

筋ジス多職種連携セミナー in 静岡

2019年9月15日（日）

グランシップ静岡

遺伝について

国立病院機構 鈴鹿病院 脳神経内科

南山 誠



お話しする内容

- 筋ジストロフィーの遺伝
 - Duchenne型筋ジストロフィー
 - 筋強直性ジストロフィー
 - 福山型筋ジストロフィー
- 遺伝カウンセリングについて



筋ジストロフィー

- 骨格筋の壊死・再生を主な病変とする筋疾患
- 多臓器に病変をきたし集学的、全身的な管理を必要とすることも多い

遺伝子の変異・発現調節異常



タンパクの喪失・機能異常



筋細胞の変性・細胞死

•ジストロフィン症
(デュシェンヌ型、ベッカー型)

•筋強直性

•肢帯型

•顔面肩甲上腕型

•福山型

•エメリー・ドレイフス型

•眼咽頭筋型

など

遺伝とは

なんらかの特徴、体質が親から子へと伝わる過程

例： 性別、血液型、目の色、髪の色・クセ、福耳、アルコールなど

体を維持するのに不都合なもの



病気

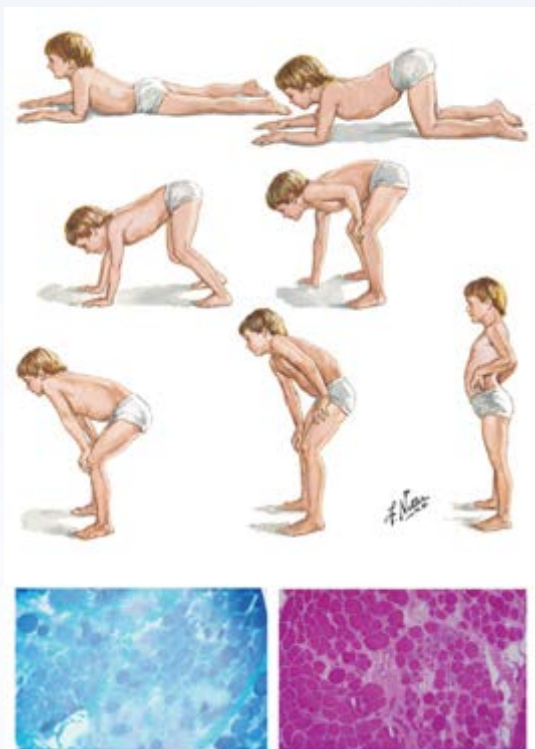
体質の伝わり方	筋疾患関連の例
優性遺伝	筋強直性ジストロフィー
劣性遺伝	福山型筋ジストロフィー
X連鎖遺伝	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
ミトコンドリア遺伝	ミトコンドリア病
多因子遺伝	

お話しする内容

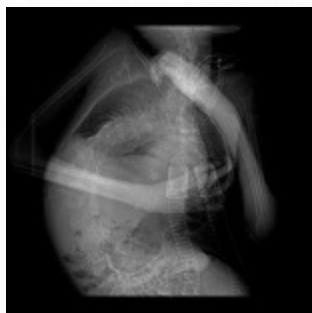
- 遺伝とは
- 筋ジストロフィーの遺伝
 - Duchenne型筋ジストロフィー
 - 筋強直性ジストロフィー
 - 福山型筋ジストロフィー



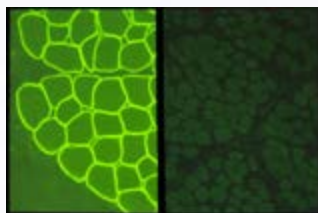
デュシェンヌ型筋ジストロフィー



Netter's illustration



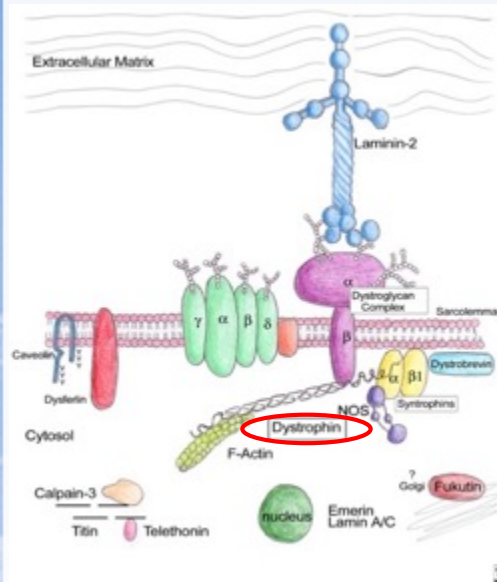
正常筋 患者筋



日本筋ジストロフィー協会
筋疾患百科事典

- 10万人中3-5人、男児出生中3500人に1人
- 運動発達の遅れ：2-3才までに気付かれる
- 腓腹筋仮性肥大、尖足歩行：10歳頃歩行不能
- 脊柱側弯、腰椎前弯、四肢関節拘縮
- 心筋障害（心不全、不整脈）、呼吸不全：平均寿命30代、自然経過で20歳までに死亡
- 知能障害、発達障害
- ジストロフィン遺伝子変異による
- ベッカー型筋ジストロフィーはデュシェンヌ型の軽症タイプ

