

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigeki Kubota, Yoshio Nakata, Kiyoshi Eguchi, Hiroaki Kawamoto, Kiyotaka Kamibayashi, Masataka Sakane, Yoshiyuki Sankai, Naoyuki Ochiai	Feasibility of Rehabilitation Training With a Newly Developed Wearable Robot for Patients With Limited Mobility	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	Volume 94, No 6	1080-1087	2013
Tetsuya Ueba, Omi Hamada, Toshiyasu Ogata, Tooru Inoue, Etsuji Shiota, and Yoshiyuki Sankai	Feasibility and Safety of Acute Phase Rehabilitation After Stroke Using the Hybrid Assistive Limb Robot Suit	Neurol Med Chir (Tokyo)	53	287-290	2013
Minh Tuan Nguyen and Yoshiyuki Sankai	Measurement method of interaction force between human and wearable assistive robot based on strain of contact part	SICE Annual Conference		401-406	2013
Mirko Aach, Renate Meindl, Tomohiro Hayashi, Irene Lange, Jan Geßmann, Andre Sander, Volkmar Nicolas, Peter Schwenkreis, Martin Tegenthoff, Yoshiyuki Sankai, Thomas A. Schildhauer	Exoskeletal Neuro-Rehabilitation in Chronic Paraplegic Patients - Initial Results	Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation Biosystems & Biorobotics	Vol 1	233-236	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matthias Sczesny-Kaiser, Oliver Höffken, Silke Lissek, Melanie Lenz, Lara Schlawffke, Volkmar Nicolas, Renate Meindl, Mirko Aach, Yoshiyuki Sankai, Thomas A. Schildhauer, Martin Tegenthoff, Peter Schwenkreis	Neurorehabilitation in Chronic Paraplegic Patients with the HAL® Exoskeleton - Preliminary Electrophysiological and fMRI Data of a Pilot Study	Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation Biosystems & Biorobotics	Vol 1	611-615	2013
高橋光彦, 江西哲也, 佐藤紀, 東野恒作, 高田信二郎, 加藤真介, 安井夏生	兔下腿骨延長における高齢と幼若個体間での骨格筋適応の違い.	リハ医学	50	43-47	2013
原賢寿, 堅山真規, 鈴木直輝, 柴野健, 田中恵子, 石黒英明	両側腓腹部に限局した非進行性神経原性筋萎縮症を呈した孤発例の1例	臨床神経誌	55	551-554	2013
H. Sakamoto, M. Hirano, M. Samukawa, S. Ueno, S. Maekura, H. Fujimura, M. Kuwahara, Y. Hamada, C. Isono, K. Tanaka, S. Kusunoki, Y. Nakamura.	Details of treatment-related difficulties in men with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis.	Eur Neurol	69	21-26	2013
M. Tanaka, K. Park, K. Tanaka	Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia	Mult Sci J	19	1244-1245	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y Hachiya, R Miyata, N Tanuma, K Hongou, K Tanaka, K Shimoda, S Kanda, A Hoshino, Y Hanafusa, S Kumada, E Kurihara, M Hayashi	Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection	Brain Dev	35	670-674	2013
S Tetsuka, K Tominaga, E Ohta, K Kuroiwa, E Sakashita, K Kasashima, T Hamamoto, M Namekawa, M Morita, S Natsui, T Morita, K Tanaka, Y Takiyama, I Nakano, H Endo	Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type	J Neurol Sci	335	48-57	2013
S. Nagayama, Y. Gondo, S. Araya, N. Minato, M. Fujita-Nakata, M. Kaito, M. Nakanishi, K. Tanaka, H. Yamaya, H. Yokoyama, K. Nakamichi, M. Saijo, K. Okamoto, Y. Toyoshima, A. Kakita, M. Matsui	Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation	Cli Neurol Neurosurg	115	1482-1485	2013
Yamamoto F, Yamaguchi T, Tamaoka A.	Case report; a case of anti-glutamate receptor antibody positive limbic encephalitis with positive various autoantibodies.	Nihon Naika Gakkai Zasshi.	102(8)	2057-2059	2013
Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka A, Murayama S, Saido T, Tsuji S.	Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation.	Hum Mol Genet.	23(3)	648-656	2014

