

関西支部第22回定例会(2013年8月3日京都テルサ)

# 脊髄性筋萎縮症(SMA)

神戸大学大学院医学系研究科  
西尾 久英

# 内 容

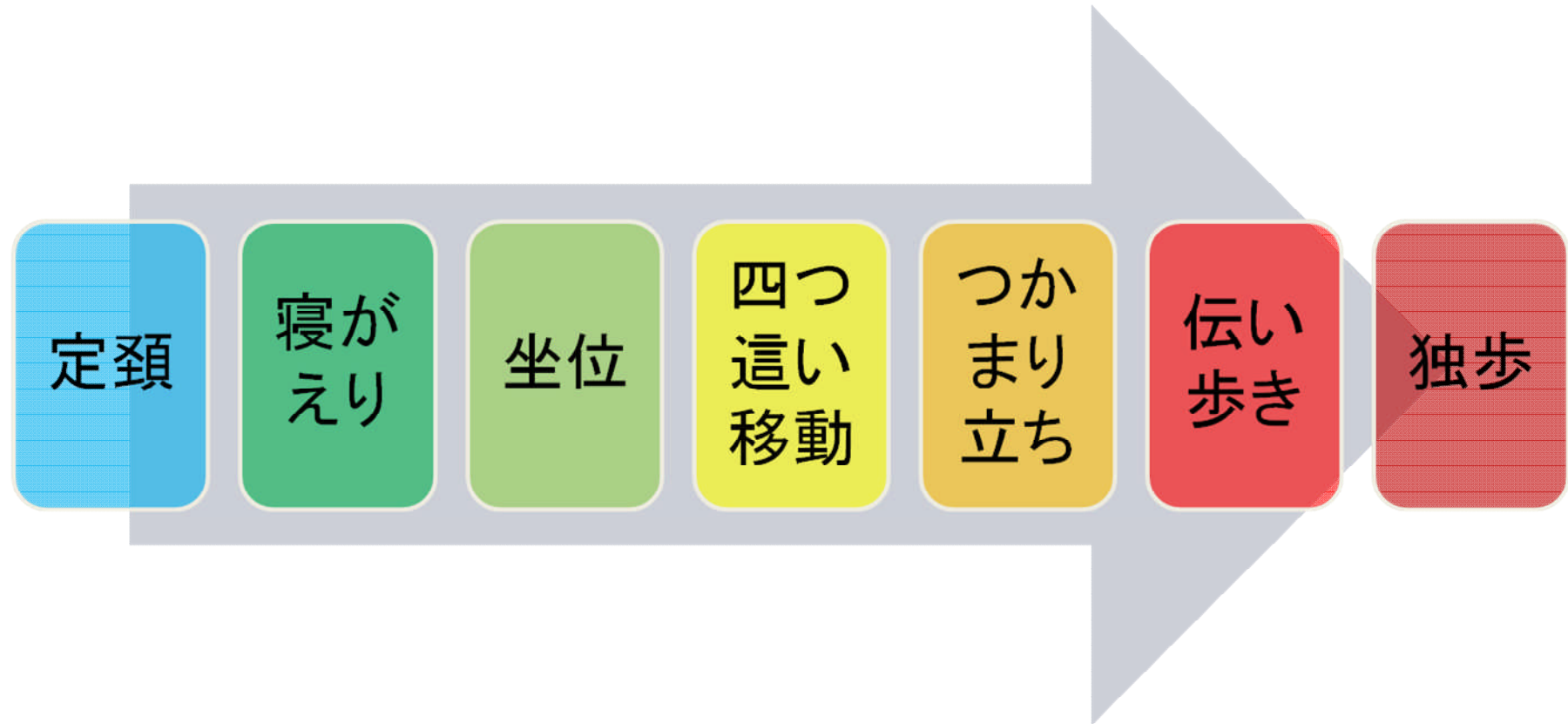
1. SMAという病気
2. 医学的ケア
3. SMN遺伝子とSMN蛋白
4. 治療戦略

# 1. SMAという病気

# 乳児期のSMAの特徴

1. 乳児期のSMAは、運動発達が遅れる。
2. しかし、精神発達は正常である。

# 乳児期に抗重力機能が 一方向性に発達する



# 乳児期以降に発症した SMAの特徴

1. 立ち上がりにくい、歩きにくいという症状で始まる。
2. 普通の生活が可能。

# 脊髄性筋萎縮症の病型

## 1 型

- ・ 発症は生後6ヶ月以前。
- ・ 自力で座位保持もできない。

## 2 型

- ・ 発症は生後6ヶ月以降。
- ・ 自力で座位保持可能。
- ・ 自力で起立・歩行できない。

## 3 型

- ・ 発症は1歳半以降。
- ・ 自力で起立・歩行できる。

## 4 型

- ・ 発症は20歳以降。
- ・ 自力で起立・歩行できる。

## 2. 医学的ケア



# 医 学 的 ケ ア

呼吸の管理

栄養の管理

骨格の管理

# SMA 1型 患者の年齢別生存率

呼吸管理の普及が、予後を著しく改善した。

	1歳	2歳	4歳	10歳	20歳
1980-1994	36.9	30.8	26.2	24.6	18.1
1995-2006	79.3	73.9	65.1	50.3	-

