

原 著

福山型筋ジストロフィー (FCMD) 骨格筋における
laminin α 2 chain の検討

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任: 大澤真木子教授)

イゲ ヤ キ ヨ コ サイトウ カ ヨ コ コ ミネ サトシ イトウ マ ユ リ スズ キ ハル コ
池谷紀代子・斎藤加代子・小峯 聡・伊藤万由里・鈴木 暘子
シシクラ ケイ コ ヒラヤマ ヨシト スミダ サワ コ オオサワ マ キ コ
宍倉 啓子・平山 義人・炭田 澤子・大澤真木子

(受付 平成12年2月16日)

Laminin α 2 Chain Expression in Fukuyama Type Congenital Muscular Dystrophy (FCMD)**Kiyoko IKEYA, Kayoko SAITO, Satoshi KOMINE, Mayuri ITO,
Haruko SUZUKI, Keiko SHISHIKURA, Yoshito HIRAYAMA,
Sawako SUMIDA and Makiko OSAWA**Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA),
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

The expression of the laminin α 2 chain in skeletal muscle from 16 Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) cases was examined by immunohistochemistry and compared with the clinical features and DNA haplotype of each patients. Only one case showed distinctly reduced expression of the laminin α 2 chain, and he also showed motor dysfunction typical of FCMD and relatively mild mental impairment. The brain MRI findings were similar to those in typical FCMD cases and completely different from reported merosin-negative congenital muscular dystrophy (CMD) cases. Haplotype analysis at the 9q31 region revealed he showed heterozygosity with the unique and the ancestral haplotypes. It is possible that mutation of the FCMD gene may have a secondary effect on expression of laminin α 2 chain.

序 言

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD)¹⁾は、わが国で小児期には2番目に頻度の高い筋ジストロフィーで、発症率は人口10万に対し6.9~11.9と報告されている²⁾。遺伝子座は染色体9q31にあって³⁾⁴⁾、遺伝子産物は461個のアミノ酸よりなる fukutin と名付けられた蛋白である⁵⁾。75%の症例では、9q31領域のマイクロサテライトマーカーを用いたハプロタイプ解析によって、特徴的なパターン (創始者ハプロタイプ) がホモ接合性

に認められており、これは歴史的に一個人に生じた突然変異が拡散したものと考えられている (創始者効果)⁴⁾⁶⁾。その後の研究によって、このハプロタイプは、fukutin 遺伝子の3'非翻訳領域への約3 kbの挿入変異と連鎖していることが明らかにされた⁵⁾。数少ない点変異は、遺伝子の様々な部位に散在している。さらに、遺伝子変異とFCMDの臨床像にはある程度の関連があり、点変異との複合ヘテロ接合の例が重症例にある一方、3kbの挿入変異をホモ接合性に持つ例は、典型例かまたは比

較的軽症の臨床経過を示すと報告されている⁷⁾⁸⁾.

FCMDは、骨格筋症状と中枢神経症状の両者を示す。乳児期より顔面筋を含む近位筋優位の筋力、筋緊張低下が認められ、知能障害は必発であり、しばしば有熱性あるいは無熱性けいれんを伴う。典型的な例の最高運動能力は、自力歩行に達しない。生検骨格筋では、筋細胞の変性・壊死、再生や間質の線維化といった、典型的な筋ジストロフィー所見がみられるが、筋線維はすべて円形で小径であることが特徴である。また、laminin $\alpha 2$ は、基底膜の主な構成成分で、骨格筋に特異的に発現しているが、その異常が一部の先天性筋ジストロフィーの原因であることが明らかにされている(メロシン欠損症)^{9)~12)}。

われわれはFCMD患者において、骨格筋の免疫組織染色を行い、laminin $\alpha 2$ の染色性を検討し、16例中1例に明らかな染色性の低下をみた。この症例の臨床症状、遺伝子解析の結果について、他の例と比較して報告する。

対象と方法

1. 対象

FCMD 16例(男性7例, 女性9例)を対象として検討した。

患者は、1例を除く15例が東京女子医科大学病院小児科ミオパチー外来において、臨床症状によりFCMDと診断され、経過観察されている。

家族歴では2例に同胞発症、2例にいとこ発症が観察された。血族結婚はみられなかった。

最高獲得運動能力によって軽症(自力歩行が可能)、典型(自力で座位保持、またはいざりが可能)、重症(頸定不能)の3群に分けた。乳児期の運動発達の遅れ、顔面筋罹患、関節拘縮、仮性肥大の有無をそれぞれについて検討し、DQは8例で検討した。