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Keino-Masu K, Ishii K, Kwak S, Masu M, Tamaoka A.	A unique mouse model for investigating the properties of amyotrophic lateral sclerosis-associated protein TDP-43, by in utero electroporation.	Neurosci Res.	77(4)	234-241	2013
Hosokawa M, Arai T, Yamashita M, Tsuji H, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tamaoka A, Hasegawa M,	Akiyama H. Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis from Guillain-Barré syndrome by quantitative determination of TDP-43 in cerebrospinal fluid.	Int J Neurosci.	[Epub ahead of print]		2013
Hosaka A, Araki W, Oda A, Tomidokoro Y, Tamaoka A.	Statins reduce amyloid β -peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons.	Neurochem Res	38(3)	589-600	2013
Baba O, Yamagata K, Tomidokoro Y, Tamaoka A, Itoh H, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H.	Neuroleptic Malignant Syndrome in a Patient with Tongue Cancer: A Report of a Rare Case.	Case Rep Dent.	2013:542130. Epub 2013 Jun 18.		2013
山口哲人, 石井一弘, 河野 豊, 玉岡 晃	歩行開始困難を認めたOrthostatic tremorの75歳男性例	運動障害	23(1)	15-19	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H.	Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells".	Sci Transl Med.	5(188)	1881	2013
Tamaoka A.	Fall Risk and Fracture. Falls and fractures in patients with neurological disorders.	Clin Calcium.	23(5)	679-685	2013
Nakamagoe K, Fujizuka N, Koganezawa T, Yamaguchi T, Tamaoka A.	Downbeat nystagmus associated with damage to the medial longitudinal fasciculus of the pons: a vestibular balance control mechanism via the lower brainstem paramedian tract neurons.	J Neurol Sci.	May 15;328(1-2)	98-101	2013
中川正法, 高嶋 博	近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立	神経内科	79(6)	726-731	2013
中川正法	Charcot-Marie-Tooth病の治療戦略	BrainMedical	25(3)	243-250	2013
中川正法	Charcot-Marie-Tooth病	Clinical Neuroscience	31(8)	980-981	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小林信や, 平松公三郎, 西本幸弘, 會田千重, 石田修一, 井上美智子, 大坂陽子, 佐藤智彦, 滝澤昇, 舟川格, 松田俊二, 山本重則, 横井広道, 宮野前健, 中川義信, 重症心身障害臨床研修検討ワーキンググループ	重症心身障害医療における医師臨床研修および医学部学生実習の実態—アンケート調査から—	国立医療学会誌 医療	Vol. 67 No. 10	404-410	2013
Shuichi Tetsuka, Mitsuya Morita, Kunihiro Ikeguchi, Imaharu Nakano	Creatinine/cystatin C ratio as a surrogate marker of residual muscle mass in amyotrophic lateral sclerosis	Neurology and Clinical Neuroscience	1	32-37	2013
Syuichi Tetsuka, Mitsuya Morita, Aritoshi Iida , Ritei Uehara, Shiro Ikegawa, Imaharu Nakano	Znf512B gene is prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis	Journal of the Neurological Sciences	324	163-166	2013
S. Tetsuka, M. Morita, K. Ikeguchi, I. Nakano	Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis	Acta Neurologica Scandinavica	DOI:10.1111	Ane. 12134	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zen Kobayashi, Ito Kawakami, Tetsuaki Arai , Osamu Yokota, Kuniaki Tsuchiya, Hiromi Kondo, Yoko Shimomura, Chie Haga, Naoya Aoki, Masato Hasegawa, Masato Hosokawa, Kenichi Oshima, Kazuhiro Niizato, Hideki Ishizu, Seishi Terada, Mitsumoto Onaya, Manabu Ikeda, Kiyomitsu Oyanagi, Imaharu Nakano, Shigeo Murayama, Haruhiko Akiyama	Pathological features of FTLD-FUS in a Japanese Population:Analyses of nine cases	Journal of Neeurological Sciences	335	89-95	2013
S. Tetsuka, K. Tominaga , E. Ohta, , K. Kuroiwa E. Sakashita, K. Kasashima, T. Hamamoto, M. Nam ekawa, M. Morita S. Natsui T. Morita, K. Tanaka, Y. Takiyama, I. Nakano H. Endo	Paraneoplastic cerebellar Degeneration associated With an onconeural Antibody against creatine Kinase , brain-type	Journaol of the Neurological Sciences	335	48-57	2013
中山優季, 井手口直子, 川口有美子, 橋本みさお, 織田友理子	当事者と医療者による新しい医療の実践	日本難病看護学会誌,	18(2)	101-102	2013
前島伸一郎, 大沢愛子	道具をつかいこなそうー自助具からロボットまで. 高次脳機能障害のリハビリテーションにおける道具の応用	日本赤十字リハビリテーション協会誌	27	17-26	2013
Maeshima S	Family support in stroke rehabilitation	Int J Phys Med Rehabil	1	e104	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeshima S, Osawa A, Nishio D, Hirano Y, Kigawa H, Takeda H	Diffusion tensor MR imaging of the pyramidal tract can predict the need for orthosis in hemiplegic patients with hemorrhagic stroke	Neurol Sci	34(10)	1765-1770	2013
Osawa A, Maeshima S, Yamane F, Uemiya N, Ochiai I, Yoshihara T, Ishihara S, Tanahashi N	Agraphia caused by left thalamic hemorrhage	Case Rep Neurol	5	74-80	2013
松田純	事前医療指示の法制化は患者の自律に役立つか？——ドイツや米国などの経験から	理想	692	78-96	2014
松田純	公募シンポジウムIX サイバニクスを医療・介護に活かす——ロボットスーツHAL®治験と人支援技術の未来展望	日本生命倫理学会ニューズレター 第25回日本生命倫理学会年次大会座長報告集	55	11	2014
Fumuro, T., Matsubashi, M., Mitsueda, T., Inouchi, M., Hitomi, T., Nakagawa, T., Matsumoto, R., Kawamata, J., Inoue, H., Mima, T., Takahashi, R., Ikeda, A	Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease.	Clin Neurophysiol.	124	1398-1405	2013
Nojima, I., Oga, T., Fukuyama, H., Kawamata, T., Mima, T.	Mirror visual feedback can induce motor learning in patients with callosal disconnection.	Exp Brain Res.	227	79-83	2013
美馬達哉	Spike-timing dependent plasticity (STDP) ヒトでの連動性対刺激による可塑性を中心に	医学のあゆみ	244(7)	603-607	2013
野寫一平, 美馬達哉	脳機能可塑性	臨床神経生理学	41(3)	134-142	2013
美馬達哉	長ループ反射 (Long-loop reflex)	Clinical Neuroscience	31(8)	949-951	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ando H., Sato T., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Shimizu Y., Yudoh K., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Yamano Y.	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy.	Brain	136(9)	2876-2887	2013
Sato T., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamauchi J., Inoue E., Ueno T., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Izumo S., Yamano Y.	CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	PLoS Negl Trop Dis.	7(10)	e2479	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishihara M., Araya N., Sato T., Tatsuguchi A., Saichi N., Utsunomiya A., Nakamura Y., Nakagawa H., Yamano Y., Ueda K.	Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia.	Blood	121(21)	4340-4347	2013
Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Silva MT, Yamano Y, Jacobson S, Taylor GP, Martin F, Galvão-Castro B.	Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization.	J Clin Virol	58(3)	584-586	2013
山内淳司, 八木下尚子, 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, Ariella, Coler-Reilly, 今井直彦, 中澤龍斗, 佐々木秀郎, 柴垣有吾, 安田隆, 力石辰也, 木村健二郎, 山野嘉久	Human T-lymphotropic virus type 1感染者における腎移植の影響	日本臨床腎移植学会雑誌	1(1)	55-60	2013
山野嘉久, 佐藤知雄, 宇都宮與	白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第2版)	23(Ⅲ)	195-199	2013
山野嘉久, 佐藤知雄	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー	日本臨床	71(5)	870-875	2013

H25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宇都宮與, 山野嘉久	慢性型ATLの自然寛解後にHTLV-1関連脊髄症を発症した症例	血液フロンティア	23(3)	5-10	2013
山野嘉久	希少な慢性進行性の神経難病HAMにおける治療有効性評価モデルの探索	臨床評価 別冊	41(3)	504-508	2014