Oskoui et al. Neurology 69:1931-1936, 2007

# 呼吸障害の支持療法

器械的咳嗽介助による  
気道クリアランス

夜間非侵襲的  
人工呼吸療法

夜間・終日非侵襲的  
人工呼吸療法

### 3. *SMN* 遺伝子とSMN蛋白

5番染色体  
5q13



■ 脊髄性筋萎縮症

# Survival motor neuron 遺伝子 (*SMN* 遺伝子)

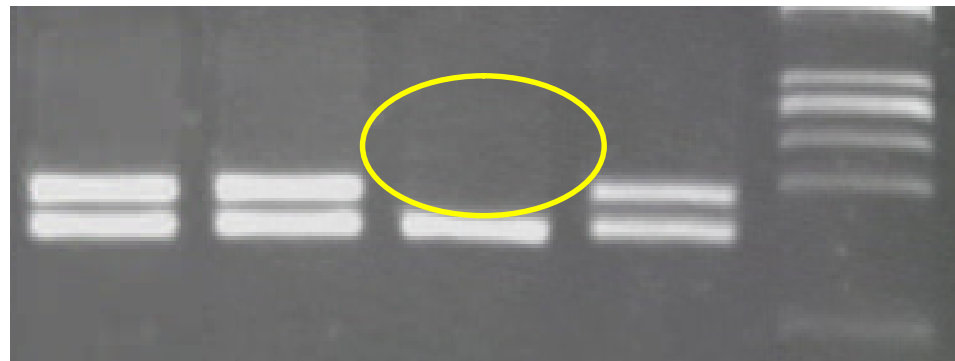