2. 方法

骨格筋生検サンプルは全例、大腿四頭筋から採取し、液体窒素冷却イソペンタンで急速凍結後、クリオスタットで7 μ mに細切して検討に用いた。HE染色と免疫組織染色を同時に行った。

免疫組織染色では、一次抗体として、抗 laminin $\alpha 2$ マウスモノクローナル抗体(MAB 1922,

Chemicon, Temecula, USA)と抗 dystrophin マウスモノクローナル抗体(dys-1, dys-2, dys-3, Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK)を用い、二次抗体として抗マウスヤギ FITC 抗体(AMI 0608, Tago Immunologicals, Camarillo, USA)を使用して間接蛍光抗体法にて観察した。

それぞれの標本について、標本中の全筋線維数を数え、そのうち筋細胞膜が laminin $\alpha 2$ 陽性である線維の割合を求めた。さらに、病的変化の状態の指標として、コンピューターソフト NIH Image (National Institute of Health, USA)を利用して、HE染色標本上で、染色された色調によって筋線維をその他の結合織や脂肪などから区別することにより、標本全体の面積における筋線維の占める割合を求めた。

13例(軽症4例, 典型6例, 重症3例)についてリンパ球からDNAを抽出し、染色体9q31領域のマイクロサテライトマーカー6種類(D9S127, D9S306, D9S2105, D9S2107, D9S172, D9S2111)を用いてDNAのハプロタイプ解析を行った。

結 果

各症例の臨床像は表1の通りであり、運動機能の経過は図1の通りであった。最高獲得運動能力から、16例のFCMDは、軽症4例(症例1~4)、典型8例(症例5~12)、重症4例(症例13~16)に分けられた。顔面筋罹患と関節拘縮は、全例に認められた。下腿の仮性肥大は、比較的運動能力の高い例(軽症例と年長の典型例)のみにみられた。

図2に発達指数(DQ)を示した。横軸は暦年齢、縦軸は発達年齢である。症例数は少ないが、運動能力レベルの高い軽症、典型例は、比較的DQも高い傾向にあった。典型例の中に1例、4歳2カ月時においてDQ66と、他FCMD例に比較して高い値を示す例が存在した。

免疫組織染色で、FCMD 16例中15例は、抗 dystrophin 抗体と抗 laminin $\alpha 2$ 抗体のいずれの抗体によっても、ほとんどの骨格筋細胞膜が染色された。1例は、抗 dystrophin 抗体では染色されたが、抗 laminin $\alpha 2$ 抗体では、骨格筋細胞膜の染色性が明らかに低下していた(図3)。しかし、筋

表1 臨床症状のまとめ

| 症例 | 性 | 検査時年齢 (年:月) | 顔面筋罹患 | 仮性肥大 | 関節拘縮 | 最高運動能 | DNA 解析 | |
|----|----|----------------|-------|------|------|-------|--------|----------|
| 軽症 | 1 | M | 0:11 | + | + | + | 歩行 | anc homo |
| | 2 | M | 14:4 | + | + | + | 歩行 | hetero |
| | 3 | F | 20:0 | + | + | + | 歩行 | anc homo |
| | 4 | F | 21:0 | + | + | + | 歩行 | anc homo |
| 典型 | 5 | F | 0:6 | + | - | + | いざり | anc homo |
| | 6 | F | 0:10 | + | - | + | いざり | anc homo |
| | 7 | F | 0:11 | + | - | + | いざり | anc homo |
| | 8 | F | 1:3 | + | ± | + | いざり | nd |
| | 9 | F | 1:4 | + | ± | + | いざり | anc homo |
| | 10 | F | 1:5 | + | + | + | よつばい | anc homo |
| | 11 | M | 4:2 | + | + | + | いざり | hetero |
| | 12 | M | 14:0 | + | + | + | いざり | nd |
| 重症 | 13 | F | 0:4 | + | - | + | 頸定(-) | hetero |
| | 14 | M | 0:4 | + | - | + | 頸定(-) | hetero |
| | 15 | M | 0:5 | + | - | + | 頸定(-) | nd |
| | 16 | M | 0:10 | + | - | + | 頸定(-) | hetero |

anc homo: 創始者ハプロタイプホモ接合, hetero: ヘテロ接合, nd: not done.

