

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の生体試料収集に関する研究

課題番号 H21-難治-一般-081

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 加代子

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の生体試料収集に関する研究

課題番号 H21-難治-一般-081

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 加代子

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I.	総括研究報告	
	小児期発症の脊髄性筋萎縮症の生体試料収集に関する研究に関する研究 ----	1
	斎藤 加代子	
II.	分担研究報告	
	脊髄性筋萎縮症の疫学調査と臨床分析 -----	13
	伊藤 万由里	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	15
III.	研究成果の刊行物・別刷 -----	16

I. 総括研究報告

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の生体試料収集に関する研究

研究代表者：斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究要旨

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の臨床情報を収集、分析、生体試料の収集を開始した。遺伝子検査実施例のうち、I型 87例、II型 65例、III型 84例、IV型 22例、合計 258例が臨床的に SMA と診断され、詳細な臨床情報を得た 147例について分析した。I型 93%、II型 97%、III型 65%、IV型 10%に SMN1 遺伝子の exon7, 8 または exon7 のみの欠失を認めた。SMA の臨床には幅があり、診断基準による判定では注意が必要である。小児期発症と成人発症には臨床的な開きがあり、IV型については ALS との病因的異同の検討が必要である。

研究分担者

氏名 伊藤万由里
所属施設 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター、同小児科
氏名 松尾真理
所属施設 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター、同小児科
氏名 中野今治
所属施設 自治医科大学神経内科

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)は脊髄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して、小児期発症はI型、II型、III型に分類される。I型は2歳以降の生存には人工呼吸器管理を要し、II型も生涯起立・歩行の獲得が不可能な重篤な疾患であり、その病因の解明と治療法の開発は社会的にも望まれている。国際SMA協会によって診断基準が作成され、我が国では祖父江らが(厚)神経変性疾患調査研究班として全国調査を行い、2007年には診断基準が作成された。小児期発症のSMAは成人発症の脊髄性進行性筋萎縮症(SPM)とは異なり、ほぼ単一の病因で、原因遺伝子は survival motor neuron (SMN) 遺伝子である。SMNは脊髄細胞の核に存在しRNAの代謝に関連する蛋白である。しかし、複雑な遺伝子構造ゆえに発症機序は明らかでない。わが国における本疾患の研究は欧米に立ち遅れている現状であり、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。本症はわが国では患者数は約1,000人と推定される稀少疾患である。本研究は、診断基準に合致した小児期発症のSMAの患者・家族への説明と同意のもとに、臨床情報を収集し、その分析を行い、生体試料を収集し、バンクへの提供によって治療開発に向けた共同研究に供することを目的とする。

B. 研究方法

1) SMAの臨床情報の収集とその臨床分析

2003年、2008年に実施した小児期発症のSMA患者へのアンケート調査を元に、臨床情報の分析を行った。臨床情報としては、生年月、重症度、診療状況、発症年月、病型、診断の根拠と

なる症候、治療などである。SMN遺伝子解析実施の有無とその結果も調査した。成人のSMAに関する調査結果(2008年実施)も参考として分析した。

2) 患者の臨床情報データベースの作成

2009年に作成された脊髄性筋萎縮症の臨床個人調査票の入力を目標として臨床情報データベースを作成した。データベース作成はワークショップフィールドに委託した。

3) 生体試料の収集

患者由来のリンパ球の芽球化、血液からDNAを調製、胃瘻造設を実施するSMA1型において、皮膚生検時に線維芽細胞を培養しバンクを作成した。

4) 生体試料の品質管理

*本研究では厚労省「神経変性疾患に関する調査研究」(班長:中野今治教授)との連携をした。(倫理面への配慮)

患者の臨床情報の収集に当たっては、疫学研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」(2006年8月厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班)に従う。調査対象の医療機関は倫理指針上の研究者には該当しないので、それぞれの医療機関における倫理審査は必ずしも必要としない。個々の患者に関する情報は匿名化して収集するが、生体試料との連結ができるような共通の匿名符号を用いる。

本研究の臨床情報の収集については、申請者の所属施設東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果及び考察

1) SMA の臨床情報の収集とその臨床分析

1995年～2007年7月にSMAの遺伝子検査を実施した例のうち臨床所見が明らかな432例を対象としてアンケート調査を実施し、258例が臨床的にSMAと診断され、SMN遺伝子検査結果が得られた。そのうち詳細な臨床情報を得た147例について分析を行った。

(1) SMN 遺伝子解析

I型87例、II型65例、III型84例、IV型22例、合計258例で実施された。

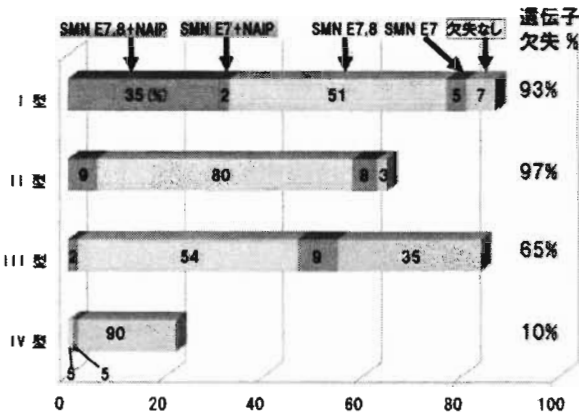


図1 SMAの型別のSMN遺伝子欠失の割合 (n=258)

I型93%、II型97%、III型65%、IV型10%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1)

(2) SMAの型別の発症年齢(n=258)

発症年齢の平均はI型では0～5ヶ月(平均42.1日)、II型では1ヶ月～4歳(平均9.4か月)、III型では5ヶ月～15歳(平均4.1歳)、IV型では20歳～72歳(平均36.5歳)であった。I型では平均死亡年齢は0歳4ヶ月、平均レスピレーター導入年齢は0歳5ヶ月であった。II型については、人工呼吸管理を施行したのは7例、NIPPV導入は8例であった。

(3) SMN 遺伝子欠失を示す119症例の臨床分析

● 下肢優位筋力低下は79例(66%)であった。

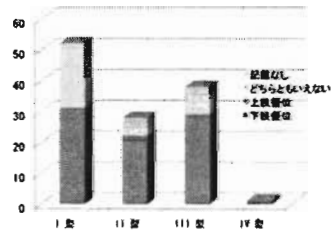


図2 各型における筋力低下の分布(下肢優位か上肢優位か)

● 近位筋優位筋力低下は85例(71%)であった。

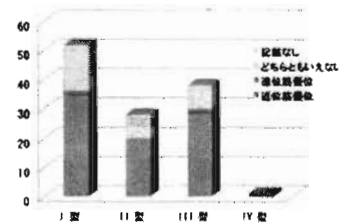


図3 各型における筋力低下の分布(遠位筋優位か近位筋優位か)