VI. 研究成果の刊行物・別刷り

III. ALSと関連運動ニューロン疾患

脊髄性筋萎縮症

spinal muscular atrophy : SMA

Point

- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) は脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする、常染色体性劣性遺伝の下位運動ニューロン疾患である。
- SMA は、発症年齢、臨床経過に基づき、I型 (重症型、急性乳児型)、II型 (中間型、慢性乳児型)、III型 (軽症型、慢性型) と、IV型 (成人発症型) に分類される。
- 小児期発症 SMA の原因遺伝子は 5 番染色体 5q13 に存在する SMN 遺伝子であるが、成人発症 SMA は、原因遺伝子が未確定な症例が多い。
- 小児期発症 SMA の原因遺伝子が明らかになったことによって、臨床症状や経過から SMA の可能性がある場合に、侵襲的な検査より優先して確定診断としての遺伝子検査を行うことが可能になった。SMA 家系では SMN 遺伝子のエクソン 7, 8 領域の異常が検出されている。
- SMA の臨床症状の重症度は、SMN 遺伝子によって産生される SMN 蛋白質量と関連することが示唆されている。
- SMA の根本治療としては、運動ニューロンの消失に対する治療法から SMN 転写産物量を増やす目的のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、酪酸ナトリウム、フェニル酪酸、バルプロ酸などが検討されている。
- 脊髄の細胞レベルにおける SMN 遺伝子の発現、その機能の解明とともに、成人発症の SMA の臨床の分析と成因の究明が求められる。



国際 SMA 協会

欧米の SMA の診療と研究に携わっている研究者たちが、SMA の病因解明のために組織した学術組織。

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である。SMA の遺伝子同定のためには明確な診断基準と分類を確立することが必要であるという考えのもとに、国際 SMA 協会が組織され、**■**に示す診断基準が作成された¹⁾。さらに 2009 年にはわが国の厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班 (主任研究者: 中野今治教授) において**□**のような診断基準が作成された²⁾。

従来、広義の脊髄性進行性筋萎縮症 (spinal progressive muscular atrophy : SPMA) として、小児期発症の SMA と成人発症の SPMA を総称して SPMA としており、わが国の難治性疾患克服研究事業において、SPMA の疾患名が使用されていた。海外の成書や論文では、「広義の SPMA」という表現は使用されておらず、「広義の SMA」として表されている。さらに、ICD-10 では、「G-12 脊髄性筋萎縮症及び関連症候群」の中に、G-122 脊髄性進行性筋萎縮症、G-129 脊髄性筋萎縮症が含まれている。そこで 2009 年に国際的な表現に統一を図るため、「脊髄性筋萎縮症 (SMA)」となった。

小児期特に乳幼児期発症の SMA の多くは survival motor neuron (SMN) 遺伝子に変異を示す SMA であり、成人発症例や**■**の除外項目にあてはまるよ

■ 脊髄性筋萎縮症の診断基準

包含項目	除外項目
I. 筋力低下	1. 中枢神経機能障害
対称性	2. 関節拘縮症
近位筋>遠位筋	3. 外眼筋、横隔膜、心筋の障害、聴覚障害、著しい顔面筋罹患
下肢>上肢	4. 知覚障害
軀幹および四肢	5. 血清 CK 値 > 正常上限の 10 倍
II. 脱神経	6. 運動神経伝導速度<正常下限の 70%
舌の線維索性収縮	7. 知覚神経活動電位の異常
手の振戦	
筋生検一萎縮筋線維の群	
筋電図一神経原性変化	

(国際 SMA 協会報告, 1992 より)

□ 脊髄性筋萎縮症の特定疾患診断基準

1. 主要項目

- (1) 臨床所見
 - ①下記のような下位運動ニューロン症候を認める
筋力低下
筋萎縮
舌、手指の線維索性収縮 fasciculation
腱反射は減弱から消失
 - ②下記のような上位運動ニューロン症候は認めない
痙縮
腱反射亢進
病的反射陽性
 - ③経過は進行性である
- (2) 臨床検査所見
筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める
- (3) 遺伝子診断
survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める

2. 鑑別診断

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄疾患
- (4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など
- (5) 末梢神経疾患
- (6) 多発性神経炎 (遺伝性、非遺伝性)、多発限局性運動性末梢神経炎 multifocal motor neuropathy など
- (7) 筋疾患 筋ジストロフィー、多発筋炎など
- (8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害 ポリオ後症候群など
- (9) 傍腫瘍症候群
- (10) 先天性多発性関節拘縮症
- (11) 神経筋接合部疾患

3. 診断の判定

上記の 1 (1) ①②③すべてと (2), (3) の 1 項目以上を満たし、かつ 2 のいずれでもない

(厚生労働省神経変性疾患調査研究班 (研究代表者: 中野今治), 2009 より)

うな所見を示す場合、遺伝子的に異質である可能性が高い。ここでは遺伝子診断が可能である SMA として、SMN 遺伝子に変異を示す SMA を中心に述べる。

図 SMA の分類

型	病名	発症経過	最高到達運動機能	遺伝
I	ウェルドニッヒ・ホフマン病	発症 < 6 か月 死亡 < 2 歳	never sit	常染色体劣性
	急性乳児型 SMA			
II	デュボヴィッツ病 慢性小児型 SMA	発症 < 1 歳 6 か月 経過 < 10 歳 (> 90%)	never stand	常染色体劣性
III	クーゲルベルク・ウェランダー病	IIIa: 発症 < 3 歳 IIIb: 発症 > 3 歳	stand & walk alone	常染色体劣性 まれに常染色体優性
	若年型 SMA	経過: 緩徐 寿命: 短くない		
IV	成人型 SMA	発症 > 20 歳 重症度: 多彩 寿命: 正常	normal	多くは孤発性 常染色体優性か 常染色体劣性

(厚生労働省神経変性疾患調査研究班 (研究代表者: 中野今治), 2009 より)

疾患概念と病型

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン疾患である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示す。SMA の分類¹⁾としては、発症年齢、臨床経過に基づき、I 型、II 型、III 型、IV 型に分類される (図)。III 型に関しては、Zerres ら³⁾が 3 歳未満の発症を IIIa 型、3 歳以上の発症を IIIb 型としている。一方 IV 型は、成人期に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害はまれである⁴⁾。I 型、II 型、III 型の大部分および IV 型の一部で SMN 遺伝子変異を認める。各型について以下に述べる。