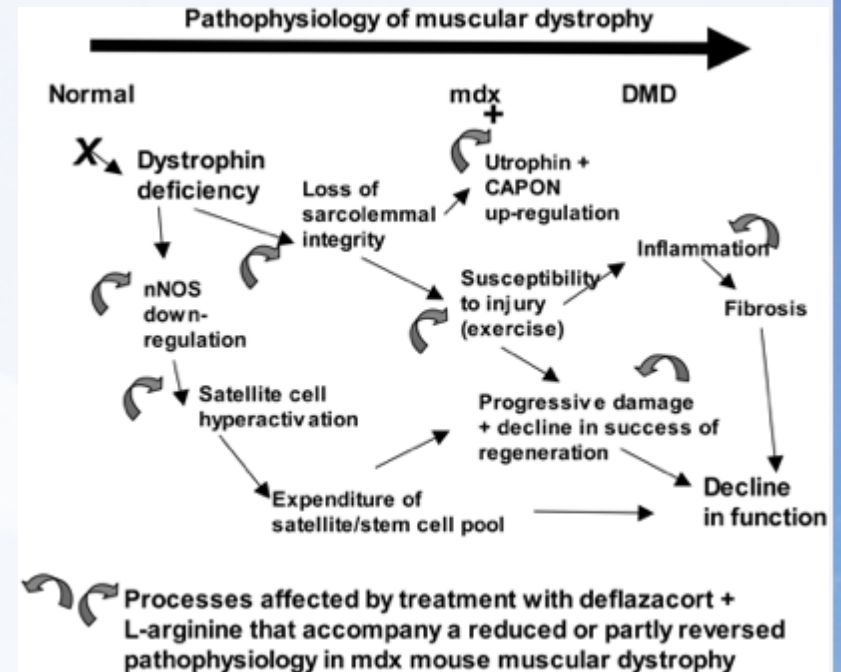
ジストロフィン症の分子病態



Dystrophin:

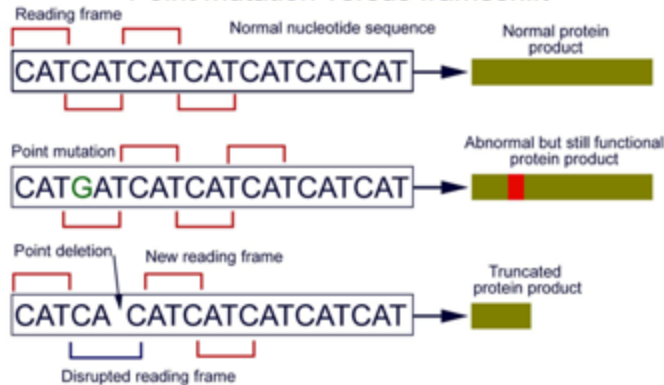
- 79エクソン
- 約2300kbの巨大な遺伝子

- 筋細胞の構造維持
- 細胞内タンパクの配置決定
- 細胞内外のカルシウムイオン調整



The FASEB Journal, 20 (6) 738-740

Point mutation versus frameshift



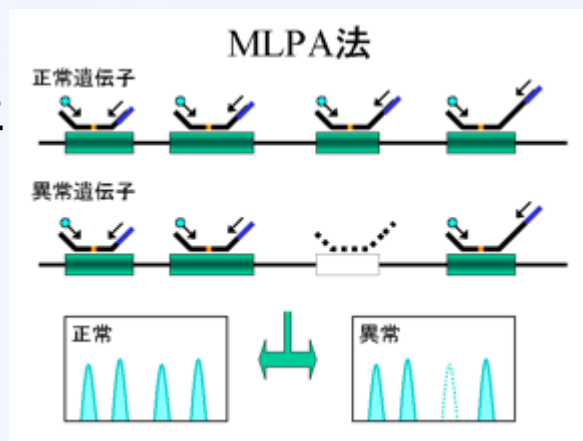
Medscape, Dystrophinopathies

- エクソン単位の欠失 約60%
エクソン45~52にhot spot
- エクソン単位の重複 約10%
- 点変異などの微小変異 約30%

ジストロフィン変異の遺伝子診断

●MLPA法 (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

- 全79エクソンに対応する特異プローブと標的遺伝子をハイブリダイゼーションさせ、PCRにより増幅
- 欠失、重複、変異保有者の診断が可能
- 約70%の診断可能