● 筋線維束性収縮は58例(49%)であった。

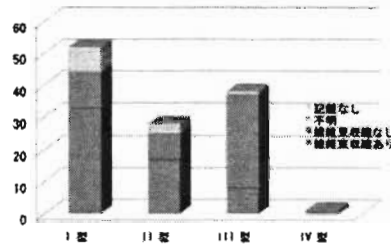


図4 各型における線維束性収縮の有無

● 中枢神経障害がないのは92例(77%)であった。

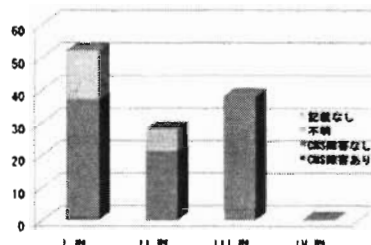


図5 各型における中枢神経障害の有無

● 知能障害がないのは83例(70%)であった。

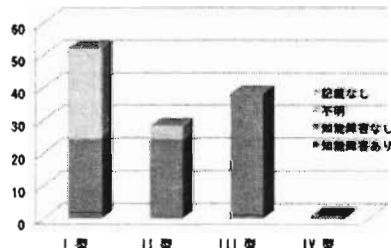


図6 各型における知能障害の有無

● 血清CKが高値は23例(19%)であった。

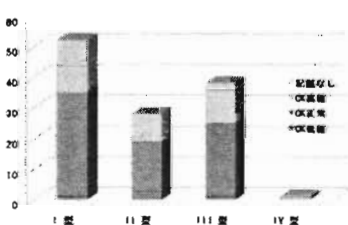


図7 各型における血清CK値

(4) 成人における SMA の調査研究

全国の大学病院、国立病院機構、都内主要病院の神経内科、内科、中野班班員を対象として 2008 年に実施したアンケートの結果、成人の SMA 患者の合計 68 例（男：女=38：30）において、図 8 のように上肢遠位筋優位に筋力低下を示す症例が 8 例（12%）であり、そのうち高 CK 血症を示す症例が 5 例あった。

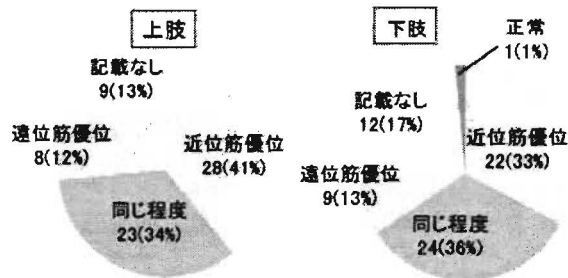


図 8 成人の SMA の筋力低下の分布

考察

以上の結果から、小児期発症の I, II, III 型においても、筋力低下は下肢優位でない場合や近位筋優位でない場合も少なくなく、特定疾患の認定において、SMA の診断基準による判定で、注意が必要であると考えられた。筋線維束性収縮は I 型、II 型では認められる場合が多かったが、III 型では認められない症例が多かった。欧米の診断基準では SMA における中枢神経障害は除外基準としており、SMA においては高い知能を有していると考えられているが、中枢神経障害、知能障害は認められる場合もあり、中枢神経障害があっても SMA の否定材料にはならないと考えられた。血清 CK 値は I, II, III 型全てにおいて高い場合もあった。

成人の SMA の調査結果の分析により、Duchenne-Aran 型または進行性筋萎縮症(PMA)として報告されてきた疾患は、一定の臨床的な同一性を示し、筋萎縮の分布から筋萎縮性側索硬化症(ALS)との病因的関連性を示唆し、今後の遺伝子解析研究の重要性を示唆している。

これらの結果は神経筋懇話会においても報告した。スライドのハンドアウトを添付する（資料 1）。

2) 患者の臨床情報データベースの作成

2009 年に作成された脊髄性筋萎縮症の臨床個人調査票の入力を目標として、今年度は 2003 年、2008 年のアンケート調査の結果の入力を可能とする臨床情報データベースを作成した。

(1) データベース条件

● 利用環境

数名の入力スタッフが複数台の PC で入力及び出力を行う。

PC は WINDOWS もしくは MAC

サーバ内（制作委託会社契約）にデータを格納（ただし、パスワード制御するため、入力スタッフのみアクセス可能）

同時に同データのアクセス（入力、修正）は不可（許可されない）

● プログラミング用語

PHP、MySQL 将来的にインターネット上で利用することを考慮した。

● 推奨動作環境

ハードディスク：500MB 以上

メモリ：256MB 以上

オペレーションシステム：Windows XP / Windows Vista / MAC OS X

WEB ブラウザ：Internet Explorer / Safari

①プラットフォーム（PCの種類や使用するソフトなど）を選ばない動作環境

②次年度以降、本データベースの拡張性

～他のソフトとの互換性を考慮した。

出力形式

すべてのデータ一覧

検索データ一覧

詳細画面

～③それぞれプリンタ（ブラウザソフト）により印刷が可能

● データの処理機能

検索機能（入力の際に使用した回答項目のみ）、キーワード検索、ソート機能

● 互換性

CSV 形式によるエクスポートにより、一覧表及び個票データはエクセルやワードへ添付が可能。インポートは不可能。

(2) データベース内容

資料 2 として添付する。

(3) データベース画面



図 9 データ入力画面



図 10 データ出力画面

4) 生体試料の収集

(1) 患者 DNA の収集

採血によって患者の DNA を調製し保管した。SMA の遺伝子検査の実施時に匿名において研究目的の使用への同意は 400 例以上で得られている。このうち、臨床的に SMA と診断されているが、SMN 遺伝子欠失が認められていない症例は 135 例である。

(2) 患者由来リンパ球芽球化による細胞株確立

EB ウイルスによって患者由来のリンパ球 B 細胞を芽球化している。正常コントロールで EB transform が可能となり、患者由来細胞で芽球化を開始した。現在、2 例にて開始し、生育している。

(3) 線維芽細胞の培養系の確立

胃瘻造設を実施の SMA 1 型の例において、インフォームドコンセントの下に、皮膚組織の一部を培養し、線維芽細胞の培養系を作成した。1 例で実施し、DMSO にて液体窒素に凍結保存している。

4) 生体試料の品質管理

得られた DNA および培養細胞は、コンタミネーションを避けるため、primary から secondary culture にて、無菌的に凍結し、液体窒素のタンクに収納している。研究に使用時には、細菌、マイコプラズマ、真菌のコンタミネーションに関して十分な検証を行う。

D. 結論

1) 達成度について

本研究において全体の流れを図 1 1 のように申請した。

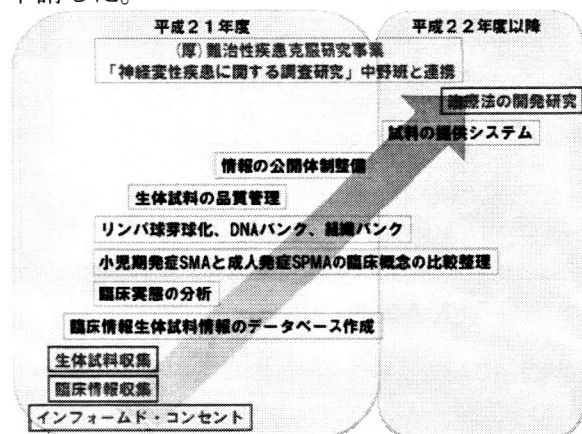


図 1 1 本研究の計画 (申請書より)