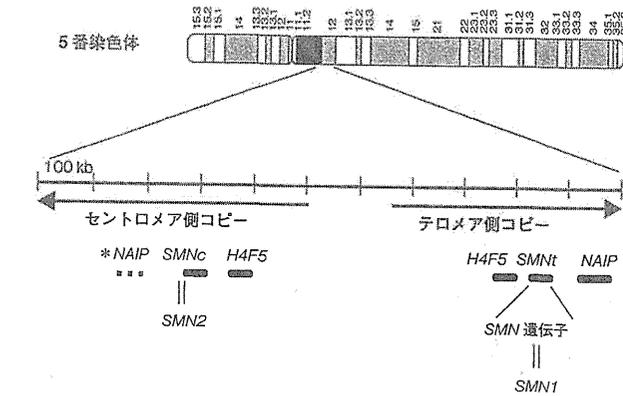
I 型: 重症型, 急性乳児型, ウェルドニッヒ・ホフマン (Werdnig-Hoffmann) 病

筋力低下が重症で全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在する。発症は生後 6 か月まで。発症後、運動発達は停止し、体幹を動かすこともできず、筋緊張低下のために体が柔らかいフロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため、吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist-drop (垂れ手) が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均 6~9 か月であり、24 か月までにほぼ全例が死亡する。

II 型: 中間型, 慢性乳児型, デュボヴィッツ (Dubowitz) 病

発症は 1 歳 6 か月まで。支えなしの起立、歩行ができないが、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射は減弱または消失する。次第に側彎が著明になる。II 型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

図 SMA の原因遺伝子—SMN 遺伝子



上段に 5 番染色体、下段に染色体 5q13.1 における遺伝子地図を示す。SMN: survival motor neuron (運動神経生存)

(Lefebvre S, et al. Cell 1995⁷⁾ より)

III 型: 軽症型, 慢性型, クーゲルベルク・ウェランダー (Kugerberg-Welander) 病

発症は 1 歳 6 か月以降。自立歩行を獲得するが次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状が出てくる。後に、上肢の挙上も困難になる。

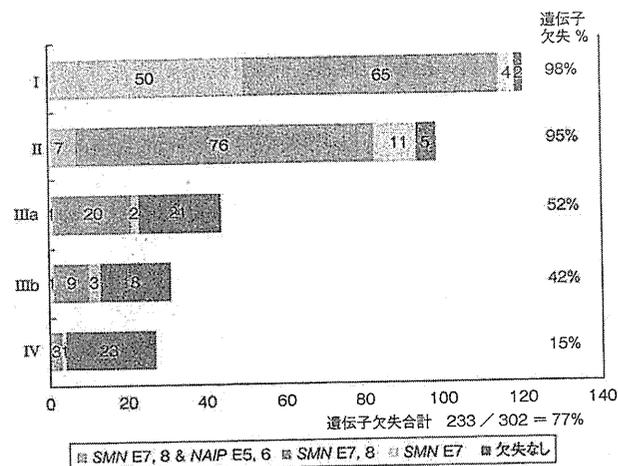
IV 型: 成人発症型

発症を 20 歳以上⁵⁾、30 歳以上⁴⁾、35 歳以上⁶⁾とする報告がある。小児期や思春期に筋力低下を示す III 型の小児は側彎を示すが、成人発症の SMA 患者では側彎は生じない。それぞれの型のなかでも臨床的重症度は多様であり分布は連続性である。

SMA の遺伝子, 遺伝子診断

小児期発症 SMA (I 型, II 型, III 型の一部) の原因遺伝子は SMN1 (survival motor neuron 1) 遺伝子⁷⁾であり、5 番染色体長腕 5q13 に存在し、同領域に向反性に重複した配列の SMN2 遺伝子も存在する (図)。SMN1 遺伝子は両親から受け継いだ欠失により発症するケースが多い。SMN1 遺伝子の下流には NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) 遺伝子⁸⁾が存在する。NAIP 遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため、SMA の病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられている。成人発症 SMA (IV 型) は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) との関連が議論される。ALS において上位運動ニューロン徴候を伴わない例は SMA IV 型の可能性

図5 SMAにおけるSMN遺伝子欠失とNAIP遺伝子欠失(自験例)

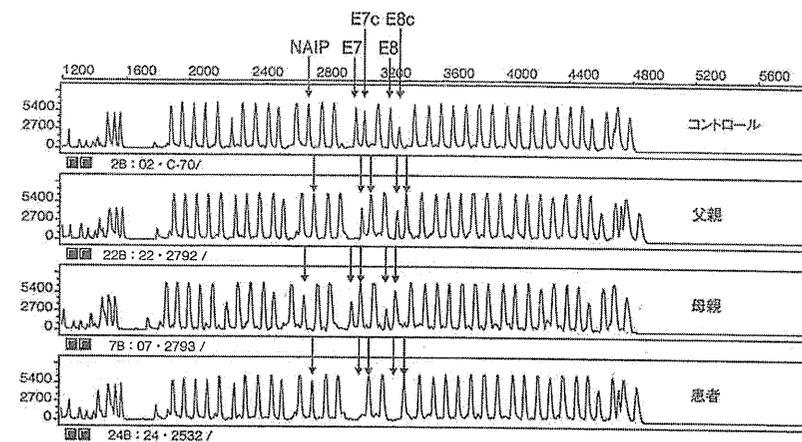


がある。原因遺伝子は *SMN1* 遺伝子変異 (欠失または遺伝子変換) が約 15% に認められるが、原因遺伝子が未確定な症例が多い。ALS 患者では *SMN1* 遺伝子重複の報告もある⁹⁾。

小児期発症 SMA の原因遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過から SMA の可能性がある場合に、筋電図や筋生検などの侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になった^{10,11)}。われわれは SMA302 家系のうち 233 家系 (77%)、I 型 101 家系中 99 家系 (98%)、II 型 99 家系中 94 家系 (95%)、IIIa 型 44 家系中 23 家系 (52%)、IIIb 型 31 家系中 13 家系 (42%)、IV 型 27 家系中 4 家系 (15%) に *SMN1* 遺伝子のエクソン 7, 8 の両者またはエクソン 7 のみの欠失を認めた (図 5)。NAIP 遺伝子のエクソン 5, 6 の欠失はわれわれの結果では、302 家系中 59 家系 (20%)、I 型 50 / 101 家系 (50%)、II 型 7 / 99 家系 (7%)、IIIa 型 1 / 44 家系 (2%)、IIIb 型 1 / 31 家系 (3%)、IV 型 0 / 27 家系であり、これらの例は *SMN* 遺伝子も欠失していた。