Applied biosystems HP

●次世代シーケンサー

●母の変異保有者診断： カウンセリングが必要

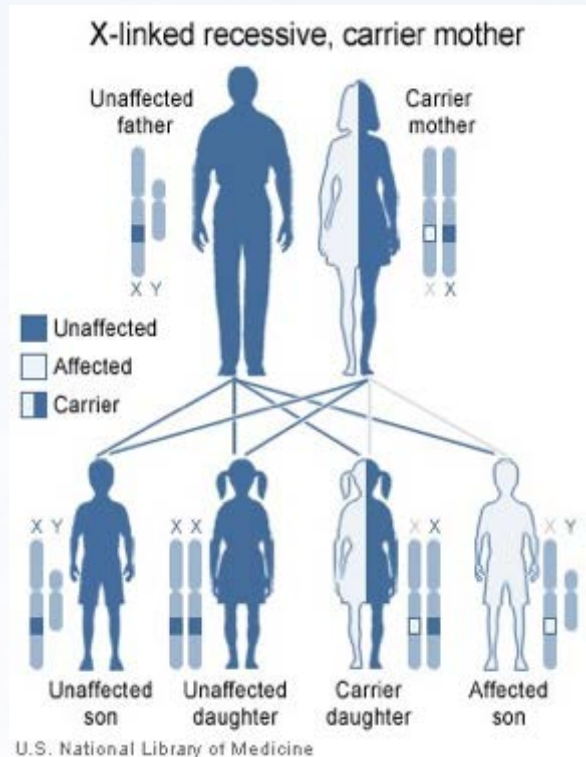
- 家族歴あれば変異保有者
- 家族歴ない時： 母の生殖細胞の遺伝子変異、患児が受胎後に変異獲得、もしくは変異保有者

