

先天型筋ジストロフィー症の遺伝・疫学・臨床的研究

(課題番号：02404046)

平成2年度～平成5年度科学研究費補助金(一般研究A)研究成果報告書

平成6年3月



研究代表者 福山幸夫

(東京女子医科大学医学部教授)

先天型筋ジストロフィー症の遺伝・疫学・臨床的研究

(課題番号：02404046)

平成2年度～平成5年度科学研究費補助金（一般研究A）研究成果報告書

平成6年3月

研究代表者 福山 幸夫

(東京女子医科大学医学部教授)

はしがき

先天性筋ジストロフィー（CMD）は、人生早期、通常生後1歳以前に臨床症状を発現する進行性筋ジストロフィーの一特殊型と考えられ、20世紀初頭より世界各国で極めて散発的に症例報告がなされていたが、障害の重篤度、経過予後などが不定であり、かつ剖検を含め病態生理の検索がほとんどなされておらず、その結果として、諸外国ではCMDを一疾患単位とみなさない考え方が支配的であった。1988年世界神経学連合（WFN）神経筋疾患国際分類で、CMDは進行性筋ジストロフィーの範疇内から外され、他の先天性ミオパチーの一部に含められている。WHO第10次国際疾病分類（1993）で始めて、CMDは進行性筋ジストロフィーの一型と位置づけられた。

1960年福山らは、中枢神経障害を伴う先天性筋ジストロフィー乳幼児15例を報告、その臨床症状の特徴、詳細な臨床検査の特有の所見などから、これらの症例は従来の何れの病型にも属さない独立疾患であり、進行性筋ジストロフィーの中の一新亜型であることが、わが国の多くの研究者によって認識された。

その後の研究によって、FCMDの年間発生率は10万人中1.5人で、Duchenne型について2番目に頻度の高い筋ジストロフィーであること、日本人以外の人種には極めて稀であることが明確になった。

日本人特有の疾患であるが故に、日本人の手で本症の原因を究明すべく努力した結果、1993年戸田らは、多数の協力研究者の協力のもと、遂に本症遺伝子のマッピングに世界で始めて成功した。この技術を用いてハイリスク妊娠の3家系において出生前診断が実施され、連鎖解析による情報の正確さを実証する成績を得た。現在互いにFCMD遺伝子の同定、構造解析、表現型との相関の検討へと研究を進め、将来の遺伝子治療への道を切り開きつつある。