わが国における患者数が約 1,000 人と推定される稀少疾患である SMA において、診断基準に合致した症例に対して、十分な説明と同意のもとに臨床情報を収集し、その分析を行い、生体試料を収集し、バンクへの提供によって治療開発に向けた共同研究に供することを目的として実施した。1 年間であったため、すでに 2003 年、2008 年に小児期発症の SMA 患者へのアンケート調査は実施していたので、データベースの構築と共に、患者情報の入力と分析から実施した。対象者は 258 例で、わが国における本疾患患者の 1/4 に相当し、臨床情報の分析によって、SMN

遺伝子欠失を有する群の臨床像の詳細を解明することができた。それと共に、SMA の臨床的な多様性も明らかになってきた。この結果を元に、2009 年の特定疾患治療研究事業対象疾患として「脊髄性筋萎縮症の認定基準」を作成し、臨床個人調査票の策定に当たることができた。

患者の臨床情報データベースに関しては、臨床個人調査票を入力し、分析できる基盤を形成することができた。

生体試料の収集に関しては、患者・家族のインフォームドコンセントの下に、遺伝子検査の施行例において、匿名を条件として 400 例以上で DNA の保管と研究目的の使用の同意を得た。患者由来のリンパ球の芽球化に関しては、当年度内には 2 例のみ、皮膚組織由来の線維芽細胞の培養系が確立できたのは 1 例であった。本研究によって生体試料収集の基盤が形成されつつあり、本研究の継続によって、デポジットされる数を増やしていくことが可能である。生体試料収集に関する研究事業を「神経変性疾患に関する調査研究班」として継続していくことを強く希望する。

達成度の結論としては、臨床分析およびデータベース作成に関しては目標を達成できた。生体試料収集に関しては、DNA 収集は目標達成できた。細胞株の確立は準備を行い確立し始めたところで、時間切れとなった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

脊髄性筋萎縮症について、わが国では欧米より研究面、臨床面で立ち遅れていたが、本研究の開始により臨床的解析が進み、遺伝子解析や治療開発の基礎が構成されてきた。国際的な診断基準の項目に当てはまらない症例が、わが国の SMA の患者に一定の割合で存在することが本研究によって明らかになった。

また、欧米では成人発症の症例を SMA の IV 型としているが、わが国では「脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)」としていた。「神経変性疾患の調査研究班 (中野班)」とともに検討を進め、本年度から SPMA の呼称をやめて、SMA IV 型と呼ぶことになった。Duchenne-Aran 型または進行性筋萎縮症 (PMA) として報告されてきた疾患は、一定の臨床的な同一性を示し、筋萎縮の分布から筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との病因的関連性をも示唆し、今後の遺伝子解析研究の重要性を示唆している。

本研究の主任研究者の斎藤は、「脊髄性筋萎縮症の家族の会」の医療顧問をしているため、我が国において SMA の調査研究、治療開発研究などが未発達であることを本人や家族から聞いていた。今年度の SMA の特定疾患治療研究事業としての承認や本研究の進展に関して、「SMA 家族の会」から大きな期待を受けていることを自覚している。1 年間のみの研究で、SMA の治療研究には結びついていないが、本疾患の成因の全貌の解明と治療の開発研究が必要であると考えている。

3) 今後の展望について

SMA が本年度から特定疾患治療研究事業の対象疾患となったことから、本研究で基盤を作ったデータベースを用いて臨床個人調査票によって、SMA の臨床的な多様性のさらなる分析を

行う。臨床個人調査票について、医療のみでなく医学への応用がなされることを現場の医師や行政担当者、患者・家族、社会へ啓発をしていきたい。調査研究によって把握されている患者・家族のプライバシーの厳守の下に、同意を得て原因遺伝子の詳細な分析を行うことは、SMAの発生機序を解明するだけでなく、治療の開発につながる研究となる。わが国のSMAの臨床と基礎の研究の進展のために、本研究の継続発展が必要であると考えている。

生体試料の収集に関しては、本研究に与えられた1年では時間的に不十分である。特に培養細胞の株化については端緒についたばかりである。生体試料収集に関しては、国民の財産として厚生労働省の研究班において連帯的な協力体制が必須であり、神経変性疾患の調査研究班(中野班)における班員の連携に移行することを強く希望する。

4) 研究内容の効率性について

本研究は、1年間という限定的な期間であったが、2003年、2008年の2回にわたって、調査を実施していたために、調査部分を省略することができ、データベースの作成と調査で得られたデータの分析とによって、結果を速やかに得ることができた。また、SMAが特定疾患治療研究事業の対象疾患として認定されることもあり、本研究の成果を認定基準の策定や臨床個人調査票に生かすことが出来たことは、非常に効率性の高い成果と考えられる。

さらに、生体試料の収集に関しての基礎が形成されたことも有意義であった。

5. 結論

本研究では、日本のSMAの患者の1/4に相当する症例の分析を行った。詳細な臨床情報の収集と分析、データベース化によって、発症年齢、重症度、臨床所見の分析ができた。SMAの臨床には幅があり、診断基準を用いた判定において、注意が必要であると考えられた。

小児期発症のSMAと成人発症には臨床的な開きがあり、IV型についてはALSとの病因的異同の検討が必要であり、遺伝子解析研究の継続をしていきたい。

患者の生体試料の収集として、DNAについては400例以上のデポジットがあるが、培養細胞の株化や線維芽細胞などは端緒についたばかりで、今後の継続と疾患を越えた協力体制が必要であると考えられる。

SMAは運動障害を来す重篤な疾患であり、乳児期・小児期に気管切開を受ける人も多い。本研究の臨床情報のデータベース化を進展させ、日本におけるSMAの全貌の解明につなげたい。さらに、生体試料収集によって発生機序の解明と治療法の開発への貢献が必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	6件
原著論文による発表	2件
それ以外(レビュー等)の発表	2件

そのうち主なもの

論文発表

松尾真理、浦野真理、斎藤加代子. 遺伝子変異と遺伝カウンセリング. 日本臨床 2009;67:1191-1196

斎藤加代子, 伊藤万由里. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. 神経内科 2008;69(6):528-532

学会発表

斎藤加代子. 神経筋疾患の遺伝カウンセリング. 第10回日本サイコセラピー学会 2009/3/28-29 於:東京

下島圭子, 斎藤加代子, 山本俊至. 筋緊張低下と精神発達遅滞を認め、アレイCGH法で3q13.2q13.31の1.9-Mbの中間部欠失を認めた1女児例. 第33回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2009/5/22-24 於:兵庫

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の臨床および遺伝子の概要. 第26回小児神経筋疾患懇話会「脊髄性筋萎縮症. 2009 於:東京