●出生前診断： カウンセリングが必要

- 絨毛、羊水診断
- 着床前診断

ジストロフィン変異の遺伝的特徴

●X連鎖遺伝である



<http://ghr.nlm.nih.gov/>

●患者の遺伝子変異は

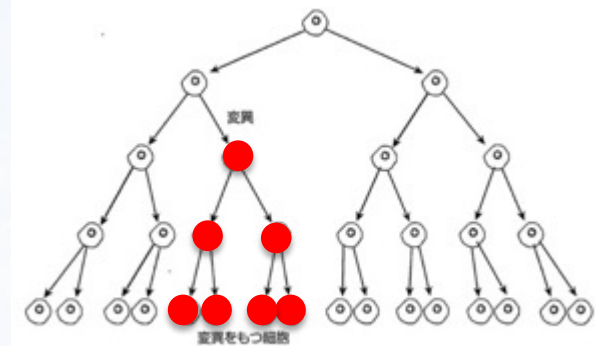
母由来2/3

新規遺伝子変異1/3

●生殖細胞レベルでの変異がありうる

→ 採血検査ではわからない

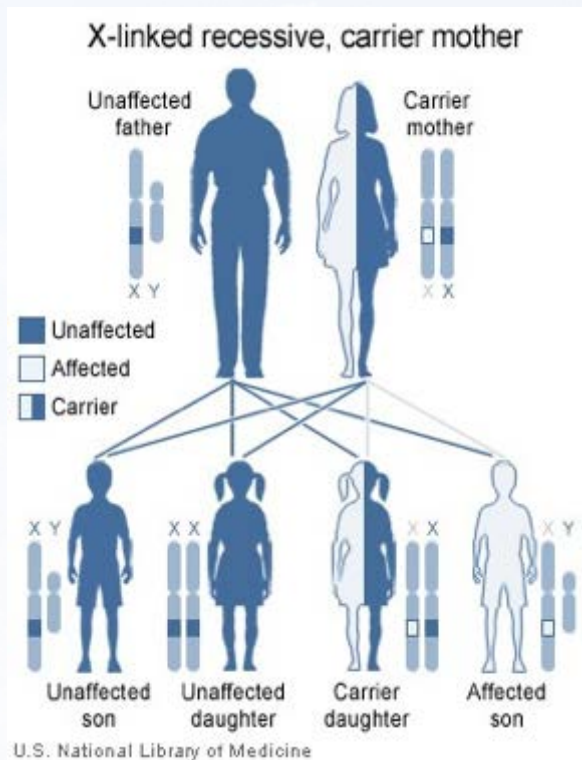
●変異保有者診断の陰性時要注意



トンプソン&トンプソン 遺伝医学を一部改変

変異保有者

- 子供は男の50%が患者、
女の50%が変異保有者に



<http://ghr.nlm.nih.gov/>

- Lyonizationの影響を受ける

- ✓ 患者同様の症状に注意
 - 高CPK血症
 - 心不全、
 - 精神症状？



そよかぜあおさんによる写真ACからの写真

お話しする内容

- 遺伝とは
- 筋ジストロフィーの遺伝
 - Duchenne型筋ジストロフィー
 - 筋強直性ジストロフィー
 - 福山型筋ジストロフィー



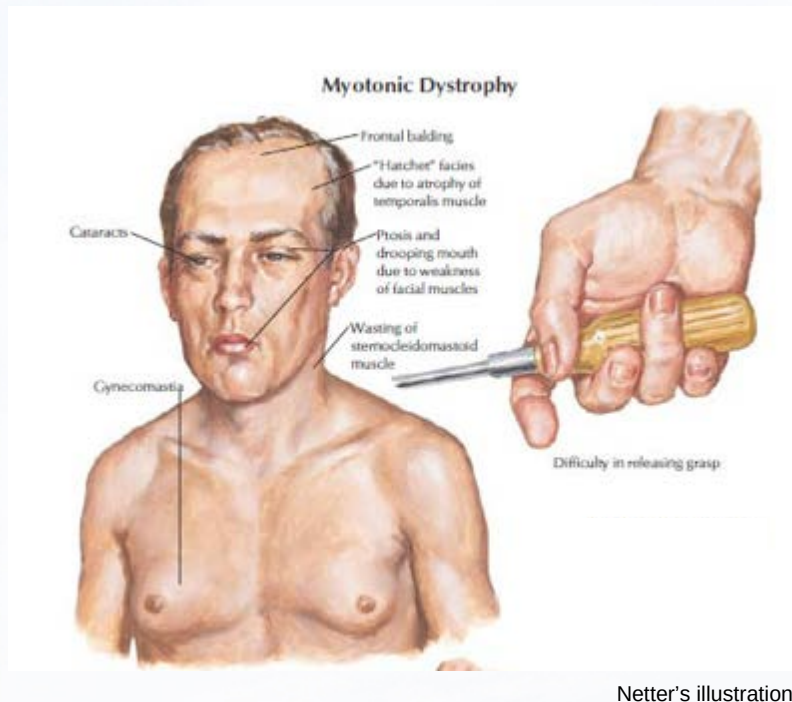
筋強直性ジストロフィー (DM1)

- 筋萎縮・筋強直 + 多臓器疾患
- 成人で最も頻度の高い筋ジストロフィー： 10万人に7人

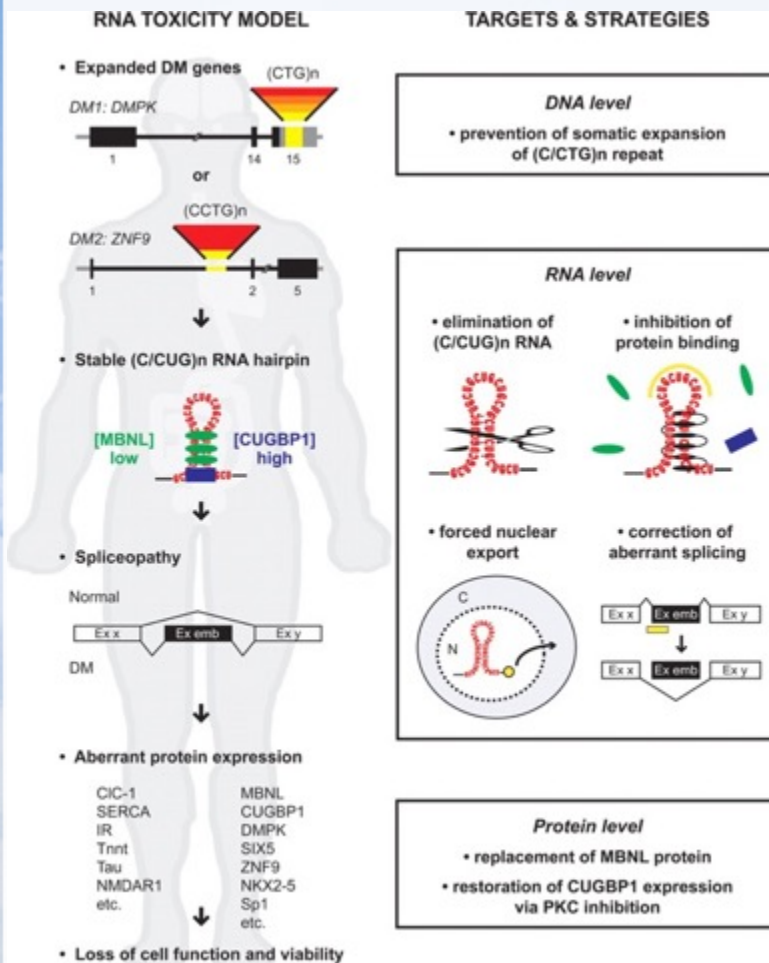
- 軽症～重症

- 20-30歳代発症が多
平均寿命55歳くらい

- DMPK遺伝子の変異による
(CTG反復配列の異常伸長)



