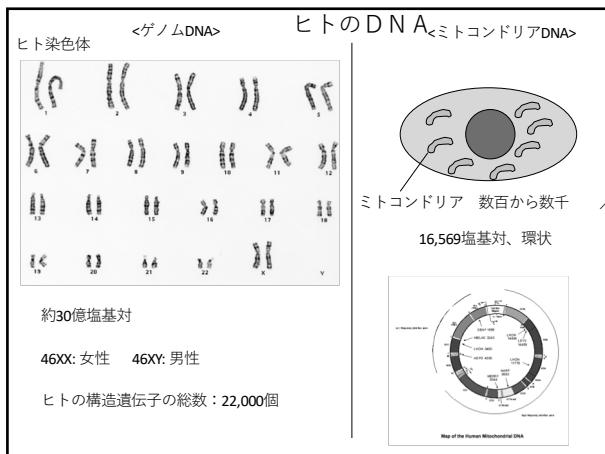
図5 DNAの複製図

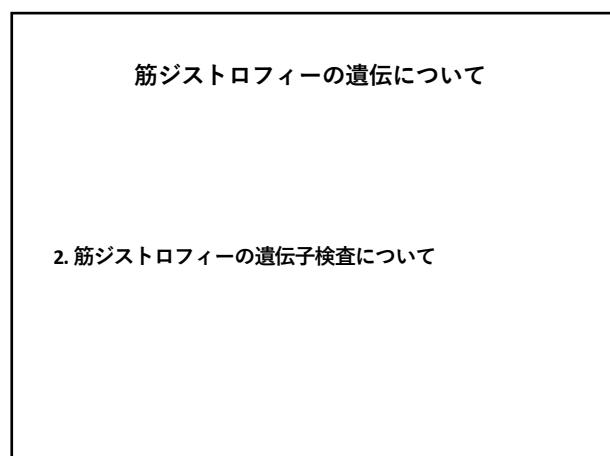
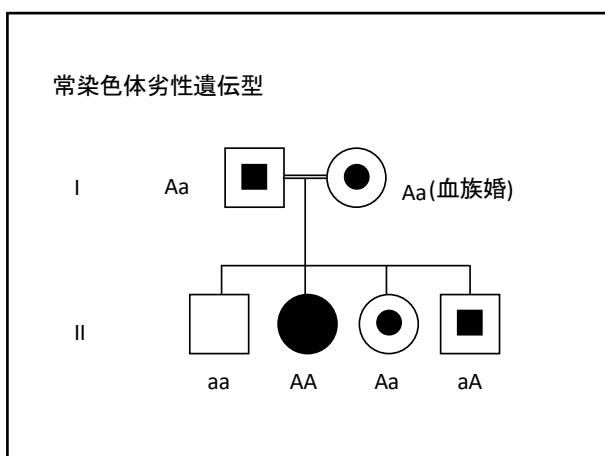
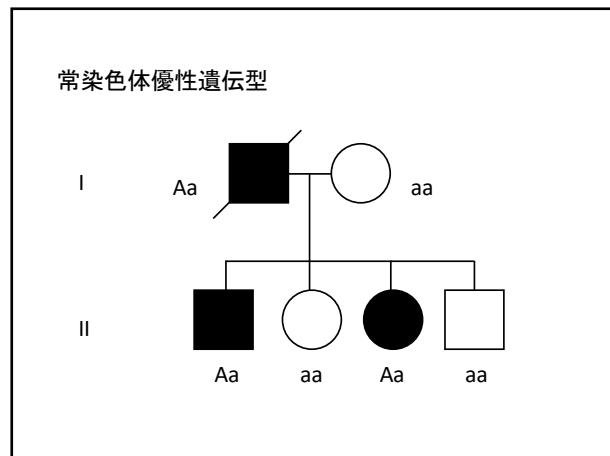
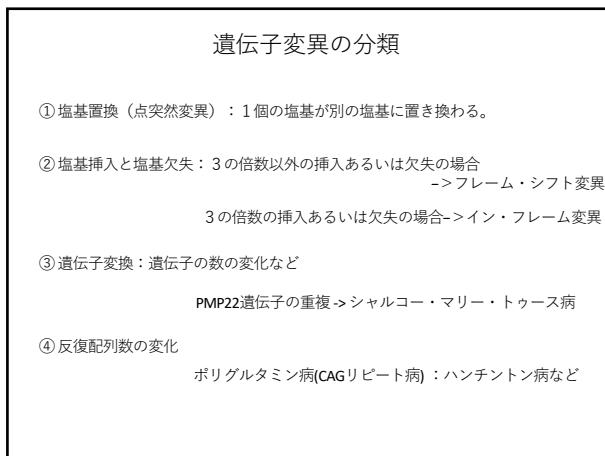
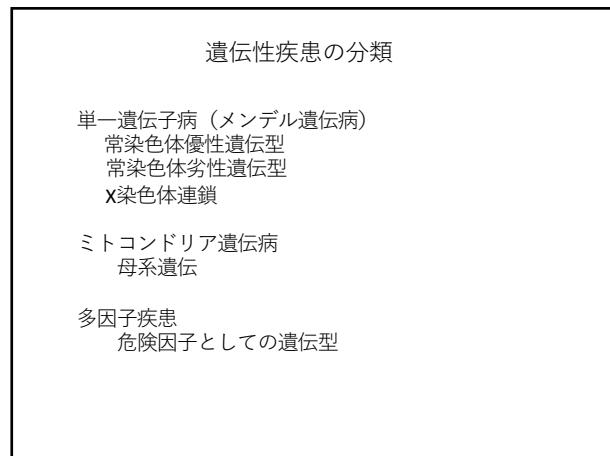
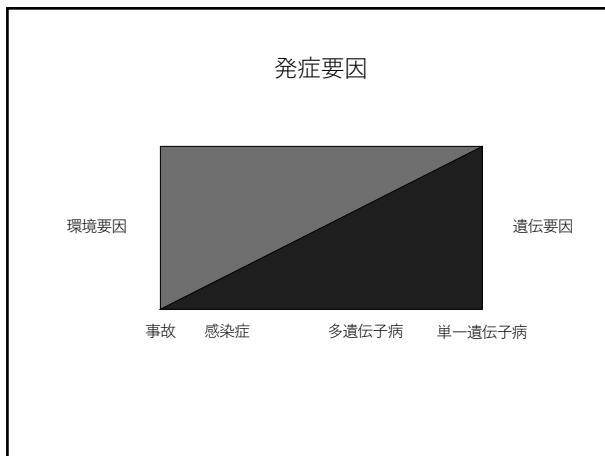