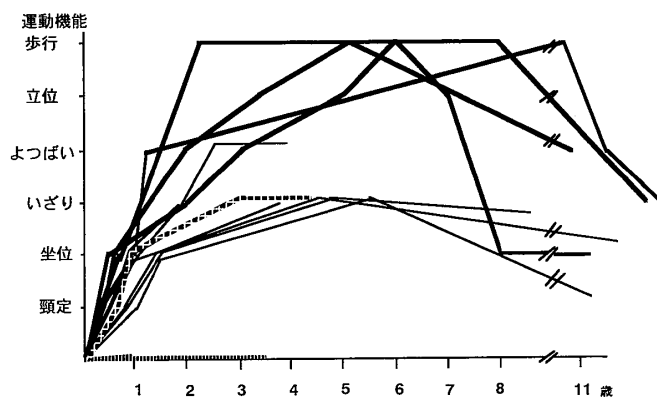


図1 FCMD例の運動発達

縦軸に運動機能, 横軸に年齢を示した. 臨床像の差異を線の種類の違いで表わした. 〃: 軽症, 〃: 典型,: 重症, - - - -: laminin $\alpha 2$ chain 低下例.

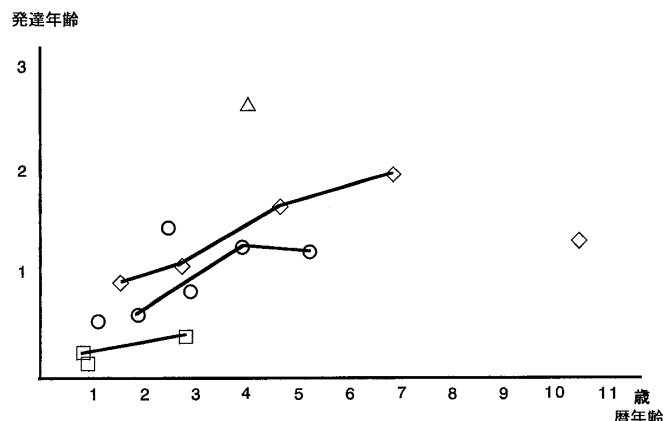


図2 FCMD例の知能発達

縦軸に発達年齢, 横軸に暦年齢を示した. ◇: 軽症, ○: 典型, □: 重症, △: laminin $\alpha 2$ chain 低下例.

紡錘内線維は, laminin $\alpha 2$ で染色された.

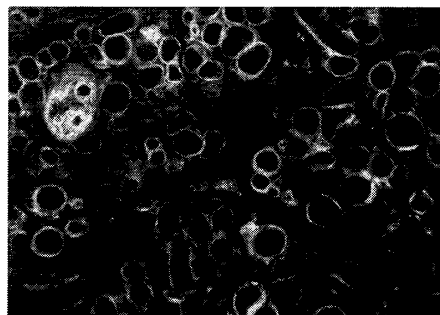
各々の症例の骨格筋標本中の全線維に対する laminin $\alpha 2$ 抗体陽性線維の割合は図4のごとくであり, さらに, laminin $\alpha 2$ 抗体陽性線維(縦軸)と dystrophin 抗体陽性線維(横軸)の割合は図5に示す通りであった. 標本中の全線維に対する陽性線維の割合は, dystrophin でおよそ 85~95% であった. laminin $\alpha 2$ では, 著しい染色性の低下を示した1例を除く15例では, およそ 60~95% で

あった. これら15例において, 全筋線維に対する laminin $\alpha 2$ 陽性線維の割合と臨床的重症度とに, 明らかな相関はみられなかった. 年齢と laminin $\alpha 2$ 陽性線維の割合にも, 関連は見出されず, 加齢に伴って陽性線維の割合が増加する, あるいは減少するという傾向はみられなかった.

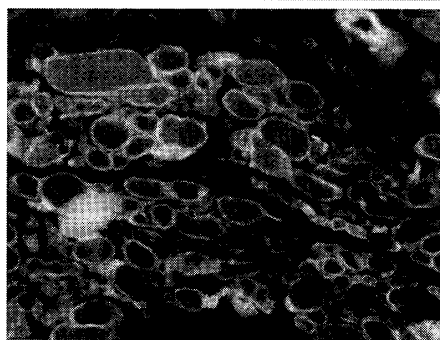
HE染色において, 全例に筋細胞の変性, 壊死, 再生という筋ジストロフィーに特異的な所見が観察された. HE染色での標本全体の面積に占める筋細胞の面積の割合は図6に示すごとくであっ



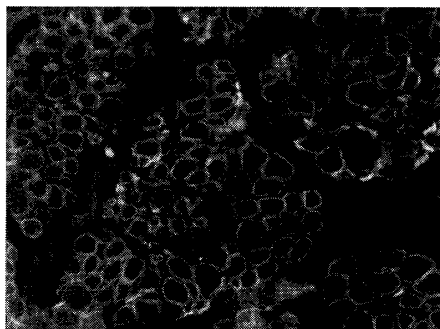
laminin $\alpha 2$ chain低下例
(4y2m)