斎藤加代子. 遺伝子診療と遺伝カウンセリング. 第8回日本ミトコンドリア学会年会 2008 於:東京

斎藤加代子. 遺伝子医療の現在、そして将来. 第53回日本人類遺伝学会大会 2008 於:横浜

斎藤加代子. 遺伝子医療と遺伝カウンセリング. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2008 於:福島

斎藤加代子. 遺伝性神経難病における遺伝子医療. 公開講座 第6回「遺伝性神経難病のケア」. 2009/9/27 於:大阪

斎藤加代子. 遺伝性神経難病における遺伝子医療. 平成21年度難病医療従事者研修会 2009/10/20 於:盛岡

2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	2件
それ以外(レビュー等)の発表	0件

そのうち主なもの

論文発表

Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). Neuropathology 2009;29:63-67

Shimajima K, Saito K, Yamamoto T. A de novo 1.9-Mb interstitial deletion of 3q13.2q13.31 in a girl with dysmorphic features, muscle hypotonia, and developmental delay. Am J Med Genet A. 2009;149A(8):1818-22.

G. 知的所有権の出願・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




脊髄性筋萎縮症 spinal muscular atrophy (SMA)

東京女子医科大学 遺伝子医療センター
斎藤加代子、伊藤万由里
相楽有規子、浦野真理

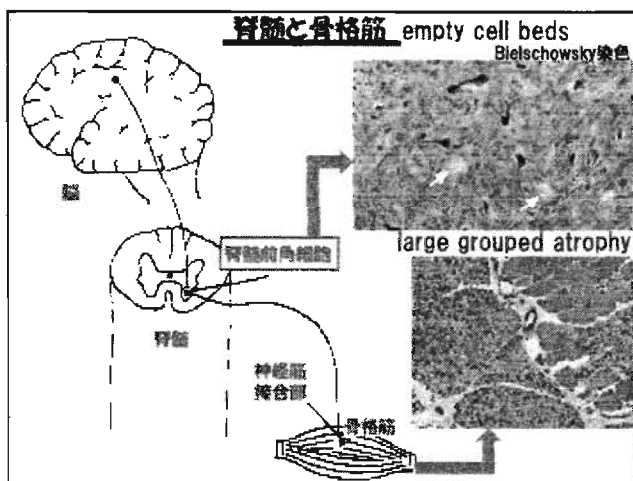
くぼりえ: SMA家族の会より
<http://www.sma.gr.jp/>

脊髄性筋萎縮症とは？

脊髄性筋萎縮症の遺伝子検査

特定疾患治療研究事業の対象疾患として
(厚)神経変性疾患に関する調査研究班(班長:中野今治)
診断基準作成
臨床調査個人票作成

脊髄性筋萎縮症とは？



ICD10コード:G12 脊髄性筋萎縮症及び関連疾患			
病名	ICD10コード	病名交換用コード	
1 ウェルドニツヒ・ホフマン病	G120	KLR1	
2 遠位型脊髄性筋萎縮症	G121	LV6R	
3 家族性脊髄性筋萎縮症	G121	CJT2	
4 肩甲腰骨型脊髄性筋萎縮症	G121	AP91	
5 若年性進行性筋萎縮症	G121	CT7H	
6 小児性進行性筋萎縮症	G121	G90P	
7 乳幼児進行性球麻痺	G121	DKF9	
8 ひま人性筋萎縮性麻痺	G122	C45H	
9 運動ニューロン疾患	G122	ELLJ	
10 仮性球麻痺	G122	SJ68	
11 家族性筋萎縮性側索硬化症	G122	A4FU	
12 球麻痺	G122	T8P9	
13 筋萎縮性側索硬化症	G122	FLAA	
14 若年性一側性上肢筋萎縮症	G122	G52A	
15 進行性球麻痺	G122	HT34	
16 進行性筋萎縮	G122	EJFC	
17 脊髄性進行性筋萎縮症	G122	VNTT	
18 外傷性球麻痺	G128	C3EC	
19 球脊髄性筋萎縮症	G128	DCPR	
20 頸椎症性筋萎縮症	G128	C2P8	
21 脊髄性筋萎縮症	G129	SG44	

Classification of spinal muscular atrophies Engel & Franzini-Armstrong, eds. Myology 3rd Ed. 2004	
1. Proximal SMA (80-90%)	Infantile and juvenile SMA (SMA I-III) (AD, AR) Adult SMA (SMA IV) (AR, AD, mostly sporadic)
2. Nonproximal SMA	2.1 Distal SMA (AD, AR, sporadic), predominantly involves legs, hands, or both Segmental SMA or benign monomelic amyotrophy (mostly sporadic) 2.2 Scapulo-peroneal SMA
3. Bulbar palsy	3.1 Progressive bulbar palsy of childhood type Fazio-Londe (AR) 3.2 Adult-onset bulbar palsy (AD)
4. Spinobulbar neuropathy type Kennedy (XL)	
5. Variants of SMA	5.1 Variants of infantile SMA Diaphragmatic SMA (AR) SMA plus pontocerebellar hypoplasia (AR) SMA plus arthrogryposis and bone fractures (AR, XL) SMA with myoclonic epilepsy (AR) 5.2 Variants of adult-onset SMA Distal SMA with vocal cord paralysis (AD) SMA with cardiopathy