一方、*SMN1* 遺伝子のエクソン 7 のみが欠失している SMA の II 型と III 型において、*SMN1* 遺伝子のエクソン 7 の 1 塩基が *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 の配列と同様に変換されていたことが明らかになった¹¹⁾。したがって、*SMN1* 遺伝子のエクソン 7 は欠失していたのではなく遺伝子変換されており、重症な I 型ではホモ接合性に *SMN1* 遺伝子のエクソン 7 とエクソン 8 の欠失を有しているが、軽症の II・III 型では *SMN1* 遺伝子のエクソン 7 が *SMN2* 遺伝子のエクソン 7 に変換されることによって症状が軽症である例も存在する。

図6 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による SMA の遺伝子診断



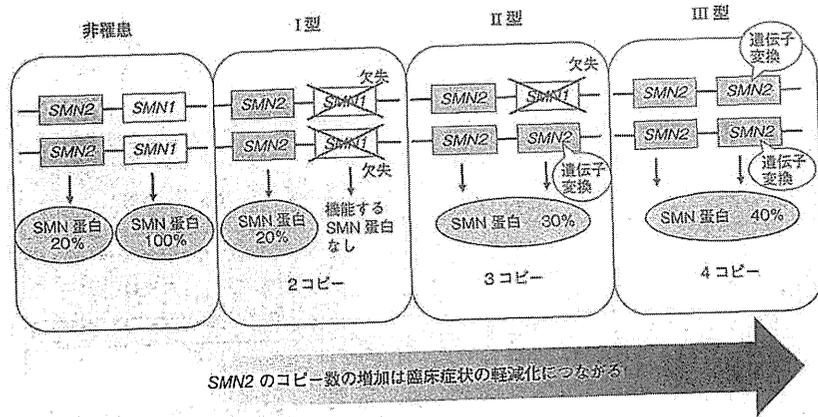
最近、図 6 のように Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法によって、遺伝子量も明らかにできるようになり、保因者診断も可能となってきている。

SMA の臨床的多様性と遺伝子的多様性

SMA の I～IV 型の臨床像の幅については、図 7 のように *SMN* 蛋白質の発現量、すなわち *SMN2* 遺伝子がどの程度、*SMN* 蛋白質を産生するかで説明できる。臨床像が軽症の場合、*SMN* 遺伝子欠失ではなく遺伝子変換により *SMN1* 遺伝子が *SMN2* 遺伝子になること、すなわち *SMN2* 遺伝子の遺伝子産物の量が多くなっている。正常では *SMN* 蛋白質量が 120% であるとする、SMA I 型は 20%、II 型は 30%、III 型は 40% と考えられ、臨床症状の重症から軽症の幅の説明となっている¹²⁾。

SMA に似ているが、典型的 SMA とは異なった病因、病態の疾患が存在する。染色体 5q のマーカーに連鎖しておらず、また *SMN* 遺伝子の欠失も示さず、SMA プラスバリエーションというカテゴリーに入る例が存在している¹³⁾。これらには、SMA + 横隔膜麻痺、SMA + オリーブ橋小脳萎縮症、SMA + 先天性関節拘縮などがあり、これらの遺伝子は染色体 5q13 にはない。また、常染色体性優性遺伝形式の SMA の報告もあるが、この遺伝子も 5 番染色体にはない。このうち、SMA + 横隔膜麻痺の遺伝子は染色体 11q13.2-q13.4 に存在する免疫グロブリン結合蛋白 2 (*IGHMBP2*)、SMA + 先天性関節拘縮は染色体 5q35 のマーカーとの連鎖が報告されている。さらに IV 型については、複数の病因が考えられる。その一つとして、上肢の遠位筋優位なデュシェンヌ・アラン型、distal SMA、progressive muscular atrophy (進行性筋萎縮症)

■ SMA の型による症状の差の説明



(Wirth B, et al. *Hum Genet* 2006¹²⁾より)

とされる症例の存在があり, vesicle-associated membrane protein-associated protein B / C が原因遺伝子の ALS である Finkel type SMA (ALS8) との異同が興味深い。

治療研究

SMN 遺伝子は, その full length として蛋白質 SMN の合成に関わる SMN1 遺伝子と, エクソン7がスプライシングにより抜けて SMN 蛋白質の合成に至りにくい SMN2 遺伝子から成っている。SMA の根本治療は, ALS の治療法の開発と並列した運動ニューロンの消失に対する治療法から SMN 転写産物量を増やす目的のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤, 酪酸ナトリウム, フェニル酪酸, バルプロ酸 (デバケン®, パレリン®) などが検討されている。さらに, SMN2 RNA の選択的スプライシングに対して, エクソン7をスプライスさせない薬剤としてアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発が進んでいる (図14)。欧米に続きわが国も国際共同治験への参加を検討している。

結論

脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である SMA の臨床, 原因遺伝子, 遺伝子診断に関する臨床的意義に関する最近の知見を述べた。小児期発症例の I 型, II 型では SMN 遺伝子のホモ接合性欠失は SMA 患者の 90% 以上で認めている。3 歳未満発症の IIIa 型より 3 歳以上の発症の IIIb 型のほうが SMN 遺伝子欠失の割合は低く, 成人発症例である IV 型では, さらに SMN 遺伝子欠失例は少なかった。成人

■ SMA の分子病態の標的治療への発展

(分子) 病態	治療ターゲット	治療アプローチ	治験・臨床研究
臨床症状	対症療法	理学療法, 内科・外科治療	—
運動ニューロンの喪失	神経保護	神経栄養因子	ガバベンチン, リルゾール, オレソキサム (TRO19622)
SMN 蛋白質の欠損	SMN 蛋白質の安定化	インドプロフェン, プロテアソーム抑制剤, ポリフェノール	—
全長 SMN 転写産物の減少	SMN 転写産物量を増やす	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤, キナゾリン, RG3039, 酪酸ナトリウム, フェニル酪酸, サルブタモール, プロラクチン	フェニル酪酸, バルプロ酸, ヒドロキシカルバミド, サルブタモール
SMN2 RNA の選択的スプライシング	エクソン7をスプライスさせない	アンチセンスオリゴヌクレオチド, PTC Therapeutics 新薬, テトラサイクリン	ISIS Pharmaceuticals の新薬開発
SMN 遺伝子変異	SMN1 の補充	—	—
運動ニューロンの喪失	細胞治療	幹細胞	—

