

図1 VCの変化

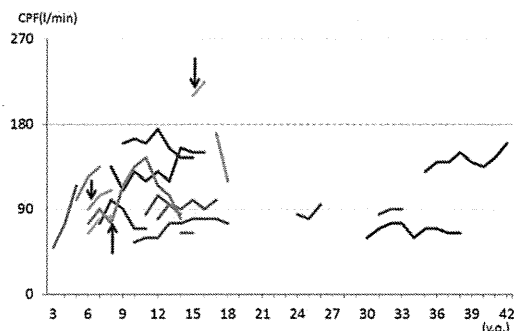


図2 CPFの変化

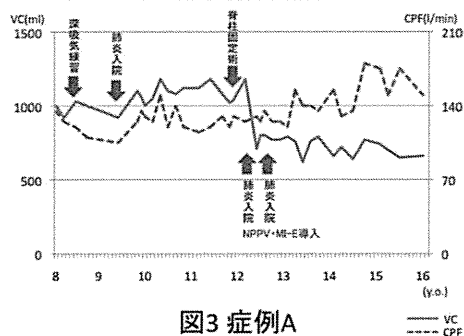


図3 症例A

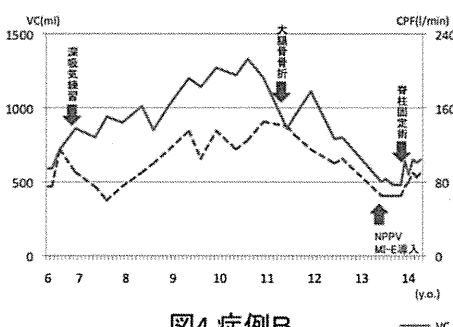


図4 症例B

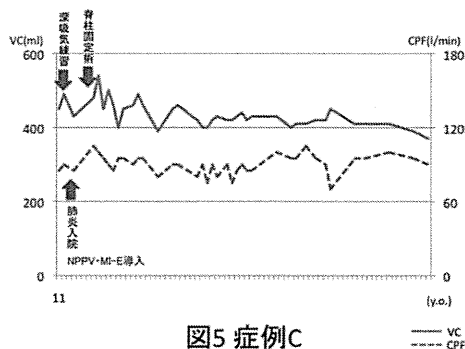


図5 症例C

名)を対象とした。VCとCPFの測定値は、誕生日に最も近い値を採用し、経年的に評価をおこなった。(倫理面への配慮)VCやCPFの測定は、日常診療のために必要な検査であり、その目的やリスクについては被験者やその家族に口頭で説明し同意を得ている。また本研究において、データ抽出の際には匿名化し、個人が特定されないように管理した。

### C. 研究結果

対象の19名の呼吸理学療法開始時の年齢は13.2±9.4歳(mean±SD)、研究観察期間は4.9±2.9年だった。現在(平成26年11月時点)、対象者の年齢は17.1±10.4歳で、非侵襲的陽圧換気(Non-invasive positive pressure ventilation; NPPV)は16名に、機械による咳介助(Mechanical insufflation-exsufflation; MI-E)は16名に導入されていた。

図1に対象者のVCの変化を示す。喀痰に必要なとされる2000mLを超えた症例はなく、最低限必要とされる1000mlを超えたのは7名のみだった。VCのピークは10歳前後で、その後は減少したが、成人では一定水準で推移していた。

図2にCPFの変化を示す。喀痰に必要な270L分を超えた症例はなく、日常的に気道内分泌物が喀出困難となる160L分を超えていたのは4名のみだった。MI-Eを導入していない3名を矢印で示す。

長期に経過を追えた3名の経過を提示する。症例A男児、8歳6ヶ月にリハビリテーション科初診、呼吸理学療法の一つである深吸気練習を導入、9歳10ヶ月からVPAを開始した。居住地が遠方のため、近医で理学療法をおこない、当院は3ヶ月ごとの受診だった。図3に経過を示す。11歳から脊柱変形が増強したため、12歳で脊柱固定術を実施した。直後はVC、CPF改善するも、肺炎を発症し、痰による窒息のため当院ICU入院、NPPVとMI-E導入して退院したが、自宅でMI-Eを使用しておらず、半年後、再度肺炎で入院した。

再指導し現在まで肺炎で入院せず経過している。肺炎をきっかけにVCは低下したままであるが、CPFは若干増加した。

症例B男児、6歳5ヶ月にリハビリテーション科初診、深吸気練習を導入した。居住地が遠方のため、近医で理学療法をおこない、当院は4ヶ月ごとの受診だった。図4に経過を示す。深吸気練習導入前は冬季になると気道感染を繰り返していたが、その後は安定した経過をたどった。経過と共にVCとCPFは増加したが、11歳3ヶ月で大腸骨骨折受傷、その後VCとCPFは減少、12歳から脊柱変形が進行し、食思不振から体重も減少した。VCとCPFも減少したため、13歳5ヶ月でNPPVとMI-Eを導入、13歳11ヶ月で脊柱固定術を実施した。その後VCとCPFは改善、食欲も改善し体重も増加した。

症例C女児、11歳7ヶ月にリハビリテーション科初診、深吸気練習を導入した。図5に経過を示す。肺炎で入院したのを契機にNPPVとMI-Eを導入し、12歳で脊柱固定術を実施したが、その後継続的に外来受診し、術後の肺炎による入院はなく、安定した経過をたどっている。

### D. 考察

神経筋疾患における呼吸理学療法の目的は、胸郭や肺コンプライアンス、気道クリアランス能力の維持、無気肺の予防などであり、VCやCPFの定期的な評価が必要とされる。VCの低下は無気肺の発生や咳嗽力低下を引き起こす。CPFが270L/分以下では痰量増加時などに、160L/分以下では日常的に喀痰困難となる。

SMA2型のVCは低値で推移するため、肺泡低換気や無気肺を生じやすい。可及的早期から救急蘇生バッグなどを使用した深吸気練習をおこなうことにより、無気肺予防、喀痰のための咳嗽力の強化が期待できる。また喀痰に必要なCPFに達することなく経過する症例が多く、咳嗽力低下に起因する

気道クリアランス障害を呈しやすい。MI-E を導入していない症例は、NPPV も導入されておらず、軽微な気道感染でも喀痰困難になる。人工呼吸管理の有無にかかわらず、気道クリアランス改善のため早期の MI-E 導入が望ましい。

脊柱固定術後に VC や CPF は改善する症例もあるが、このような症例でも有効な咳嗽力を獲得できるまでには至らない。MI-E を含めた呼吸理学療法を実施することで、気道感染罹患時の急性増悪を予防できると考えられる。

## E. 結論

SMA は咳嗽力低下に起因する気道クリアランス障害を呈する。さらに軽微な気道感染でも肺炎などの重篤な状態に陥る。気道感染時はもちろん、日常から肺機能検査を含めた呼吸理学療法をおこない、肺合併症を予防することが重要である。

## #3 SMA におけるケトン体の検討

### A. 研究背景・目的

筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病といった神経変性疾患ではケトン食の病状改善に対する有効性が報告されている。また、脊髄性筋萎縮症(SMA)モデルマウスでは高脂肪食摂取による生存期間延長が報告されている。本報告では、SMA に対する栄養介入による病状改善の可能性について検討する。

### B. 研究方法

目的に対する基礎情報収集のため、脊髄性筋萎縮症患者 11 例で、血液中総ケトン体、血糖を測定した。対象患者の年齢は 3~42 歳、男性 6 例、女性 5 例であった。1 患者の測定回数は 1~6 回、全測定数は 26 件、いずれも定期検査での検体採取、採取時の全身状態は安定した状態で、食事内容に制限は加えていない。(倫理面への配慮) 臨床情報、検査データ処理にあたっては匿名化を行った。