軽症
(11m)



典型
(10m)



重症
(10m)

図3 FCMD 骨格筋の laminin $\alpha 2$ chain 抗体を用いた免疫組織染色
laminin $\alpha 2$ chain 染色性低下例においても筋紡錘内線維の染色性は保たれている。

た。年齢の高い例では、筋細胞の占める面積の割合は著しく低下していた。1歳前後の例においては、臨床的重症度と筋細胞の占める面積との関連は見出されなかった。

laminin $\alpha 2$ 低下例では、HE 染色での標本全体の面積に占める筋細胞の面積の割合は、他の15例と比較して小さいと思われた。この例は、家族歴のない孤発例で、運動機能面では典型的経過を示し、4歳2カ月時、いざりが可能であった。顔面筋罹患、関節の拘縮、下腿の仮性肥大がみられ、知能障害の程度は軽度であった(表1, 図1, 2)。

ハプロタイプ解析においては(表1)、軽症例4例中3例、典型例6例中5例は、fukutin 遺伝子の3kbのトランスポゾン挿入変異と関連した特徴的なハプロタイプ(創始者ハプロタイプ)をホモ接

合性にもっていた。これに対し、重症例3例中3例は、創始者ハプロタイプとまったく違ったハプロタイプとのヘテロ接合であった。典型例でヘテロ接合であった例は、laminin $\alpha 2$ 染色性低下例であったが、この例のハプロタイプは重症例にみられたものとは異なる特有のものであった。

頭部MRI検査(図7)では、laminin $\alpha 2$ 染色性低下例において、側脳室後角の白質にT2強調で軽度の高信号域が観察された。年齢を一致させたFCMD 典型例のMRIでも同様の所見がみられた。

考 察

FCMDの骨格筋細胞膜は、抗dystrophin抗体による免疫組織染色で、85~95%が陽性であった。抗laminin $\alpha 2$ 抗体では、16例中15例の筋細胞

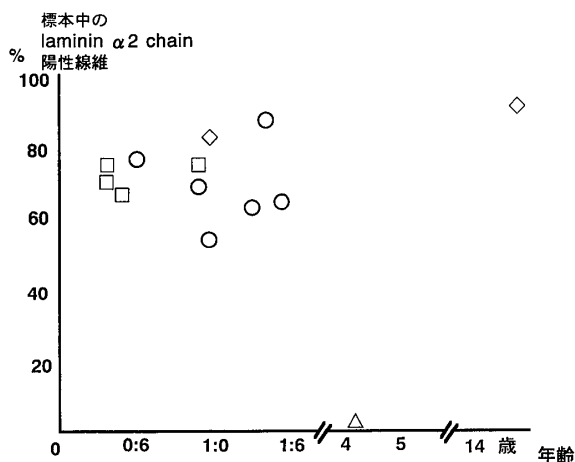


図4 骨格筋標本における laminin α 2 chain 陽性線維の割合
標本中の全線維に対する laminin α 2 chain 陽性線維の割合を縦軸に、年齢を横軸に示した。年齢による laminin α 2 chain 陽性線維の割合の変化は観察されなかった。◇：軽症，○：典型，□：重症，△：laminin α 2 chain 低下例。

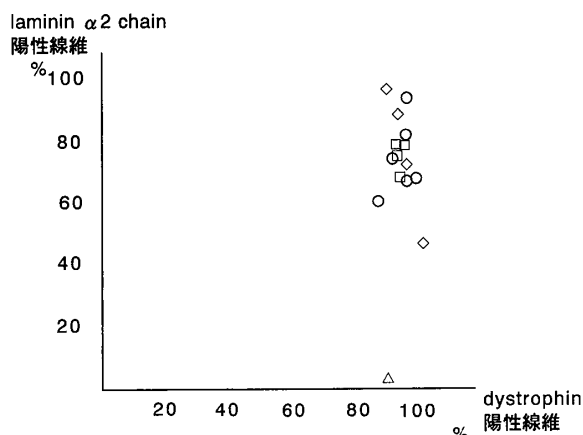


図5 骨格筋標本における laminin α 2 chain 陽性線維と dystrophin 陽性線維の割合
標本中の全線維に対する laminin α 2 chain 陽性線維と dystrophin 陽性線維をそれぞれ縦軸と横軸に示した。dystrophin に比べて laminin α 2 chain 陽性線維の割合は症例による差が大きい。◇：軽症，○：典型，□：重症，△：laminin α 2 chain 低下例。