## 3-1. *SMN1* 遺伝子の欠失

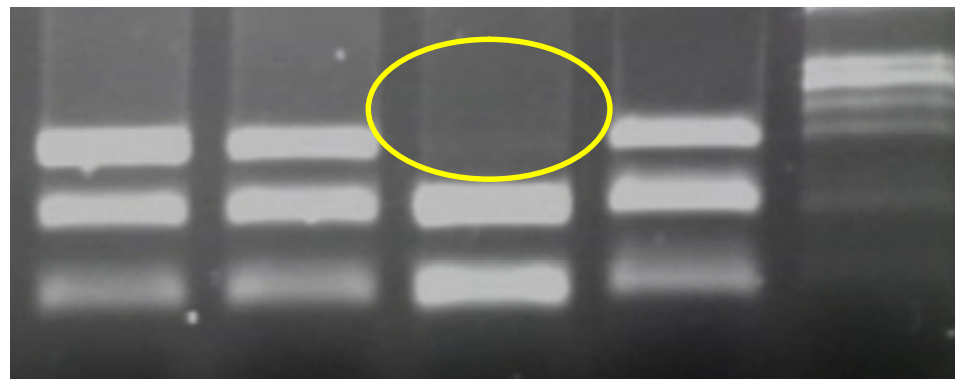
# SMN1 遺伝子欠失試験

Father Mother Patient Fetus Marker

SMN 1 exon 7  
SMN2 exon 7 →



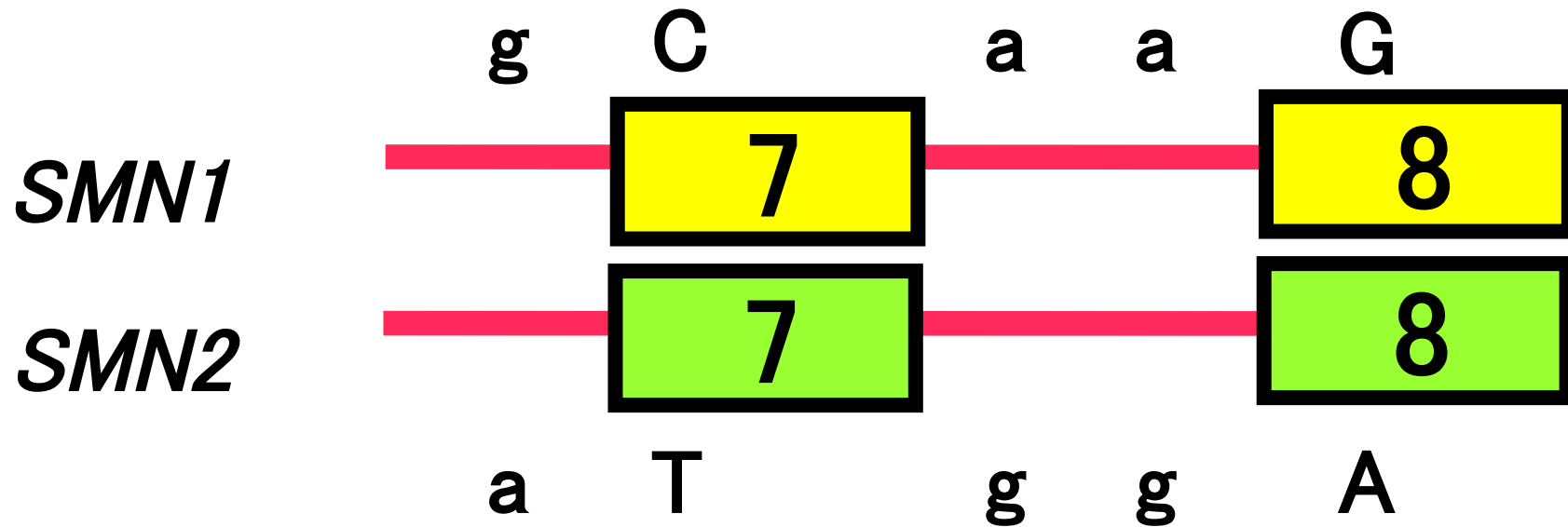
SMN 1 exon 8 →  
SMN 2 exon 8 ↗