筋強直性ジストロフィーの分子病態



スプライシング調節因子の機能異常説

DMPK遺伝子非翻訳領域のCTGリピートの異常伸長

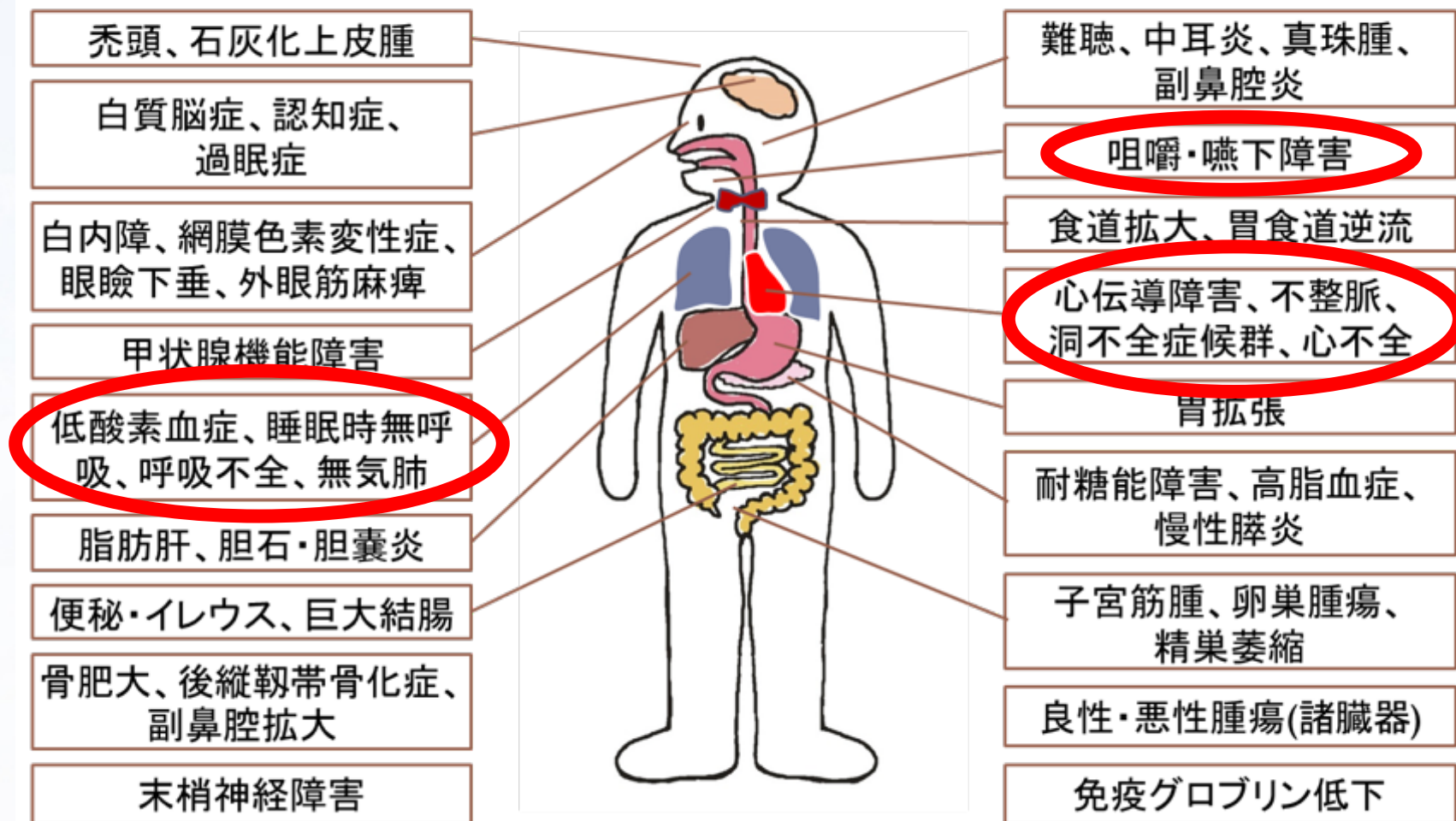
- スプライシング因子MBNL1が結合し核内封入体形成
- 拮抗するスプライシング因子CUGBPの過剰発現

他のmRNAのスプライシングに影響

全身に多彩な症状

筋強直性ジストロフィー

多彩な合併症



筋強直性ジストロフィー(DM1)の遺伝的特徴

- 常染色体優性遺伝
- DMPK遺伝子の非翻訳領域におけるCTGリピートの伸長
 - 正常: 5-35回、 患者: 50-2000
 - リピート長は発症年齢や重症度と相関する
- 表現促進現象がみられる
 - 祖父母⇒父母⇒子 と継代するに連れて重症化
 - 軽度の母親から先天性の患児が生まれることが多い



