

Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-06-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金子, 芳 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032189

主論文の要約

Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients

日本における小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査および原因遺伝子領域のゲノム構造と臨床症状に関する研究

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
(指導：山本俊至教授) ㊞
氏名：金子 芳

Brain & Development 第 39 巻第 9 号 763-773 頁(平成 29 年 10 月発行)に掲載

【目 的】 *SMN*(survival motor neuron)は、脊髄の運動神経細胞障害により生じる脊髄性筋萎縮症(SMA: spinal muscular atrophy)の原因遺伝子である。SMA はじめ小児期発症の神経変性疾患の治療研究は、機能獲得が発達の範囲か治療効果かの判断困難で、治療薬の有効性評価には疾患の自然歴との比較が重要である。本研究は日本の SMA 患者の臨床実態把握と原因遺伝子領域のコピー数多型による遺伝子量解析により、ゲノム構造と臨床的重症度の関係を明らかにし、治療の有効性評価の基礎データを集積、根本治療開発への寄与を目的とした。

【対象および方法】 患者登録システムの登録者と本学附属遺伝子医療センター通院患者計 196 例に質問紙方式にて自然歴調査を実施した。最高到達運動機能を評価できた 112 例を後方視的に①運動機能の変化、②呼吸の状態、食事・栄養方法を評価した。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型を、頸定が無し(Ⅰa)か有り(Ⅰb)か、座位獲得時期が正常範囲外(Ⅱa)か範囲内(Ⅱb)か、階段昇降が不可能(Ⅲa)か可能(Ⅲb)かに亜型分類し検討した。Ⅰ型亜型間の呼吸状態及び、Ⅱ型亜型間とⅢ型亜型間の運動機能変化に関し Kaplan-Meier 法のログランク検定及び Wilcoxon 順位検定を行った。対象者のゲノム DNA にて MLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)法を用いて原因遺伝子領域(5q13)

における遺伝子解析を行った。本研究は本学倫理委員会の承認の下、本人/代諾者の文書同意を得て実施した。

【結 果】自然歴調査の有効回答は 112 例/196 例 (57.1%) であった。Ⅰ～Ⅲ型の運動機能の獲得・喪失の推移分布は各型間で連続性を示した。Ⅰ型では侵襲的陽圧換気 (TPPV) を必要とするまでの時期はⅠa はⅠb よりも有意に短かった ($p<0.0001$)。Ⅱ型では座位保持が不可能になるまでの時期は、Ⅱa はⅡb よりも有意に短かった ($p<0.01$)。Ⅲ型では独歩不可能までの時期は、Ⅲa はⅢb よりも有意に短かった ($p=0.02$)。Ⅰa では全例で補助呼吸を必要とし、その割合は非侵襲的陽圧換気 (NPPV) が 7.9%、TPPV が 92.1% で、Ⅰb では NPPV は 22.2%、TPPV が 33.3% で使用されていた。経管栄養はⅠa で 94.7% が、Ⅰb で 22.2% が導入されていた。対象 112 例のうち 109 例 (97.3%) に *SMN1* exon 7 のホモ接合性欠失を認め、3 例は複合ヘテロ接合であった。臨床型がⅠ、Ⅱ、Ⅲと軽症になるに従い、*SMN2* exon 7, exon 8、*NAIP* exon 5 コピー数の増加する傾向が有意差を持って示された ($p<0.05$)。

【考 察】本研究によりⅠ、Ⅱ、Ⅲ型間で運動機能推移の連続性が認められた。Ⅰ型亜型分類（頸定の有無）は呼吸および栄養の補助の必要となるまでの期間と相関し、Ⅱ型亜型分類（座位保持獲得の時期）やⅢ型亜型分類（階段昇降の可否）は、機能喪失までの期間に相関する事が示された。原因領域の遺伝子コピー数が少ないほど臨床的に重症となることが明らかになった。

【結 論】遺伝学的検査で確定診断された日本の小児期発症 SMA における初の自然歴調査研究である。運動機能に着目した本亜型分類は、将来の治療介入の有効性評価において有用な outcome measure となり得る。