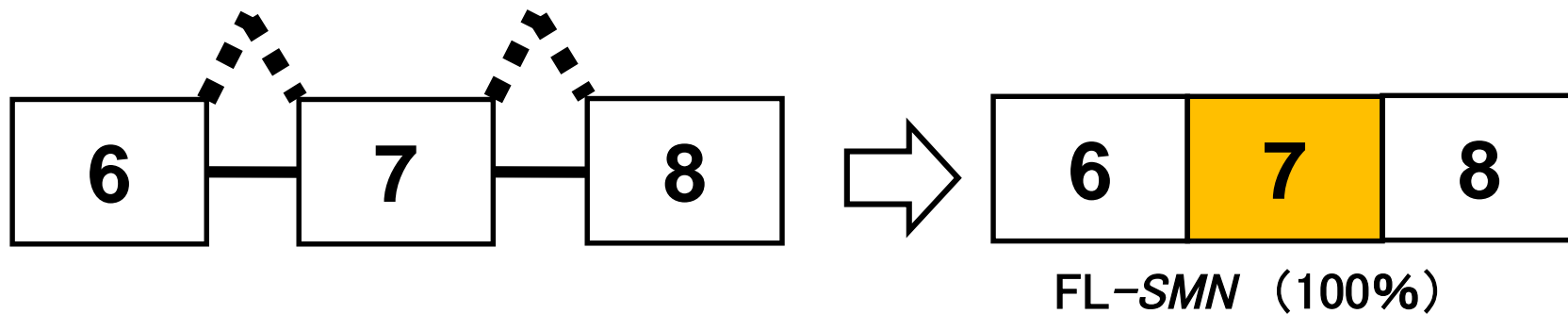
## 3-2. *SMN2* 遺伝子の役割

# SMN1、SMN2 遺伝子は 同じ蛋白質をコードしている

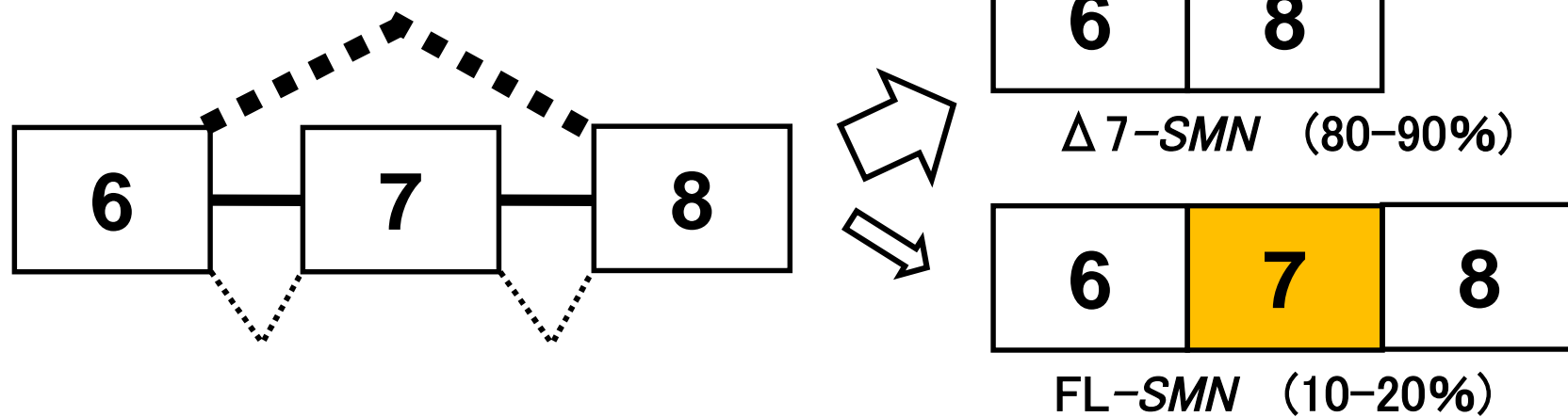


↑ アミノ酸置換はないので  
同じ蛋白質が産生される

## SMN1 エクソン 7 スプライシング



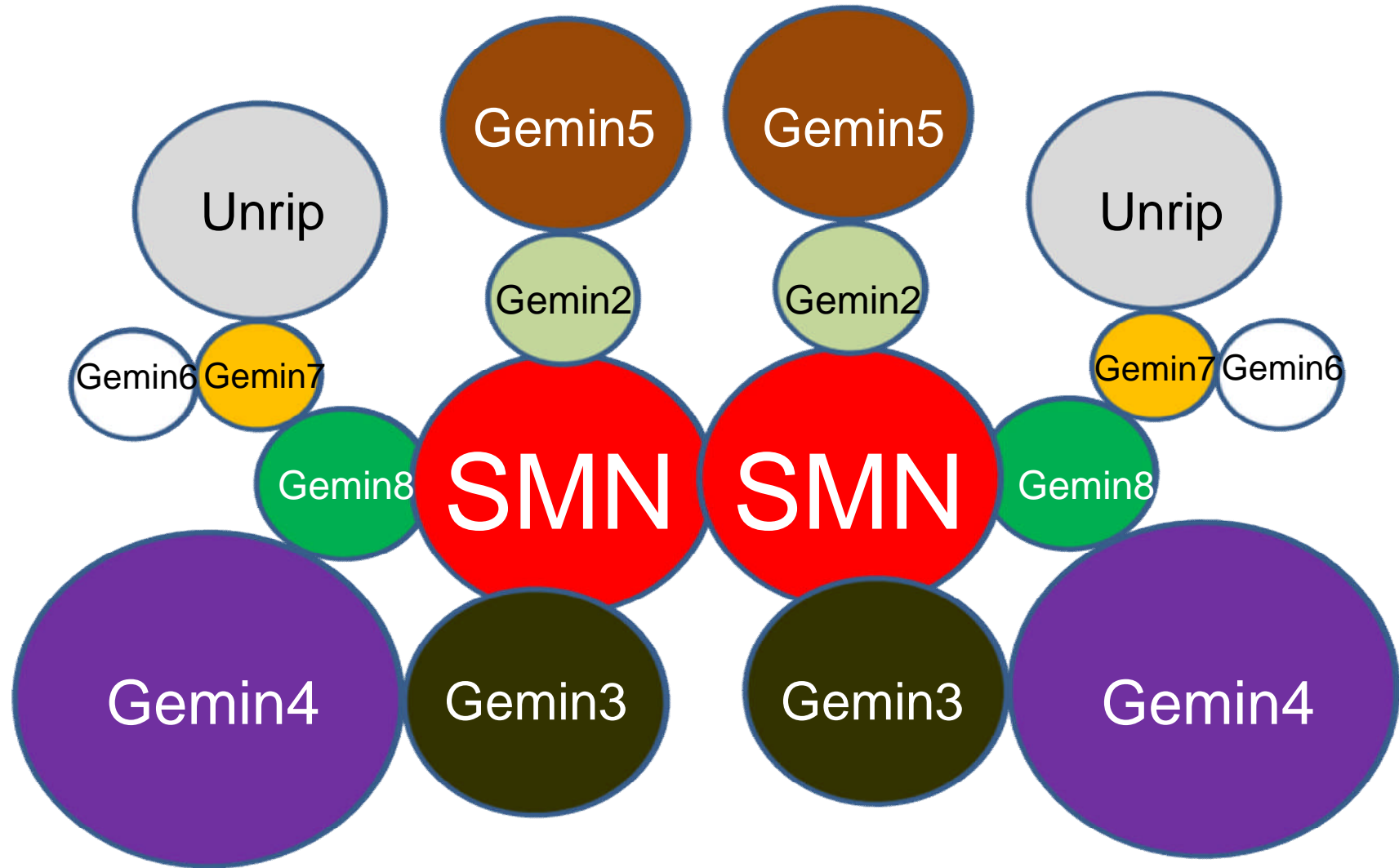
