

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査

研究代表者：斎藤加代子<sup>1),2)</sup>  
 金子芳<sup>1),2)</sup>、荒川玲子<sup>2)</sup>

1)東京女子医科大学大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野  
 2)東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、発症年齢、最高到達運動機能、経過により ~ s 型に分類される（表 1）。5q13 に原因遺伝子の *SMN1*(survival motor neuron 1) が同定され、臨床型を修飾する *SMN2* 遺伝子と *NAIP* (neuronal apoptosis inhibitory protein) 遺伝子が存在する。本症では根本治療はいまだ確立していないが、遺伝子をターゲットとした治験が国内外で開始されている。本研究では小児期発症の SMA における運動機能の自然歴を把握し、臨床実態を明らかにする事で、治療研究における有効性評価に寄与することを目的に、臨床を分析し、*SMN1* 遺伝子と近傍の遺伝子を解析し、日本人の臨床型と遺伝学的解析結果の関係を検討した。

B.研究方法

女子医大倫理委員会の承認の下、SMA 患者登録システムの登録者と東京女子医科大学附属遺伝子医療センター通院患者計 151 例に、本人または代諾者に文書による同意を得て、質問紙方式にて調査。112 例を解析した。

C.研究結果

対象 112 例のうち 109 例; 97.3% ( 型 44/47; 93.6%、型 42/42; 100%、型 22/23; 95.6%) において *SMN1* 遺伝子 exon 7 のホモ接合性欠失を認めた。3 例は *SMN1* 遺伝子が 1 コピーの欠失変異とミスセンス変異の複合ヘテロ接合であった。型において侵襲的陽圧換気が必要とするまでの時期を定額の有無にて亜型に分け（表 2）検討したところ有意差があった ( $p < 0.0001$ )。型において座位保持が不可能（運動機能で型）になるまでの時期を座位保持獲得時期が正常範囲内・範囲外にて亜型に分け検討したところ有意差が認められた ( $p = 0.02$ )。また、型において独歩が不可能になるまでの時期を、最高運動機能が平地歩行までだった群と階段昇降まで可能であった群とで亜型に分けて検討したところ有意差が認められた ( $p = 0.02$ )。

D.考察

日本における小児期発症の SMA 患者 112 名の自然歴を検討した。運動機能の進展過程を解析し、各病型間に連続性がある事が示唆された（図 1）。定額の有無は TPPV 導入の時期に、座位獲得の時期は座位保持喪失

病型	病名	発症経過	最高運動機能	遺伝形式
	Werdnig-Hoffmann病 急性乳児型	発症<6ヶ月 死亡<2歳(95%)	Never sit	常染色体劣性
	Dubowitz病 慢性乳児型	発症<1歳半 経過>10歳	Never stand	常染色体劣性
	Kugelberg-Welander病 若年型	経過:緩徐 寿命:短くない	Stand & walk alone	常染色体劣性 まれに優性
	成人型	発症>20歳 重症度:多形	Normal	多くは孤発 常染色体優性か劣性

表 1) SMA の病型と分類

Type	Maximal motor function*	Subtypes	Number of subjects			Age at entry: median (range)
			M	F	Total	
I	Never sits independently	I a Head control (-)	19	19	38	56.0m (0y7m-16y9m)
		I b Head control (+)	4	5	9	32.0m (1y7m-35y7m)
		total	23	24	47	
II	Never stand independently	II a Acquired sitting independently > 8mo	6	4	10	71.0m (2y5m-39y10m)
		II b Acquired sitting independently ≤ 8mo	14	18	32	89.0m (1y9m-44y)
		total	20	22	42	
III	Stand & walk independently	III a Climbing up stairs (-)	6	4	10	198.5m (5y2m-52y11m)
		III b Climbing up stairs (+)	8	5	13	185.0m (4y9m-57y6m)
		total	14	9	23	