Hum. Mol. Genet., 5, Sup1, 1996

フロッピーインファント⇒先天性筋強直性ジストロフィー
☞患児の診断から病識のない母親の診断がついてしまう
説明のタイミングの考慮要

- 遺伝子検査： サザンブロッティング、PCR

お話しする内容

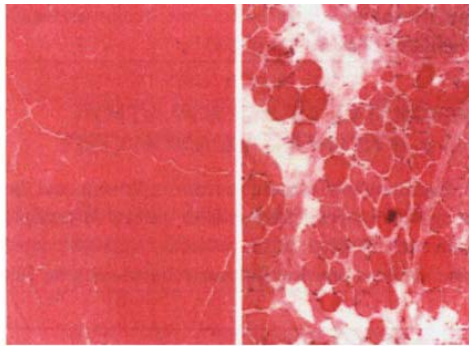
- 遺伝とは
- 筋ジストロフィーの遺伝
 - Duchenne型筋ジストロフィー
 - 筋強直性ジストロフィー
 - 福山型筋ジストロフィー



福山型筋ジストロフィー

- 新生児～乳児期からの運動発達遅滞 10万人中2.9人
移動は通常、座位まで

- 知能・言語の発達遅滞、けいれん 胎児期の神経細胞遊走障害



- フクチン遺伝子の変異による

- 遺伝子診断： サザンブロット
- 出生前診断はマイクロサテライト DNA 多型解析による



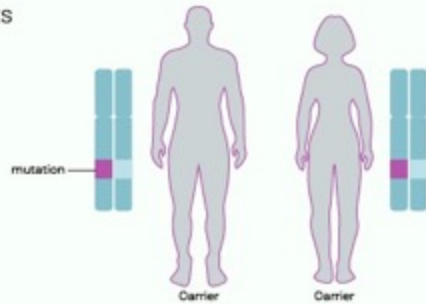
- 常染色体劣性遺伝

- 変異保有者： 約90人に1人
- 同胞再発率： 25%

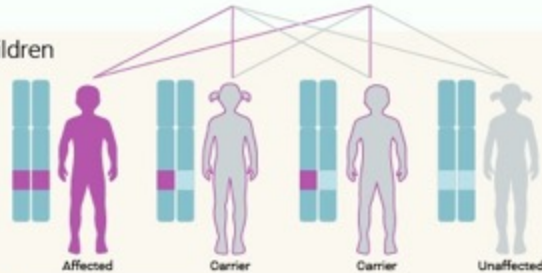
常染色体劣性遺伝

Autosomal Recessive

Parents



Children



NIH U.S. National Library of Medicine

	頻度	変異保有者
福山型筋ジストロフィー	2.9人/10万人	1人/90人
脊髄性筋萎縮症Ⅰ型	1人/2万人	1人/100人
劣性遺伝難聴（GJB2変異）	1人/3000人	1人/40-50人
色覚異常（X連鎖）	1人/20人(男)	1人/10人(女)

人が持つ病的変異保有数： 約50個(?)