## SMN2 エクソン 7 スプライシング



## 3-3. SMN蛋白の機能

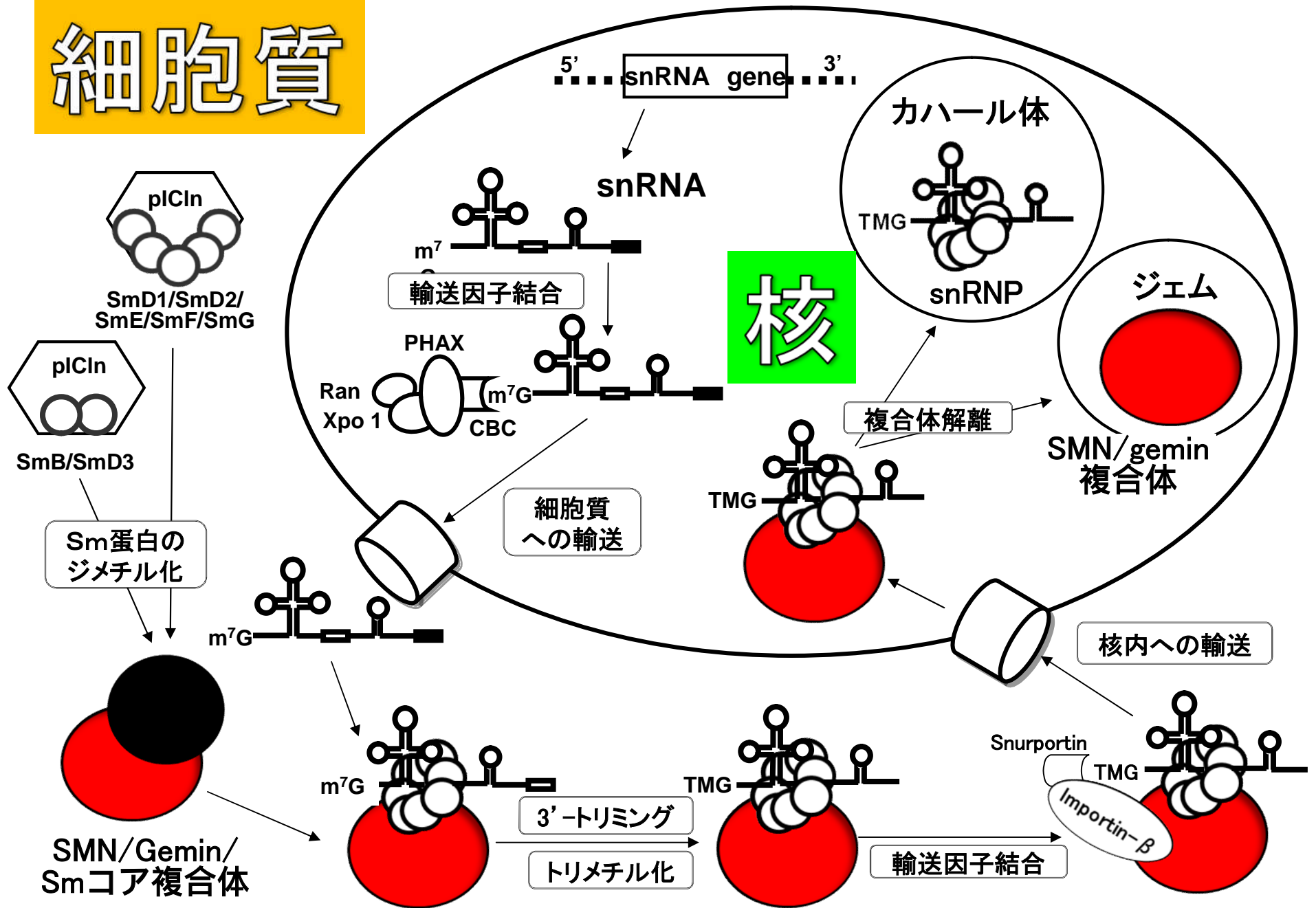
# SMN蛋白は他の蛋白に結合する

## SMN-Gemin複合体



# 低分子リボ核タンパク (snRNP)合成の障害

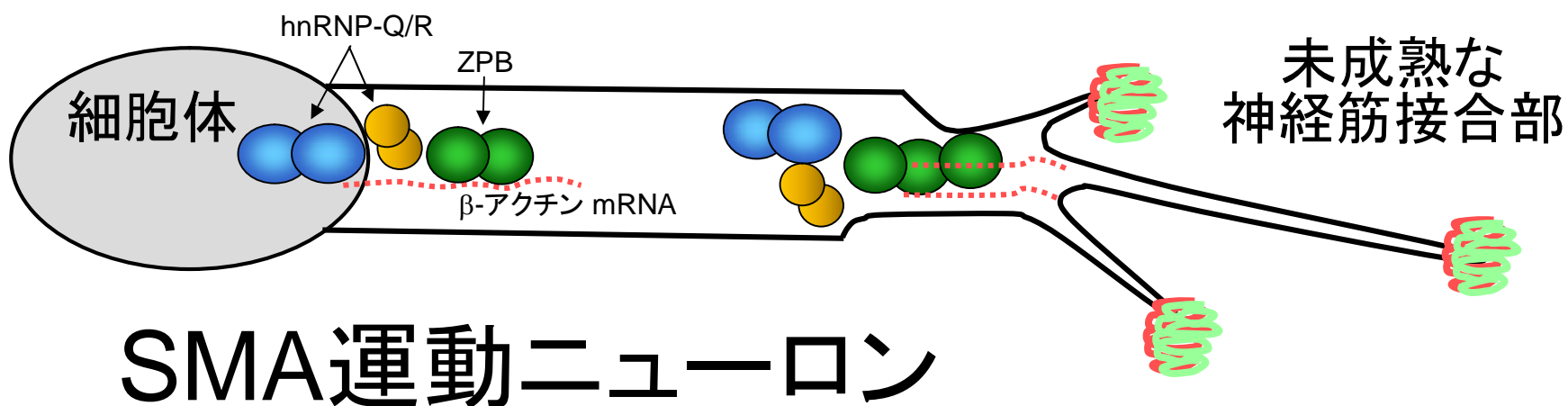
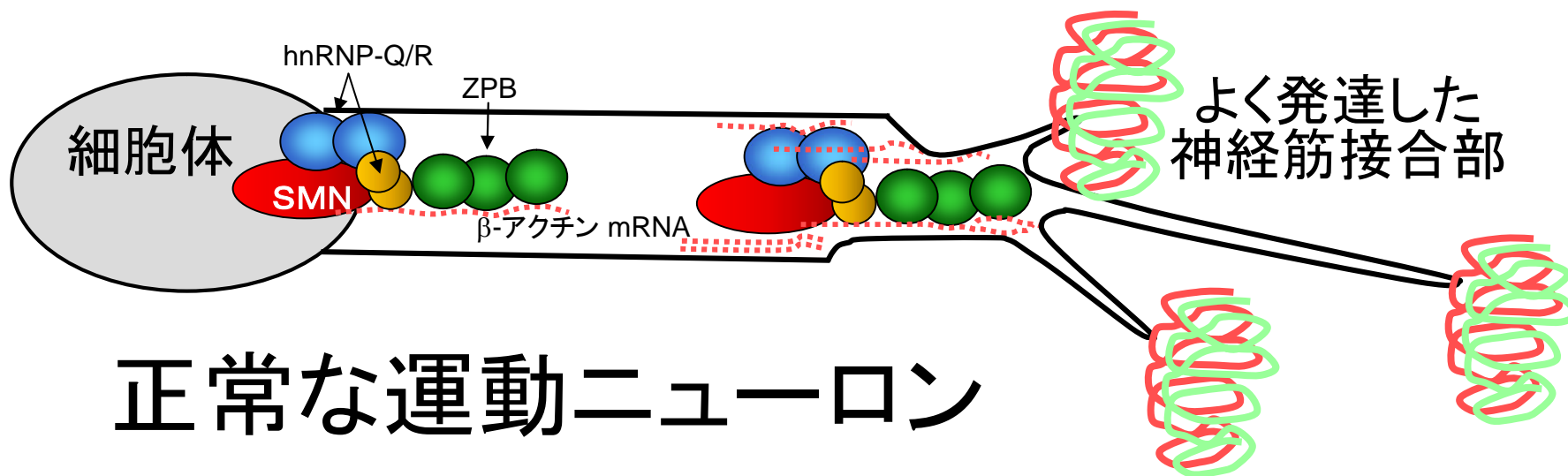
# 細胞質



