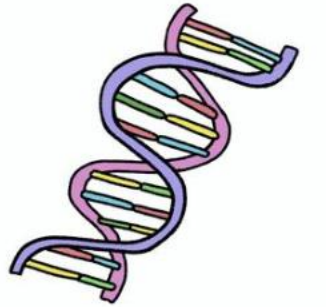


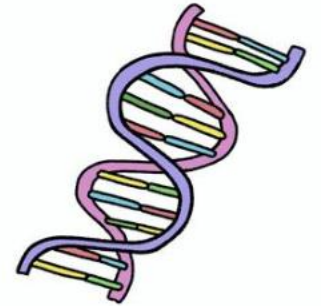
発達の違いと遺伝学的検査



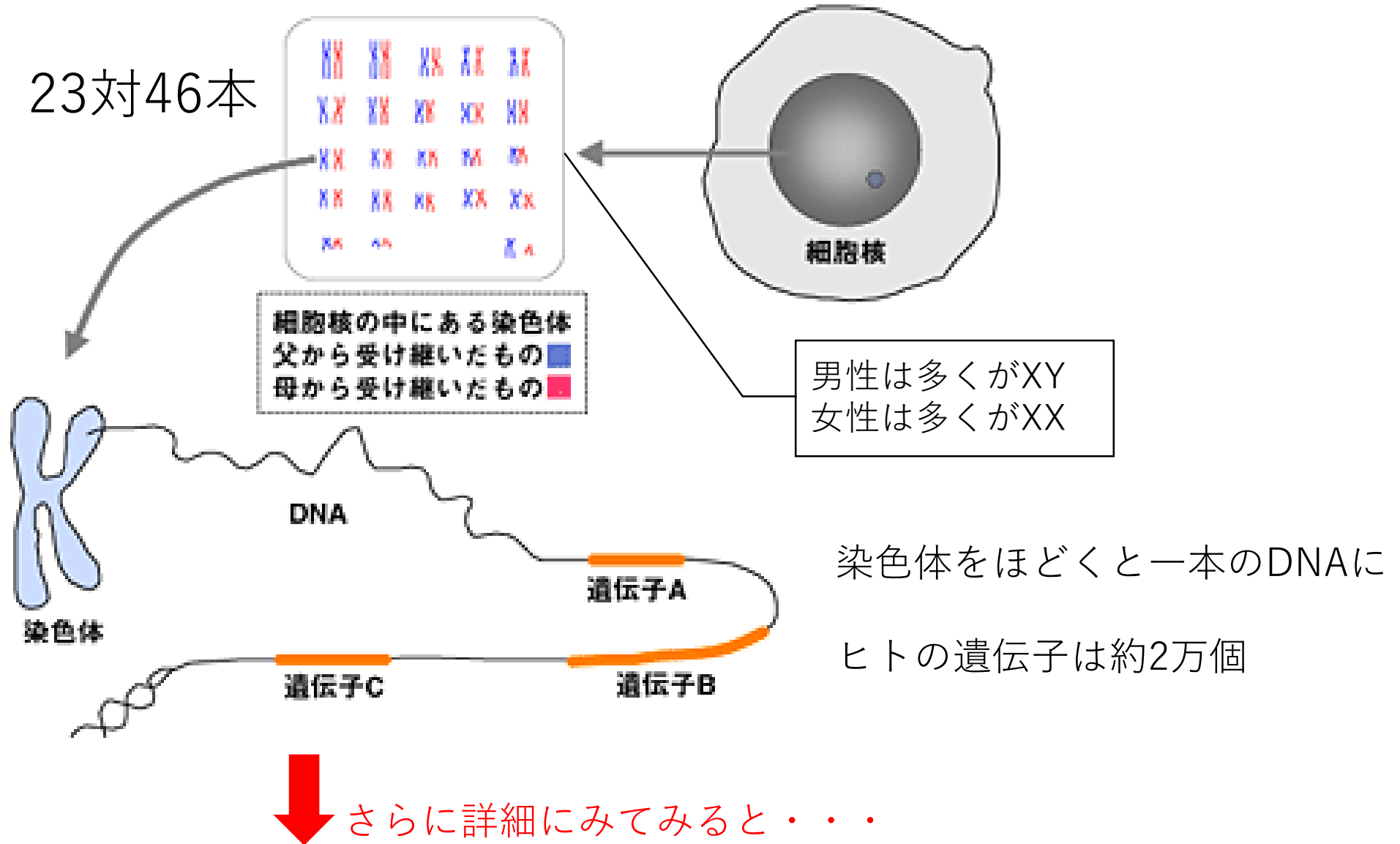
神戸大学 小児科
山口 宏

本日の内容

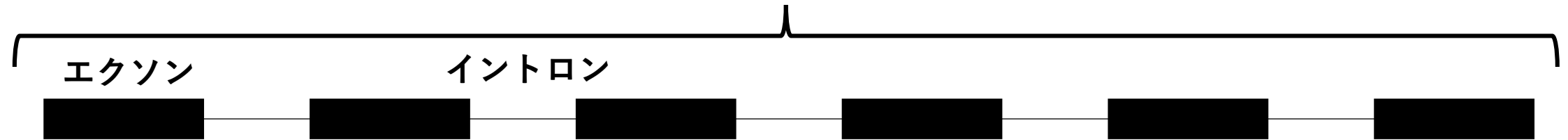
- 遺伝子とは
- 遺伝子検査にはどんな検査があるか
- 発達の遅れ（主に自閉スペクトラム症）と遺伝
- 当院での遺伝子検査の一例～メリットと留意点