発症の SMA IV 型の成因は遺伝子学的にも heterogeneous であると推定される。NAIP 遺伝子欠失は, IV 型では認められなかった。小児期発症の SMA において SMN 遺伝子の役割を明らかにすることは本症の治療法の開発においても重要である。また, 成人発症の SMA の原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける SMN 遺伝子の発現, その機能の解明とともに, 成人発症の SMA の臨床的分析と成因の究明が求められる。

(斎藤加代子, 久保祐二)

文献

- Munsat TL, Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 81.
- 斎藤加代子ほか. 脊髄性筋萎縮症の臨床的分析と遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 平成 21 年度研究報告書. 2010, pp.104-107.
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52: 518-523.
- Zerres K, et al. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 346: 1162.
- Brahe C, et al. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 346: 741-742.
- Pearn JH, et al. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset: The autosomal recessive form as a discrete disease entity. *Brain* 1978; 101: 591-606.
- Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995; 80: 155-165.
- Roy N, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995; 80: 167-178.
- Blauw HM, et al. SMN1 gene duplications are associated with sporadic ALS. *Neurology* 2012; 78: 776-780.
- 斎藤加代子ほか. 脊髄性筋萎縮症の臨床と分子遺伝学. 東京女子医科大学雑誌 2000; 70(臨増1): E2-E9.

- 11) Ito M, et al. Phenotype-Genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients : Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. *J Tokyo Wom Med Univ* 2004 ; 74 : 167-178.
- 12) Wirth B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006 ; 119 : 422-428.
- 13) Rudnik-Schöneborn S, et al. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996 ; 27 : 8-15.
- 14) Hua Y, et al. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature* 2011 ; 478 : 123-126.

神経筋疾患 neuromuscular disorders とは、大脳から骨格筋にいたる経路のいずれかを主体とする疾患をさす(図 23-1)。大脳皮質の運動野である中心前回から出た上位運動ニューロンは、内包、視床を通り、延髄で左右交叉したのち、脊髓の側索を下行し、脊髓前角に達する。脊髓前角細胞からの下位運動ニューロン(末梢神経)は骨格筋に到達し、その接合部を神経筋接合部という。上位運動ニューロンが障害されると、筋緊張と深部腱反射は亢進し、病的反射が出現する。一方、下位運動ニューロンが障害されると、筋緊張と深部腱反射は逆に減弱し、筋萎縮がみられる。成人の筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、下位運動ニューロンに加えて、上位運動ニューロンも冒されるが、脊髓性筋萎縮症(SMA)では下位運動ニューロンの病変が主体となる。

脊髓前角細胞や末梢神経が障害されると骨格筋は萎縮し、筋力低下が生じる。神経に原因がある疾患を神経原性 neurogenic 疾患、骨格筋そのものの原因により筋力低下、筋緊張低下、筋強直、筋痛などの症状を来す疾患を筋原性 myogenic 疾患という(表 23-1)。

A 骨格筋の微細構造

骨格筋は多数の筋線維の集合であり、筋線維は多核である。成長した筋線維 1 mm 当たり 100 個の核を含み、核分裂は行わない。細胞膜から規則的に陥入して筋線維の長軸と直角方向、つまり横断 transverse 方向に入り込みシグナルを細胞内に伝える横管(T管)がある。また、筋小胞体は、すべての筋原線維を取り巻いて、膜性に網状構造を形成している。筋小胞体膨大部と縦走管部より

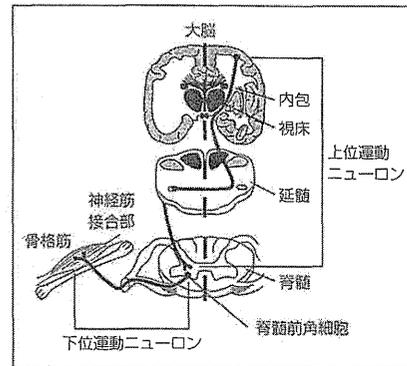


図 23-1 上位運動ニューロンと下位運動ニューロン

成り、膨大部は細胞膜(形質膜)の陥入した T 管とともに三つ組 triad を構成している。筋小胞体の T 管との接点から Ca²⁺ イオンが放出され、細胞膜の電氣的興奮を筋収縮系に伝えている(図 23-2)。

B 筋細胞膜の分子病理と疾患

筋細胞(筋線維)の膜は、外側の基底膜と内側の筋細胞膜によって成り立っている。図 23-3 は骨格筋の膜の部分の拡大の模式図である。細胞膜の内側に膜の裏打ち蛋白質として存在しているジストロフィンは、Duchenne 型筋ジストロフィー Duchenne muscular dystrophy (DMD) の原因蛋白質である。ジストロフィンは N-端が F-アクチンに、C-端がβ-ジストログリカンを介して骨格筋細胞膜に結合している。ジストログリカンは細胞外の基底膜の主要構成蛋白質であるラミニン

表 23-1 神経原性疾患と筋原性疾患の鑑別

障害部位	神経原性		筋原性
	脊髄前角細胞	末梢神経	骨格筋
疾患	脊髄性筋萎縮症	Charcot-Marie-Tooth 病	筋ジストロフィー、筋炎
筋力低下	近位筋	遠位筋	近位筋>遠位筋(遠位型ミオパチー、筋強直性ジストロフィー)
顔面筋罹患	-	-	+~-
足の形	X脚	シャンパンボトル型、凹足	内反尖足
歩容	動揺性歩行	鶏歩	動揺性歩行
線維索性収縮	+	-	-
血清クレアチンキナーゼ(CK)上昇	±	-	+
筋電図	giant spike=高電位、高振幅波(high voltage, long duration)	振幅の低下と刺激潜時の延長	低電位、低振幅波(low voltage, short duration NMU)
末梢神経伝導速度の遅れ	±	+	-
筋コンピュータ断層撮影(CT)	筋束が細い	筋束が細い	虫食い様
筋病理	大群萎縮	小群萎縮	筋繊維の大小不同

NMU: 神経筋単位.