### C. 研究結果

総ケトン体値は 33.2~2260.0 $\mu\text{mol/l}$  で、血糖は 84~154mg/dl であった。総ケトン体が基準値を超えていた 12 件中 9 件では、血糖は 100mg/dl 未満であった(図 6)。

1 例では 2 年間に 6 回の総ケトン体測定を行ったが、3 回が基準値を超えていた。うち 1 回は感染症からの回復後検体採取であった。本例の肺活量はケトン体上昇時低値であったが(図 7)、発達など他の因子による影響が考えられた。

### D. 考察

血糖 100mg/dl 未満でのケトン体上昇は、飢餓状態でのケトン体利用によるエネルギー産生状態の反映であると考えられる。一方、モデルマウスでは高脂肪食栄養併用 D156844 投与では脊髄レベルでの SMN 蛋白上昇が報告されている。ケトン食や高脂肪食により、さらにケトン体高値の状態とすること、ケトン体によるエネルギー産生を促すことが、SMN 転写産物増加や病状改善・予後改善に寄与するか、食事内容や、評価方法などの検討が必要である。

### E. 結論

SMA でのケトン体値は、血糖 100mg/dl 未満で高値であっ

た。ケトン体によるエネルギー産生が、SMN 転写、病状、予後に影響するか検討が必要である。

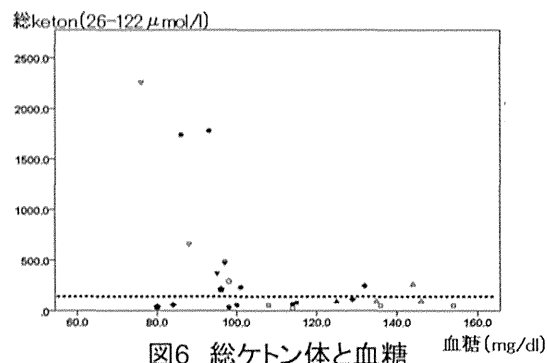


図6 総ケトン体と血糖

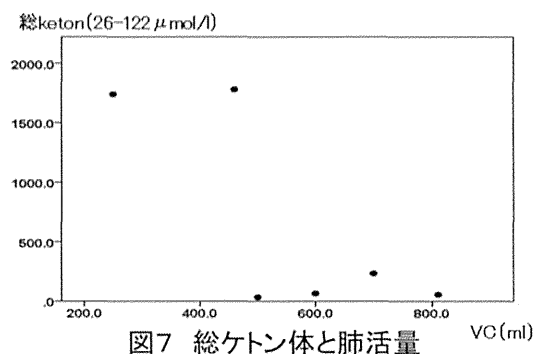


図7 総ケトン体と肺活量

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 齊藤利雄. 神経筋疾患による脊柱変形に対する脊椎外科治療アンケート調査. *Journal of Spine Research*2014; 5 (1): 18-23.
- 2) Saito T, et al. A study of valproic acid for patients with spinal muscular atrophy. *NEUROLOGY AND CLINICAL NEUROSCIENCE*. 2014 NOV 25. DOI: 10.1111/ncn3.140.
- 3) Nurputra DK, ..., Saito T, et al. Spinal Muscular Atrophy: From Gene Discovery to Clinical Trials. *Ann Hum Genet*. 2013 Jul 23. doi: 10.1111/ahg.12031.
- 4) Harahap NI, ..., Saito T, Nishio H. Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA. *Brain Dev*. 2014 Oct 31. pii: S0387-7604(14)00254-X. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.006.
- 5) Sa'adah N, ..., Saito T, et al. A Rapid, Accurate and Simple Screening Method for Spinal Muscular Atrophy: High-Resolution Melting Analysis Using Dried Blood Spot on Filter Paper. *Clinical Laboratory* (in press)
- 6) Kato N, ..., Saito T, et al. SMA Screening System Using Dried Blood Spots on Filter Paper: Application of COP-PCR to the SMN1 Deletion Test. *Kobe J. Med Sci* (in press)

2. 学会発表

Saito T, et al. A Trial of Valproate treatment for patient with spinal muscular atrophy. 12<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress on Child Neurology (Riyadh, Saudi Arabia) 2013年9月14-18日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Author	Clinical trial phase	VPA	Carnitin	SMA type	N	Age	Evaluation					Results	Conclusion	year
							Duration	Motor function	PFT	SMN	others			
Weihl et al.	open	administration 500-1000mg/day mean serum level 87 µg/ml	-	3,4	7	17.45 years old (mean 17 years old)	1-15 months (mean 8 months)	muscle strength	-	-	-	Improvement of motor strength and subjective benefit	Valproate treatment is efficacious in adult SMA III/IV patients	2006
Brichta, et al.	open	administration 1200-1800 mg/day serum level 70-100 mg/l	-	carrier	10	32.3 ± 6.2 years old	>5 weeks	-	-	-	SMN protein analysis SMN2 messenger RNA (Blood)	Seven of 10 carriers demonstrated increased SMN messenger RNA and protein levels. SMN2 messenger RNA levels were elevated in 7 patients	Long-term clinical trials in SMA patients that correlate SMN expression in blood with individual motor function tests are required.	2006
		control		10	1.6±0.9 years old	> 4weeks	SMN2 messenger RNA (blood)							
		1		5	10.3±7.1 years old									
		2		11	20.8±6.9 years old									
Swoboda, et al.	open	serum level 50-100 mg/dl	50mg/kg/day	1	2	2-3 years old	6months	MHFMS	FVC, FEV1, MEP, MIP	quantitative blood SMN mRNA levels	CMAP, MUNE, DEXA	Significant improvement was almost entirely restricted to participants under 5 years of age. Full length SMN levels were unchanged	Weight gain and carnitine depletion are likely to be significant confounding factors	2009
				2	29	2-14 years old								
				3	11	2-31 years old								
Piepers, et al.	open	serum level 70-100mg/ml	-	2,3	6	1.5-16.5 years old	4 months	-	-	SMN protein concentration	SMN protein levels increased significantly in five of six	SMN protein quantification by ELISA is a useful tool	2010	
Swoboda, et al.	double blind	serum level 50-100 mg/dl	50mg/kg/day (maximum of 1000mg)	2,3	30	1.8-8.7 years old (mean 4.3 years old)	6+6months	MHFMS, Myometry	FVC, FEV1, MEP, MIP	quantitative assessment of SMN mRNA;	CMAP, DEXA, PedsQL	Children ages 2-3 years that received 12 months treatment had significantly improved MHFMS scores. However, no change of QOL, CMAP, myometry measurements, and SMN. PFT not associate with VPA. Excessive weight gain adverse event.	No benefit of treatment with VPA and L-carnitine in young nonambulatory SMA. Weight gain, age and	2010
		(placebo)	(placebo)		31	2.1-7.9 years old (mean 4.4 years old)	placebo 6 months + VPA 6months							
Kissel, et al.	open	serum level 50-100 mg/dl	50mg/kg/day (maximum of 1000 mg)	2,3	33	2.8-16.3 years old (median 6.9 years old)	12months	Primary outcomes: MHFMS-Extend, TTF, FMM, Myometry	FVC, FEV1, MEP, MIP	quantitative assessment of SMN mRNA;	CMAP, DEXA, PedsQL	Weight gain of 20% above body weight occurred in 17%. No significant change in any primary outcome. No significant change of PedsQL and SMN transcript level. FVC, FEV1 showed improvement at one year as expected with normal growth	VPA is not effective in improving strength or function in SMA children.	2011
Darbar IA, et al.	open	administration 20mg/kg/day	100mg/kg/day	2,3	22	2-18 years old (mean 5.5 years old)	1 year	MRC method, HFMS	-	-	Barthel index	Gained no muscle strength. SMA type 2 significant gain of HFMS, not type 3. Improvement of Barthel index.	VPA may be a potential alternative to ameliorate the progression of SMA	2011
Saito, et al.	open	serum level 50-100 mg/dl	100mg~200mg/day	2,3	7	2 year and 10 month-42 years old	6 months	MHFMS	VC, MIC, CPF	quantitative assessment of transcription amount of SMN.	-	Quantity of FL-SMN transcription product showed a tendency to increase with valproate. Improvement tendency of MHFMS especially in younger-age patient. There was a greater number of respiratory function improvement items in cases with optimal VPA blood level.	The examination of an adaptation case of the valproate administration and the effective judging method is necessary.	2012-2013