染色体と遺伝子とDNA



遺伝子



スプライシング

翻訳されるのはエクソン領域



A,T,C,Gがずっと並んでいる

遺伝子はタンパク質の設計図

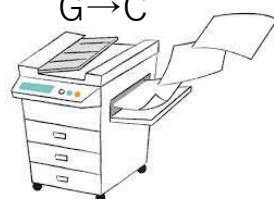
遺伝子



・ ・ TAGCATCGT ・ ・



→
T→A
A→U
C→G
G→C



mRNA



・ ・ AUCGUAGCA ・ ・

3文字で1個の
アミノ酸を指定



タンパク質

・ ・ IleValAla ・ ・

遺伝子はタンパク質の設計図

遺伝子



mRNA



タンパク質



1塩基置換

• • CTGCTCCGT • •
↓ ↓
• • GTGCTCCGT • •



• • GACGAGGCU • •
↓
• • CACGAGGCU • •



• • AspGluAla • •
↓
• • HisGluAla • •



1塩基欠失

• • CTCTCCGT • •
↓
• • CTCTCCGT • •

←
すべて1つつずれる

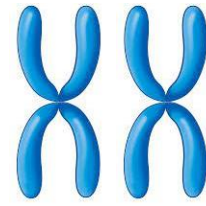
• • GAGAGGCU • •
↓
• • CUCUCCCA • •



• • AspGluAla • •
↓
• • LeuSer • •



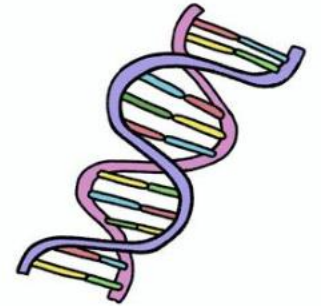
染色体・遺伝子を百科事典に例えると



- 染色体は46分冊の百科事典の1冊
→1(1), 1(2), 2(1), 2(2)……23(1), 23(2)
- 一冊一冊に文字が書いてあり意味のある文章が遺伝子
- モノソミー、トリソミーは巻数の変化 (例：21trisomy)→21(1), 21(2), 21(3)
- 微細欠失 (例：22q11.2欠失症候群) は落丁
→22番の染色体の微細欠失 (顕微鏡では見えない程度の「22q11.2」の欠失)
先天性疾患、精神発達の遅れ、特徴的顔貌、胸腺低形成・無形成、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、
鼻声、低カルシウム血症を主徴とする症候群
- 遺伝子変化は誤植

