

脊髄性筋萎縮症の発症機序の解明と治療開発へ向けた
臨床的、基礎的研究

課題番号 12470173

平成12年度～平成15年度 科学研究費補助金（基礎研究B）研究成果報告書

平成16年3月



研究代表者

齋藤加代子

（東京女子医科大学医学部 小児科教授）



は し が き

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は脊髄の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する常染色体性劣性遺伝病であり、I 型 (重症型)、II 型 (中間型)、III 型 (軽症型) に分類される。欧米での発生頻度は、I 型は 20,000 人に 1 人、遺伝子頻度は 6.25×10^{-3} 、保因者頻度は 60-80 人に 1 人とされ、II、III 型では 24,000 人に 1 人、遺伝子頻度は 4.51×10^{-3} ~ 6.59×10^{-3} 、保因者頻度は 76~111 人に 1 人とされ、遺伝子病の中で 2 番目に頻度の高い疾患であるが、わが国では未だに本格的な疫学的結果が得られていない。さらに、I 型では 2 歳までに死亡、II 型も生涯起立、歩行ができないという悲惨な疾患であり、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。

わが国では、1970 年、1978 年に申請者の教室で 81 家系 101 例について臨床遺伝学的研究を行い、その臨床的分類と分離比の検討をしたが、原因遺伝子解明以前の調査であり、十分な検討ではない。本疾患の研究に関しては、欧米に遥に立ち遅れている現状であり、本疾患について臨床的、基礎的解析が必要である。

1995 年にフランスから survival motor neuron (SMN) 遺伝子が SMA の原因遺伝子として報告された。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ことが分かってきた。さらに neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) 遺伝子や H4F5 遺伝子が SMA の修飾遺伝子であることが明らかになってきた。NAIP 遺伝子はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する baculovirus apoptosis inhibitory protein とホモロジーを示しており、SMA の病因との関連、胎生期における神経細胞のアポトーシスの発生機序の解明の面からも興味深い。

我々は、SMA の臨床疫学的検討、SMA における遺伝子解析、転写産物の検討を柱として、本研究を進めた。SMA の候補遺伝子の検討が可能になった現在、従来に比して SMA の正確な診断が可能になった。申請者の教室では、SMA の診療と共に遺伝子診断を行ってきた。本研究では、日本筋ジストロフィー協会や SMA 家族の会の協力のもとに、全国実態調査によって、わが国の SMA を臨床的に見直し、分類を再検討し、わが国における SMA の患者実数を把握する。また、インフォームドコンセントの下に、遺伝子の解析、転写産物の解析、修飾遺伝子の検討、蛋白の発現の検討によって、SMA の病因、病態を細胞レベル、分子レベルで明らかにすることを目指した。

脊髄性筋萎縮症は悲惨な疾患であり、疾患の発生頻度が高く、多くの罹患患者がいるにもかかわらず、筋ジストロフィーのような研究班活動もなく、研究的にも、社会的にも立ち遅れた分野である。本研究の成果によって、神経細胞におけるアポトーシスの発生機序を明らかにし、ヒトにおける神経細胞の発生と分化の解明に貢献すると共に、脊髄性筋萎縮症の治療法の開発にむけた基盤を確立していきたい。

研究組織

研究代表者：斎藤加代子（東京女子医科大学医学部教授）

研究分担者：伊藤万由里（東京女子医科大学医学部助手）

研究分担者：飯田恵里（東京女子医科大学医学部助手）

研究分担者：前田由美（東京女子医科大学医学部助手）

交付決定額（配分額）	（金額単位：千円）		
	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	6,600	0	6,600
平成13年度	2,500	0	2,500
平成14年度	2,100	0	2,100
平成15年度	2,200	0	2,200
総計	13,400	0	13,400

研究発表

（1）学会誌等

1. 斎藤加代子、伊藤万由里、前田由美、豊野美幸、大澤真木子. 脊髄性筋萎縮症の臨床と分子遺伝学. 東京女子医科大学雑誌 2000; 70: E2-E9.
2. 近藤恵里、戸田達史、斎藤加代子、大澤真木子. 疾患遺伝子診断法—福山型筋ジストロフィーを中心として—. 東京女子医科大学雑誌 2000; 70: E16-E22.
3. 斎藤加代子、池谷紀代子、近藤恵里. 骨格筋の細胞膜とその異常—ジストロフィンと細胞膜タンパク質を中心として—. 膜 2000; 25: 163-165
4. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症 別冊 日本臨床領域別症候群シリーズ No. 34 先天異常症候群辞典（下巻）2001; 672-674.
5. 斎藤加代子. 球脊髄性筋萎縮症 別冊 日本臨床領域別症候群シリーズ No. 34 先天異常症候群辞典（下巻）2001; 223-224.
6. 斎藤加代子. からだがやわらかい. 小児科 増刊号 検査に頼らないで診断するコツ 2001; 42: 481-486.
7. 斎藤加代子. 神経・筋疾患 脊髄性筋萎縮症. 今日の小児治療指針, 第13版. 2002; 医学書院・東京 P456-457.
8. Kato Z, Funato M, Orii KE, Saito K, Kondo N. Spinal muscular atrophy type 1 with anti-acetylcholine receptor antibody. Eur J Pediatr 2002; 161: 293-294.
9. 斎藤加代子. 小児の脊髄性筋萎縮症. 難病と在宅ケア 2002; 7: 12-15.
10. 斎藤加代子. 変性・代謝性疾患. 小児神経学の進歩. 第32集. 2003; 127-128.

11. 斎藤加代子. 神経筋疾患 - 疾患原因遺伝子の解明. 医学のあゆみ 「小児医療の最前線」 2003; 206(9): 555-559.
12. 斎藤加代子. 胎生期に発生した疾患の遺伝カウンセリングと予後. 中枢神経・筋. 周産期医学 2003 ; 33: 1097-1101
13. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の分子遺伝学. Annual Review 神経 2004; 260-268.
14. Ito M, Saito K, Du J, et al. 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 submitted.
15. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の臨床と遺伝子. 小児神経の進歩 2004 (印刷中)

(2) 口頭発表

1. Saito K, Toyono M, Maeda Y, Osawa M. Clinical and molecular genetic study of spinal muscular atrophy in Japan. 4th International Congress of the World Muscle Society. Turkey. 1999.10.14-46
2. 斎藤加代子、豊野美幸 1、河北有規子、白岩由美、伊藤万由里、池谷紀代子、大澤真木子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断とその解析. 第7回遺伝子診療学会. 1999.7.29-31 : 名古屋
3. Saito K et al. A clinico-genetic study on spinal muscular atrophy. 第41回日本小児神経学会総会 English Workshop. 1999.6.15-17
4. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. 第27回日本遺伝カウンセリング学会. 公開講座. 2003.6.4-6: 東京
5. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の臨床と遺伝子. 第33回小児神経セミナー. 2003.11.22-24: 大阪
6. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症とは何か. SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会、定例会、講演会. 2004.2.28: 東京

(3) 出版物

1. 遺伝子性筋疾患児を抱える親への子育て支援研究委員会(編)
斎藤加代子. 筋ジストロフィーの遺伝. 筋疾患児の子育て Q & A. 2003; 22-27.
2. 斎藤加代子 (監修) . SMA (脊髄性筋萎縮症) ってなに? SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会発行. 2002; P79, 東京
3. 斎藤加代子 (監修) . SMA (脊髄性筋萎縮症) とは .
<http://www5a.biglobe.ne.jp/~sma-HP/>