

ジストロフィン異常症児の認知機能と遺伝子変異

—学習指導における配慮を含めて—

葉 石 光 一 埼玉大学教育学部特別支援教育講座

長 江 清 和 埼玉大学教育学部附属教育実践総合センター

キーワード：ジストロフィン異常症 認知機能 遺伝子変異

1. はじめに

ジストロフィン異常症 (dystrophinopathy) は、ジストロフィン蛋白の欠損あるいは異常な発現によって生じる筋疾患 (Fee, Montes, & Hinton, 2019) であり、ジストロフィン蛋白をコードしているジストロフィン遺伝子の変異によって生じる。ジストロフィン遺伝子はX染色体に存在し、ジストロフィン異常症は基本的に男児にのみ発症するX染色体連鎖劣性遺伝形式の疾患である。これに含まれる代表的な疾患にデュシェンヌ型、ベッカー型筋ジストロフィーがある。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、進行性の運動障害を生じることが主によく知られ、ベッカー型はその軽症型であるが、例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは一定数に知的機能の低下が見られる (Snow, Anderson, & Jakobson, 2013) など認知機能の問題もみられる。しかし、ジストロフィン異常症に生じる認知面の問題は、本邦の特別支援教育関連の文献においてあまり多く言及されていない。本稿の目的は、第一にジストロフィン異常症、特にデュシェンヌ型筋ジストロフィーに生じる認知機能の問題について概観し、知見を整理することである。なおこの点については、近年、認知機能の問題の延長線上にある学業にみられる問題を視野に入れた検討もされているため、それらについても合わせて述べていく。また、ジストロフィン異常症は、すでに述べたようにX染色体上のジストロフィン遺伝子の変異によって生じる。近年の研究では、ジストロフィン異常症に伴う認知機能の問題とその背景にある遺伝子の変異との関連が明らかにされつつあるため、本稿ではこの点についても合わせて言及していくこととする。

2. ジストロフィン異常症の認知機能と遺伝子異常

先に述べたように、ジストロフィン異常症の一つであるデュシェンヌ型筋ジストロフィーは運動機能の障害に止まらず、認知機能にも低さがみられるとされる。これについては、知能検査等によって測定される、いわゆる知能の他、近年では認知や行動を下支えする実行機能に注目した研究等も報告されている。以下に、ジストロフィン異常症における知能および実行機能特性、それらと遺伝子異常との関連について知見を整理する。

2-1. ジストロフィン異常症と知能特性

ジストロフィン異常症の一つであるデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、これまでに一般集団よりも高い割合で知的機能の低下が見られるとされてきた。アメリカ知的・発達障害協会

(American association on intellectual and developmental disabilities: AAIDD) は、知的障害の定義において知的機能の低下のみでなく社会適応の困難を要件としているが、知的機能の低下については標準化された知能検査によって測定される知能指数が概ね70から75を下回るという目安を示している (The AAIDD ad hoc committee on terminology and classification, 2009)。この目安は平均的な知能水準を2標準偏差分下回る値であり、正規分布の特徴から、この目安を下回る人は通常、同一年齢集団の3%弱と見積もられる。つまり、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者では、この割合を超えて知的機能の低下が見られるということである。Prosser, Murphy, & Thompson (1969) は、2歳から18歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー児52名の知能を測定した結果、IQ75を下回る者が全体の30% (IQ70を下回るものは21%) であったことを報告している。

表1 デュシェンヌ型筋ジストロフィー児の知的機能

	人数	年齢	使用検査	平均 (95%信頼区間)	IQ<70
Prosserら (1969)	52	2-18	WISC, WAIS, Stanford Binet (form L)	87.2 (83.2-91.1)	21%
Banihaniら (2015)	59	4-18	WISC, WPPSI, WAIS	84.0 (79.1-89.0)	27%
Ricottiら (2016)	130	5-16	WISC, WPPSI, Raven's Coloured Progressive Matrices	91.8 (87.7-95.8)	26%