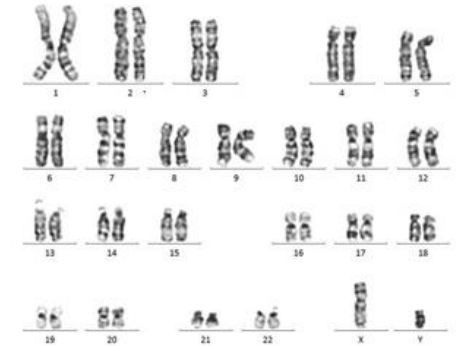
本日の内容

- 遺伝子とは
- 遺伝子検査にはどんな検査があるか
- 発達の遅れ（主に自閉スペクトラム症）と遺伝
- 当院での遺伝子検査の一例～メリットと留意点



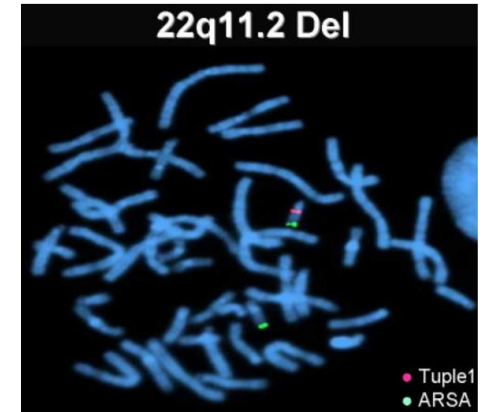
遺伝学的検査

- G分染法→百科事典を外からみて間違いはないか

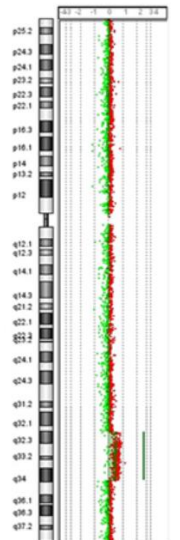


- FISH法→百科事典の数ページの文字をハイライトして
欠失がないか（22q11.2欠失症候群など）

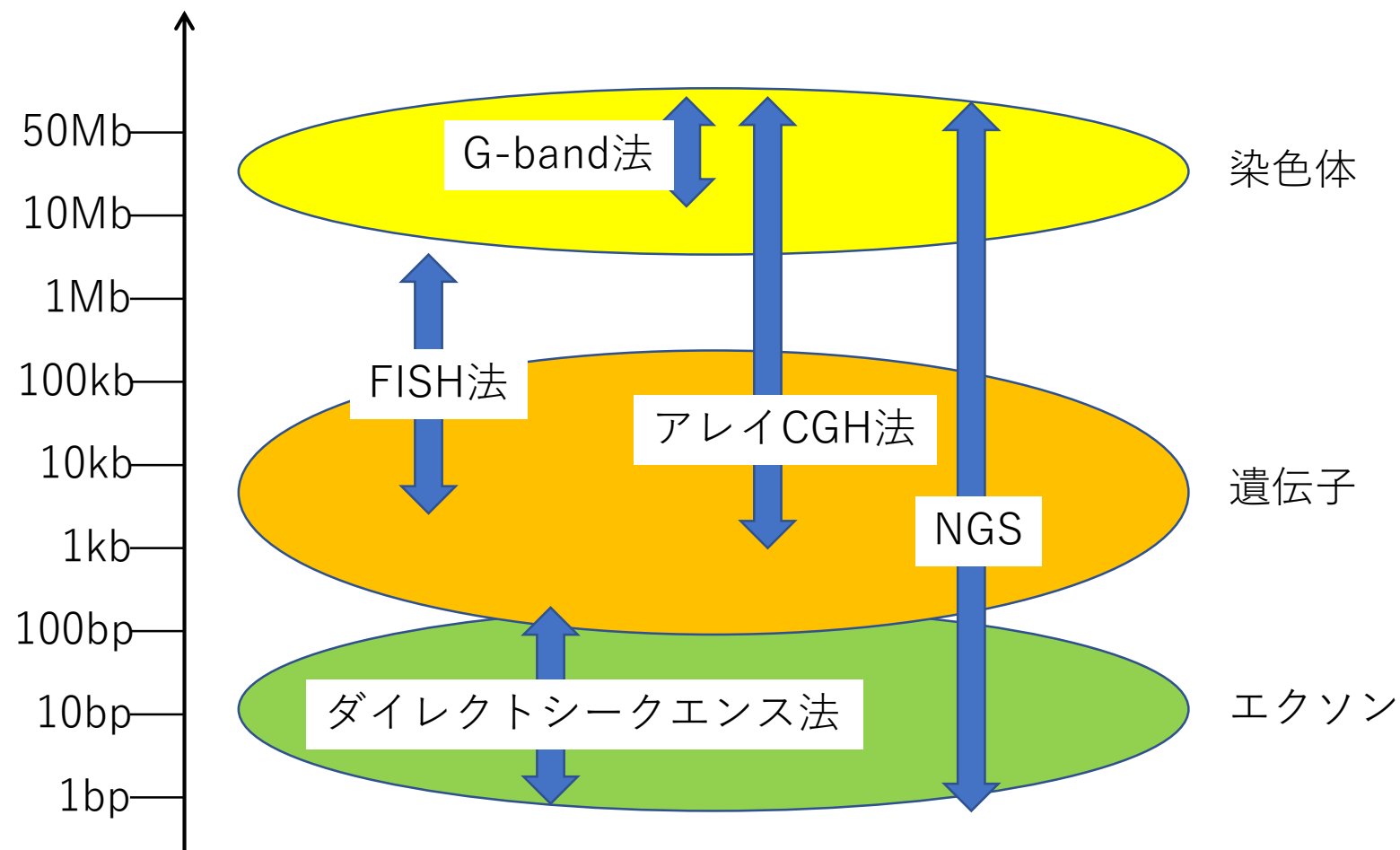
血行がわるいために起る貧血や、
状に効果があると考えられていま
す。現在では西洋医学、東洋医学の
両方からその効果を調べることに
なっています。



- アレイCGH→遺伝子が重複、欠失してないか？ →
- 全エクソーム解析→すべてのエクソンを1文字1文字間違いがないか調べる
- 全ゲノム解析→全エクソームに加え、ひも（イントロン）もすべて調べる



検査と解像度



臨床遺伝に関わる人のための
マイクロアレイ染色体検査より改変

みつかった変異（バリエント）が病的か？

- 同一の症状を呈する既報例がないか→あれば、かなり確からしい
例：HGMD
- 健常者で同一の変異がないか→あれば、まず疾患と関係ない
例：HGMD、jMorp、gnomAD
- 予測プログラムでタンパク機能に影響するか→一応参考になる
- トリオ解析→ご両親に変化がなければかなり確からしい



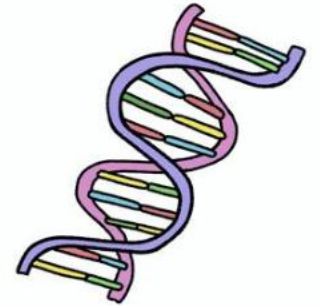
遺伝学的検査を出すときに我々が考えること



- 臨床的に〇〇の可能性があるので、遺伝学的検査で確認したい
確定することでどんなメリットがあるか？
 - 疾患に対する理解・納得、本人・家族の健康管理、社会的支援
留意点はないだろうか？
 - 遺伝性疾患ということが本人・家族に与えるインパクト、
（未発症に発症者に対する検査における）保険加入上の問題

本日の内容

- 遺伝子とは
- 遺伝子検査にはどんな検査があるか
- 発達の遅れ（主に自閉スペクトラム症）と遺伝
- 当院での遺伝子検査の一例～メリットと留意点



日本の自閉スペクトラム症(ASD)・神経発達症に関するサイト

「Q：ASDは遺伝ですか？」

「A：わかっている事：

- ・ 遺伝的な要因が原因の一部と推測されている…（LITALICO発達ナビ）
- ・ 成因に遺伝が指摘されている（メディカルノート）
- ・ 遺伝子が主な要因だということ…（Kaizen）
- ・ 多くの遺伝的な要因が複雑に関与して起こる生まれつきの脳機能障害で、人口の1% に及んでいるとも言われています（e-ヘルスネット）