膜は 60~95% が陽性で、抗 dystrophin 抗体に比べてやや低かった。1例の染色性は明らかに低下していたが、筋紡錘内線維は染色された。少なくともこの抗体に関して、FCMD のほとんどの例の筋細胞膜は陽性であると考えた。

われわれの経験した laminin α 2 染色性低下例

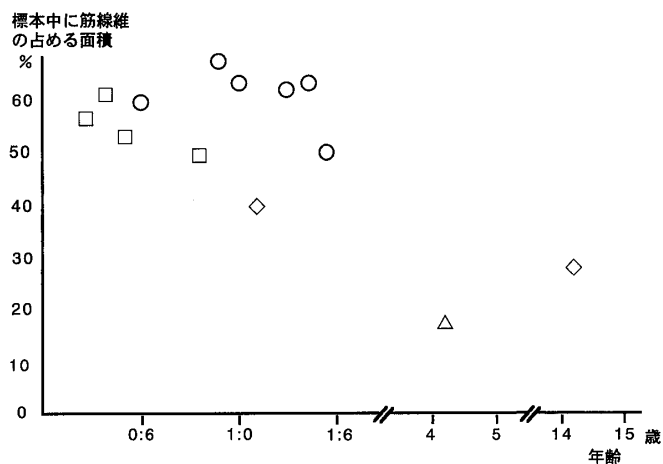
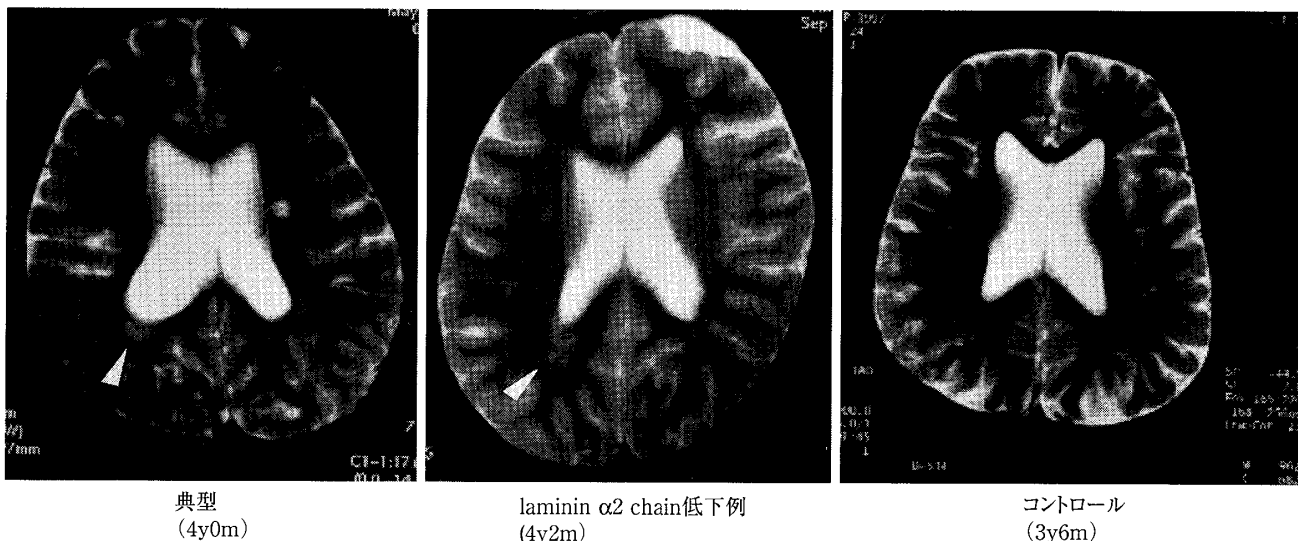


図6 骨格筋標本における標本中の筋線維の全体の面積に占める割合
年齢が進むにつれて標本中の筋線維の全体の面積に占める割合は減少する。◇：軽症，○：典型，□：重症，△：laminin α 2 chain 低下例。

は、臨床的には、運動能力は FCMD 典型例とほぼ同様の経過を示し、知能障害は比較的軽度であった。頭部 MRI では、T2 強調画像で典型的 FCMD と同様の、ごく軽度の白質の高信号域がみられ、後述するようなメロシン欠損症における特徴的な白質の高信号はみられなかった。骨格筋病理像では筋面積の占める割合が小さく、病的変化の程度は強いと考えられた。ハプロタイプ解析では FCMD の創始者ハプロタイプとこの例に特異的なハプロタイプとのヘテロ接合を示した。以上の結果より、laminin α 2 chain 遺伝子異常の検索は施行していないが、臨床的にも遺伝子的にも FCMD であると診断される。