コドン(Codon)表

第1塩基	第2塩基			第3塩基
	U	C	A	G
U	フェニルアラニン	セリン	チロシン	システイン
	フェニルアラニン	セリン	チロシン	システイン
	ロイシン	セリン	終止コドン	終止コドン
	ロイシン	セリン	終止コドン	トリプトファン
C	ロイシン	プロリノン	ヒスチジン	アルギニン
	ロイシン	プロリノン	ヒスチジン	アルギニン
	ロイシン	プロリノン	グルタミン	アルギニン
	ロイシン	プロリノン	グルタミン	アルギニン
A	イソロイシン	スレオニン	アスパラギン	セリヌン
	イソロイシン	スレオニン	アスパラギン	セリヌン
	イソロイシン	スレオニン	リジン	アルギニン
	メチオニン(開始コドン)	スレオニン	リジン	アルギニン
G	バリン	アラニン	アスパラギン酸	グリシン
	バリン	アラニン	アスパラギン酸	グリシン
	バリン	アラニン	グルタミン酸	グリシン
	バリン	アラニン	グルタミン酸	グリシン

コード(code): 暗号
遺伝情報: 3塩基(コドン)が1つのアミノ酸に対応(UAA, UAG, UGAは終止コドン)
アミノ酸: 20種類





指定難病の概要と診断基準より (厚生労働省ホームページ)