→少なくとも「ASDは遺伝しない」などの表現はない

ASDと遺伝の関与

- ASDの遺伝学的関与を立証するための過去の基礎研究

- ①同一家系内における家族研究

- ②同胞間における発症率の研究

- ③一卵性および二卵性双生児における双生児研究

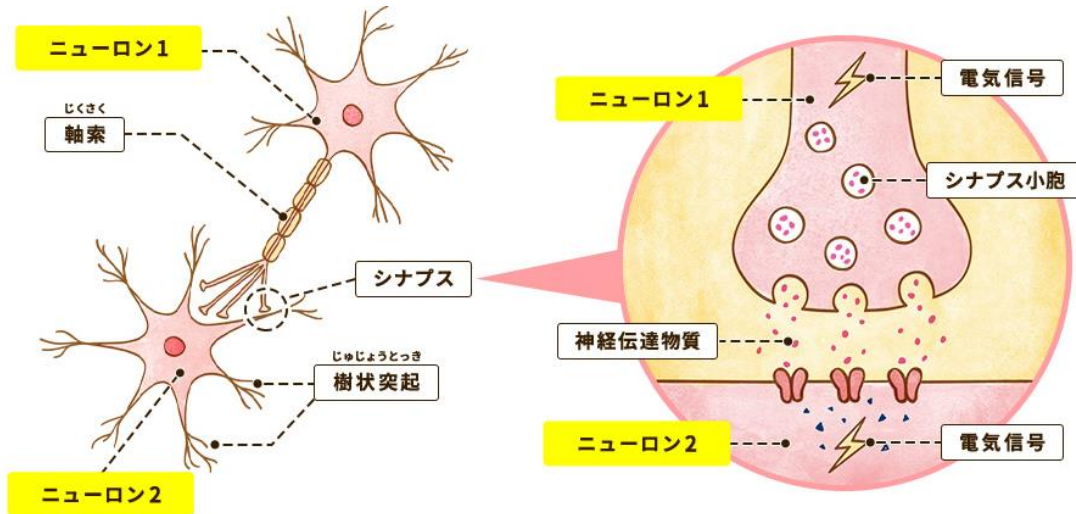
結果の例：・同胞における再現率は約2～8%

- ・二卵性双生児における自閉症の発症率が0～28%であるのに対して、一卵性双生児での発症率は報告により差はあるものの60～92%と有意に高い。

→ASDにおける遺伝的要因の関与は明らかだが、
すべてを遺伝子のみで説明できない

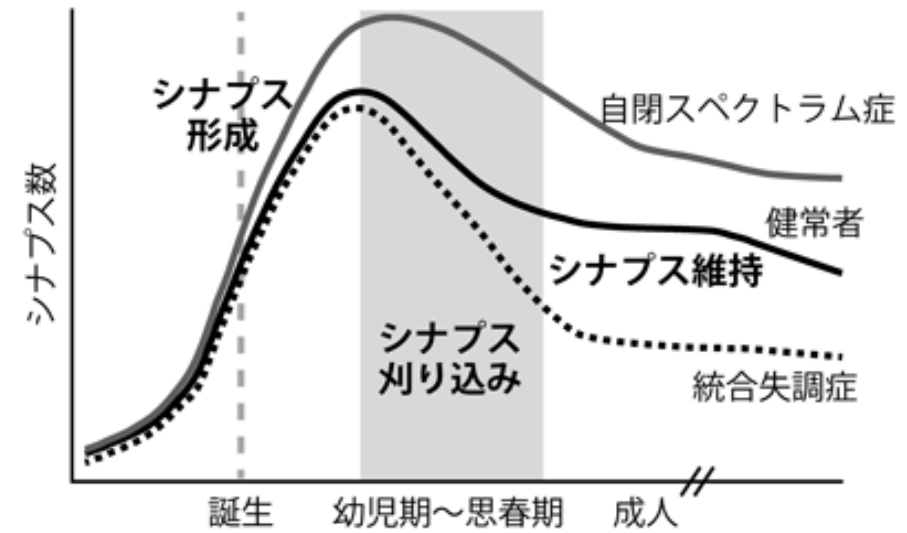
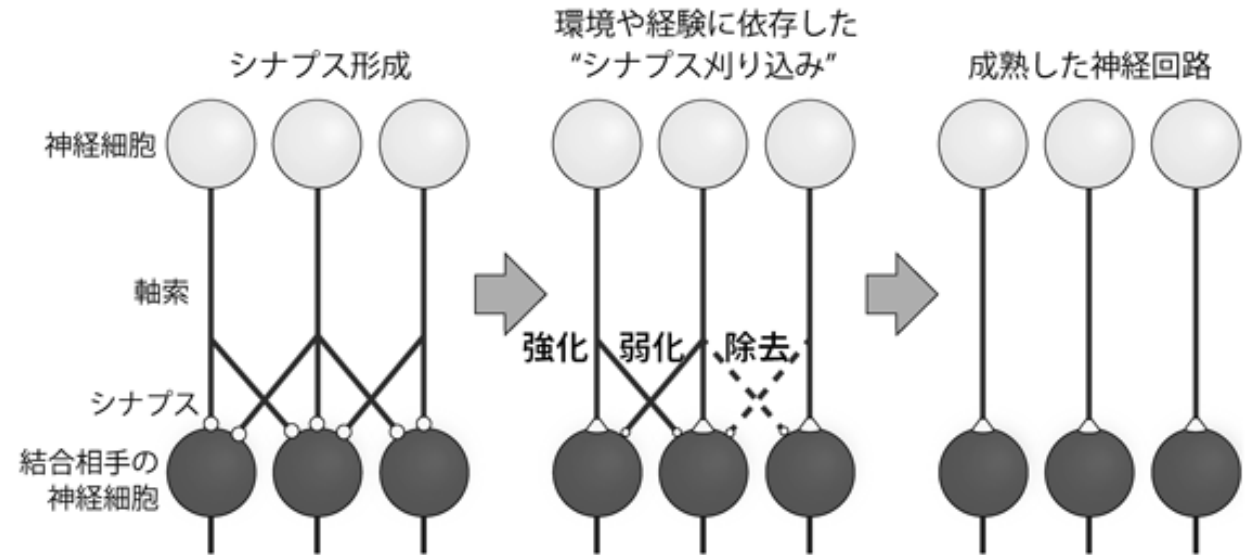