本例における laminin α 2 染色性低下の成因について、以下のように考えた。第一に、メロシン欠損症に伴う一次的な原因が考えられる。メロシン欠損症の免疫組織染色所見は、骨格筋の免疫組織染色で筋細胞膜がまったく染色されない完全欠損例から、抗体の種類によってはかなりの細胞が染色される不完全欠損例まで、様々である。本例は、筋紡錘内線維が染色されたことから、完全欠損ではありえない。

表2に西欧での部分的メロシン欠損症 (laminin α 2 欠損症) の報告例^{3)~21)}を示したが、その多くで laminin α 2 をコードする LAMA2 遺伝子変異が



典型
(4y0m)

laminin $\alpha 2$ chain低下例
(4y2m)

コントロール
(3y6m)

図7 FCMD例の頭部MRI (T2強調像)

年齢を一致させたFCMD典型例と laminin $\alpha 2$ chain 染色性低下例のいずれにも軽度の高信号域 (矢印) が側脳室後角にみられる。メロシン欠損症で報告されているようなびまん性の白質高信号は観察されない。

表2 部分的 laminin $\alpha 2$ 欠損を示した先天性筋ジストロフィーの報告例

| 著者(年) | 症例数 | 最高運動能(例数) | 頭部MRI(例数) | LAMA2 遺伝子解析 |
|--------------------------------|-----|----------------------|------------------|-------------|
| Hermann (1996) ¹³⁾ | 2 | 歩行 | 白質異常 | nd |
| Mora (1996) ¹⁴⁾ | 1 | 歩行 | 白質異常 | nd |
| Allamand (1997) ¹⁵⁾ | 2 | 歩行 | 白質異常 | 変異 (+) |
| Hayashi (1997) ¹⁶⁾ | 1 | 歩行 | 白質異常 | 変異 (+) |
| Naom (1997) ¹⁷⁾ | 4 | 坐位不可 (1) - 歩行 (3) | 白質異常 | 連鎖解析 |
| Sewry (1997) ¹⁸⁾ | 4 | 立位 (2) - 歩行 (2) | 正常(1) 白質異常(3) | 連鎖解析 |
| Tan (1997) ¹⁹⁾ | 1 | 歩行 | 白質異常 | 連鎖解析 |
| Cohn (1998) ²⁰⁾ | 5 | 坐位不可 (2) - 歩行 (3) | 白質異常 | nd |
| Naom (1998) ²¹⁾ | 2 | 歩行 | 白質異常 | 変異 (+) |

認められ、これらの例における染色性の低下は、メロシン遺伝子の変異に起因する一次的なものといえる。このようなメロシン欠損症では、骨格筋症状が軽い例でも、頭部MRIのT2強調画像で、びまん性の白質の高信号が観察されるのが特徴である。本例における laminin $\alpha 2$ 染色性低下が、同一個体に生じたFCMDとメロシン欠損症の結果であることも考えられるが、日本人における laminin $\alpha 2$ chain 欠損症がまれであることと頭部MRIの結果を考えると、その可能性はごく少ない

と思われる。以上より、一次的低下とは考えにくい。

次に、二次的な染色性低下を起こす原因について考察した。

1) 筋細胞の壊死、変性による場合：HE染色標本では正常にみえた細胞膜に免疫染色性の低下が観察されることもあるが²²⁾、この場合は、細胞膜自体に変化が起きているので、膜に存在する蛋白すべてに染色性の低下がみられると考えられ、本例のように dystrophin と laminin $\alpha 2$ chain と