113 筋ジストロフィー

○ 概要

1. 概要
骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50以上の原因遺伝子が解明されています。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮・変形・呼吸機能障害・心筋障害・嚥下機能障害・消化管症状・骨代謝異常・内分泌代謝異常・眼症状・難聴・中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち、筋ジストロフィーは、骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理をする全身性疾患である。代表的な病型としては、ジストロフィン異常症(デュシェンヌ型/ベッカーモード型筋ジストロフィー)、筋帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリードレーフィスク型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

2. 原因
骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。

指定難病臨床調査個人票より (厚生労働省ホームページ)

責任遺伝子(責任蛋白)		
<input type="checkbox"/> DMD (ジストロフィン)	<input type="checkbox"/> MYOT (ミオチリン)	<input type="checkbox"/> LMNA (ラミンA/C)
<input type="checkbox"/> CAV3 (カベオリン3)	<input type="checkbox"/> DES (デスマシン)	<input type="checkbox"/> CAPN3 (カルペイシン3)
<input type="checkbox"/> DYSF (ジスフェルリン)	<input type="checkbox"/> SGCA (サルコグリカン(SG- α)	<input type="checkbox"/> SGCB (SG- β)
<input type="checkbox"/> SGCG (SG- γ)	<input type="checkbox"/> SGCD (SG- δ)	<input type="checkbox"/> TTN (タイチン)
<input type="checkbox"/> ANO5	<input type="checkbox"/> FKTN (フクチン)	<input type="checkbox"/> FKRP
<input type="checkbox"/> POMT2	<input type="checkbox"/> POMGNT1	<input type="checkbox"/> LAMA2 (ラミニン α 2(メロシン))
<input type="checkbox"/> ITG7 (インテグリン α 7)	<input type="checkbox"/> DNM2	<input type="checkbox"/> DUX4 (4番染色体長腕D4Z4繰返し配列短縮)
<input type="checkbox"/> SMCHD1	<input type="checkbox"/> DMPK CTG 繰返し配列延長	<input type="checkbox"/> CNBP CCTG 繰返し配列延長
<input type="checkbox"/> EMD (エメリン)	<input type="checkbox"/> FHL1	<input type="checkbox"/> PABPN1 GCG 繰返し配列延長
<input type="checkbox"/> その他 *その他を選択の場合、以下に記入		
遺伝形態		
<input type="checkbox"/> X染色体連鎖	<input type="checkbox"/> 常染色体優性遺伝	<input type="checkbox"/> 常染色体劣性遺伝
変異の詳細		
<input type="checkbox"/> 片側アレル	<input type="checkbox"/> 両側アレル	

遺伝学的検査として保険で認められている疾患

筋ジストロフィー

デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカーモード型筋ジストロフィー

福山型先天性筋ジストロフィー

筋強直性ジストロフィー

その他の筋萎縮を伴う疾患

ポンベ病

脊髄性筋萎縮症

球脊髄性筋萎縮症

家族性アミロイドーシス

デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカーモード型筋ジストロフィー

遺伝形式: X染色体連鎖

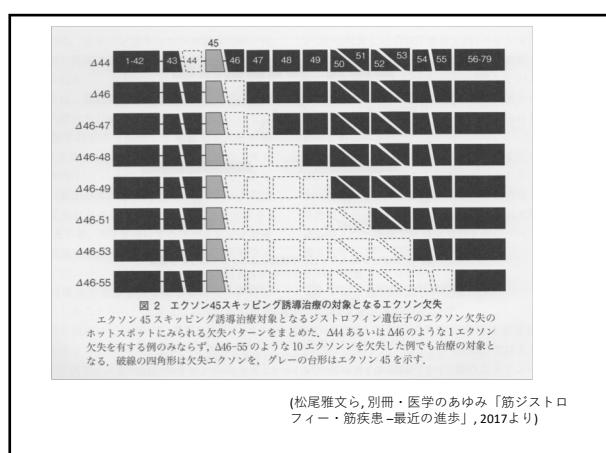
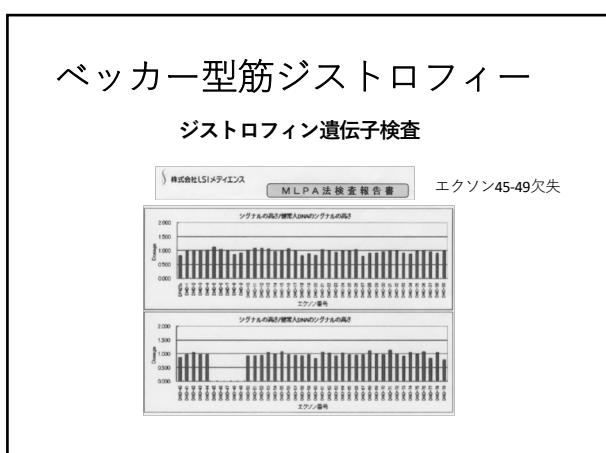
責任遺伝子: ジストロフィン