近年の研究においても、Prosserらとほぼ同様の数値が確認されている。例えば、Banihani, Smile, Yoon, Dupuis, Mosleh, Snider, & McAdam (2015) は、4歳から18歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー児を対象とした測定において、IQが70を下回った者の割合を27%と報告している。またRicotti, Mandy, Scoto, Pane, Deconinck, Messina, Mercuri, Skuse, & Muntoni (2016) は、イギリス、イタリア、ベルギーの4つの施設で募集した5歳から16歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー児130名の知能を測定し、34名 (26%) がIQ70を下回る (このうち15名は重篤な言語および発達上の遅れにより検査遂行が不可能であったことによる) ことを報告した。これらの結果を踏まえると、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児における知的機能の低下は、知能の正規分布の中で自然に生じる現象を超えるものであることがうかがわれる。これに関連する可能性のある要因としては、疾患に関わる個人内要因の他、運動能力や環境の差といった外的要因が考えられる。Ogasawara (1989) は、①一次的な運動機能障害と、②結果として生じる環境的剥奪が知的機能に与える影響を明らかにするため、同一の施設で生活する脊髄性筋萎縮症児 (進行性の神経筋疾患の一つ) とデュシェンヌ型筋ジストロフィー児を比較し、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児の知能が脊髄性筋萎縮症児よりも低いことを明らかにした。これは、筋ジストロフィー児の知的機能低下が、筋疾患と運動障害に基づく二次的症候ではないとする考えを支持する結果である (Snow, Anderson, & Jakobson, 2013)。近年、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児・者の知的機能の低下が、疾患の原因となる遺伝子の変異と強く関連することが明らかとなってきているが、この点については後述する。

なお、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児の知能については、言語性のものと動作性のものとの間で解離がみられることが指摘されている。1960年代から1990年代に報告された研究のメタ分析を行ったCotton, Voudouris, Greenwood (2001) は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児では、言語性知能の低さが動作性知能よりも顕著であるとみられることを報告している。デュシェンヌ型筋ジストロフィー児の言語機能の低さについては、脳や認知機能の障害を伴わない一方で同様の運動機能の障害をもつ対照群との比較においても顕著であることが報告されている。例えば、Mento, Tarantino, & Bisiacchi (2011) は、若年性関節リウマチ児との比較において、言語性知

能が有意に低いことを報告している。このことは、知的機能のうち言語性の機能の障害がデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因と直接的に結びついたものであることを示唆していると考えられる。また後述するが、この傾向はデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因となっている遺伝子の変異の特徴によって変わることが示唆されている（例えば、D'Angelo, Lorusso, Civati, Comim Magri, Del Bo, Guglieri, Molteni, Turconi, & Bresolin, 2011）。

2-2. ジストロフィン異常症と実行機能特性

ジストロフィン異常症児の認知機能に関する近年の研究には、数は少ないものの、実行機能に着目したものがみられる。実行機能は先にみた知的機能と並んで学習活動や日常生活への適応の基礎となるものであり、現在、その把握は教育的支援の策定において重視されるようになっている。

基本的に思考や行動を目的にそって調整する働きを担う実行機能には、複数の要素的な心理機能が関与していると考えられている。代表的な考え方の一つは、抑制、切り替え、アップデーティング（ワーキングメモリ）を構成要素とする Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter (2000) のモデルである。Battini, Chieffo, Bulgheroni, Piccini, Pecini, Lucibello, Lenzi, Moriconi, Pane, Astrea, Baranello, Alfieri, Vicari, Riva, Cioni, & Mercuri (2018) は、6歳から12歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー児を対象として実行機能の測定を行った。上述のように、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児には知的障害を伴う者が存在するが、当該研究には知的障害を伴う者を含めていない（WISC-IVによる全検査IQの平均値は 96.77 ± 15.01 ）。WISC-IVの言語理解、知覚推理、ワーキングメモリ、処理速度のうち、もっとも成績が低いのはワーキングメモリ指標であった。また、実行機能についてはNEPSY-IIの抑制課題を使って測定している。この課題では、抑制と切り替えの二側面が測定された。抑制では、丸と四角の図形に対してはそれぞれ逆の命名を行う（丸には四角、四角には丸と命名）こと、矢印に対しては逆の向きを答えること（上向きなら下、下向きなら上と応答）が求められ、切り替えでは図形の色によって応答のルールを切り替えること（例えば図形が白色なら正しい命名、向きを答え、黒色ならもう一方の命名、向きを答える）が求められる。抑制課題では、このうち特に切り替えの成績が顕著に低いことが報告された。またロンドンの塔課題（図1）により、プランニングと目標指向的行動が評価された。この課題では、初期状態を目標状態にするための手数を最小にすることと、一度に一個の球しか移動させられないというルールを守ることが求められるが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児の特徴として、手数の多さとルール違反の多さがみられた。Battiniらは、これらをワーキングメモリ機能と抑制機能の低さによる、課題遂行のためのプランニングの弱さの現れと推測している。