FCMD究明研究がいよいよ本格化した現時点で、今までのFCMD研究の集大成を行うことの意義は大きいと考える。

文部省科学研究費によって、我々が最近行ったFCMD研究の集大成を、ここに報告書としてまとめる機会を得たことを、深く感謝致します。

研究組織

研究代表者：福山 幸夫（東京女子医科大学大学教 授）

研究分担者：大澤真木子（ ” 助教授）

研究分担者：斎藤加代子（ ” 講 師）

研究分担者：鈴木 暘子（ ” 非常勤講師）

研究分担者：穴倉 啓子（ ” ” ）

研究分担者：新井 ゆみ（ ” 助 手）

研究分担者：池谷紀代子（ ” ” ）

研究分担者：山内あけみ（ ” ” ）

研究分担者：鈴木 典子（ ” ” ）

研究分担者：金井 信子（ ” ” ）

研究分担者：池中 晴美（ ” ” ）

研究分担者：村杉 寛子（ ” ” ）

研究経費

平成2年度	14,000千円
平成3年度	9,300千円
平成4年度	3,600千円
平成5年度	3,200千円
<hr/>	
計	30,100千円

研究発表

(I)業績

- 1) 福山幸夫
福山型先天性筋ジストロフィー症
Clinical Neuroscience 1991; 9(4): 72-73.
- 2) 斎藤加代子
筋ジストロフィーの遺伝子診断
BIO Medica 1991; 6(7): 78-83
- 3) 大澤真木子, 斎藤加代子, 池谷紀代子, 福山幸夫
Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝相談
Brain and Nerve 1991; 43(5): 429-441
- 4) 斎藤加代子, 池谷紀代子, 山内あけみ, 福山幸夫
ジストロフィンと筋ジストロフィー
小児内科 1991; 23(11): 1791-1798
- 5) Osawa M, Arai Y, Ikenaka H, Murasugi H, Sugahara N, Sumida S, Okada N, Suzuki H, Hirayama Y, Hirasawa K, Shishikura K, Fukuyama Y, Tsutsumi A, Ito K, Uchida Y.
Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy
Acta Paediatr Jpn 1991; 33(2): 261-269.
- 6) 大澤真木子, 福山幸夫, 炭田澤子, 池谷紀代子, 矢倉啓子, 鈴木暁子, 高橋里恵子, 新井ゆみ, 池中晴美, 平山義人, 斎藤加代子, 白井泰子
筋ジストロフィーの遺伝相談 ―その問題点とジレンマ、問題解決の第一歩―
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1118-1136
- 7) 斎藤加代子, 原田隆代, 山内あけみ, 池谷紀代子, 森田玲子, 佐久間 泉, 福山幸夫
Duchenne型筋ジストロフィーのpolymerase chain reaction法を用いた出生前診断
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1137-1144

- 8) 村杉寛子
福山型先天性筋ジストロフィーの神経放射線学的研究
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1155-1174
- 9) 池中晴美
進行性筋ジストロフィーにおける血中筋漿酵素活性に関する研究
第1編: Duchenne型筋ジストロフィーにおけるGOT, GPT, LDH, CK活性値の経年的推移およびGOT・GPT相互間の相関に関する研究
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1175-1184
- 10) 池中晴美
進行性筋ジストロフィーにおける血中筋漿酵素活性に関する研究
第2編: 先天性筋筋ジストロフィーにおけるGOT, GPT, LDH, CK活性値の経年的推移
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1185-1196
- 11) 炭田澤子, 大澤真木子, 池中晴美, 金井信子, 村杉寛子, 鈴木典子, 平澤恭子, 新井ゆみ, 穴倉啓子, 鈴木暁子, 平山義人, 福山幸夫
先天性筋ジストロフィーの皮膚紋理についての検討
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1197-1202
- 12) 小峯 聡, 斎藤加代子, 山内あけみ, 池谷紀代子, 大澤真木子, 高橋里恵子, 相羽元彦, 河上牧夫, 田口信行, 福山幸夫
Duchenne型筋ジストロフィー患児に発生した横紋筋肉腫の免疫組織化学的検討
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1208-1215
- 13) Arai Y, Osawa M, Sumida S, Shishikura K, Suzuki H, Fukuyama Y, Kohno A.
Computed tomography of skeletal muscle in childhood spinal progressive muscular atrophies
東京女子医科大学雑誌 1992; 62(11): 1216-1221

- 14) Saito ,K, Ikeya K, Yamauchi A, Ozawa E, Fukuyama Y
Molecular genetic analysis of Duchenne/Becker muscular dystrophy families
In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P, eds. Fetal and Perinatal
Neurology. Basel: Karger, 1992: 46-59

- 15) 大澤真木子, 鈴木典子, 柳垣 繁, 小林慎雄, 金田良夫
眼振, 著明な側彎を呈し, 17歳で死亡した福山型先天性筋ジストロフィーの1例
小児科診療 1992; 55(6): 1317-1329

- 16) Ikeya K, Saito K, Hayashi K, Tanaka H, Hagiwara Y, Yoshida M, Yamauchi A,
Fukuyama Y, Ishiguro T, Eguchi C, Ozawa E
Molecular genetic and immunological analysis of dystrophin of a young
patient with X-linked muscular dystrophy
Am J Med Genet 1992; 43: 580-587

- 17) 池谷紀代子, 斎藤加代子, 山内あけみ, 近藤恵里, 他
小児神経筋疾患におけるジストロフィンテストの臨床的有用性
脳と発達 1993; 25(4): 328-334

- 18) 新井ゆみ
筋ジストロフィー年少例における骨格筋CT画像からみた筋病変進展過程の検討
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(10): 1089-1103

- 19) 泉 達郎, Novo MLP, 大澤真木子, 斎藤加代子, 他
福山型先天性筋ジストロフィーの脳ガングリオシド分析
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 22-25

- 20) 斎藤加代子, 大澤真木子, 近藤恵里, 池谷紀代子, 他
先天性筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子欠失の検討
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 26-35