表 SMA に対する VPA 投与

CMAP, maximum ulnar compound muscle action potential; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FMM, fine motor modules; FVC, forced vital capacity; HFMS, Hammersmith Functional Motor Scale; MEP and MIP, maximum expiratory and inspiratory pressures, respectively; MHFMS-Extend, Modified Hammersmith Functional Motor Scale-Extend; MRC method, Medical Research Council method; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; PFT, pulmonary function testing; TTF, timed tests of function;

小児脊髄性筋萎縮症における3次元運動解析による治療評価に関する研究  
研究分担者 加藤善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

### 研究要旨

脊髄性筋萎縮症における有効な治療法は確立されておらず、いくつかの薬剤トライアルが行われてきている。また、運動スケールなど含む評価法(outcome measure)において、それぞれの方法が本質的に抱える多くの問題点（汎用性、再現性、タスク多様性・冗長性、結果の非線形性、共有性、人的コストなど）が存在し、十分に標準化されていない。治験などにおける評価に資する outcome measure としての可能性を検討することを目的とし、小児脊髄性筋萎縮症患者について TRH 療法前後の motion capture を用いた 3 次元運動解析を行った。結果として、姿勢の安定、歩行速度改善など客観的な指標により改善が確認された。一方、歩行ではなく上肢の解析について、必ずしも十分な指標が確立されていないのが現状であるが、今回、上肢機能評価についての新しい指標を確立することができた。今後、自然歴の評価・治療評価などを含め、多施設共同研究などにおいても、重要な役割を果たすことが期待される。

### 共同研究者

松丸直樹（岐阜大学医学部附属病院先端医療・臨床研究推進センター）

秋山治彦（岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学）

宮本敬（岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学）

青木隆明（岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学）

加藤忠幸（岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部）

服部良（岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部）

清水紀仁（岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部）

四井康喬（岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部）

大西秀典（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）

船戸道徳（長良医療センター臨床研究部再生医療研究室）

### A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症における有効な治療法は確立されておらず、いくつかの薬剤トライアルが行われてきている。また、運動スケールなど含む評価法(outcome measure)において、それぞれの方法が本質的に抱える多くの問題点（汎用性、再現性、タスク

多様性・冗長性、結果の非線形性、共有性、人的コストなど）が存在し、十分に標準化されていない。治療評価法のひとつとして、モーションキャプチャーによる 3 次元運動解析について、治験などにおける評価への応用可能性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 小児脊髄性筋萎縮症患者における TRH 療法

対象：SMA 同胞患者 2 名（症例 1 III 型 4 歳女兒 症例 2：II 型 3 歳男児、）

治療方法：

TRH 療法 点滴静注

入院の上、各種検査・運動解析等を行い、その後、投与量は、初日 0.2mg、2 日目 0.4mg、3 日目 0.6mg を行い、その後、体重あたり 0.1mg/kg/回を連日 5 日間投与し、2 日間休薬し、計 4 週間（20 回）の投与を行った。具体的には、ヒルトニン注射液を生理食塩水 50ml に溶解して、30 分で点滴投与し、開始前から開始後 2 時間まで、医師または看護師による立ち会いのもと、心拍、血圧、酸素飽和度などをモニタリングし、副作用が発現した場合に備えた。

#### 治療効果判定

4 週間の治療を終了したのち、治療前後での治療効果

を判定した。

筋力測定：筋力の測定については、上下肢の屈筋・伸筋について徒手筋力テストを行い、その際、ハンドヘルドダイナモメーター（PowerTrack II）を用いて、筋力を定量した。各筋力について、3回の測定を行い、その平均値・%CVを計算した。%CVが10%を超えるばあいは再度測定を行った。

さらに、成人コントロール、小児コントロールによる上肢タスクを試行し、その結果をふまえた新しい指標の確立についての検討を行った。

3次元運動解析：赤外線カメラと特殊マーカーを用いた3次元運動解析を、VICONシステムを用いて行った。

#### 定量的治療評価指標の標準化

対象①：仮想的に生成された理想的半円軌道

運動の定義：前方拳上運動（図1）。

上下動の十回繰り返しを試行

評価指標：グラフより視覚的に確認

対象②：成人男性、健常者

運動の定義：右手の前方拳上運動（図1）。

上下動の十回繰り返しを一試行

試行回数：3（負荷有り）、1（負荷無し）

評価指標：Spatial DeviationとDirection Variance

負荷の無い状態での運動軌跡と、重りを保持した状態での運動軌跡を比較する。定量的に比較するために、考案した評価指標を用いる。Spatial Deviationは軌跡の単位距離あたりのxyz空間における軌跡の占める体積を表す。Direction Varianceはより半円に近く自然に上下動が実施できているかを表す。両方とも、筋力の低下により代償運動が必要となると大きな値をしめす。これらの指標を用いて負荷の有無で運動軌跡がどのように変化するかを検討する。

#### （倫理面への配慮）

岐阜大学医学部倫理委員会にて研究プロトコルについて審査を行い承認されている。本医療行為施行に先立って、担当医は、患者本人と代諾者へ別添した説明文および同意文書を用いて、本医療行為の目的・方法・利益・不利益について直接説明し、同意書にて同意を得る。

## C. 研究結果

**副作用**：脊髄性筋萎縮症におけるTRH投与に関連してみられた副作用として、ヒルトニン点滴静注に伴う一過性の嘔気・腹部違和感などがあるが、経過観察にて改善しており、他の重大な副作用を認めていない。検査値変動としては、ヒルトニン投与期間中におけるTSH低値等がみられたが、終了後速やかに改善している。

### 治療効果判定

**1) 日常動作による変化**：家族などからの日常動作における印象では、症例1（III型）においては、歩行時倒れなくなった、投与10日ぐらいから、歩行がとても速くなったと感じた、歩行時、膝を伸ばしたままぎこちなく着地していたのが軽く屈曲してスムーズになったなどの印象が得られた。症例2については、ベッドの柵につかまり、膝立ちにて保持できるようになった、手の上がりがよくなった、中空での腕の保持が容易になったなどの印象が聞かれた。

**2) 筋力測定**：筋力低下を伴う患者の姿勢同様などを考慮して改善した測定姿勢により行ったが、年少児であることなどから、再現性を得ることが困難であり、一定した結果を得られず、測定を中断せざるを得なかった。

**3) 3次元運動解析**：III型患者に関しては、通常の歩行モーションをキャプチャーし、運動指標について治療前後の比較を行った。II型患者に関しては、上肢を側方に上げる動作を10回ずつ行うタスク中のモーションをキャプチャーし、運動の安定性指標などについて治療前後の比較を行った。

モーションキャプチャーを用いた3次元運動解析では、症例1において、歩行姿勢が安定し、歩行速度の著明な改善がみられた。歩行速度の改善は、歩幅が73cmから83cmと10cm広くなったことに加え、1分間当たりの歩数が112.9から136.9と大幅に増えたことによる。

症例2においては、上肢をあげる際に身体をねじりながらあげることが非常に目立っていたが、治療後は身体のねじりは明らかに減少し、明らかに腕の軌跡のぶれが減少していた。