ASDの発症メカニズム



シナプス機能障害仮説

- ・ 自閉スペクトラム症の病態が形成される胎児期や乳幼児期の中樞神経系では、集中的に軸索形成、シナプス形成と刈り込みが行われる（図）
- ・ 遺伝子研究で同定されたリスク遺伝子の多くは、シナプス形成、シナプス可塑性、シナプス関連遺伝子の発現や転写調節、神経新生に関与



渡邊ら Journal of Japanese Biochemical Society 88(5): 621-629 (2016)

<https://seikagaku.jbsoc.or.jp/10.14952/SEIKAGAKU.2016.880621/data/index.html>

疾患に伴うASDの単一遺伝子



- ① 1991年に自閉症の症状を併せ持つ疾患である脆弱X 症候群の患者のXq27.3に染色体切断が観察される原因遺伝子 **FMR1** の発見
- ② 2001年に男性致死で女兒のみに自閉症症状を引き起こすX 連鎖性顕性（優性）遺伝であるRett 症候群の責任遺伝子としてXq28 に局在する **MECP2**
- ③ 神経皮膚症候群に属する17q11.2 に位置する **NF1** が関与する神経線維腫症1型
- ④ 9q34 に位置する **TSC1** (hamartin) および16p13.3 にある **TSC2** (tuberin) 遺伝子が関与する結節性硬化症において、結節性硬化症関連神経障害：
TSC-associated neuropsychiatric disorder ; TANDと称する自閉症症状を有する

→ 約20%の患者は何らかの症候群ないし疾患に伴う症候性ASD

約80%は併存症状を有しない非症候性ASD

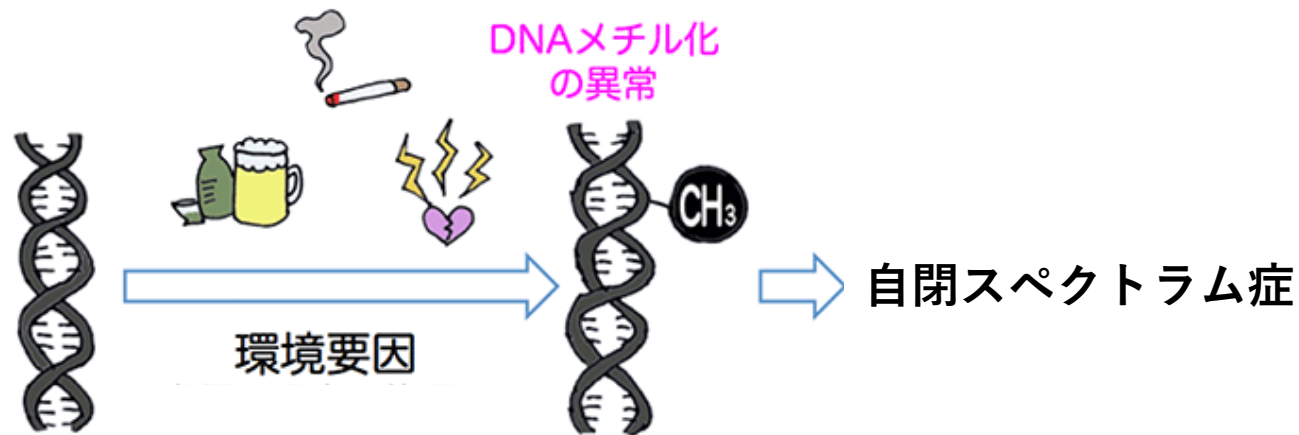
その他、単独性の場合においては、多因子遺伝の要因も論じられている

Table 2 Genes associated with ASD by sequencing studies.

gene	Estimated percentage of individuals with ASD harboring the variant (%)	Associated neuropsychiatric phenotypes	Associated somatic phenotypes
<i>POGZ</i>	0.08	ID, schizophrenia, language delay	Microcephaly, obesity, impaired vision
<i>TBR1</i>	0.08	ID	Unknown
<i>ADNP</i>	0.10	ID, ADHD	Epilepsy, recurrent infections, heart defect, short stature, hypotonia
<i>SYNGAP1</i>	0.10	ID	Epilepsy
<i>GRIN2B</i>	0.13	ID	Epilepsy
<i>ANK2</i>	0.13	Unknown	Heart arrhythmia
<i>ARID1B</i>	0.13	ID, speech impairment	Epilepsy, cryptorchidism, vision impairment, hypertrichosis
<i>SCN2A</i>	0.13	ID, schizophrenia	Epilepsy, episodic ataxia
<i>DYRK1A</i>	0.13	ID, ADHD, anxiety, speech impairment	Epilepsy, Microcephaly, vision impairment, short stature, gastrointestinal symptoms
<i>CHD8</i>	0.21	ID, schizophrenia, speech delay, sleep problems	Macrocephaly, gastrointestinal symptoms

All genes harboring multiple, rare, single-gene mutations are scored as 1 (high confidence) among S (syndromic) and 1 to 6 (evidence does not support a role) on SFARI GENE database (<https://gene.sfari.org/>).

ASD, autism spectrum disorder; ID, intellectual disability; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder. Based on (19), (22).