- 21) 炭田澤子, 大澤真木子, 新井ゆみ, 村杉寛子, 他
先天性筋ジストロフィー児におけるけいれんの臨床的脳波学的研究
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 36-42

- 22) 池谷紀代子, 斎藤加代子, 近藤恵里, 小峯 聡, 他
剖検例の筋線維におけるジストロフィンの免疫組織化学的研究
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 43-53
- 23) 佐久間 泉, 斎藤加代子, 山内あけみ, 池谷紀代子, 森田玲子, 今野真紀,
大澤真木子, 福山幸夫
筋型プロモーター, 脳型プロモーターの欠失を有するにも拘らず正常知能である
Duchenne型筋ジストロフィーの1例
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 54-59
- 24) 近藤恵里, 斎藤加代子, 池谷紀代子, 大澤真木子, 他
生前Duchenne型筋ジストロフィーと診断されていた兄の剖検骨格筋と、先天型筋
ジストロフィーである妹の生検骨格筋におけるジストロフィンの免疫組織化学的
検討
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 60-69
- 25) Liwen Wu, Oguni H, Osawa M, Fukuyama Y.
Fukuyama type congenital muscular dystrophy with centrotemporal EEG foci
東京女子医科大学雑誌 1993; 63(臨増): 345-352
- 26) 奥平洋二郎, 坂東邦秋, 和智明彦, 佐藤 潔, 大澤真木子
先天性筋ジストロフィーに合併した水頭症の1例—髄液循環動態異常の検索と
外科的治療について
脳と発達 1994; 26(1): 57-62
- 27) Saito K, Ikeya K, Kondo E, Yamauchi A, Sakuma I, Komine S, Komine M,
Osawa M, Shishikura K, Suzuki H, Aikawa E, Fukuyama Y.
Somatic mosaicism for a DMD gene deletion
Am J Hum Genet (1994)(投稿中)
- 28) Arai Y, Osawa M, Fukuyama Y
Muscle CT scans in progressive muscular dystrophy: Preclinical Duchenne
type cases
Brain Dev (Tokyo) 1994 (in press)

- 29) 福山幸夫他
知能正常でありながら瀰漫性脳白質低吸収域を呈する先天性筋ジストロフィー。
小児の神経（投稿中）
- 30) 大澤真木子，池中晴美，竹内三紀，柳垣 繁，炭田澤子，平澤恭子，鈴木典子，
新井ゆみ，鈴木暘子，穴倉啓子，斎藤加代子，福山幸夫
先天性進行性筋ジストロフィーにおける感染症罹患時の一過性筋力低下
小児の神経（投稿中）
- 31) 大澤真木子，斎藤加代子，鈴木典子，新井ゆみ，炭田澤子，坂内優子，
近藤恵里，福山幸夫，吉岡三恵子
先天型進行性筋ジストロフィー
小児の神経（投稿中）
- 32) 大澤真木子，炭田澤子，村杉寛子，鈴木典子，新井ゆみ，穴倉啓子，
斎藤加代子，王 治平，鈴木暘子，平山義人，福山幸夫
脳形成障害とけいれんー福山型先天性筋ジストロフィーⅠ型についてー
小児の神経（投稿中）
- 33) 福山幸夫，池谷紀代子，斎藤加代子，山内あけみ，池中晴美，石井のぞみ，
近藤恵里，坂内優子，三島眞弓，高橋里恵子，原田隆代，大澤真木子
先天性筋ジストロフィーの筋組織における筋ジストロフィンの研究
小児の神経（投稿中）
- 34) 斎藤加代子，山内あけみ，池谷紀代子，佐久間 泉，原田隆代，福山幸夫
PCRの臨床面
（小児の神経投稿中）
- 35) 福山幸夫，大澤真木子，炭田澤子，池中晴美，須加原信子，平澤恭子，
新井ゆみ，鈴木暘子，穴倉啓子，斎藤加代子，平山義人
先天型筋ジストロフィー症における先天異常要因に関する研究
ー身体小奇形について 第1報ー
（小児の神経投稿中）

