てんかん最前線

難治性てんかんと体細胞変異

才津浩智
浜松医科大学医学部医学科医化学講座教授

はじめに

われわれの細胞の核には，ひも状の2本鎖DNAが折り畳まれてできた染色体が存在する．DNAにはアデニン(A)，グアニン(G)，シトシン(C)，チミン(T)という4種類の塩基があり，染色体のDNAをすべて合わせると約31億塩基分の長さになる(この全部のDNAのセットをゲノムと呼ぶ)．ゲノムには，約2万個の遺伝子と呼ばれる領域が含まれており，この遺伝子を設計図に，生命活動を支えるさまざまなRNAや蛋白質がつくられる．われわれの細胞には，父親由来，母親由来の染色体がそれぞれ1つずつあり，遺伝子も父親由来と母親由来の2コピー存在する(性染色体は例外で，詳細は後述する)．遺伝子変異は，遺伝子領域のDNAの塩基の異常である(欠けてしまう，違う塩基に置換されるなど)．この遺伝子変異を見つける検査が遺伝子解析であるが，これまでは，原因遺伝子のエクソン(蛋白質をつくるのに必要な部分で，ゲノムの約2%を占める)を一つひとつ調べていくことしかできなかった．しかし，近年の次世代シークエンスの登場によって，すべての遺伝子のすべてのエクソンを一度に解析することが可能になり(全エクソーム解析)，遺伝子解析のパラダイムシフトが起きている[1]．

これまで，てんかん患者の約4分の3は原因不明とされていたが，上記の遺伝子解析技術の革新により，遺伝子変異が重要な原因であることがわかってきた[2]．一例として挙げると，乳児期発症てんかん性脳症の原因遺伝子(変異が起こった場合に病気の原因となりうる遺伝子)として，63遺伝子が登録されている[3]．また，原因となる遺伝子変異として，突然変異が重要であることもわかってきた[4]．もし，両親の精子や卵子といった配偶子に突然変異が生じ，その配偶子が受精した場合，あるいは受精直後の受精卵で突然変異が起こった場合は生殖細胞系列での変異と呼ばれ，子どものすべての細胞でその変異が認められる(図1a)．最近の研

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.