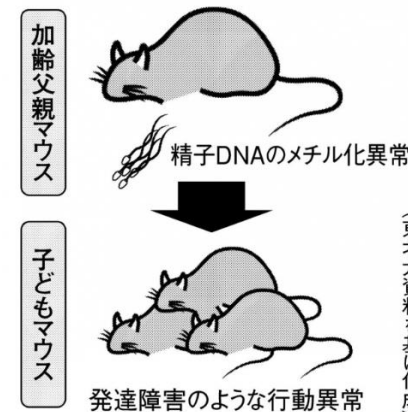
https://www.amed.go.jp/news/release_20160414-02.html

しかし、1 遺伝子1 疾患の
発症説には、限界が。。。

約80%は併存症状を有しない非症候性ASD
多くが何らかの遺伝子にまつわる遺伝的素因を持ち、そこに何らかの環境要因が加わることで、自閉症関連遺伝子の変化と環境性要因によりエピゲノムが形成される

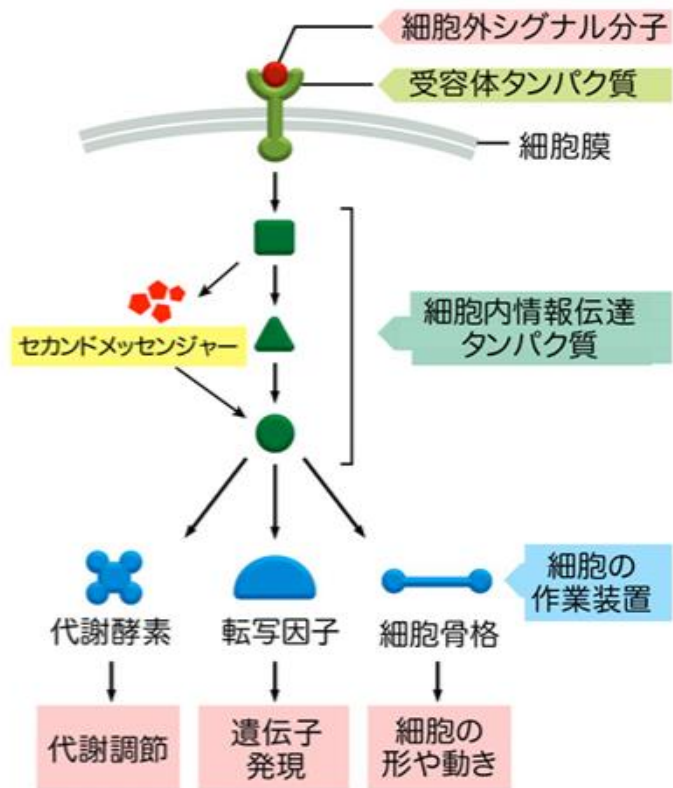
「エピゲノム」は、DNA中の遺伝子がRNAに転写される度合いを制御する、DNAの可逆的な化学修飾の仕組み

父親の加齢が
子どもの発達障害に影響



東北大がマウス
で実証

その他のASDに関する遺伝子の最近の知見



生物化学2 (11, 12) 2014年6月9日

- ・グルタミン酸受容体や受容体チロシンキナーゼなどの細胞表面受容体
- ・タンパクキナーゼや脱リン酸化酵素などのシグナル分子とシナプスタンパクをコードする遺伝子群など