- 36) 福山幸夫, 大澤真木子, 池谷紀代子, 炭田澤子, 宍倉啓子, 鈴木暘子,
平山義人, 新井ゆみ, 斎藤加代子, 近藤恵里, 森川智子, 豊田智里, 小林槇雄
生前、重症型DMD (福山型) と診断され、剖検上多小脳回および筋ジストロ
フィン免疫染色陽性を認めた1例.
(小児の神経投稿中)
- 37) 福山幸夫, 大澤真木子, 斎藤加代子, 炭田澤子, 新井ゆみ, 宍倉啓子,
鈴木暘子, 山内あけみ, 平山義人
常同運動、自閉傾向を伴う分類困難な先天性筋ジストロフィーと臨床的に診断
し、ジストロフィンDNA欠失の証明によってDMDと判明した1例
(小児の神経投稿中)
- 38) 福山幸夫, 新井ゆみ, 大澤真木子, 炭田澤子, 宍倉啓子, 鈴木暘子, 平澤恭子,
須加原信子, 池中晴美, 斎藤加代子, 平山義人
先天性筋ジストロフィー症、特に幼少例における下腿筋CT値変化について
(小児の神経投稿中)
- 39) 福山幸夫, 大澤真木子, 斎藤加代子, 坂内優子, 近藤恵里
先天型進行性筋ジストロフィー
(小児の神経投稿中)
- 40) 斎藤加代子, 池谷紀代子, 山内あけみ, 森田玲子, 佐久間 泉, 近藤恵里,
原田隆代, 三島眞弓, 福山幸夫
Duchenne型筋ジストロフィーの分子遺伝学
東京女子医科大学雑誌 1994; 64(4): (掲載予定)
- 41) Zhi-Ping Wang, 大澤真木子, 炭田澤子, 福山幸夫
Morphological study of the corpus callosum in FCMD by MRI
Brain Dev (投稿予定)

(Ⅱ) 口頭発表

- 1) 村杉寛子, 原 美智子, 大澤真木子, 三石洋一, 福山幸夫
遊走障害性脳病変の神経放射線学的検討
第93回日本小児科学会総会. 1990. 5. 12-13. 於 : 東京
- 2) 村杉寛子, 大澤真木子, 炭田澤子, 新井ゆみ, 池中晴美, 平澤恭子, 鈴木暁子,
穴倉啓子, 三石洋一, 原 美智子, 福山幸夫, 河野 敦, 小林直紀
福山型筋ジストロフィー症の頭部CT, MRI所見について.
第32回日本小児神経科学会総会. 1990. 6. 14於 : 千葉
- 3) Hara M, Murasugi H, Izumi T, Osawa M, Fukuyama Y
Neuronal migration disorders: clinico-imaging study
The Joint Convention of the 5th International Child Neurology Congress
and the 3rd Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 1990. 11. 4-9.
In: Tokyo
- 4) Arai Y, Osawa M, Sumida S, Hirasawa K, Okada N, Shishikura K, Suzuki H,
Fukuyama Y
Skeletal muscle CT scanings in early stages of progressive muscular
dystrophy-comparison between Duchenne type and Fukuyama type
The Joint Convention of the 5th International Child Neurology Congress
and the 3rd Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 1990. 11. 4-9.
In: Tokyo
- 5) Murasugi H, Osawa M, Sumida S, Arai Y, Hirasawa K, Suzuki H, Shishikura
K, Fukuyama Y, Kohno A, Kobayashi N
Neuroimaging study of Fukuyama type congenital muscular dystrophy brain
The Joint Convention of the 5th International Child Neurology Congress
and the 3rd Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 1990. 11. 4-9.
In: Tokyo
- 6) 新井ゆみ, 大澤真木子, 炭田澤子, 穴倉啓子, 平澤恭子, 福山幸夫
先天性筋ジストロフィー症, 特に幼少例における下腿筋CT値変化について
第18回関東小児神経学研究会 1991. 3. 23. 於 : 神奈川県