# 運動ニューロンの輸送・ 神経筋接合部の成熟障害

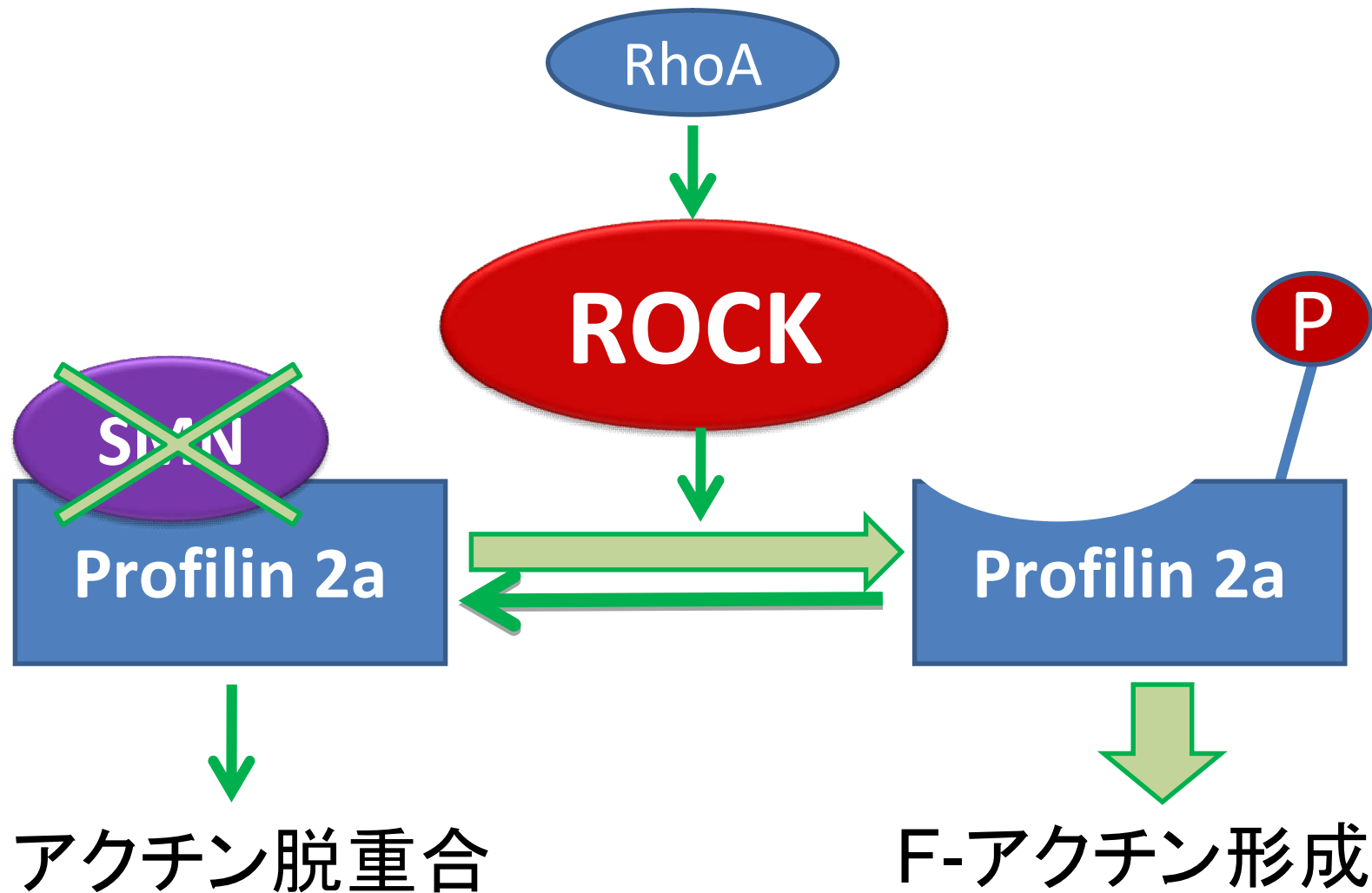


# 運動ニューロン・神経筋接合部



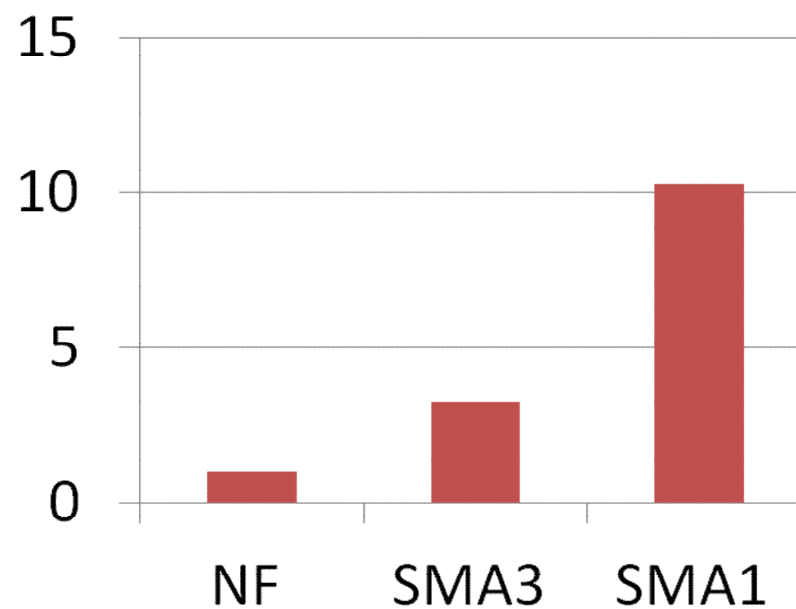
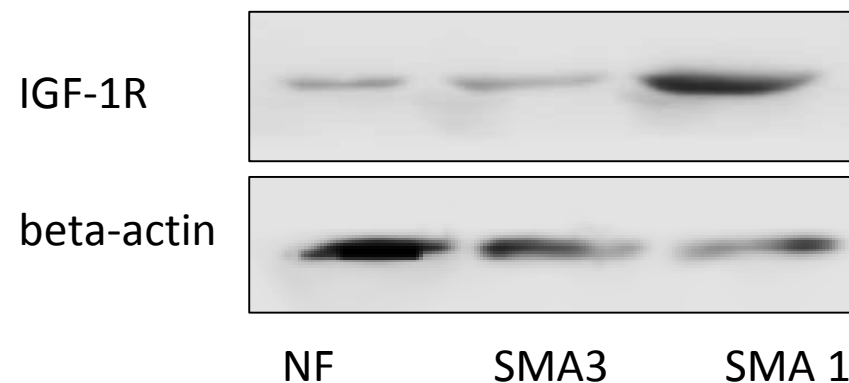
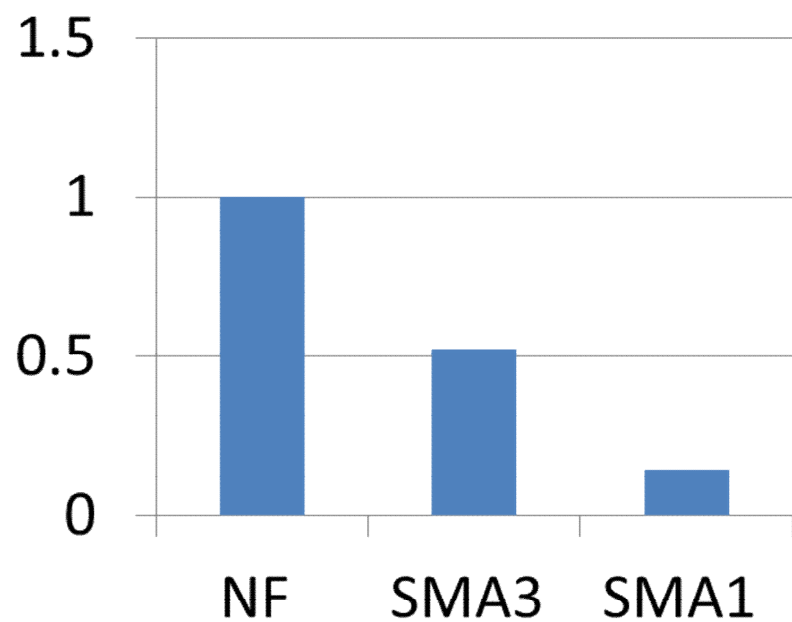
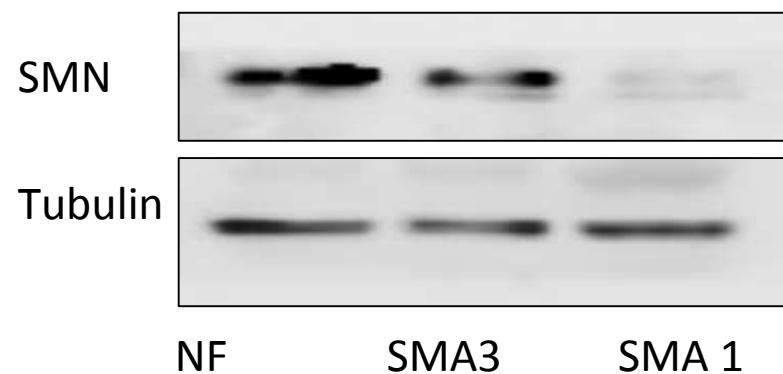
# 細胞骨格ダイナミクスの異常