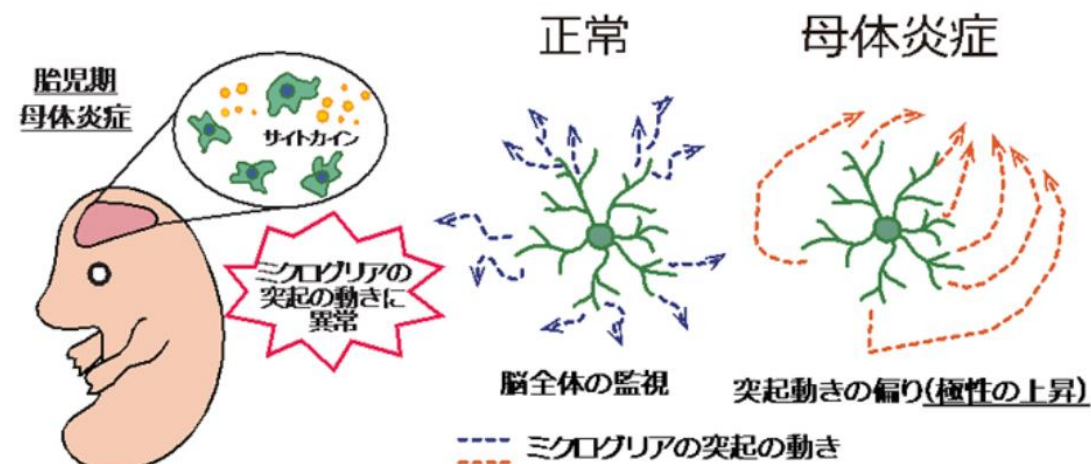
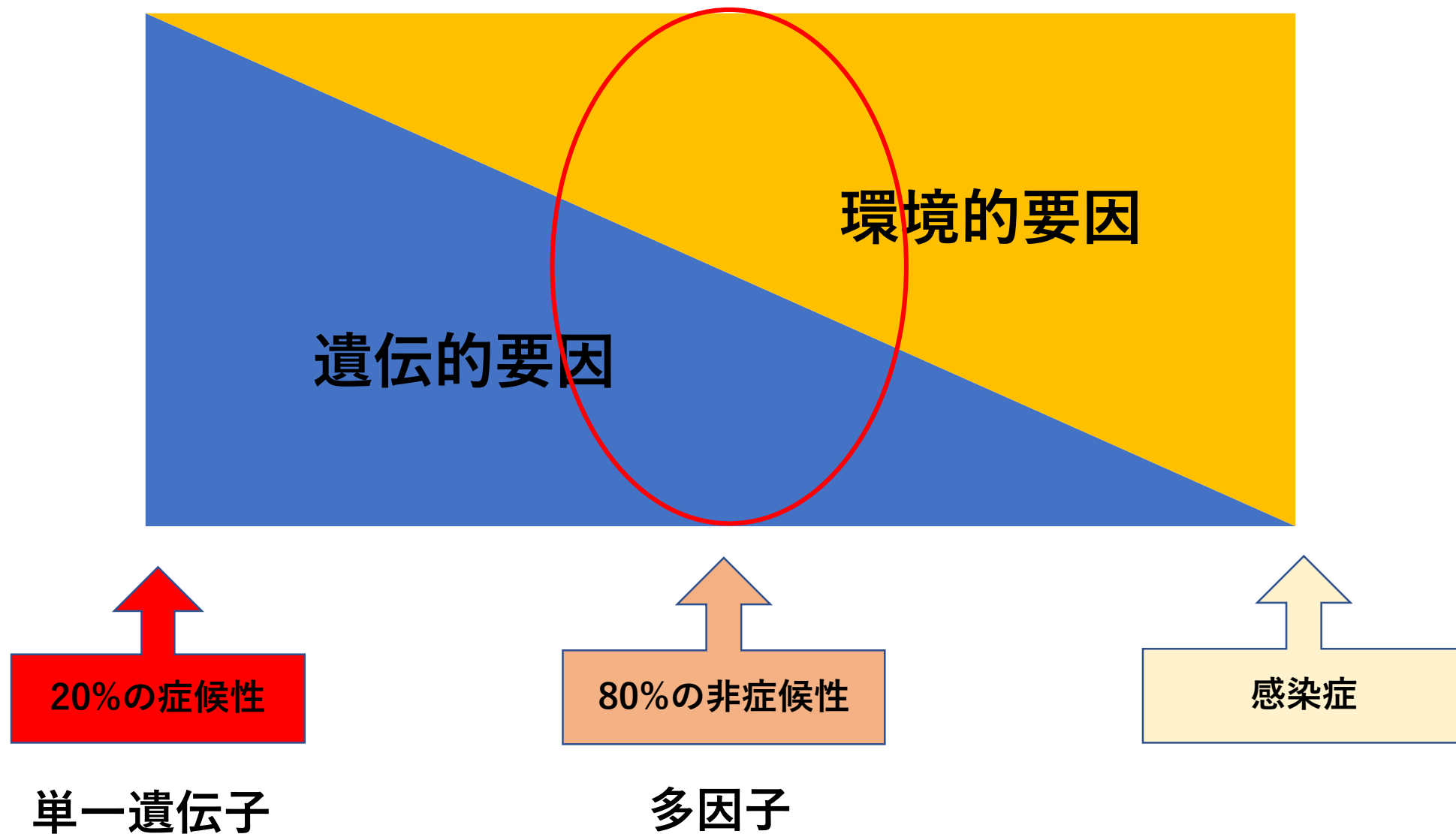


図:母体炎症により生まれる児のミクログリアの突起の動きの変化イメージ

- ・周産期の感染が遺伝的脆弱性を顕在化させる。疫学調査やモデルマウスでも、健常な母から継承した疾患関連変異をもつ胎児が母体の免疫活性に曝露することで、自閉スペクトラム症の表現型を呈した。

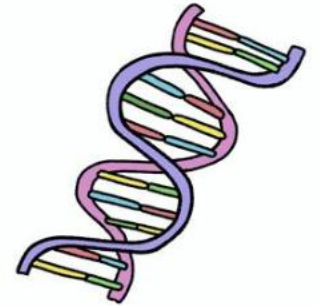
神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野