#### 4) 上肢定量的治療評価

被験者は x 軸の正方向を背にして xy 平面に垂直に立っていると仮定する (図 2)。

仮想的に理想的な半円運動を生成した症例①において、一試行分の運動軌跡を xyz 空間にしめす (図 3)。図 3ab は上昇運動を表し、図 3 下段 cd は下降運動を表している。一本の軌跡の様に見受けられるが、実際には 10 本の軌跡から成る。軌跡が理想的なため、ブレがなく全く同じところを正確にトレースしている。図 4 に xyz 成分を時系列に沿って示した。Z 軸の時間変化から 10 回の上下運動が確認でき (図 4 c)、y 軸方向へのブレはない (図 4 b)。X 軸方向に関しては、上肢を拳上する際に、一旦、負の方向へ移動する。その後、腕が xy 平面と水平になった時点で x 軸が最小値を示す。そこから、x 軸成分は上昇に転じ、腕が真上に来たときに 0 に戻る。下降運動の際も、一旦負の方向へ下がり、地面と水平になった地点から正方向へ移動し、0 へ戻る (図 4 a)。

症例②における運動軌跡を図 5 に示し、xyz 成分の時間変化を図 6 に示した。実データであるため、y 軸方向へのブレも確認できる (図 5 b)。x 軸方向への変動も不規則である (図 5 a) が、1 回の上下動の期間中に 2 回の谷型が見られる定性的な変化パターンは変わらない。

同一の対象者に重り保持した状態で前方拳上運動を実施した場合の運動軌跡を図 7 (3次元空間)、図 8 (時系列に沿って) に示した。負荷を掛けたことにより、動作にふらつきが見られ (図 7)、z 軸方向への動きが若干少なくなった。

##### 定量的治療評価指標

図 9 において、Spatial Deviation 指標を用いた運動軌跡の比較結果を示す。両側 Wilcoxon test により有意に異なることが確認された ( $p < 0.000$ )。図 10 において、Direction Variance 指標を用いた比較結果を示す。両側 Wilcoxon test により有意に異なる事が確認された ( $p < 0.000$ )。

#### D. 考察

脊髄性筋萎縮症は、脊髄前角の運動神経障害を主体とする先天性・進行性の神経疾患であるが、いま

だ根本的な治療開発については十分でない現状が続いている。TRH は甲状腺刺激ホルモンの分泌を促すとともに各種細胞の代謝機能を活性化する機能を有し、意識障害をはじめとする中枢神経異常や、脊髄小脳変性症などにおいてその有用性が確立されてきている。

脊髄筋萎縮症における TRH 製剤の有用性についての症例報告があり (Takeuchi et al 1994) その後、6 例について効果が報告されており、可能性が示唆された (Tzeng et al. 2000)。我々も、2001 年より SMA における TRH 療法を試行してきているが、静注薬 (ヒルトニン) を用いた同治療について実施し、その効果及び安全性について確認し、(山岸ら、2004)。また、その後、TRH アナログ経口薬剤 (セレジスト) を用いた治療においても、安全に施行できており、同様の効果が認められたことを報告している (Kato et al. 2009)。今回の研究でも同様の効果・安全性が確認されたことから、TRH 静注療法のみならず、TRH アナログ経口投与を含めたコンビネーションによる治療指針の確立へ重要な示唆を与えると考えられた。

一方、その効果評価法の問題についても、いくつかの方法を取り組んできたが (山岸ら 2004, Kato et al. 2009)、より客観的で再現性・定量性のある方法として、モーションキャプチャーによる 3 次元運動解析を行ってきている。今回、新たに治療を開始した 2 症例について、TRH 静注療法前後での変化を定量的に評価することができたことは、これまで開発されてきた各種運動スケールに加え、重要な outcome measure のひとつとして、今後の大規模試験などにおける可能性を示唆するものと考えられた。

#### E. 結論

脊髄性筋萎縮症における TRH 療法は、運動機能改善・維持において、寄与できる治療法のひとつとして考慮すべきものと考えられた。また、モーションキャプチャーによる 3 次元運動解析は、今後、脊髄性筋萎縮症のみならず、他の神経筋疾患の自然歴の評価・治療評価などを含め、多施設共同研究などにおいても、重要な役割を果たすことが期待される。