# RhoA-ROCK シグナル伝達



# IGF1・IGF1 受容体系の破たん

# 培養線維芽細胞のIGF-1R蛋白



## 3-4. SMAの病態のまとめ

# SMAの病態

機能的なSMN蛋白の減少



ユビキタス  
なRNA  
代謝異常

MN、NMJ  
のRNA  
代謝異常

細胞骨格・  
シグナル  
伝達異常

IGF-1  
経路破綻



運動ニューロンの変性、  
骨格筋の萎縮

## 4. 治療戦略



# SMAの治療戦略

治療戦略	標的	代表的治療薬
SMN1 戦略	ウイルスベクター	scAAV-9ベクター
	神経幹細胞	幹細胞移植
SMN2 戦略	プロモーター活性化	バルプロ酸
	スプライシング修正	ISIS-SMNRx
Non-SMN 戦略	運動ニューロン保護	リルゾール
	成長因子・栄養因子	TRH
	シグナル伝達調節	ファスジル

## 4-1. 幹細胞、iPS細胞

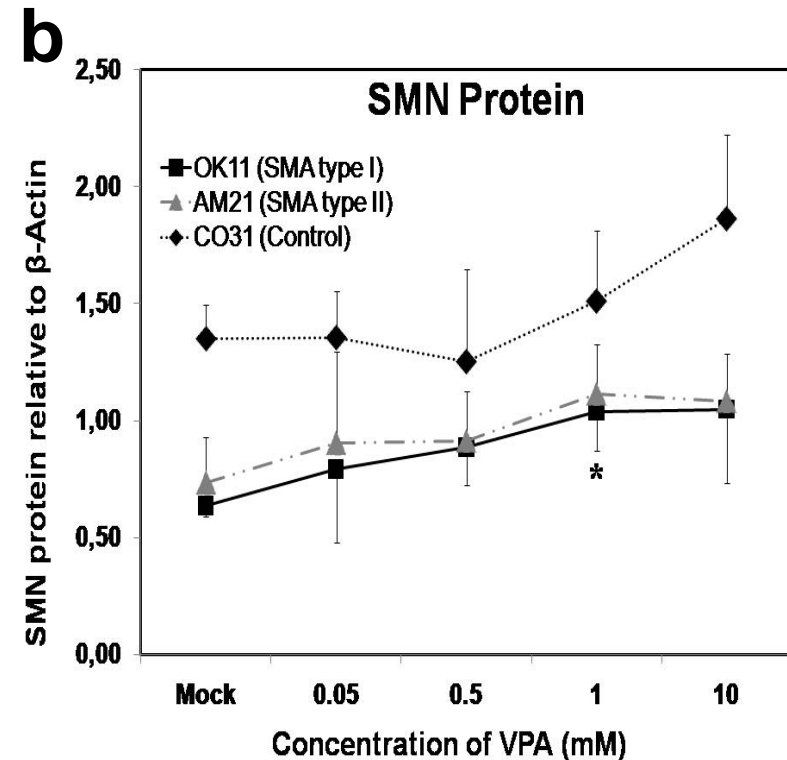
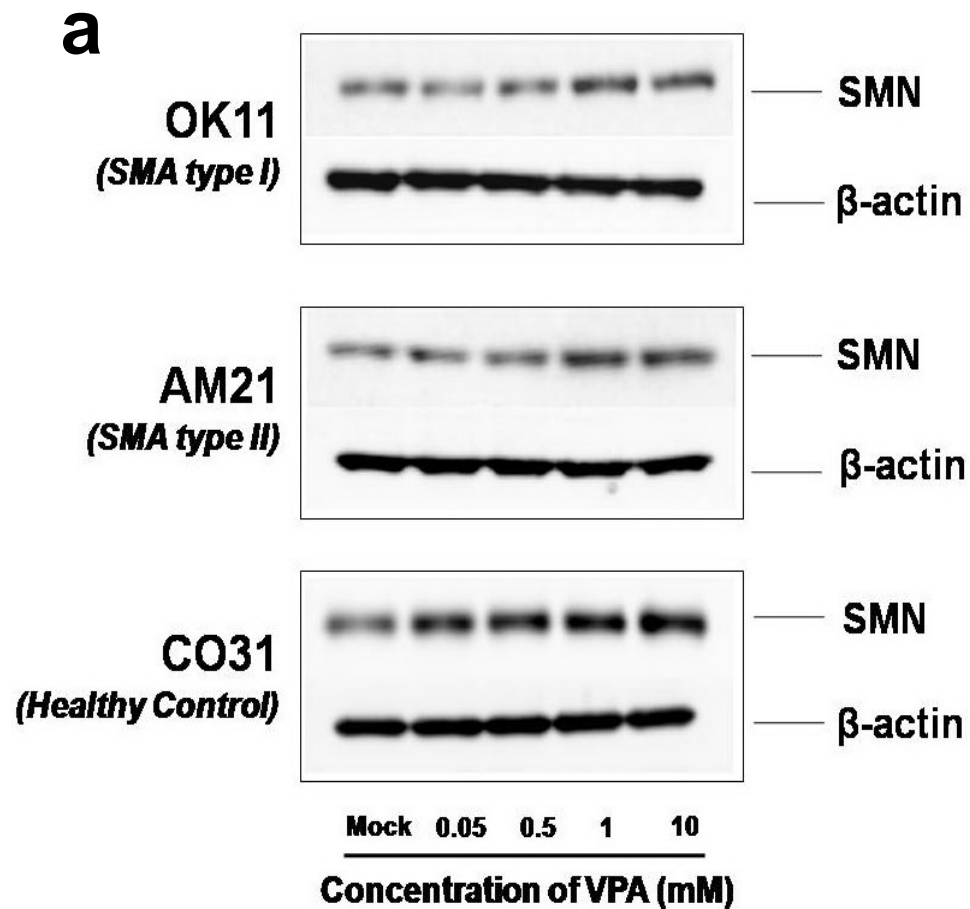
# 幹細胞移植