脊髄性筋萎縮症の診断基準

国際 SMA 協会報告, 1992 より

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

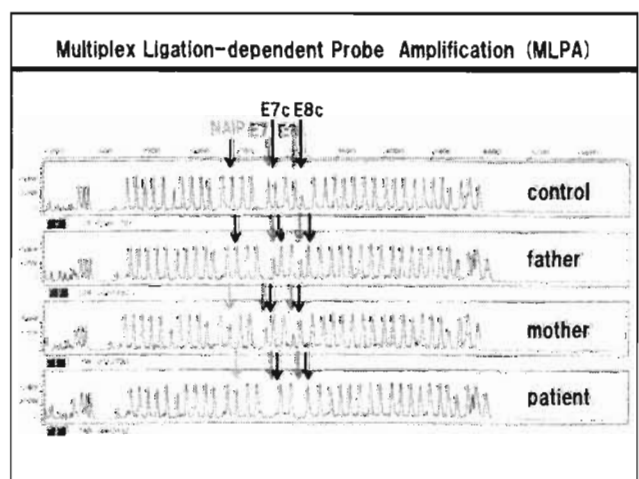
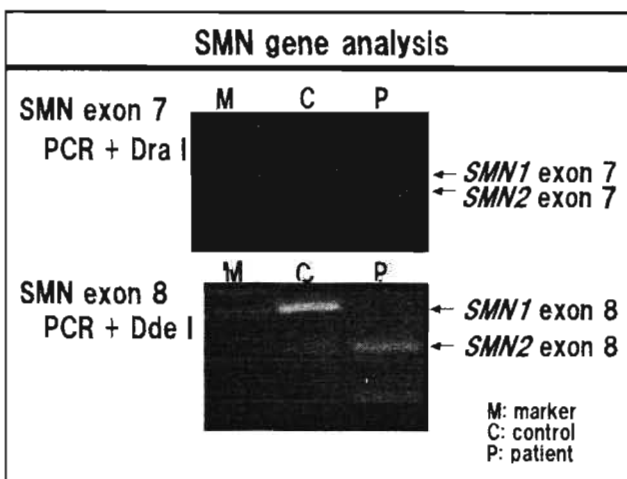
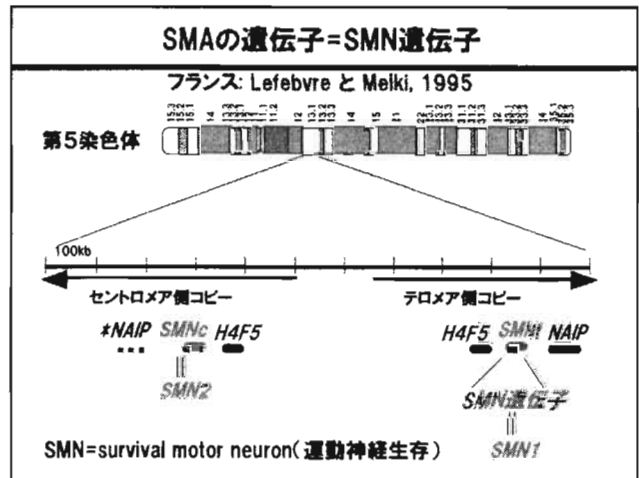
SMAの疫学調査 (2003年実施)

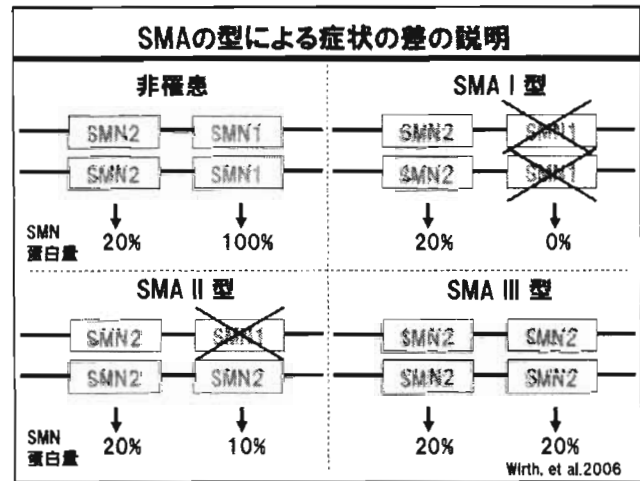
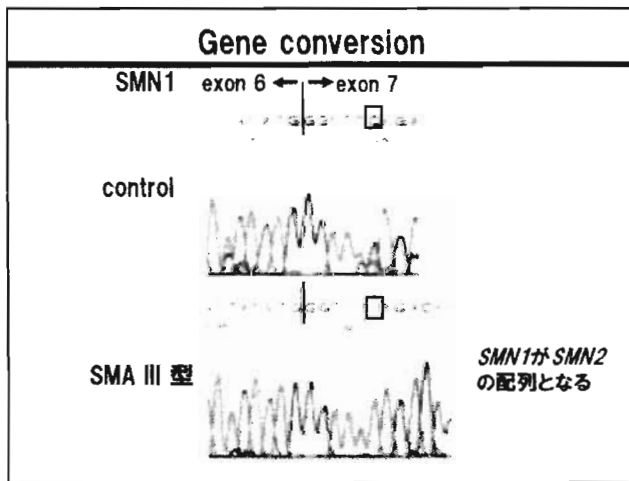
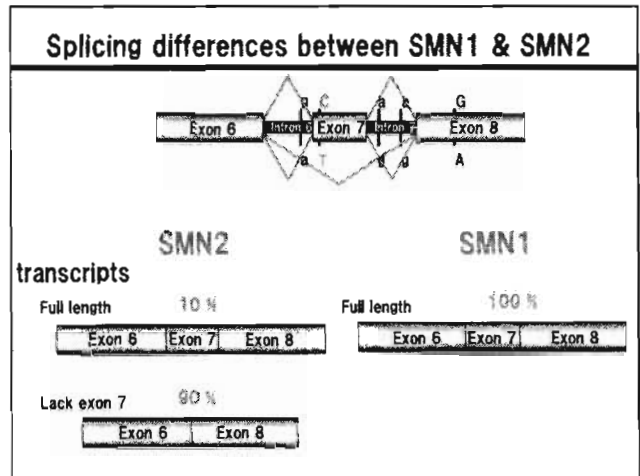
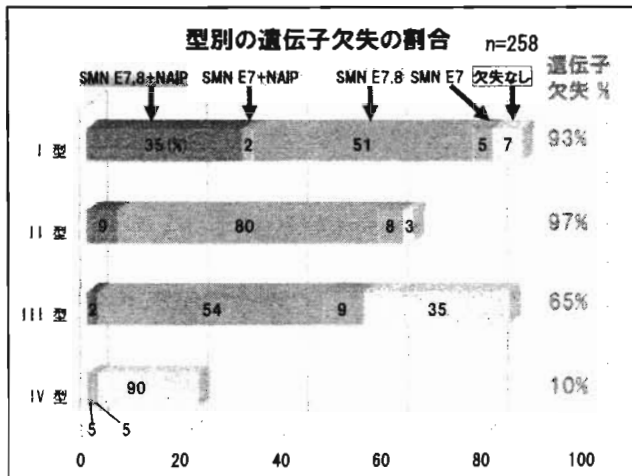
対象	大学病院、(旧) 国立療養所、国立病院、療養施設 および無作為に抽出した全国の主要病院	
	2620施設	回収 888施設
方法	郵送によるアンケート形式	
回収率	34%	
報告患者数	473人(内科 125人 小児科 348人)	
結果	国内の患者推定数 725人~1391人	

	合計	473	100 (%)
I型	64	13.5	
II型	122	25.8	
III型	102	21.6	
不明	185	39.1	

脊髄性筋萎縮症の遺伝子検査

脊髄性筋萎縮症は、生存運動神経(SMN)遺伝子の欠損または重複による疾患である。遺伝子検査は、診断と遺伝カウンセリングに不可欠である。





診療報酬の改定(平成20年度)