**F. 健康危険情報**

該当なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

該当なし

**2. 学会発表**

脊髄性筋萎縮症に対するTRH療法及び臨床評価法の  
検討 加藤善一郎ほか、第56回日本小児神経学会総会  
平成26年5月29日 浜松市

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

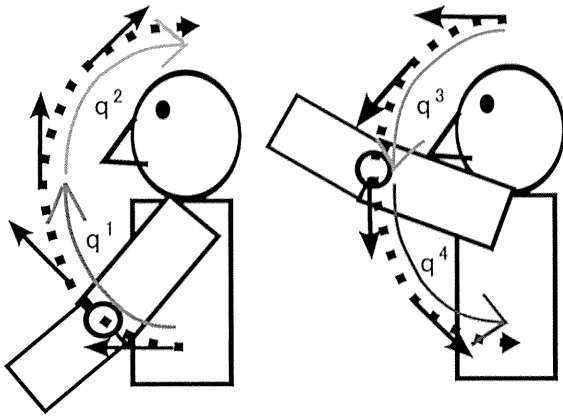


図 1 三次元運動解析における運動の定義

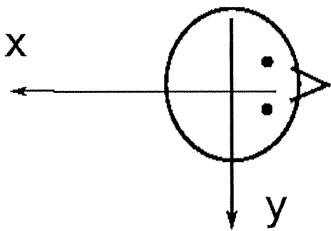


図 2 三次元運動解析における対象被験者と座標軸との関係

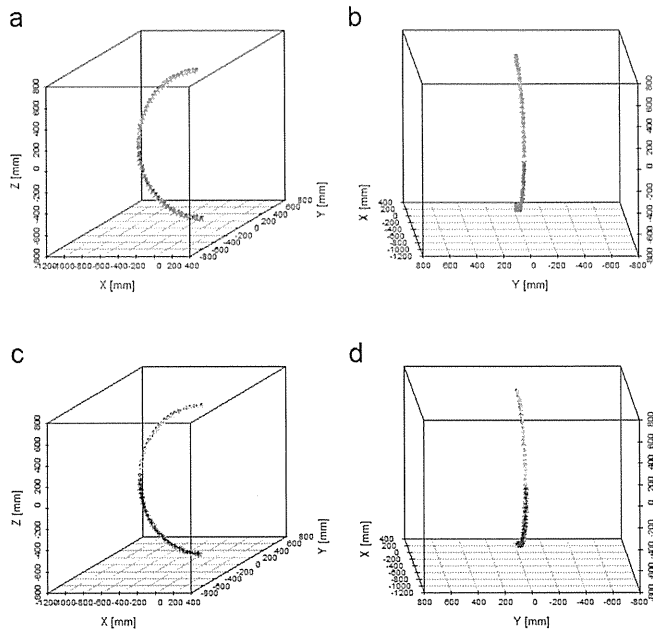


図 3 仮想的に生成した理想的な半円軌道

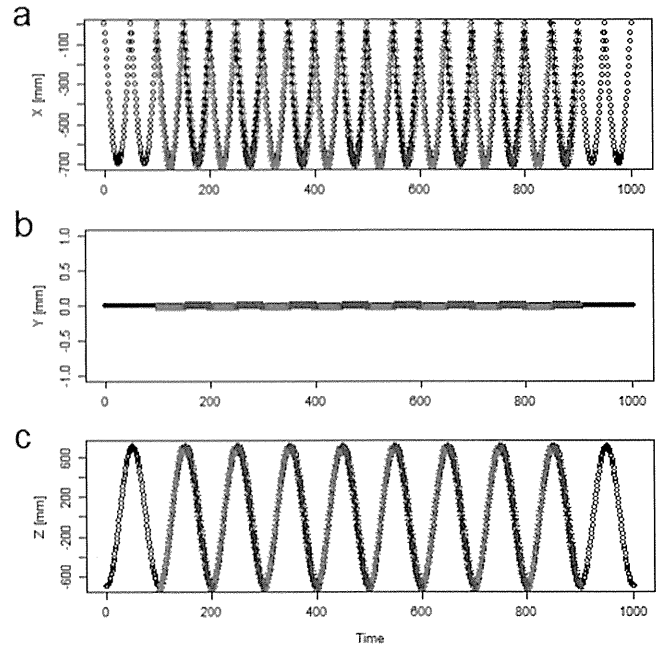


図 4 理想的半円軌道における xyz 成分の時間変化

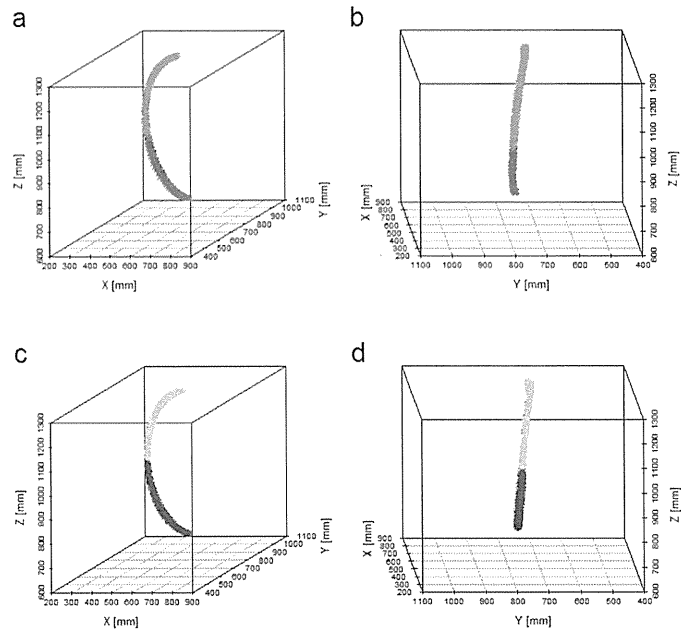


図 5 成人健常者の運動軌跡



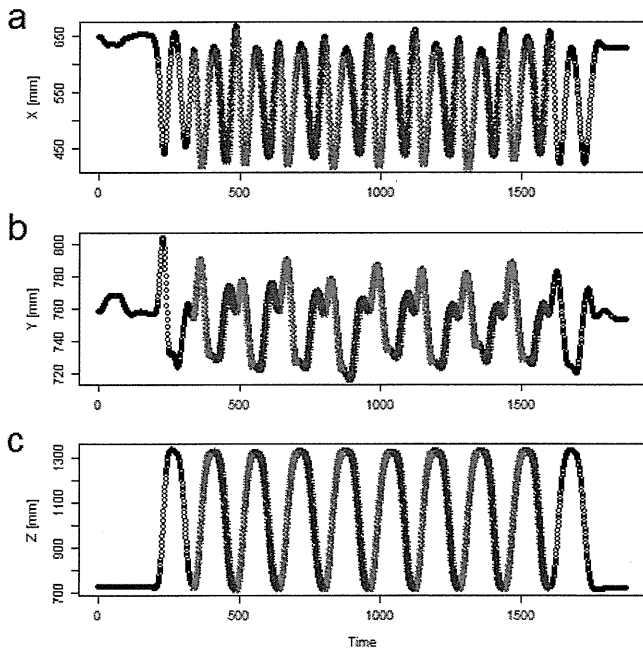


図 6 成人健常者の前方拳上運動における xyz 成分の時間変化

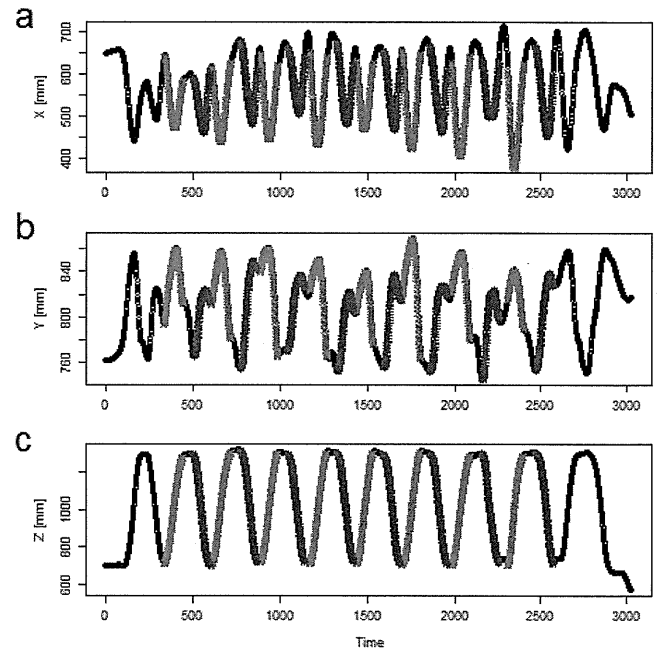


図 8 重りを保持した状態での成人健常者の前方拳上運動における xyz 成分の時間変化

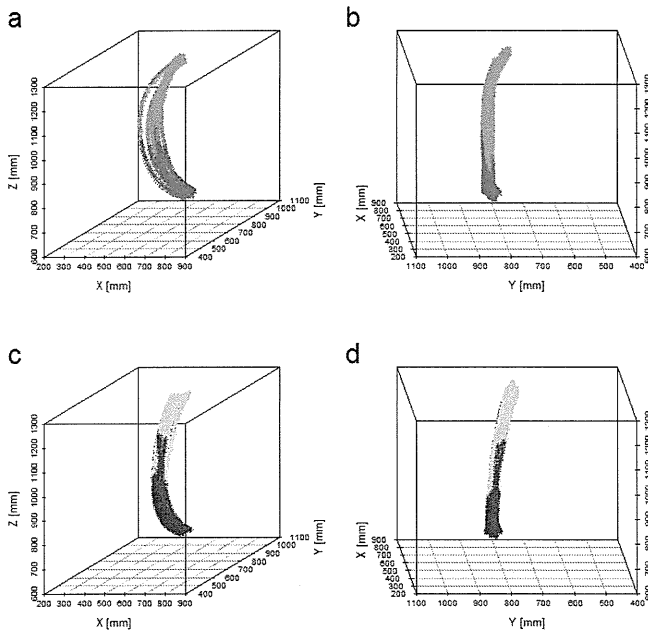


図 7 重りを保持した状態での成人健常者の前方拳上運動の軌跡

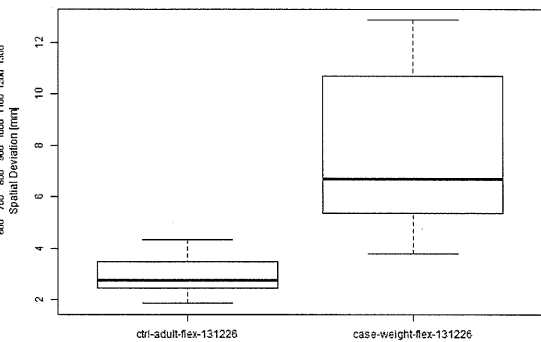


図 9 成人健常者を対象とした負荷の有無における Spatial Deviation 指標の変化

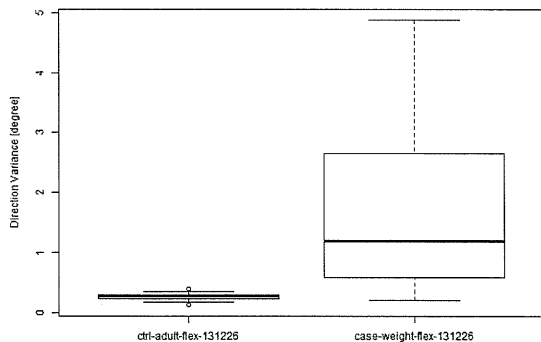


図 10 成人健常者を対象とした負荷の有無における Direction Deviation 指標の変化

## SMA 及び神経・筋疾患に対するロボットスーツ HAL 医療用の小児治験にむけて

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 副院長

### 研究要旨

小児の治験デザイン（統計解析モデルを含む）の特徴、探索試験か検証試験かの検討、治験における仮説設定とその検証戦略、小児のアセントのあり方と方法についての研究をおこなった。小児治験では小児の発達の視点と小児を保護するための倫理的な視点を満たす治験を行う必要がある、小児治験について学会がまとめたガイダンス（Pediatrics, 2010, 25(4):850-60）を参照すると同時に、規制当局がまとめた ICH-E11 の邦訳である「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（医薬審第 134 号平成 12 年 12 月 15 日）」を遵守して治験実施計画書を研究・立案・実施する必要がある。SMA 患者の日常生活動作の改善のためには、歩行機能の治療研究が必要である。SMA2 患者の成長発達期において、疾患で傷害された脊髄運動ニューロンおよび下肢筋群に対して過剰な負荷をかけず、促通的歩行プログラムをおこなうことが、治療的改善効果を導くのか、逆に悪化させるのか、ロボットスーツ HAL 小児モデル（HAL For Child: HAL-FC）により歩行プログラムを行い、歩行パラメータを測定した。SMA2 型小児の HAL-FC による歩行プログラムによる効果は有望であり、今後、開発研究を進める価値が非常に高いと考えられた。脊髄性筋萎縮症および筋ジストロフィーなどの神経筋疾患患者の中枢神経系の可塑性の評価のために、ニューロンのシナプス終末をイメージングするイオマゼニール SPECT の正常画像データベースの構築を開始した。

### 共同研究者

遠藤寿子（国立病院機構新潟病院神経内科）、  
池田哲彦（同上）、  
猪爪陽子（国立病院機構新潟病院リハビリテーション科）  
武富卓三（CYBERDYNE 株式会社研究員）

計画書を研究・立案・実施する必要がある。

SMA 患者の日常生活動作の改善のためには、歩行機能の治療研究が必要である。SMA2 患者の成長発達期において、疾患で傷害された脊髄運動ニューロンおよび下肢筋群に対して過剰な負荷をかけず、促通的歩行プログラムをおこなうことが、治療的改善効果を導くのか、逆に悪化させるのか、最初に少数例で検討する必要がある。ロボットスーツ HAL 小児モデル（HAL For Child: HAL-FC）は、HAL 医療モデルと同様に歩行周期に合わせて、随意的に股関節、膝関節の運動を最適に行うことができ、促通的歩行プログラムである。HAL-FC により歩行プログラムを行い、歩行パラメータを測定した。