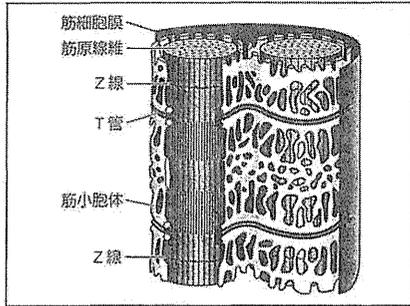


図 23-2 骨格筋の筋線維の縦断面の模式図 (Alberts B. et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. p1029, Garland Science, 2008 より転載)

$\alpha 2$ (メロシン)に結合している。このように、細胞骨格のF-アクチン、ジストロフィン、ジストログリカン、メロシンは順に連結して、基底膜とつながっている。肢帯型筋ジストロフィーの中には、細胞膜の蛋白質であるサルコグリカン複合体の欠損により生じるものがある。先天性筋ジストロフィーのうち、欧米に多く認められ、大脳白質のミエリン形成障害を示す疾患は、メロシン欠損によって生じる。表 23-2 に骨格筋の細胞外、細

胞膜、細胞内、核膜に関連した蛋白質とその異常による筋ジストロフィーの分類を示す。細胞膜の構成成分の蛋白質の欠損が各型の筋ジストロフィーの病態を形成していることが、臨床の症例で証明されている。

C 症候

1 フロッピーインファント floppy infant, 筋緊張低下 hypotonia, 筋力低下

筋緊張 muscle tone は四肢の受動運動において、検査に感じられる抵抗や張力である。筋緊張には3つの要素がある。筋の硬さ consistency, 可動性 passivity, 伸展性 extensibility である。筋緊張の低下とは、これらの要素について、それぞれ筋肉を触れたときに硬さが低下しており、手や足を振ったときに可動域が充進しており、関節の伸展性が増加している状態である。新生児期あるいは乳児期に筋緊張低下を示す場合、フロッピーインファント floppy infant といい、「からだがかたかい」ことにより気づかれる。フロッピー

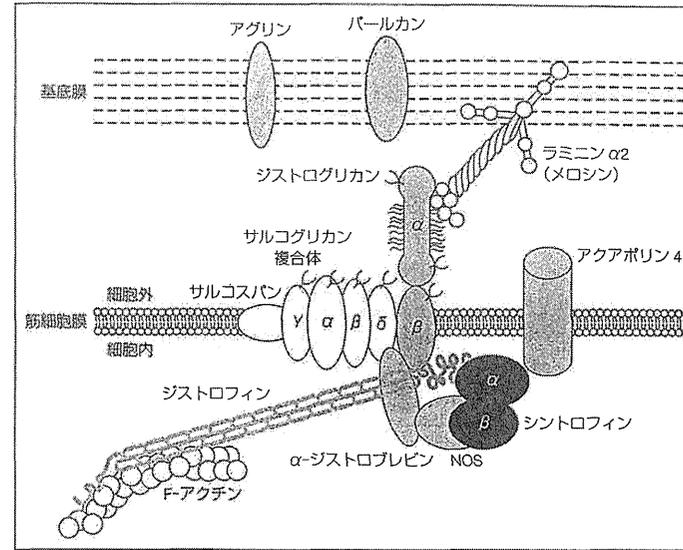


図 23-3 筋細胞膜の分子病理 (Michele DE, Campbell KP: Dystrophin-glycoprotein complex: post-translational processing and dystroglycan function. J Biol Chem 278: 15457, 2003)

表 23-2 原因蛋白質の局在部位による筋ジストロフィーの各型

部位	原因蛋白質	型	遺伝子座	遺伝			
細胞外	分泌	フクチン	先天型(福山型):	9q31	常-劣		
		フクチン	肢帯型 LGMD2L	9q313	常-劣		
		POMGnT1	Muscle-Eye-Brain 病	1p34-p33	常-劣		
		POMT1	Walker-Warburg 症候群	9q34.1 14q24.3	常-劣		
		基底膜	メロシン(ラミニン $\alpha 2$)	先天型(メロシン欠損型)	6q22.33	常-劣	
細胞膜	筋細胞膜	ジストログリカン- α	-	3p21	-		
		ジストログリカン- β	-	3p21	-		
		カベオリン-3	肢帯型 LGMD1C	3q25	常-優		
		ジスフェリン	肢帯型 LGMD2B	2p13	常-劣		
		サルコグリカン- γ	肢帯型 LGMD2C	13q12	常-劣		
		サルコグリカン- α	肢帯型 LGMD2D	17q21	常-劣		
		サルコグリカン- β	肢帯型 LGMD2E	4q12	常-劣		
		サルコグリカン- δ	肢帯型 LGMD2F	5q33	常-劣		
		細胞内	筋細胞膜の裏打ち	ジストロフィン	Duchenne 型	Xp21.2	X-劣
				ジストロフィン	Becker 型	Xp21.2	X-劣
筋原繊維	ミオチリン		肢帯型 LGMD1A	5q31	常-優		
	テロソニン		肢帯型 LGMD2G	17q12	常-劣		
	タイチン=コネクチン		肢帯型 LGMD2J	2q24.3	常-劣		
	カルパイン-3		肢帯型 LGMD2A	15q15	常-劣		
ゴルジ装置	フクチン関連蛋白	肢帯型 LGMD2I	19q13.3	常-劣			
核膜		エメリン	Emery-Dreifuss 型	Xq28	X-劣		
		ラミンA/C	Emery-Dreifuss 型	1q21.2	常-優		
		ラミンA/C	肢帯型 LGMD1B	1q21.2	常-優		
その他		D4Z4 反復配列	顔面肩甲上腕型	4q35	常-優		
		DMPK 反復配列	筋強直性ジストロフィー	19q13.3	常-優		