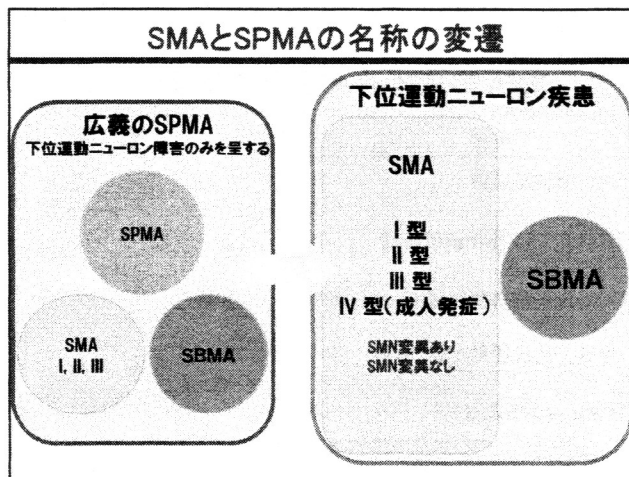
- 遺伝学的検査の普及に適切に対応するため、遺伝学的検査を行う場合に、臨床遺伝学の専門的知識を持つ医師が、本人及び家族に対して心理社会的支援を行った場合の評価(遺伝カウンセリング加算)を創設する。500点
- 遺伝学的検査は以下の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし患者1人につき1回算定できる。2000点
 - デュシェンヌ型筋ジストロフィー
 - ベッカー型筋ジストロフィー
 - 福山型先天性筋ジストロフィー
 - 栄養障害型表皮水疱症
 - 家族性アミロイドーシス
 - 先天性OT延長症候群
 - 脊髄性筋萎縮症
 - 中枢神経蛋白質形成異常症
 - ムコ多糖症Ⅰ型
 - ムコ多糖症Ⅱ型
 - ゴーシェ病
 - ファブリ病
 - ポンペ病

特定疾患治療研究事業の対象疾患として

(厚)神経変性疾患に関する調査研究班(班長:中野今治)

診断基準作成
臨床調査個人票作成

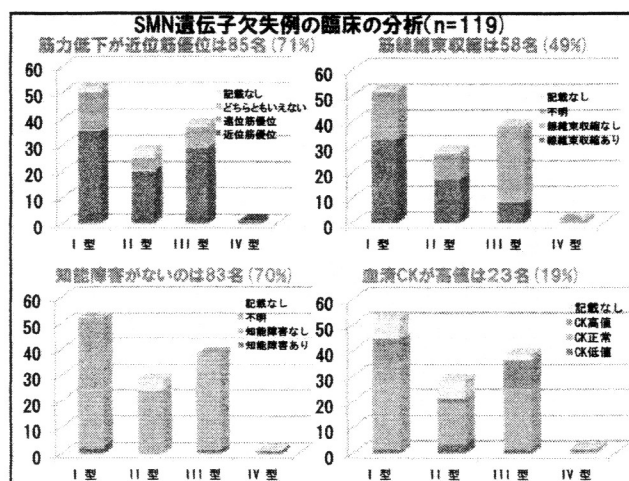
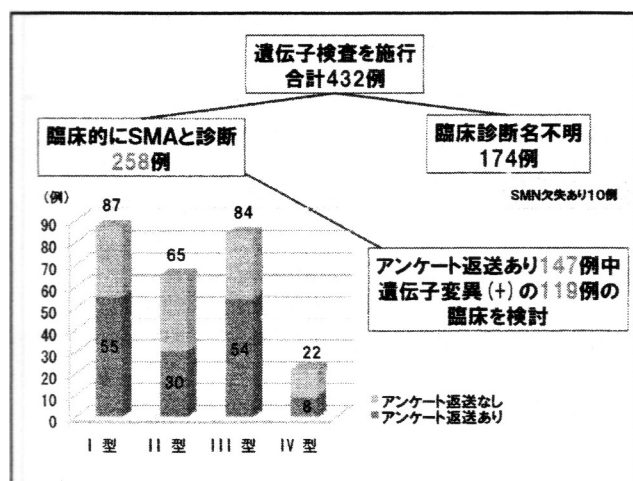
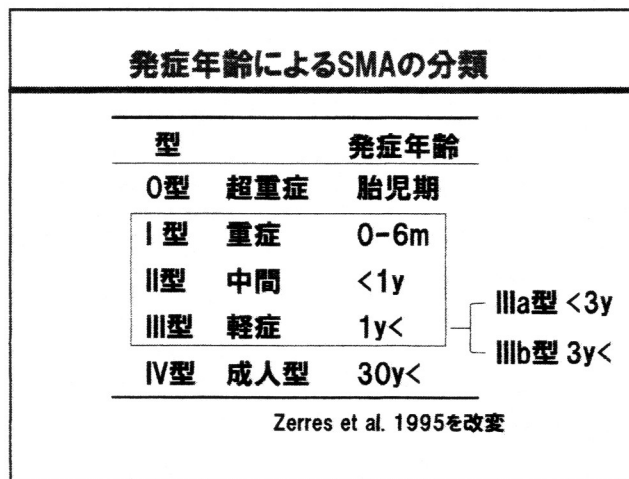
脊髄性進行性筋萎縮症 SPMA spinal progressive muscular atrophy	脊髄性筋萎縮症 SMA spinal progressive muscular atrophy
1848年 Aran 1860年 Duchenne distal SMAを報告 Duchenne-Aran type SMA Progressive muscular atrophy 1973年 厚生労働省特定疾患研究班 SPMA: 上位運動ニューロン機構がなく、 脊髄の下位運動ニューロンが障害 広義にK-W病、W-H病を含む	1891年 Werdnig 1893年 Hoffmann 小児のSMA例を報告 1954年 Kugelberg, Welander 歩行可能な小児のSMA例を報告 → proximal SMA 1990年～原因遺伝子の検索 1992年 SMA分類(国際SMA協会) 1995年 SMN遺伝子の同定 現在 病態解明と治療法開発研究 の進展が期待



SMAの分類

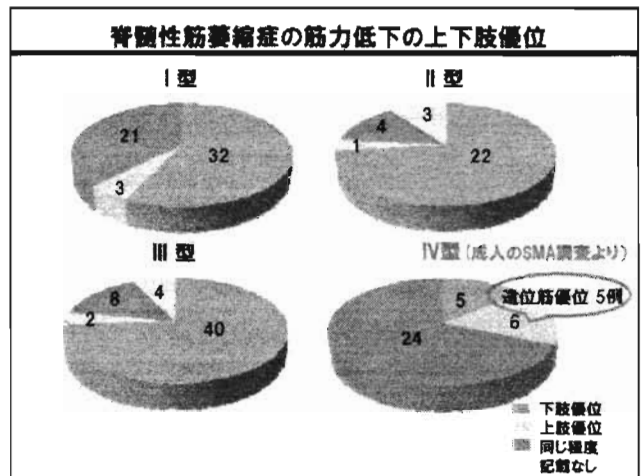
国際SMA協会, 1999一部改変

型	病名	発症経過	最高到達運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann 病 急性乳児型SMA	発症<6か月 死亡<2歳	Never sit	常突
II	Dubowitz病 慢性小児型SMA	発症<1歳 経過<10歳(>90%)	Never stand	常突
III	Kugelberg-Welander 病 若年型SMA	IIIa:発症<3歳 IIIb:発症>3歳 経過:緩徐 寿命:短くない	Stand & walk alone	常突 まれに 常優
IV	成人型SMA	発症>30歳 重症度:多彩 寿命:正常	Normal	多くは孤発 常優が常突



SMA の臨床的遺伝子的多様性

臨床像	遺伝子	蛋白質
SMA+横隔膜麻痺	11q13.2-q13.4	IGHMBP2 (・免疫グロブリンμ 結合蛋白2)
SMA+オリブ橋小脳低形成	?	
SMA+先天性関節拘縮	5q35	
SMA+先天性関節拘縮+骨折	Xp11.3-q11.2	
常染色体優性遺伝SMA	?	