### A. 研究目的

小児の治験デザイン（統計解析モデルを含む）の特徴、探索試験か検証試験かの検討、治験における仮説設定とその検証戦略、小児のアセントのあり方と方法についての研究をおこなった。小児治験では小児の発達の視点と小児を保護するための倫理的な視点を満たす治験を行う必要がある、小児治験について学会がまとめたガイダンス（Pediatrics, 2010, 25(4):850-60）を参照すると同時に、規制当局がまとめた ICH-E11 の邦訳である「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（医薬審第 134 号平成 12 年 12 月 15 日）」を遵守して治験実施

### B. 研究方法

筑波大学サイバニクス研究センターで試験的に製造（武富卓三および山海嘉之による）された HAL-FC を、SMA2 型の 5 歳 11 ヶ月の女兒に装着し、歩行プログラムを行うプロトコールは、国立病院

機構新潟病院倫理委員会にて審査され承認された。親権者にはプロトコルの説明と文書による同意、患者自身に対しては絵やビデオによる十分な説明とアセントをおこなった。患者は1歳半検診でSMA2型と指摘され、現在、ほぼ週に1回、理学療法を受けている。3歳3ヶ月から日常生活で車いすを使用している。身長107.1cm、体重は14.7kg、MMTは股関節屈曲：右3 左3-、股関節伸展左右2、膝関節屈曲3-、伸展3、足関節背屈3、底屈2+。歩行立位能力は短時間の立位維持と2歩程度の独歩が可能で歩行器歩行は可能だった。国立病院機構新潟病院に入院（小児科・神経内科）し、約40分のHAL-FCを装着した歩行プログラムを9回おこなった。前後および中間に1分間歩行テスト（距離）、ダブル5m歩行テスト（スピード）を評価した。歩行路は図1の様に設定した。各visitでアセント繰り返し、工夫してすすめた図2、3。

（倫理面への配慮）

臨床試験の倫理指針（厚生労働省H20年7月31日版）にしたがった。

### C. 研究結果およびD. 考察

5歳女兒のアセント、HAL-FC装着の歩行プログラムは適切にすすめられ、9回の歩行プログラムと前後中間評価をすべて終了することができた。1分間歩行テストおよび、ダブル5m歩行テストは今回初めて考案したが、その評価尺度の臨床的有用性は肯定的な結果になった。今後も、この試験を発展継続させるべきだと考えられた。また、被験者および親権者、親族などの試験に対する期待は高かったが、終了後、歩行プログラムに対する満足度が高く、今後の試験協力に対しても積極的だった。

### E. 結論

SMA2型小児のHAL-FCによる歩行プログラムによる効果は有望であり、今後、開発研究を進

める価値が非常に高いと考えられた。そのために、小児領域でのHAL装着のアセントも重要である。

図1

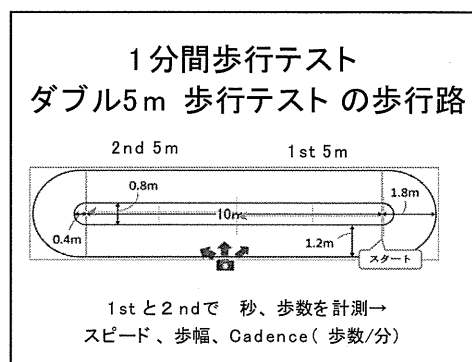


図2

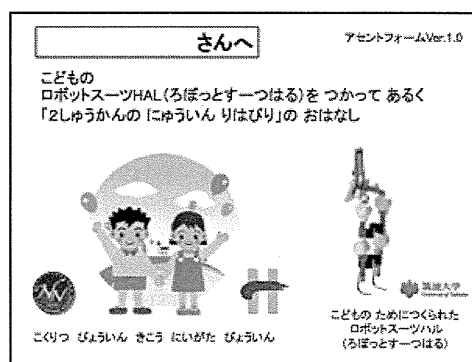


図3

Visit	100	110	10	20	30	40	評価項目
訪1-2 (前評価)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪1-3 (歩行)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪1-4 (後評価)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪1-5 (歩行)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪1-6 (歩行)							歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪1-9 (歩行)							歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪2-0 (歩行)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪2-1 (歩行)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪2-2 (歩行)							HAL装着時の歩行速度、歩幅、歩数を測定する。
訪2-3 (歩行)							歩行速度、歩幅、歩数を測定する。

### F. 健康危険情報

無し。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 中島孝, 難病の画期的治療法HAL-HN01の開発における哲学的転回, 現代思想, vol142, 第13号, 137-145, 2014