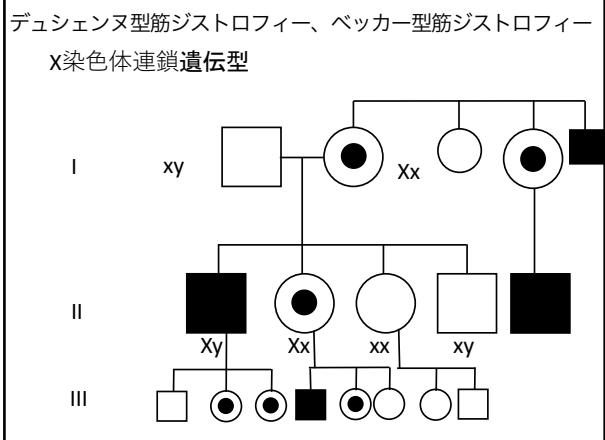
79個のエクソンからなる巨大遺伝子

筋線維膜の維持に必要な蛋白

遺伝子変異

一部のエクソンが重複欠失	60% 10%	3の倍数の重複・欠失→軽症型
微小変異(点突然変異など)	30%	ナンセンス変異 → 重症型 (終止コドンになる変異) TAAT, TAG, TGA





筋強直性ジストロフィー(DM1)

遺伝形式：常染色体優性遺伝性

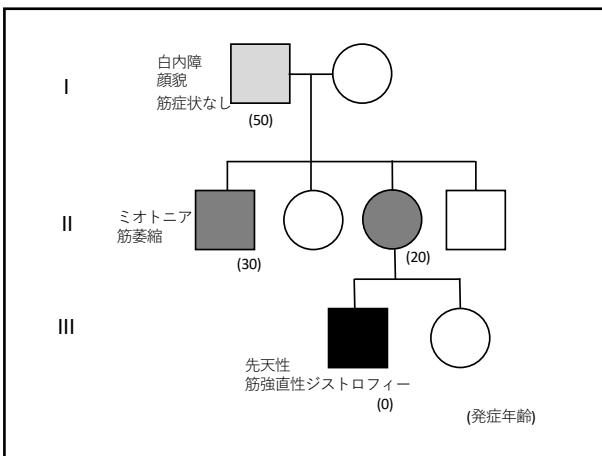
責任遺伝子：DMPK遺伝子(19番染色体)