Hintonらのグループは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児では、ワーキングメモリの弱さに特徴があることを指摘している。Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein, & Stern (2000) は、6歳から16歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー児92名を対象に、WISC-IIIおよびWRAML (Wide Range Assessment of Memory and Learning) を用いた認知機能の測定を行った。WISC-IIIからは知識、類似、理解および数唱の下位検査が用いられ、WRAMLからはverbal learning、visual learning、story recallおよびpicture memoryが用いられた。PVT-Rによって推定された言語性IQのばらつきは大きかったが（71から160）、数唱、story recall、理解の成績はどの対象者にも共通して低い傾向がみられた。また、41名のデュシェンヌ型筋ジストロフィー児を対象として、言語性スキル（Wepman auditory discrimination test、Boston naming test、意味および

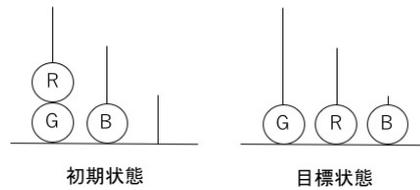


図1 ロンドンの塔課題の例

ペグに刺さった球を初期状態から目標状態へ最小手で移動させる。R、G、Bは球の色（R：赤、G：緑、B：青）。上の例の場合、2手で目標状態にすることができる。

音韻性の言語流暢性課題、トークンテスト、WISC-IIIの知識課題)、視空間性スキル(レーヴン色彩マトリクス検査、K-ABCの絵の統合課題、WISC-IIIの絵画完成課題、ウッドコック・ジョンソン認知能力検査の空間関係課題)、注意・記憶(WRAMLのverbal learning、visual learning、picture memory、story recall、WISC-IIIの数唱)、抽象的・概念的スキル(WISC-IIIの理解課題、類似課題、Children's category test)を測定したHinton, De Vivo, Nereo, Goldstein, & Stern (2001)においても、数唱、story recall、理解課題の成績が対照群(疾患のない兄弟)と比較して有意に低いことを明らかにした。この研究では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー児が対照群よりも学業到達度(読み、書き、算数・数学)において有意に低いことを明らかにしており、これに言語性ワーキングメモリ機能の低さが関与している可能性を示唆している。ワーキングメモリ機能と学業到達度の関連については、Fee, Montes, Stewart, & Hinton (2018)においても引き続き検討されている。この研究では、5歳から17歳の50名のジストロフィン異常症児(デュシェンヌ型筋ジストロフィー児45名およびベッカー型筋ジストロフィー児5名)を対象として、抑制制御、セットの切り替え、ワーキングメモリ、処理速度の点から実行機能特性を検討し、学業到達度(ウッドコック・ジョンソン(WJ-III test of achievement)のsingle word reading、spelling、calculation)との関連が分析された。その結果、学業到達度は数唱の順唱の成績とのみ有意に関連していることを明らかにしている。

2-4. ジストロフィン異常症の認知機能と遺伝子異常

ジストロフィン異常症は、上述のようにX染色体にあるジストロフィン遺伝子の変異を原因として生じる。染色体は、細胞分裂の際にDNAが凝集したものであり、体を構成するタンパク質の設計図となる遺伝子はこのDNAの一部である。DNAの遺伝情報はメッセンジャーRNA(mRNA)にコピーされ、mRNAの情報をもとにタンパク質が合成される。タンパク質はアミノ酸の化合物であり、mRNAの情報はタンパク質を作るためのアミノ酸の配列情報であるが、DNA上のアミノ酸配列に翻訳される部位をエクソンと呼ぶ。ジストロフィン遺伝子は79のエクソンをもっており、この情報をもとに作られるタンパク質のうち、分子量427,000のDp427は骨格筋や心筋の裏打ち構造として重要な役割を果たしている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、このDp427の欠損によるものである。Dp427の他にも、ジストロフィン遺伝子をもとに作られる分子量の異なるアイソフォーム(構造は異なるが同じ機能をもつタンパク質)がある。

ところで、ジストロフィン遺伝子の変異が生じる部位によって、筋ジストロフィー患者の認知機能の状態が変わることが示されている。遺伝子情報には読み取りの方向性があり、先頭の末端を5'末端(5 prime end)、終端を3'末端(3 prime end)と呼ぶ。これまでの研究では、3'末端に近い部位の変異は著しい認知機能の低下につながることを示唆されている。Ricotti, Mandy, Scoto,