2. 中島孝, 脳, 脊髄, 神経・筋疾患に対する HAL<sup>®</sup> の医療応用の基本戦略—医師主導治験の経験から, 臨床評価, Vol. 42, No. 1, 31-38, 2014
3. 中島孝, ロボットスーツ “HAL-HN01 (医療用 HAL)”, 医学のあゆみ, Vol. 249 No. 5, 491-492, 2014
4. 中島孝, ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性, 日本医事新報, No. 4691, 50-51, 2014
5. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 装着型ロボット応用の現状と展望, 治療, Vol. 95, No. 12, 2013, 2088-2093
6. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 12. ロボットスーツ HAL, JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, Vol. 22No. 8(8), 2013, 792-797
7. 中島孝, ロボットスーツ HAL の医療応用 神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する, CLINIC magazine, No. 529, 2013, July7 9-12
10. 第2回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とロボットスーツ」(福大メディカルホール 2013年12月21日)
11. HAMの新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会、「HAM歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツHAL-HN01による治験準備について」(鹿児島県民交流センター 2014年4月20日)
12. 第55回日本神経学会学術大会 ふくおかブレインフェア、「こんなときは神経内科へ行こう(装着型ロボット)」(福岡国際センター 2014年5月23日)
13. 第55回日本神経学会学術大会 シンポジウム26 身体と機器とのインタラクティブバイオフィードバックに基づく新たなリハビリテーションへ、「ロボットスーツHALによる治療の実際と展望」(福岡国際会議場 2014年5月23日)
14. 第4回ロボットリハビリテーション研究大会 特別講演、「ロボットスーツHALによるリハビリテーションの臨床応用～サイバニクスによる随意運動機能改善とは何か? HAL-HN01治験のめざすもの～」(札幌コンベンションセンター 2014年7月26日)
15. 工学的関心に則したロボット倫理学の構築研究会、「難病における画期的治療法の開発における転回 (philosophical revolution) —ロボットスーツ医療機器モデルHAL-HN01治験とは何か」(京都大学吉田キャンパス 2014年8月9日)
16. 第1回日本HTLV-1学会学術集会、「HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討」演者: 遠藤寿子 (東京大学医科学研究所 2014年8月23日)
17. レギュラトリーサイエンス学会第4回学術大会シンポジウム講演、「ロボットスーツHAL-HN01の医師主導治験の経験から」(一橋大学 2014年9月6日)
18. 第12回三島・北河内地域神経難病医療ネットワーク検討会、「ロボットHALの神経難病患者への医療機器としての応用」(田辺三菱製薬(株)本社 2014年9月13日)
19. 第1回HAM治療研究研修会 第8回全国HAM患者友の会「アトムの会」全国大会、「HAM歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツHAL-HN01による治験について」(ホテルグランドアーク半蔵門 2014年9月14日)
20. 日本せきずい基金創立15周年記念 Walk Again2014 脊髄再生国際シンポジウム、「ロボットスーツHALによる随意運動障害治療」(東京国際交流館 2014年9月20日)
21. HAMの新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会、「ロボットスーツHAL-HN01による治験開始についてのお知らせ」(福岡市民福祉プラザ 2014年9月23日)
22. 第1回三ツ郷屋学会「これからの地域連

## 2. 学会発表

1. 日本医工学治療学会第29回学術大会、「シンポジウム1 医工連携によるイノベーションの実際—薬事承認・保健医療化の実例と課題」(パシフィコ横浜 2013年4月20日)
2. 福岡 脳・神経HAL研究会、「ロボットスーツHAL医療機器モデルにむけて: 神経筋難病に対する治験準備の経験から」(福岡大学医学部本館 2013年6月13日)
3. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義、「ロボットスーツHALの医療への応用」(東京女子医科大学 2013年7月3日)
4. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ、「ロボットスーツHAL-HN01治験と今後—plasticityと発達」(横浜ワールドポーターズ 2013年7月27日)
5. 第6回HTLV-1研究会、「HAMの歩行障害に対するロボットスーツHALの治験準備研究と戦略」(東京大学医科学研究所 2013年8月25日)
6. 患者会対象説明講演会 com-passの会、「ロボットスーツHALの治験参加について」(品川インターシティ 2013年9月14日)
7. 柏崎特別支援学校PTA主催講演会、「難病におけるロボットスーツの医療応用」(柏崎特別支援学校 2013年11月9日)
8. 第25回日本生命倫理学会、「新しい医療機器としてのロボットスーツHAL—治験プロトコールにおける新たな治験概念とエンハンスメント」(東京大学本郷キャンパス 2013年12月1日)
9. HAM患者会シンポジウム、「ロボットスーツHALについて」(熱海アカオリゾート ロイヤルウイング 2013年12月8日)

- 携・リハビリテーションのために～ロボットスーツHAL治験から見えてきた可能性と役割」（長岡西病院 2014年10月4日）
23. 第30回東海北陸理学療法学会、「サイバニクスによる新たな随意運動改善方法ーロボットスーツHALの臨床利用の考え方ー」（静岡市民文化会館 2014年11月15日）
  24. ロボットスーツHAL第22回地区別HAL勉強会 第3回Mie LIP鈴鹿ロボット研究会、「ロボットスーツHALの医師主導治験から見えるもの」（鈴鹿医療科学大学千代崎キャンパス 2014年11月29日）
  25. 第18回新潟神経内科シンポジウム、「生体電位駆動装置型ロボットスーツ、医療モデルHAL-HN01による随意運動改善治療について」（ホテルディアumont新潟 2014年12月13日）
  26. 第3回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とHAL研究」（福大メディカルホール 2014年12月27日）
  27. 神経疾患懇話会、「ロボットスーツHALの医療応用ー神経・筋疾患からパーキンソン病までー」（長岡中央総合病院 2015年1月27日）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

## バイオマーカーとしての SMN 蛋白質測定法に関する研究

研究分担者 荒川正行（野本明男）公益財団法人微生物化学研究会  
微生物化学研究所 上級研究員（所長）

### 研究要旨

脊髄性筋萎縮症 (SMA) の原因遺伝子産物である survival of motor neuron (SMN) 蛋白質は SMA 治療効果判定のバイオマーカーとして有用であると考えられている。本研究では、欧米で行われたバルプロ酸ナトリウム (VPA) による SMA の臨床研究で用いられた SMN 蛋白質の検出法を検討し、SMA 患者から採取される血液サンプルや皮膚線維芽細胞を用いた抗 SMN 抗体による免疫組織化学染色法を基に新しい SMN 蛋白質検出法を確立した。

### 共同研究者

荒川玲子、青木亮子、斎藤加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）

### A. 研究目的

薬物療法の確立において、バイオマーカーを選定し、それを測定する技術を開発することは、その疾患に対する治療効果を明確に評価でき、また副作用などに迅速に対応するために非常に重要である。

近年、欧米では脊髄性筋萎縮症 (SMA) を対象とした薬物療法の治験が行われているが、本邦における治験準備研究でも、適切なバイオマーカーを選択し、その測定技術の検討を行うことが必須である。

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は survival of motor neuron 1 (*SMN1*) 遺伝子の欠失・変異により SMN 蛋白質の発現低下を生じる。また、その遺伝子産物である SMN 蛋白質は同染色体上の *SMN2* 遺伝子からも翻訳され、生体内でユビキタスに存在することが知られている。近年、SMA の治療戦略の一つとして *SMN2* mRNA の発現を上昇させ、SMN 蛋白質の発現を誘導する histone deacetylases (HDACs) 阻害剤などの薬剤を用いた臨床研究が試みられている。実際、欧米において HDAC 阻害剤であるバルプロ酸ナトリウム (VPA) を使用した臨床研究では、薬剤投与前後の SMA 患者から末梢血単核球細胞 (PBMC) やリンパ球を採取し、エンドポイントのバイオマーカー