総数 600~700個

人類みな変異保有者

遺伝の特殊性について

不変性： 生涯変化しない

予測性： 将来の発症を予測できる可能性

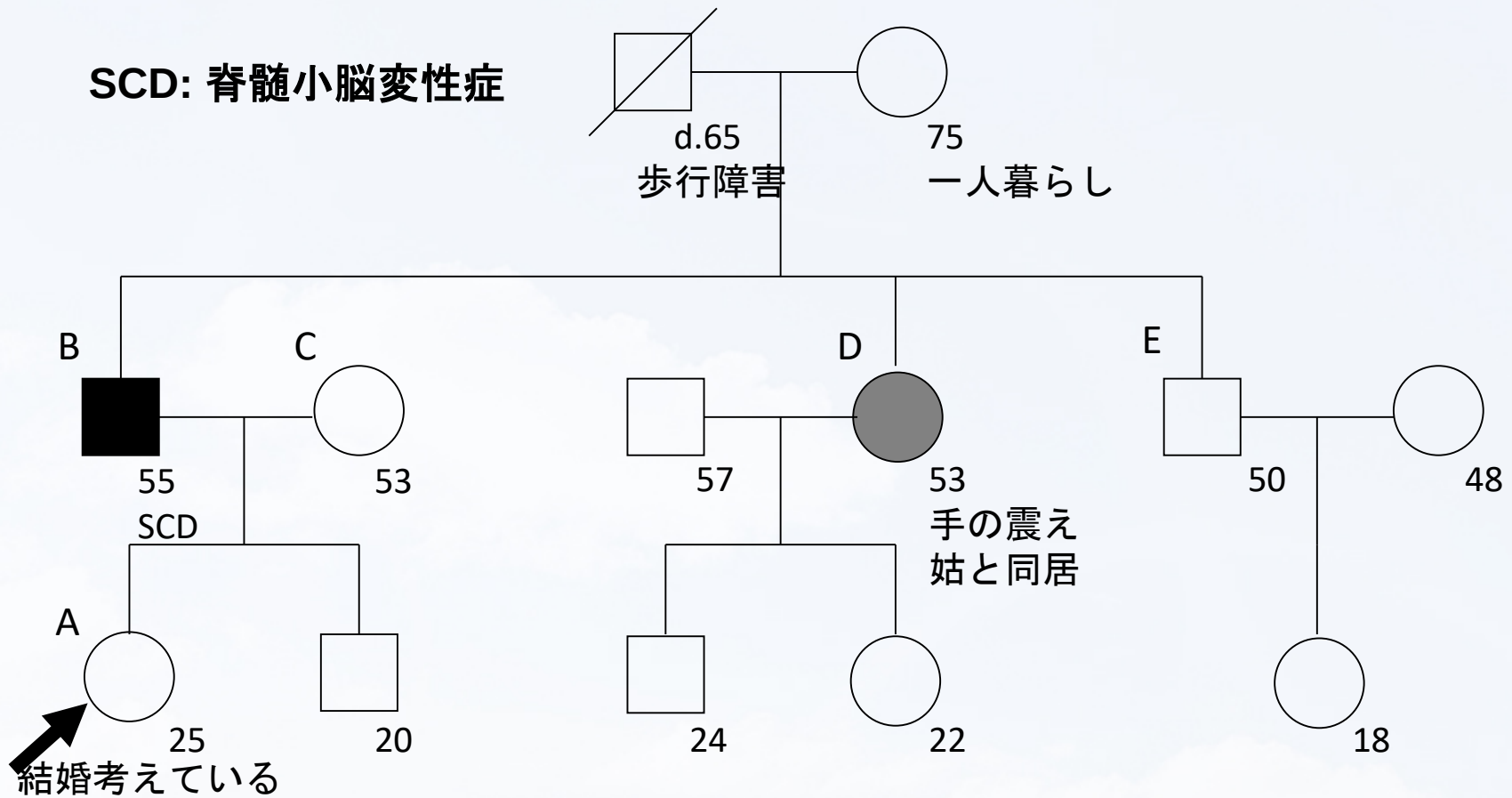
共有性： 家系で同じ情報を共有している可能性



症例提示

— 遺伝、それぞれの思い —

SCD: 脊髄小脳変性症



- 家族歴を聴取されることで遺伝の自覚を迫ることになる
- A—Eのそれぞれの立場、気持ちは異なる
- カウンセリング、遺伝子検査結果の説明は個人のほうが望ましい

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に対して

生活設計上の選択を自らの意志で決定し行動できるよう

臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断にもとづき遺伝予後（再発危険率）等の適切な情報を提供し、

支援する医療行為

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 2003



遺伝性疾患に対する医師の説明義務違反を求めた訴訟例

Medsafe.Net
医療安全推進者ネットワーク



医療事件判決紹介コーナー

判例評釈

No.157 「遺伝性の難病に罹患した子が生まれる可能性についての両親の質問に対する医師の説明義務違反を認め、医師の勤務する社会福祉法人に対し、出生した難病の子の介護費用等の損害賠償を命じた判決」

東京高等裁判所平成17年1月27日 判例時報1953号132頁

- Pelizaeus-Merzbacher病に罹患した子が生まれる可能性を説明しなかったことに対する説明義務違反を認めた
- 地裁では罹患者の存在が負の存在であることを認めるのにつながる事等から、介護費用の損害を認めていなかった