Molecular Genetics of Autosomal Dominant ALS

% of Individuals with FALS	Locus Name (Gene)	Disease Name	Protein Name
20%	ALS1 (<i>SOD1</i>)	FALS	Superoxide dismutase (Cu-Zn)
Rare	ALS3 (18q21)	FALS	
Rare	ALS4 (<i>SETX</i>)	Motor neuropathy with pyramidal features	Probable helicase senataxin
~4%	ALS6 (<i>FUS/TLS</i>)	FALS	Fused in sarcoma/translated in liposarcoma
Rare	ALS7 (20p13)	FALS	
Rare	ALS8 (<i>VAPB</i>)	Finkel type SMA or SMA IV	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C
Rare	ALS9 (<i>ANG</i>)		Angiogenin
1%-4%	ALS10 (<i>TARDBP</i>)	TARBP-related ALS	TAR DNA-binding protein 43
Unknown	ALS/FTD (9p21-q22)		
Rare	ALS/FTD (17q)		

脊髄性筋萎縮症の特定疾患診断基準(中野班 2009)

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、手指の線維束性収縮(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
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。

脊髄性筋萎縮症の特定疾患診断基準(中野班 2009) つづき

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) 神経筋複合部疾患

まとめ

- 1) SMAの臨床および遺伝子検査について解説をした。
- 2) SMN遺伝子変異は小児期発症のSMA I, II型の90%以上で認められたが、成人発症のSMA IV型では10%であった。
- 3) 特定疾患治療研究事業の対象疾患となったこと、「脊髄性筋萎縮症(SMA)の診断基準」を紹介した。
- 4) SMAの臨床、遺伝子の多様性に関して、さらなる研究が必要である。
- 5) SMAの病態の解明と治療法の開発が望まれる。

添付資料2

脊髄性筋萎縮症のデータベース作成 報告書

1. 仕様

利用目的

過去に実施した調査票の解析、及び、将来的には臨床個人調査票の結果を解析する。

利用環境

- ・ 数名の入力スタッフが複数台の PC で入力及び出力を行う。
- ・ PC は WINDOWS もしくは MAC
- ・ サーバ内(制作委託会社契約)にデータを格納(ただし、パスワード制御するため、入力スタッフのみアクセス可能)
- ・ 同時に同データのアクセス(入力、修正)は不可(許可されない)