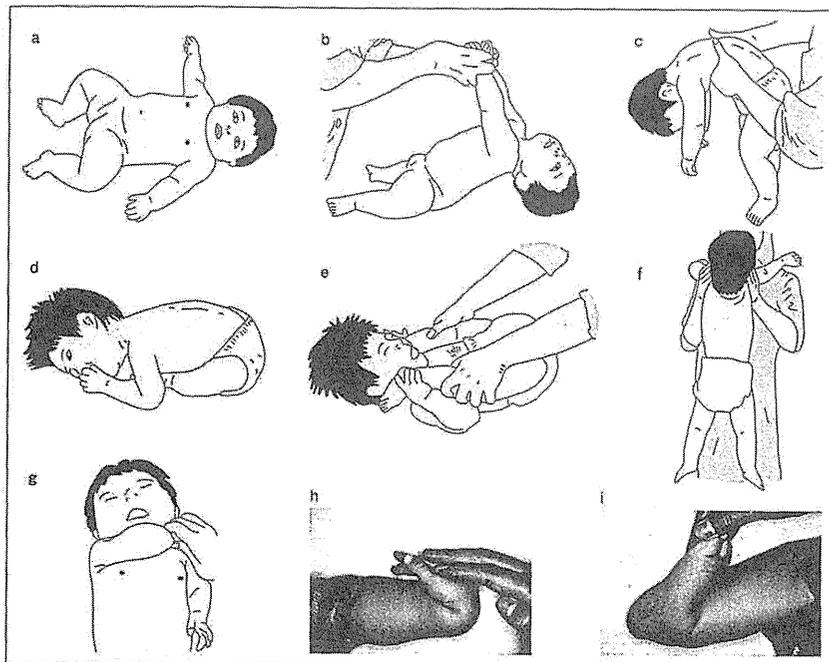


図 23-4 フロッピーインファント(floppy infant)
 a: 仰臥位における、蛙足肢位(frog-leg posture), b: 起こし反応(traction response), head-lagがみられる, c: 逆U字型姿勢 inverted U shape, d: 二つ折れ現象 double folding, e: 踵耳徴候 heel to ear sign, f: 弛緩肩 loose shoulder, g: スカーフ徴候 scarf sign, h: 手関節の過屈曲 window sign, i: 足関節の過屈曲。

インファントでは、図 23-4 のような診察所見が得られる。仰臥位においては、四肢はグランとして開排し、蛙足肢位 frog-leg posture をとる。手首を持ち、児を背臥位から 15~20 cm 引き起こす起こし反応 traction response では、頭部を重力に抗して挙げようとせず、head-lag がみられる。腹臥位で児の前胸部に手を当ててしっかりと支え、診察台から持ち上げると、正常の筋緊張の乳児では下肢を挙げ、頭を挙げて、背部を伸展しようとする。このとき逆 U 字型の姿勢をとる場合にフロッピーインファントと言える。さらに、関節の可動域が亢進するので、二つ折れ現象 double folding, 弛緩肩 loose shoulder, スカーフ徴候 scarf sign が認められる。末梢の関節でも手関節、足関節の可動域の亢進(過屈曲や過伸展)

が認められる。

筋緊張低下は、脳、脊髄、末梢神経、筋のいずれのレベルの障害でも生じうる。筋緊張低下を示す場合に、筋力低下があるか(paralytic), ないか(non-paralytic)を診ることは重要である。筋力低下を示す場合、重力に抗して四肢、特に大腿や上腕などの近位筋を動かすことが困難である。足の裏をくすぐったりして逃避反応の力や抗重力の動きの有無をみる。

フロッピーインファントを認め筋力低下を示す疾患としては、図 23-5 のように脊髄性筋萎縮症(SMA I 型), 福山型筋ジストロフィー, 先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー, ミオチューブラーミオパチー, セントラルコア病, 先天性筋線維型不均等症など), 先天性筋強直性ジストロ

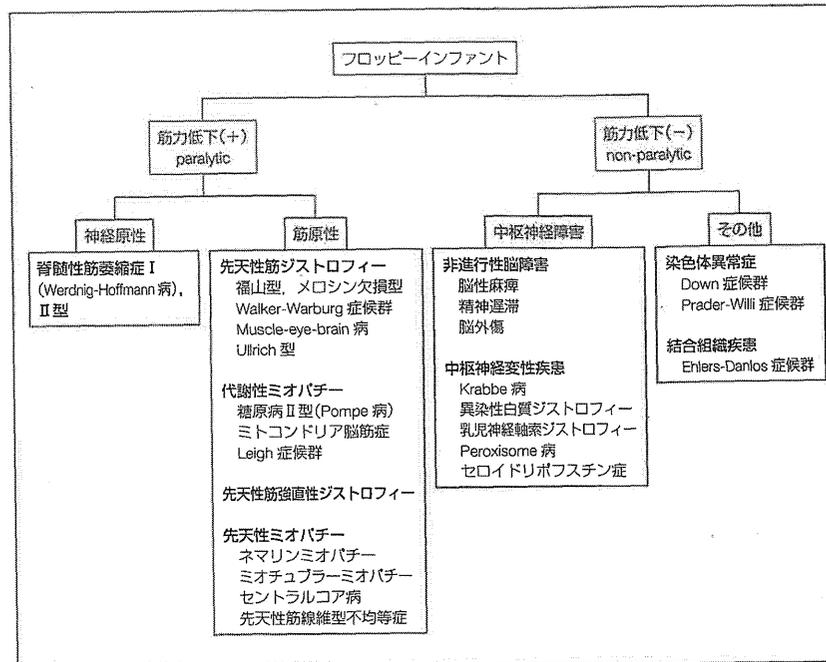


図 23-5 フロッピーインファントの鑑別診断

フィー, 代謝性ミオパチー(ミトコンドリア異常症, 糖原病 II 型)などがある。Ehlers-Danlos 症候群のような結合組織の異常では、関節の過伸展によりからだは軟らかいが筋力低下は認めない。脳性麻痺や変性疾患(Krabbe 病, 異染性白質ジストロフィー, 乳児神経軸索ジストロフィー, Zellweger 症候群)などの中枢神経障害でも筋緊張低下を示す時期がある。

2 線維索性収縮 fasciculation

脊髄性筋萎縮症(SMA)において認められる。SMA I 型の場合、舌に認める。手指の細かい振戦 tremor も I, II 型で観察される。静止状態で皮膚表面から筋腹の一部が速やかに収縮することが観察される。その筋を支配する脊髄前角細胞の障害により出現し、特に病変の活動が盛んなとき

の徴候とされる。病変が活動期を過ぎると目立たなくなる。

3 筋肥大, 仮性肥大 pseudohypertrophy

先天性筋強直症(Thomsen 病, Becker 病)において、筋肥大が生じ、筋の体積 muscle bulk が増すことがある。DMD, Becker 型筋ジストロフィー Becker muscular dystrophy(BMD)では、しばしば下腿, 肩帯, 前腕に仮性肥大を認める(図 23-6)。これは真性肥大とは異なり、筋生検で一部肥大筋線維は認められるが、筋組織への脂肪浸潤と置換, 結合組織の増生の結果である。下腿の腓腹筋に触れると、ゴム毬のような触感で弾力のある固さである。仮性肥大に伴って、アキレス腱の短縮による足関節の背屈制限と尖足がみられ