ASDに関連する遺伝子のまとめ



本日の内容

- 遺伝子とは
- 遺伝子検査にはどんな検査があるか
- 発達の遅れ（主に自閉スペクトラム症）と遺伝
- 当院での遺伝子検査の一例～メリットと留意点



当科で行っている遺伝学的検査



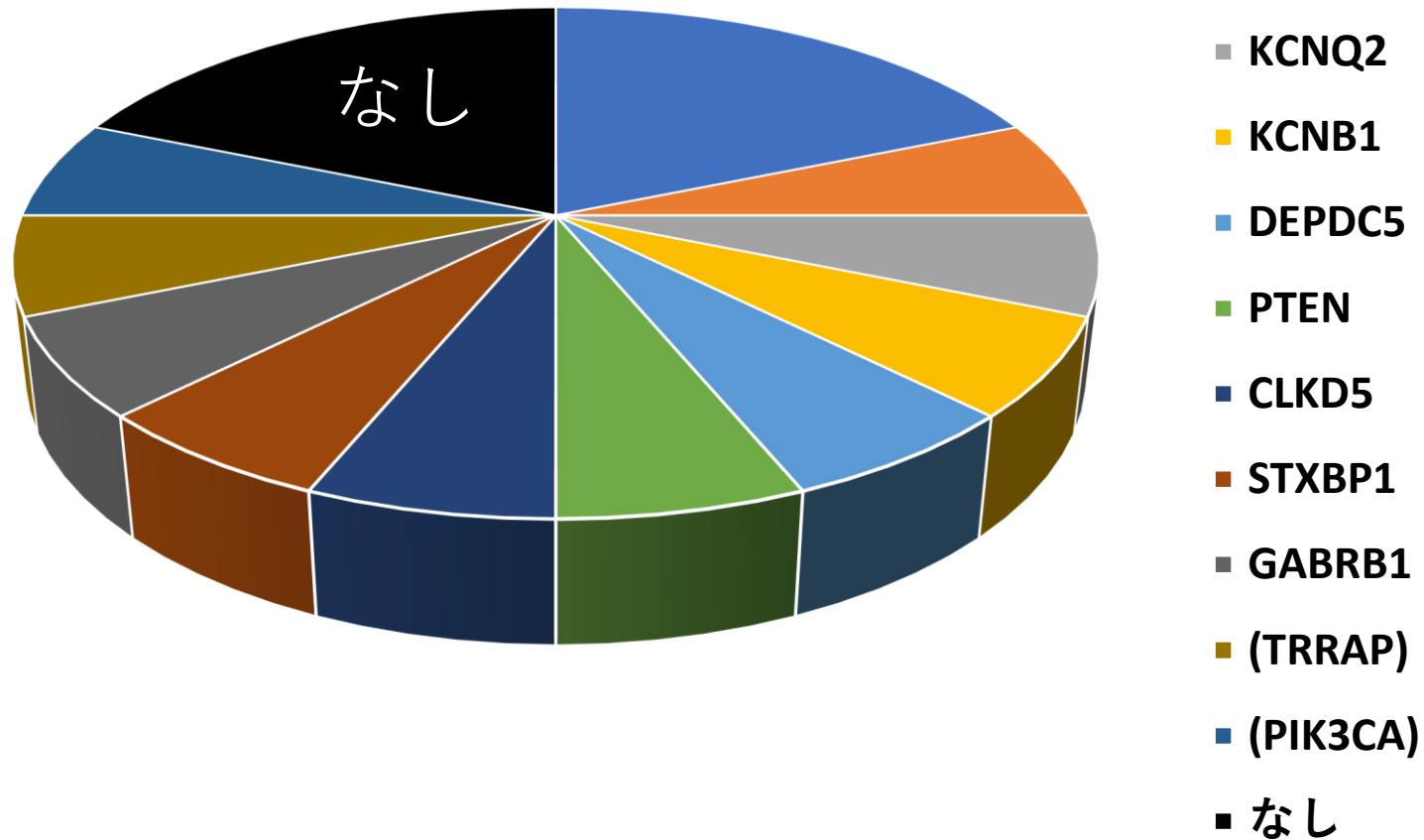
対象：

- ①けいれん重積の既往(30分以上のけいれん)
- ②急性脳症の既往(けいれんでなんらかの後遺症を残した方)
- ③**てんかん性脳症：てんかん＋発達の遅れ**

当科で行える検査：

- ①G-band
- ②マイクロアレイ
- ③脳症関連遺伝子パネル検査 (331遺伝子)
- ④全エクソーム解析
- ⑤IRUD（未診断疾患イニシアチブ）への検体提出

てんかん性脳症の関連遺伝子結果



てんかん性脳症16例中13例で疾患関連遺伝子が判明した (80%)

遺伝学的検査のメリット：

① 疾患に対する理解・納得

- 疾患名が欲しい患者さん、またはその家族
- 納得がいった気持ちになったお母さん

② 健康管理

- 根拠を持った薬の選択
- 保険適応になる薬があるかもしれない
- 合併症の予測ができることによる早期発見、早期診断
- 特に、未発症の家族に与えるインパクトは大きいかもしれない

遺伝学的検査のメリット：

③社会的支援

- ・ 指定難病や小児慢性特定疾患の基準になりつつある

小児慢性特定疾病情報センター
Information Center for Specific Pediatric Chronic Diseases, Japan

お問い合わせ

Google 提供



文字サイズ

小 中 大



概要



対象疾病



医療費助成



自立支援/
自治体窓口



登録・研究



制度運用

67

GRIN2B関連神経発達異常症

ジーえるあいえぬつーびーかんれんしんけいはったつじょうしょう

GRIN2B-related neurodevelopmental disorder

疾患概念

重度の発達遅滞および知的障害、筋緊張異常を特徴とする先天異常症候群。他に摂食障害、てんかん、自閉症スペクトラム障害、小頭症、運動障害（ジストニアなど）、皮質視覚障害を認める。脳MRIで皮質形成異常を認める。神経伝達受容体のサブユニットの一つをコードする *GRIN2B* の変化を原因とすることから、神経発達に関連した幅広い症状を認める。症状は、小児期以降も軽快せず、成人期以降も持続する

診断

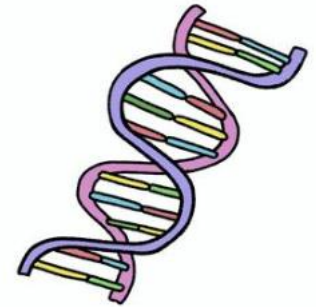
臨床症状と頭部MRI所見の組み合わせから本症を疑い、*GRIN2B*に病的バリエーションを認めれば診断が確定する。

遺伝学的検査の留意点

- 親族や、兄弟、こどもに影響する可能性
- 結婚や妊娠・出産に影響する可能性
- 予期せぬ遺伝子バリエーションが発見される可能性
- 保険加入上の問題
- VUS(Variant of Uncertain Significance)が検出される可能性
疾患と関係があるか、ないかわからないバリエーション
- 遺伝子の変化が検出されない可能性
- あくまで研究である

本日のまとめ

- 遺伝子とは
- 遺伝学的検査にはどんな検査があるか
- 発達の遅れ（主に自閉スペクトラム症）と遺伝
- 当院での遺伝子検査の一例～メリットと留意点



ご質問は下記までご連絡ください
hiyamagu@med.kobe-u.ac.jp