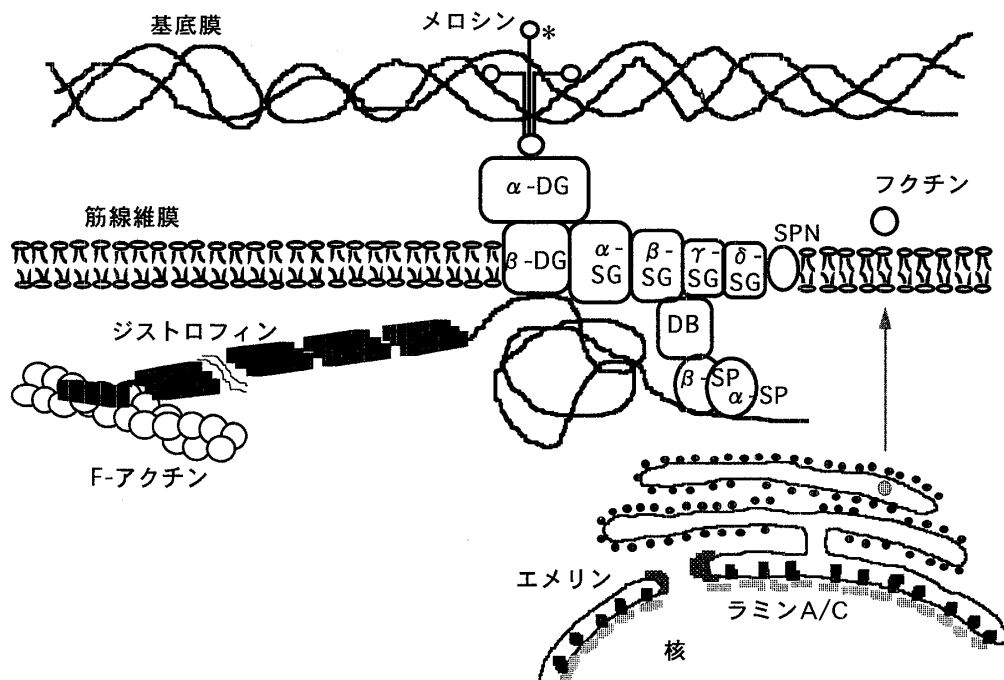


図8 骨格筋細胞膜周辺に存在する蛋白の模式図

骨格筋細胞の内側に dystrophin, syntrophin, dystrobrevin が、膜には dystroglycan, sarcoglycan, sarcospan がある。細胞の外側の基底膜にメロシンが存在する。メロシンを構成する3本のサブユニットのうち、中央のものが骨格筋に特異的な laminin $\alpha 2$ chain である。

DG : dystroglycan, SG : sarcoglycan, SPN : sarcospan, SP : syntrophin, DB : dystrobrevin, *: laminin $\alpha 2$ chain.

で著しく染色性が異なるという所見は、この仮説を否定するものと思われる。

2) laminin $\alpha 2$ chain の発現に、FCMD 遺伝子産物すなわち fukutin が関与している：この仮説は、今回観察された laminin $\alpha 2$ chain 発現低下の原因をもっともよく説明しようと思われる。

図8に骨格筋細胞膜周辺に存在する蛋白を模式的に示した。

細胞膜内側に存在する dystrophin, 膜にある dystroglycan と sarcoglycan, 細胞膜外側の laminin $\alpha 2$ chain は互いに結合しているが、これら蛋白の異常が筋ジストロフィーの原因となることが明らかになった。Duchenne 型筋ジストロフィーでは、遺伝子変異により dystrophin が欠損しているが、同時に sarcoglycan, dystroglycan の発現低下が観察される。また、4種類ある sarcoglycan のいずれか一つの遺伝子変異により生じるサルコグリカノパチーでは、残りの3種の

sarcoglycan にさまざまな程度の発現低下がみられる²³⁾。このように、骨格筋膜周辺に存在して、互いに強く結合している蛋白では、一方の異常によって他方にも発現の異常が生じうる。fukutin の局在はいまだ明らかではなく、laminin $\alpha 2$ chain と結合しているという証拠も得られていないが、fukutin と laminin $\alpha 2$ chain とが結合しているならば、fukutin の異常は laminin $\alpha 2$ chain の発現低下をおこすと考えられる。

我々が検討したほとんどの FCMD 骨格筋では、laminin $\alpha 2$ chain は陽性であったが、dystrophin に比べ発現が低かった。fukutin はそのアミノ酸配列から分泌蛋白であろうと推測されているが²⁵⁾、その場合は、細胞膜の内側に存在する dystrophin より、外側に位置する laminin $\alpha 2$ chain との関連の方がより強いと考えられ、FCMD で dystrophin よりも laminin $\alpha 2$ chain の発現が低い現象を説明できるかもしれない。

また、今回みられた laminin $\alpha 2$ chain 低下例は、典型例とハプロタイプが異なっていたので、変異 fukutin も典型例とは異なり、その結果、特に強い laminin $\alpha 2$ chain の発現低下が生じた可能性が考えられる。laminin $\alpha 2$ 染色性の他にも、この例は知能障害が比較的軽度であり、骨格筋の変化が強いという特徴を示しているが、それらもこの例に特異的な遺伝子変異に起因しているのかもしれない。