プログラミング用語

PHP、MySQL

※以後、インターネット上で利用することを考慮

推奨動作環境

ハードディスク:500MB 以上

メモリ:256MB 以上

オペレーションシステム: Windows XP / Windows Vista / MAC OS X

WEB ブラウザ: Internet Explorer / Safari

※①プラットフォーム(PCの種類や使用するソフトなど)を選ばない動作環境、②次年度以降、本データベースの拡張性、③他のソフトとの互換性を考慮した。

出力形式

①すべてのデータ一覧、②検索データ一覧、③詳細画面、①～③それぞれプリンタ(ブラウザソフト)による印刷が可能

データの処理機能

検索機能(入力の際に使用した回答項目のみ)、キーワード検索、ソート機能

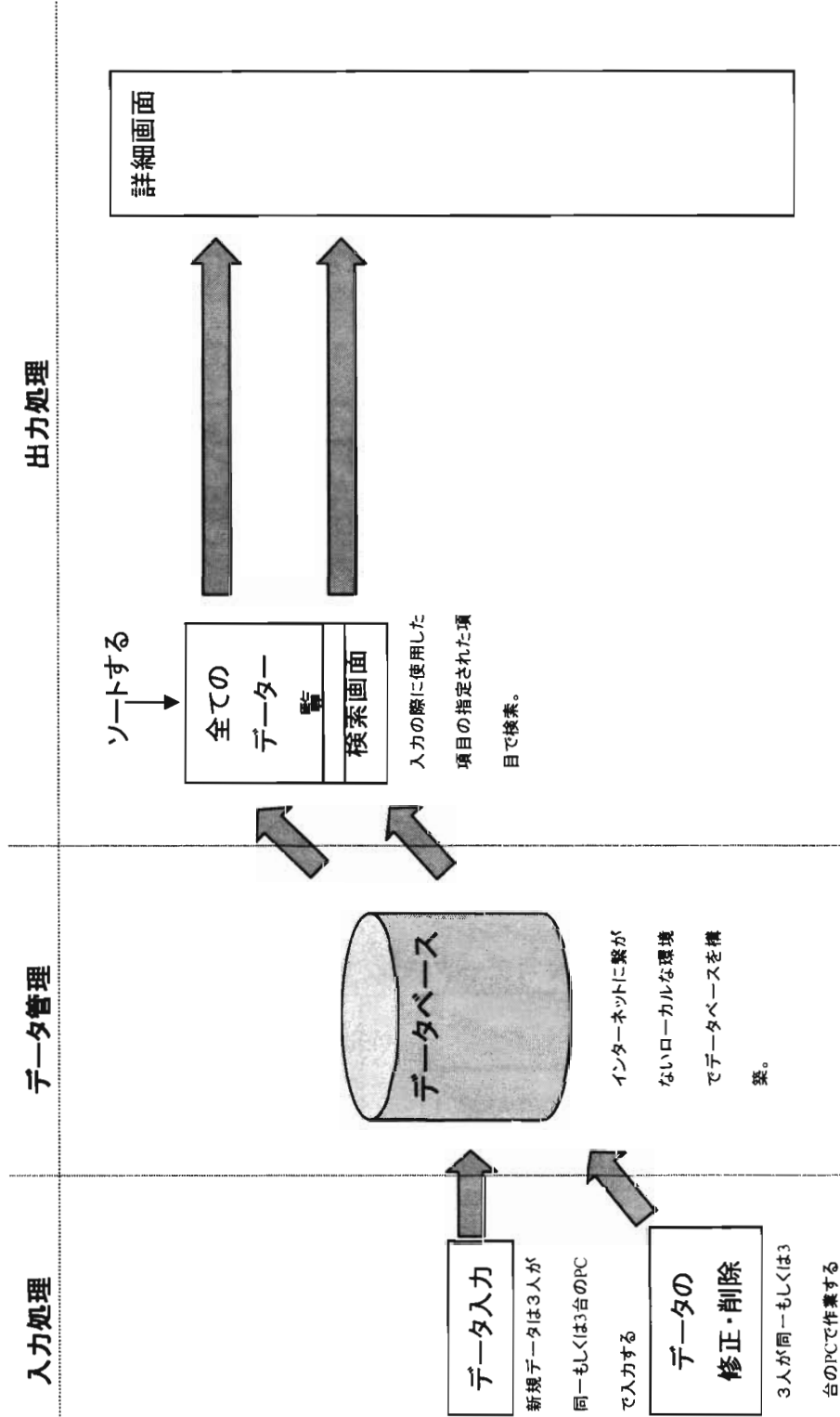
互換性

CSV 形式によるエクスポートにより、一覧表及び個票データはエクセルやワードへ添付が可能。

※インポートは不可能。

添付資料2

2. 利用コンセプト図



II. 分担研究報告

脊髄性筋萎縮症の疫学調査と臨床分析

研究分担者 伊藤万由里

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター、同 小児科

研究要旨

我が国におけるSMAの疫学調査を施行した結果、その発生頻度は欧米での報告数と同等であることがわかった。また、臨床情報の分析により、SMAという疾患が臨床的にも遺伝子的にも多様であることが確認された。SMN遺伝子欠失のあるSMAのみならず、非典型的なSMA周縁疾患についても、臨床症状などを分析していくことは病態解明の研究において非常に大切である。数多くの症例に関して、客観的で有用な分析を行うためには、データベースの活用が必須と思われる。

共同研究者

斎藤 加代子(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター)

浦野 真理 (同 附属遺伝子医療センター)

相楽 有規子(同 附属遺伝子医療センター)

床情報を得た。今回は、この得られた臨床情報を新たに分析し直し、小児科・内科の隔てなく、SMA及び周縁疾患についてその特徴を検討した。また、この臨床疫学調査を継続していけるように、臨床情報のデータベース化を行うこととし、その基盤となるひな型を作成した。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy : SMA)は、脊髄前角細胞、脳神経核の変性と脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す常染色体劣性の遺伝性疾患である。欧米では、その発生頻度は、約10000出生に1人とされ、保因者頻度は約50人に1人といわれている。我が国においては、本格的な疫学調査は施行されたことがなく、診断基準も曖昧で患者数等も不明であった。我々は、特定疾患治療研究事業の対象疾患としての認定されることを目標として、SMAの患者数調査を施行した。その結果をもとに、今回は、今後の治療研究につなげる目的で、小児から成人までのSMAの臨床症状の分析を行った。

B. 研究方法

患者数調査は、国内主要医療施設の小児科・内科(神経内科)に郵送によるアンケート方式で行った。患者数は、患者実数をもとにして総数を推定する全数調査により算出した(「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」橋本ら)。その際、同意の得られた患児(者)について、連結可能匿名化の下、主治医から臨

C. 研究結果

患者数調査の結果は、一次、二次調査を合わせると、発送総数2620、回収率は34%で、報告された患者数の合計は455であった。対象の医療施設を病床数の層別にして分析すると、国内の推定患者数は725-1391となった。この455名のうち、臨床情報を得たのは110名分であった。110名の型別の内訳は、I型39、II型46、III型21、その他4となった。遺伝子診断は65%で施行されており、SMN遺伝子の欠失は、I型27名(90%)、II型28名(86%)、III型(25%)で認められた。臨床症状では、筋力低下の特徴(左右対称か、近位筋優位か、下肢優位か)、舌線維束攣縮の有無、中枢神経障害の有無、関節拘縮の有無、各種検査所見などにつき、回答を得た。筋力低下などの臨床症状については、大半は近位筋優位、下肢優位(あるいはどちらともいえない)というであったが、診断基準に合致しない例(遠位筋優位、上肢優位など)も存在した。

この調査で得られた臨床情報を今後に生かして行くために、次図のようなデータベースを作成した。入力方法、



D. 考察

患者数調査で得られた国内の推定患者数 725～1391 という結果をもとに、日本の人口で計算すると、我が国においてもその発生頻度は約 10000 人に 1 人となり、欧米での報告と概ね一致する。今後、調査方法をよく検討して、診断基準に合致した例についての患者数調査なども行っていく必要はあると思われる。

筋力低下などの臨床症状が、診断基準と合致しない例もみられたのは、この調査を施行した数年前は、SMAの診断基準が曖昧であったことも一因であるといえる。昨年、「神経変性疾患に関する調査研究班」において、我が国における診断基準が新たに作成された。この診断基準と遺伝子検査を活用することにより、より明確な診断を行うことができ、患児（者）への福祉面でのバックアップにも貢献できると思われる。

また、SMN遺伝子の欠失があっても診断基準に合わない症状（筋力低下の特徴などで）をもつ例が存在することから、SMAという疾患が臨床的にも遺伝子的にも多様であることがわかる。この非典型的な例について詳細に分析していくことも病態の解明につながると考えられる。このような数多くの症例に関して、客観的で有用な分析を行うためには、データベースの活用が必須と思われる。

E. 結論

我が国におけるSMAの患者数調査を施行し、その発生頻度は欧米での報告数と同等であることがわかった。SMN遺伝子欠失のあるSMAのみならず、非典型的なSMA周縁疾患についても、臨床症状などを分析していくことは病態解明の研究において非常に大切である。今後、臨床情報はデータベースに引き続き、登録していく予定である。現在の難治性疾患克服研究事業における臨床調査個人票の内容との調整も行い、より分かりやすく使い

やすいデータベース作りもこれからの課題として考えている。

（患者数調査に関して、東京女子医科大学公衆衛生学教室の小島原典子准教授にご助言をいただいた）

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 小児科診療 2006;69(増刊号):775-776

Saito K. Prenatal diagnosis of Fukuyama congenital muscular dystrophy. Prenatal Diagnosis 2006;26:415-417

齋藤加代子. 遺伝カウンセリング. 臨床看護 2006;32(8):1152-1158

齋藤加代子. 着床前診断 -小児科医の立場から-. 脳と発達 2006;38:107-110

齋藤加代子, 浦野真理. 筋疾患の遺伝カウンセリング. 小児科診療 2006;69(4): 491-497

伊藤万由里, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 小児科診療 2006;69(4):593-598

Ito M, Saito K, Du Juan, Mitani S, Osawa M. 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

伊藤万由里, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 臨床検査 2002;46(5):561-564

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

1. 特許取得 特になし。

2. 実用新案登録 特になし。

3. その他 特になし。

Ⅲ. 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	巻名	ページ	出版年
Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K	An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease)	Neuropathology	29	63-67	2009
松尾真理、浦野真理、斎藤加代子	遺伝子変異と遺伝カウンセリング	日本臨床	67(6)	1191-1196	2009
斎藤加代子、伊藤万由里	脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断	神経内科	69(6)	528-532	2008
斎藤加代子	遺伝性神経筋疾患の遺伝カウンセリング	難病と在宅ケア	15(9)	15-18	2009
Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G, Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan.	Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurol Sci.	Jan15;276	163-169	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野今治	運動ニューロン疾患	高久史麿、尾形悦郎、黒川 清、矢崎義雄 監修	新臨床内科学 第9版	(株)医学書院	東京	2009	1202-1208