- 7) 福山幸夫
福山型先天性筋ジストロフィー症
神奈川県立こども医療センターCPC 1991. 3. 27. 於：神奈川県
- 8) 福山幸夫
先天性進行性筋ジストロフィー症（福山型）について
東京女子医科大学糖尿病センター主催 学術記念講演会－日本で発見された疾患の中から 1991. 3. 30. 於：東女医大
- 9) 池中晴美, 大澤真木子, 炭田澤子, 平澤恭子, 新井ゆみ, 鈴木暁子, 穴倉啓子, 斎藤加代子, 平山義人, 福山幸夫
先天性筋ジストロフィー症(CMD)におけるCK, GOT, GPT, LDHの自然歴
第33回日本小児神経学会総会 1991. 5. 30-6. 1. 於：大分
- 10) Fukuyama Y
Congenital muscular dystrophy: an overview (Rrank Ford Memorial Lecture)
6th Congress of International Child Neurology Association 1992. 11. 8-13.
Buenos Aires, Argentina
- 11) 泉 達郎, Novo MLP, 大澤真木子, 斎藤加代子, 福山幸夫
福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)患者の脳ガングリオシド分析
第6回小児脂質研究会例会. 1992. 10. 30-31. 於：東京
- 12) 大澤真木子
先天性筋ジストロフィー症
第14回秋田県小児神経・発達研究会. 1993. 2. 27. 於：秋田
- 13) 近藤恵里, 池谷紀代子, 斎藤加代子, 大澤真木子, 炭田澤子, 穴倉啓子, 鈴木暁子, 平山義人, 新井ゆみ, 福山幸夫
生前にsevere DMDと診断された兄と、生下時よりfloppy infantの妹の骨格筋のジストロフィンの検討
第21回関東小児神経学研究会 1993. 3. 20. 於：静岡県

- 14) 福山幸夫
小児の筋疾患の現代的把握 ―オープンハイム(1900)から現代まで―
第51回山陰小児科学会 1993. 4. 11 於：島根県出雲市
- 15) 大澤真木子
筋疾患患児が呈する症候とアプローチ
順天堂大学浦安病院小児科水曜講演会. 主催：順天堂大学浦安病院小児科
1993. 4. 28. 於：千葉県浦安市
- 16) 大澤真木子
ワークショップ「発達障害の病理」特定討論 (W-2「特異な臨床症状を伴う福山
型先天性筋ジストロフィー類似の奇形」に対して)
第34回日本神経病理学会総会. 1993. 5. 11-13. 於：東京多摩市
- 17) Fukuyama Y
CMD “Fukuyama type” (by invitation)
22nd ENMC Sponsored International Workshop: Congenital Muscular
Dystrophy. 1993. 5. 14-16. In: Netherlands
- 18) Osawa M, Fukuyama Y
Clinicogenetic aspects of Fukuyama type congenital muscular dystrophy
Symposium on Fukuyama type congenital muscular dystrophy.
1993. 6. 12. 於：東京
- 19) Kondo E, Ikeya K, Saito K, Osawa M, Suzuki H, Shishikura K, Hirayama Y,
Arai Y, Fukuyama Y
Immunocytochemical analysis of dystrophin in a boy diagnosed as
severe Duchenne muscular dystrophy during life whose younger sister was a
floppy infant Symposium on Fukuyama type congenital muscular dystrophy.
1993. 6. 12. 於：東京

- 20) 斎藤加代子, 大澤真木子, 原田隆代, 山内あけみ, 池谷紀代子, 近藤恵里, 鈴木
陽子, 宍倉啓子, 平山義人, 福山幸夫
先天性筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子欠失の検討
第35回日本小児神経学会総会. 1993.6.17. 於: 京都
- 21) Fukuyama Y
Seizure problems in Fukuyama type congenital muscular dystrophy
International Workshop "Dysplasias of Cerebral Cortex in Childhood-onset
of Epilepsy" sponsored by IRCCS "Satella Maris" 1993.6.28-29 In: Italy
- 22) Fukuyama Y
Congenital muscular dystrophy (special lecture)
At: Clinica Pediatrica dell' Università di Catania, 1993.7.1. Catania,
Italy
- 23) 新井ゆみ, 炭田澤子, 大澤真木子, 宍倉啓子, 鈴木陽子, 福山幸夫
進行性筋ジストロフィー発病初期における筋画像解析について
第10回小児神経筋疾患懇話会. 1993.8.21 於: 東京
- 24) Fukuyama Y
Recent advances of research on the Fukuyama type congenital
muscular dystrophy (special lecture)
Montreal Neurological Institute. 1993.9.16. At Montreal, Canada

(Ⅲ) 出版物

福山幸夫 (編著)
先天型筋ジストロフィー文献集