## Corti et al.の報告

脊髄前角由来の神経幹細胞の移植でも、胚性幹細胞由来の神経幹細胞の移植でも、**SMAマウスの体重増加、生存期間や運動機能の改善を認めた。**

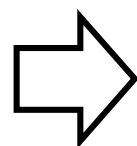
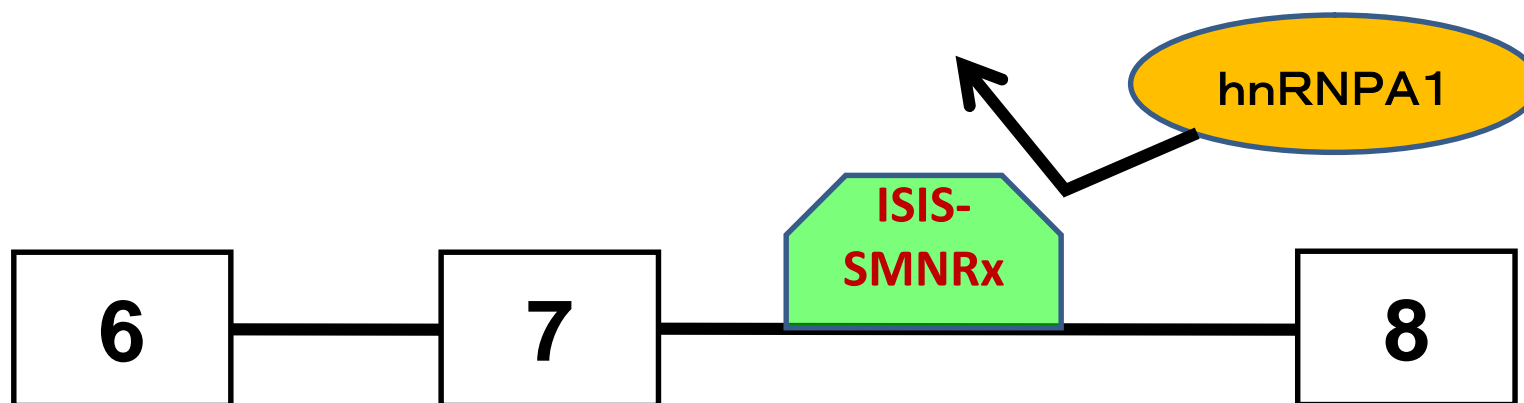
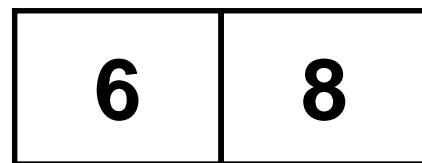
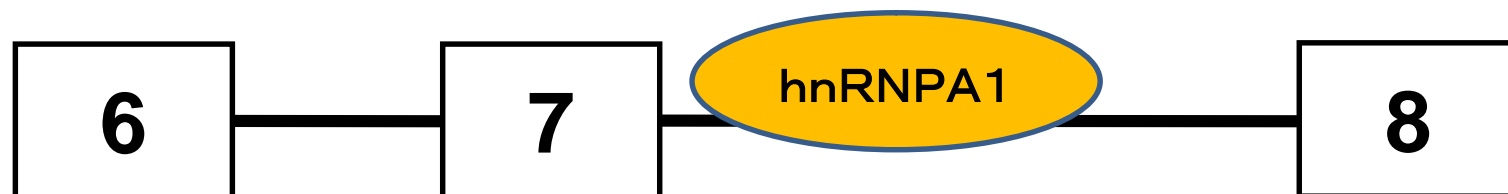
## 4-2. バルプロ酸

# SMA線維芽細胞実験: バルプロ酸はSMN蛋白量を増やす



## 4 – 3. ISIS-SMNR<sub>x</sub>

# スプライシング修正戦略



ご清聴いただき、  
ありがとうございました