\*Neuromuscular Disorders 25 (2015) 593-602

表 2) 対象 112 例の詳細と本研究における亜型分類

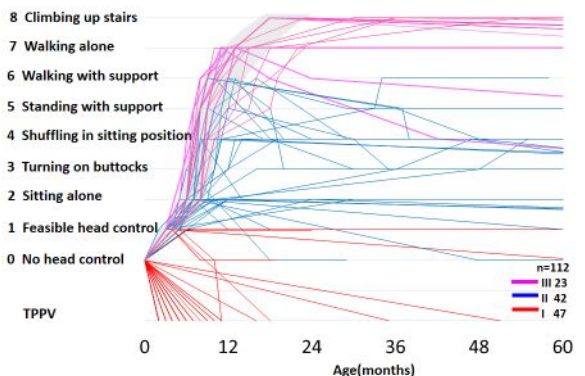


図 1) SMA 能動機能の進展過程

連続性がある事が示唆された（図 1）。定額の有無は TPPV 導入の時期に、座位獲得の時期は座位保持喪失

のまでの期間にそれぞれ有意に関係し(p<0.0001、p=0.02)、臨床経過の予測に有用と考えた。、および型の亜型間で、機能喪失の有意差がある事から、現在進行している治験および、将来の臨床試験の有効性評価に有用である事が示された。SMN2、NAIP遺伝子のコピー数とSMAの病型には関係がある事が統計学的有意差をもって示された。

#### E. 結論

本研究は、日本における小児期発症のSMAに対し初めての自然歴研究であり、治験の有効性評価に寄与し得る。遺伝学的検査で確定診断されたSMAにおいて、運動機能のスペクトラムが広い事が改めて明らかになった。

#### 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.* 2014;453(3):368-374.
- 2) 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;60:233-239.
- 3) Furukawa Y, Ogawa G, Hokkoku K, Hatanaka Y, Aoki R, Saito K, Sonoo M. Diagnostic use of surface EMG in a patient with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2015;7:153-154.
- 4) Yamada H, Nishida Y, Maihara T, Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Rochmah MA, Nishimura N, Saito T, Kubo Y, Saito K, Nishio H. Two Japanese patients with SMA type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity. *Pediatric Neurology* 2015;52:638-641.
- 5) Sa'adah N, Imma Fatimah Harahap, Nurputra DK, Rochmah MA, Morikawa S, Nishimura N, Ahmad Hamim Sadewa, Indwiani Astuti, Sofia Mubarika Haryana, Saito S, 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. *Clin Lab* 2015;62:575-580.
- 6) Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah 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* 2015;37:669-676.
- 7) Arakawa R, Arakawa M, Kaneko K, Otsuki N, Aoki R, Saito K. Imaging flow cytometry

analysis to identify differences of survival motor neuron protein expression in patients with spinal muscular atrophy. *Pediatric Neurology.* 2016;61:70-75

- 8) Kitamura Y, Kondo E, Urano M, Aoki R, Saito K. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. *J Hum Genet.* 2016;61:931-942
- 9) 斎藤加代子, 久保祐二. 脊髄性筋萎縮症0型. 2014:530-532. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ no.27 神経症候群(第2版)
- 10) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 2015:126-127. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦編. 診断と治療社. 東京.
- 11) 斎藤加代子. 運動神経の変性疾患 脊髄性筋萎縮症. 2015:307-309. 永井良三編. 診断と治療社. 東京.

##### 2. 学会発表

- 1) Arakawa M, Arakawa R, Saito K. A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy. Bit's 8th Annual world protein & peptide conference, 2015.4.27, Nanjing, China.
- 2) 斎藤加代子, 荒川玲子, 齋藤利雄, 西尾久英. 小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルブ口酸ナトリウム多施設共同医師主導治験. 第57回日本小児神経学会学術集会, 2015.5.29, 大阪.
- 3) Arakawa M, Arakawa R, Aoki R, Nomoto A, Saito K, Shibasaki M. A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy. 20th International Congress of the World Muscle Society, 2015.10.4, Brighton, UK.
- 4) 荒川玲子, 大月典子, 金子芳, 青木亮子, 荒川正行, 斎藤加代子. イメージングフローサイトメトリー法を用いた新規SMNタンパク質解析法. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.16, 東京.
- 5) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)について. メディアセミナー“フロッピーインファント”(からだのやわらかい赤ちゃん)の病気. 脊髄性筋萎縮症(SMA)の医療の進歩と患者の声, 2015.10.28, 東京.
- 6) 斎藤加代子. From bench to bedside: Diagnosis and treatment of the intractable disease. 第4回織田記念国際シンポジウム, 2015.11.20, 東京.

#### H. 知的所有権の取得状況(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