として SMN 蛋白質を ELISA 法により検出している。従来の ELISA 法では、細胞より蛋白質抽出液の作製やサンプルの凍結保存など煩雑な実験行程が SMN 蛋白質の検出感度に影響する可能性がある。

本研究では、本邦における VPA を使用した SMA に対する多施設共同医師主導治験における薬剤投与前後の SMN 蛋白質検出法について、従来の検出法を見直し、実験行程が少なく高感度で信頼性の高い検出法を確立することを目的とする。

### B. 研究方法

検体として、正常ヒト皮膚線維芽細胞、SMA I 型患者由来皮膚線維芽細胞、正常ヒト PBMC、保因者由来 PBMC、SMA III 型患者由来 PBMC、Epstein-Barr virus (EBV)-transformed 正常ヒト由来リンパ芽球細胞株および SMA I 型患者由来リンパ芽球細胞株を使用した。

平成 25 年度では、1) 正常ヒト皮膚線維芽細胞および SMA I 型患者由来皮膚線維芽細胞を用いて抗 SMN 抗体を用いた免疫組織化学染色法を行った。2) 血液由来細胞であるヒト PBMC および EBV-transformed リンパ芽球細胞株を用いて細胞浮遊液を調整し Smear Gell (GenoStaff) を塗抹したスライドガラス標本を作製し、抗 SMN 抗体による免疫組織化学染色を行った。

平成 26 年度では、昨年度で確立した免疫組織化学染色法を基に、イメージングフローサイトメトリー (IFC) を用いた新規な SMN 蛋白質検出法

を確立した。

#### （倫理面への配慮）

SMA 患者由来検体の採取および実験は、東京女子医科大学と微生物化学研究所との共同研究として、東京女子医科大学倫理委員会の承認の下、インフォームドコンセントおよび同意書による確認を経て行われた。

### C. 研究結果

接着培養系である正常ヒト皮膚線維芽細胞と SMA I 型患者由来皮膚線維芽細胞を用いた免疫組織化学染色法では、正常細胞に比して SMN 蛋白質の発現は明らかに低下していた。さらに血液由来細胞である PBMC および EBV-transformed リンパ芽球細胞では、Smear Gell によるスライドガラス上の塗抹標本を作製し、皮膚線維芽細胞で確立した実験系を用いて免疫組織化学染色を行った。その結果、正常 PBMC や保因者 PBMC に比して SMA III 型患者由来 PBMC において SMN 蛋白質の発現が低下していることが確認された。

次に、昨年度確立した抗 SMN 抗体を用いた免疫組織化学染色法を基に、正常ヒト皮膚線維芽細胞と SMA I 型患者由来皮膚線維芽細胞を用いて IFC による SMN 蛋白質の検出を試みた。その結果、SMA 患者由来細胞の SMN 蛋白質発現は正常細胞よりも有意に低下していることを定量評価することが可能となった。さらに、SMA 患者由来皮膚線維芽細胞に対して VPA を投与した治療実験において、SMN 蛋白質の発現亢進を定量評価でき、また IFC のより詳細な解析法により SMN 蛋白質の細胞内局在を定量評価した結果、VPA 投与量依存的に統計学的に有意に核内に SMN 蛋白質が蓄積することを定量評価することができた<sup>1)</sup>。

### D. 考察

本研究で、平成 25 年度に行った様々な検体を用いた SMN 蛋白質の免疫組織化学染色法の検討

によって、用いた検体の種類によって細胞の精製法など作業工程が異なることが明らかになった。そこで、平成 26 年度では、多施設共同医師主導治験においてバイオマーカー測定に用いる血液由来サンプルを使用することを意識して、再度、免疫組織化学染色法のスキームを確立した。その結果、従来の ELISA 法のように蛋白質抽出液を作製する必要がなく、得られた細胞を即時に固定し、染色行程を経て即日、IFC により測定・解析可能なプロトコールを確立した。さらに、SMA 患者由来線維芽細胞に VPA を投与した治療実験において、その治療効果を IFC により評価した結果、VPA 投与量依存的に SMN 蛋白質の発現が亢進し、核内に蓄積することが定量的に示された。このことから、VPA で発現亢進した SMN 蛋白質は SMN 蛋白質の機能の一部を回復したことが示唆された。これらの結果から開発した IFC 法による SMN 蛋白質の測定法は SMA の薬物療法によるバイオマーカー測定法として有用な方法であることが示唆された。

### E. 結論

本研究で開発したイメージングフローサイトメトリーによる SMN 蛋白質の測定法は、SMN 蛋白質をターゲットとする薬物療法の治療効果判定に有効な測定法の一つである。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Arakawa M, Arakawa R, Tatsumi S, Aoki R, Saito K, Nomoto A A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy by imaging flow cytometry Biochem. Biophys. Res. Commun. 453(3), 368-374, 2014.

## 2. 学会発表

神経変性疾患の治療を目指した外来遺伝子発現ポリオウ  
イルスベクターの開発研究 荒川正行、滝沢直己、藤原俊  
伸、斎藤加代子、野本明男 第61回日本ウイルス学会学  
術集会 2013年11月10日 神戸

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

特許出願中（特願2014-076985）

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Arakawa M, Arakawa R, Tatsumi S, Aoki R, Saito K, Nomoto A	A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy by imaging flow cytometry	Biochem Biophys Res Commun	453(3)	368-374	2014
Kubo Y, Nishio H, Saito K	A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing	J Hum Genet			2015 in press
久保祐二、伊藤万由理、青木亮子、斎藤加代子	脊髄性筋萎縮症における <i>SMN</i> 遺伝子のコピー数解析と遺伝カウンセリングへの応用	日本遺伝カウンセリング学会誌	35(3)	99-104	2014
Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N, Kubo Y, Takeuchi A, Saito T, Takeshima Y, Tohyama Y, Tay SK, Low PS, Saito K, Nishio H	Spinal muscular atrophy: From gene discovery to clinical trials	Ann Hum Genet	77(5)	435-463	2013
Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi JI, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, Saito K, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H	Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients	Brain Dev	36(10)	914-920	2014
Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa' adaha N, Nurputra DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H	Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA	Brain Dev			2014 in press

Kato N, Sa'adah N, Rochmah MA, Harahap NIF, Nurputra DK, Sato H, Nishimura N, Sadewa AH, Astuti I, Haryana SM, Saito T, Saito K, Nishio H, Takeuchi A	SMA screening system using dried blood spots on filter paper: Application of COP-PCR to the SMN1 deletion test	Kobe J Med Sci	60(4)		2014 in press
Sa'adah N, Harahap NIF, Nurputra DK, Rochmah MR, Morikawa S, Nishimura N, Sadewa AH, Astuti I, Haryana SM, Saito T, Saito K, Nishio H	A rapid, accurate and simple screening method for spinal muscular atrophy: High-resolution melting analysis using dried blood spots on filter paper	Clinical Laboratory			2014 in press
Yamada H, Nishida Y, Maihara T, Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Rochmah MA, Nishimura N, Satio T, Kubo Y, Saito K, Nishio H	Two Japanese patients with SMA type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity	Pediatr Neurol			2015 in press
西尾久英	脊髄性筋萎縮症 遺伝子診断から治療戦略まで	日本小児科学会雑誌	118(9)	1315-1323	2014
Saito T, Nurputra DK, Harahap NI, Harahap ISK, Yamamoto H, Muneshige E, Nisizono H, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S, Saito K, Nishio H	A Study of valproic acid for patients with spinal muscular atrophy	Neurol Clin Neurosci			2014 in press
齊藤利雄	神経筋疾患による脊柱変形に対する脊椎外科治療アンケート調査	J Spine Res	5(1)	18-23	2014
中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦	装着型ロボット応用の現状と展望	治療	95(12)	2088-2093	2013

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