遺伝子変異

アミノ酸に翻訳されない領域(3'-UTR)のCTG反復配列

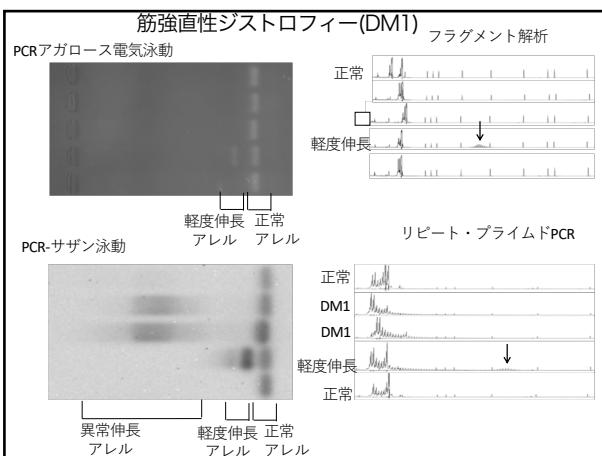
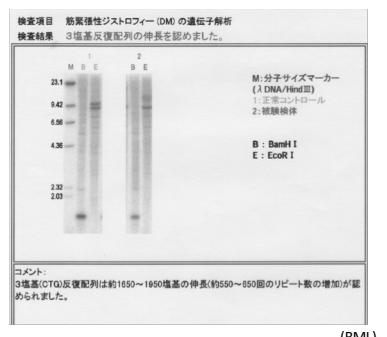
49リピート以下	正常
50~80	白内障あり。筋症状は乏しい。
100~500	典型的筋強直性ジストロフィー
1,000以上	先天型筋強直性ジストロフィー

リピート病　世代を経るに従ってリピート数が増える場合がある。
(表現促進現象)



筋強直性ジストロフィー(DM1)

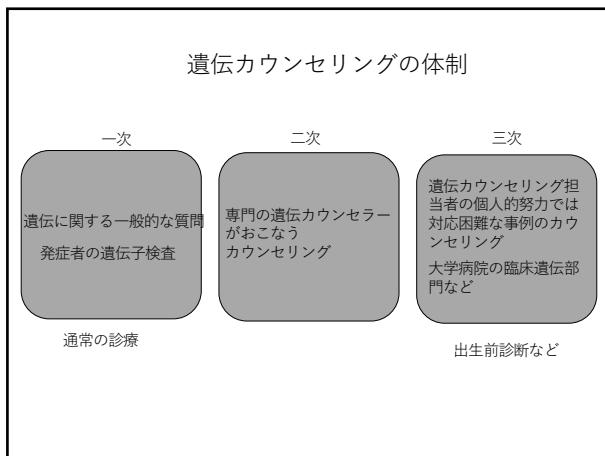
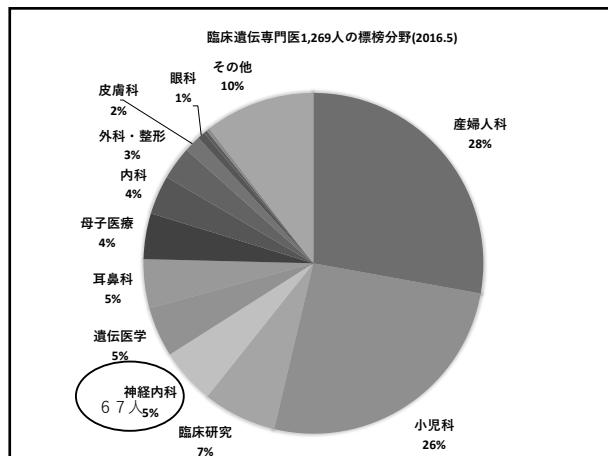
遺伝子検査法 サザン解析



筋ジストロフィーの遺伝について

3. 筋ジストロフィーの遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセラーの歴史（日本）	
1956年	日本人類遺伝学会設立
1996年	遺伝子診療部誕生(信州大学、京都大学)
2002年	日本遺伝カウンセリング学会、日本人類遺伝学会による認定医制度（臨床遺伝専門医）開始
2003年	遺伝カウンセリング修士課程(信州大学、北里大学)
2005年	認定遺伝カウンセラー誕生
2016年	臨床遺伝専門医（医師） 1,269人 認定遺伝カウンセラー（非医師） 186人



まとめ

- 筋ジストロフィーは原因遺伝子によりさまざまな病型がある。
- 同じ病型でも遺伝子変異のタイプにより重症度や症状が異なる。
- 病型により遺伝形式が異なる。
- 非発症者の発症リスク評価や発症前診断は、遺伝学に精通し心理面も配慮した、きめ細かな遺伝カウンセリングを要する。