結 語

FCMD 16 例中 1 例に、明らかな骨格筋の laminin $\alpha 2$ 染色性低下を認めた。この例は FCMD として典型的な経過をとり、知能障害は比較的軽度で、骨格筋の変化が強く、頭部 MRI では、T2 強調でごく軽度の限局性の白質の高信号域がみられた。DNA 解析では創始者ハプロタイプとこの例に特異的なハプロタイプとのヘテロ接合であり、これに基づく変異 fukutin が臨床症状および laminin $\alpha 2$ 染色性に影響している可能性が考えられた。

文 献

- 1) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of Fukuyama type: Clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 3: 1-29, 1981
- 2) Fukuyama Y, Osawa M: A genetic study of the Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 6: 373-390, 1984
- 3) Toda T, Segawa M, Nomura Y et al: Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nat Genet* 5: 283-286, 1993
- 4) Toda T, Ikegawa S, Okui K et al: Refined mapping of a gene responsible for Fukuyama type congenital muscular dystrophy: evidence for strong linkage disequilibrium. *Am J Hum Genet* 55: 946-950, 1994
- 5) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M et al: An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 394: 388-392, 1998
- 6) Saito K, Kondo-Iida E, Kawakita Y et al: Prenatal diagnosis of Fukuyama type congenital muscular dystrophy in eight Japanese families by haplotype analysis using new markers closest to the gene. *Am J Med Genet* 77: 310-316, 1998

- 7) Saito K, Osawa M, Konno K et al: Clinical features and haplotype analysis in severe Fukuyama congenital muscular dystrophy cases. *Neuromusc Disord* 8: 255, 1998
- 8) Saito K, Osawa M, Wang ZP et al: Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet*, in press
- 9) Hayashi YK, Engvall E, Arikawa-Hirasawa E et al: Abnormal localization of laminin subunits in muscular dystrophies. *J Neurol Sci* 119: 53-64, 1993
- 10) Sewry CA, Philpot J, Mahony D et al: Expression of laminin subunits in congenital muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 5: 307-316, 1995
- 11) Hillaire D, Leclerc A, Faure S et al: Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet* 3: 1657-1661, 1994
- 12) Helbling-Leclerc A, Zang X, Topaloglu H et al: Mutations in the laminin $\alpha 2$ chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet* 11: 216-218, 1995
- 13) Hermann R, Straub V, Meyer K et al: Congenital muscular dystrophy with laminin $\alpha 2$ chain deficiency: identification of a new intermediate phenotype and correlation of clinical findings to muscle immunohistochemistry. *Eur J Pediatr* 155: 968-976, 1996
- 14) Mora M, Moroni I, Uziel G et al: Mild clinical phenotype in a 12-year-old boy with partial merosin deficiency and central and peripheral nervous system abnormalities. *Neuromusc Disord* 6: 377-381, 1996
- 15) Allamand V, Sunada Y, Salih MAM et al: Mild congenital muscular dystrophy in two patients with an internally deleted laminin $\alpha 2$ -chain. *Hum Mol Genet* 6: 747-752, 1997
- 16) Hayashi Y, Ishihara T, Domen K et al: A benign allelic form of laminin $\alpha 2$ chain deficient muscular dystrophy. *Lancet* 349: 1147, 1997
- 17) Naom IS, D'Alessandro M, Topaloglu H et al: Refinement of the laminin $\alpha 2$ chain locus to human chromosome 6q2 in severe and mild merosin deficient congenital muscular dystrophy. *J Med Genet* 34: 99-104, 1997
- 18) Sewry CA, Naom I, D'Alessandro M et al: Variable clinical phenotype in merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of the laminin $\alpha 2$ chain. *Neuromusc Disord* 7: 169-175, 1997
- 19) Tan E, Topaloglu H, Sewry C et al: Late onset

- muscular dystrophy with cerebral white matter changes due to partial merosin deficiency. *Neuromusc Disord* **7**: 85-89, 1997
- 20) **Cohn RD, Herrmann R, Sorokin L et al**: Laminin α 2 chain-deficient congenital muscular dystrophy. Variable epitope expression in severe and mild cases. *Neurology* **51**: 94-101, 1998
- 21) **Noam I, D'Alessandro M, Sewry CA et al**: Laminin α 2-chain gene mutations in two siblings presenting with limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* **8**: 495-501, 1998
- 22) 池谷紀代子, 齋藤加代子, 近藤恵里ほか: 剖検例の筋組織におけるジストロフィンの免疫組織化学的研究. *東女医大誌* **63** (臨増): 43-53, 1993
- 23) **Ozawa E, Noguchi S, Mizuno Y et al**: From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. *Muscle Nerve* **21**: 421-438, 1998
-