遺伝カウンセリングの一般的手順

発端者の遺伝医学的診断、遺伝学的評価

家系図、遺伝情報収集

遺伝リスクの推定

対応方法の情報提供

意思決定の援助

必要に応じて継続的なフォローアップ

認定遺伝カウンセラー
臨床遺伝専門医
遺伝看護専門看護師

精神科医
臨床心理士

精神的・心理的サポート

遺伝学的検査

着床前診断： 人工妊娠中絶は避けられるが、生命の選別となる

出生前診断： 異常が認められた場合には人工妊娠中絶が考慮される

新生児スクリーニング： 治療可能な先天性代謝異常症を対象

変異保有者診断： 常染色体劣性遺伝病、X連鎖性遺伝病が特に対象となる

◎遺伝病の確定診断： 他の血縁者にも影響を与えることに注意

発症前診断： 治療法や予防法のない疾患の場合、慎重を要する

予測的診断： 多因子疾患が対象。将来必ず発症するとは限らない

遺伝カウンセリングの対象

出生前遺伝カウンセリング

- 妊娠中の胎児あるいは妊娠を考える際のリスクについてが対象
- 産婦人科と密接な関連のある問題を扱う

小児期遺伝カウンセリング

- 小児期発症の疾患の正確な診断と情報提供や、次子あるいは両親の同胞から生まれる子のリスクについてが対象

成人期遺伝カウンセリング

- 神経変性疾患や家族性腫瘍など成人期発症の遺伝病が対象
- クライエントは通常at riskの子供／血縁者

脳神経内科の遺伝カウンセリング

こんなときに来談に来られます

•診断確定時

- 自分、配偶者、子供の将来は？
- いつ子供に話すべきか？

•結婚

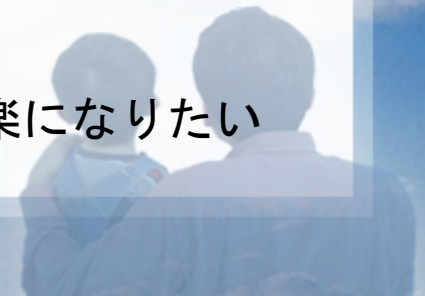
- 結婚できるか？
- フィアンセにまだ話していない

•拳児希望

- 子供が欲しい
- 次子の発症の可能性は？

•陰性を求めて

- 自分も罹るのか？
- 結果を知って早く楽になりたい



発症前診断について

- 治療法のある/ない疾患で慎重さが違う
 - 治療法のない疾患で安易に行わない
- 約5回のカウンセリングを施行するのが通例
 - 精神科医、カウンセラー、臨床心理士など時間をかけてスタッフ動員する
 - 診断結果に応じた人生設計や耐性はあるか
- 診断結果に応じたフォローアップ
 - 陰性でもsurvivor effectの可能性
- 近隣の受入れ可能な三次遺伝カウンセリング施設に紹介

遺伝性疾患情報サイト

GENE Tests™

home disorders genes tests laboratories clinics professionals resources

GeneReviews

Alphabetical list of GeneTests disorders for which a GeneReview is available.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 A B C D E F G H I J K L M
N O P R S T U V W X Y Z

1

- 15p13.3 Microdeletion
- 15p24 Microdeletion Syndrome
- 16p11.2 Microdeletion
- 17p13.1 Deletion Syndrome
- 18p11.2 Deletion

2

- 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia
- 22q11.2 Deletion Syndrome
- 22q13.2 Duplication
- 22q37 Microdeletion Syndrome

3

- 3-M Syndrome
- 3-Methylglutamic Aciduria Type 2
- 3-Methylglutamic Aciduria Type 3
- 3-Methylglutamic Aciduria with Deafness, Encephalopathy, and Leigh-like Syndrome

4

- 46,XX Testicular Disorder of Sex Development
- 46,XY Disorder of Sex Development and 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis

5

- 9p22.3 Microdeletion

A

- Acrochloplasmiasis
- Acromiogenesis Type 1B
- Acromiogenesis
- Acromiogenesis
- Acid Hyaluronidase Deficiency
- Acute Intermittent Porphyria
- ADAMTS1-Related Eye Disorders
- Adenosine Phosphoribosyltransferase Deficiency
- Adenosine Deaminase Deficiency
- Adrenoleukodystrophy, X-Linked
- Adult Polyglucosar Body Disease
- Aicardi Syndrome
- Aicardi-Goutieres Syndrome
- AIP-Related Familial Isolated Pituitary Adenoma
- Alagille Syndrome
- Alexander Disease

GENEReviews Japan

GENEReviews 日本語版

ホーム GeneReviews日本語版サイトについて 疾患別情報(GeneReviews日本語版)

GeneReviews 日本語版

GeneReviews 日本語版サイトへようこそ。

現在、GeneReviews日本語版では、**140項目**を一般公開中です。(2016.7.30)

詳しくは、「[GeneReviews日本語版サイトについて](#)」をご覧ください。

翻訳にご協力いただける方を募集中です。募集項目は、GR項目リストのGRJアップデートの日付のバックカラーが黄色になっています。詳しくは、お問い合わせください。

本サイトご利用の際は、[\[GENEReviews Japan ーサイトの趣意とご利用上の注意点についてー\]](#)を一読ください。

過去の情報は[こちら](#)

2016.7.30	『 PLP関連疾患 』（日本語訳者: 高永牧子, 羽田野ちひろ, 東澤健司(神奈川県立こども医療センター 遺伝科)）をアップデートしました。NEW
2016.7.23	『 ファンconi貧血 』（日本語訳者: 福島久代(札幌医科大学大学院修士課程遺伝カウンセリングコース), 櫻井晃洋(札幌医科大学医学部遺伝医学)）をアップデートしました。NEW
2016.7.17	『 脊髄小脳変性症2型 』（日本語訳者: 吉村祐実(細胞遺伝学), 櫻井晃洋(札幌医科大学附属病院遺伝子診療室)）をアップデートしました。NEW
2016.5.15	『 低ホスファターゼ症 』（日本語訳者: 渡邊 淳(日本医科大学付属病院遺伝診療科)）をアップデートしました。NEW
2016.5.3	『 フェラン-マクグーミッド症候群 』（日本語訳者: 大塚洋子(ポランドア翻訳者), 櫻井晃洋(札幌医科大学医学部遺伝医学)）をアップデートしました。NEW

• NIHサポートの情報サイト

• 信州大学を中心に日本語版作成されている

ま と め

- 筋ジストロフィーの遺伝に関し、代表的な3疾患を例にお話ししました
- 神経筋疾患における遺伝カウンセリングの重要性についてお話ししました
- カウンセリングには個別に、十分な時間と語りが必要だと思います