Pane, Deconinck, Messina, Mercuri, Skuse, & Muntoni (2016) は、ジストロフィン遺伝子のエクソンを、①5'末端からエクソン30まで、②エクソン31から62まで、③エクソン63から下流の3つに分け、遺伝子の変異が生じている部位と知的機能との関連を調べた。その結果、エクソン63より下流に生じた変異、つまりジストロフィン遺伝子の変異部位が3'末端に近くなるほど、知的機能の低下がより高頻度で生じることが明らかとなった。Fee, Montes, & Hinton (2019) もまた、Ricottiらと同様にジストロフィン遺伝子のエクソンを分け、変異部位と認知機能の関連を調べた。その結果、3'末端に近い部位での変異によって知的機能の低下が顕著になること、また、実行機能のうちワーキングメモリ(数唱によって測定)の機能低下が顕著になることが明らかとなった。先に、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの知的機能の低下について、同様の運動機能障害をもつ他の疾患群と比較して顕著であることから、一次的なものとする見方が有力であることを述べたが、それは疾患の原因となる遺伝子の変異と知的機能の低下との関連を示すこれらの研究によっても、支持されていると言える。

3. ジストロフィン異常症児の認知機能と学習指導上の配慮

ジストロフィン異常症は、ジストロフィン遺伝子の変異によってジストロフィン蛋白が欠損したり異常を生じたりするもので、運動機能の障害を特徴とする疾患である。しかし近年では、ジストロフィン遺伝子の異常は、運動機能に止まらず、認知機能に対しても直接影響を及ぼすものであることが明らかとなってきている。認知機能については、言語性ワーキングメモリの低下と遺伝子異常との明瞭な関係が指摘されている。

ワーキングメモリは、学習にとって大きな影響をもつ心理機能である (Gathercole, & Alloway, 2008)。ジストロフィン異常症児についても、Fee, Montes, Stewart, & Hinton (2018) によって、知能指数、実行機能、遺伝子変異部位、行動特性、疾患の重さ、社会経済的状況のうち、学習到達度を予測できる要因はワーキングメモリ(数唱の順唱)であることが報告されている。また、特にワーキングメモリとの結びつきが強かったのは、綴りと計算の成績であった。学習活動の進み具合、到達度が、知的機能から予測されるよりも十分ではないとみられる場合、ワーキングメモリ機能の低さがその背景にある可能性がある。課題遂行に必要な情報を忘れる、指示通りにできない、作業の進行状況を把握できない、課題を途中で諦めるといったワーキングメモリ・エラー (Gathercole, & Alloway, 2008) に注意し、そういった状態がみられる場合、ワーキングメモリに配慮した学習指導が必要となる。上述のように、言語性知能、言語性ワーキングメモリの低さがジストロフィン異常症児の特徴とされていることを考慮すれば、口頭での指示は簡潔で処理しやすいように配慮する、いつでも参照できるメモや録音等に残すといった工夫が必要であろう。またジストロフィン異常症児では、ワーキングメモリ機能と抑制機能の低さによる、課題遂行のためのプランニングの弱さが生じている可能性 (Battini, Chieffo, Bulgheroni, Piccini, Pecini, Lucibello, Lenzi, Moriconi, Pane, Astrea, Baranello, Alfieri, Vicari, Riva, Cioni, & Mercuri, 2018) が指摘されている。こういったことを踏まえれば、学習活動等においてよくみられる失敗の原因を客観的に把握し、自己調整できるような学習、環境調整を行うことも必要である。

なお、これまでの研究は、ジストロフィン異常症にとってワーキングメモリや知的機能の問題が疾患と直接結びついた一次的なものとする考えを支持するものである。しかし特にデュシェンヌ型筋ジストロフィー児には、運動機能の制約に基づく学習の積み重ねの不利が生じることは確実に

あり、これまでに紹介した研究は学習等の蓄積における二次的な問題を否定するものではない。様々な活動と経験を保障することは、配慮として根本的に重要である。

引用文献

- Battini, R., Chieffo, D., Bulgheroni, S., Piccini, G., Pecini, C., Lucibello, S., Lenzi, S., Moriconi, F., Pane, M., Astrea, G., Baranello, G., Alfieri, P., Vicari, S., Riva, D., Cioni, G., & Mercuri, E. (2018) Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscular Disorders*, 28, 122–128.
- Cotton, S., Voudouris, N. J., Greenwood, K. M. (2001) Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: Full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43, 497–501.
- D'Angelo, M. G., Lorusso, M. L., Civati, F., Comi, G. P., Magri, F., Del Bo, R., Guglieri, M., Molteni, M., Turconi, A. C., & Bresolin, N. (2011) Neurocognitive Profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatric Neurology*, 45, 292–299.
- Fee, R. J., Montes, J., & Hinton, V. J. (2019) Executive functioning in the dystrophinopathies and the relation to underlying mutation position. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25, 146–155.
- Fee, R. J., Montes, J., Stewart, J. L., & Hinton, V. J. (2018) Executive skills and academic achievement in the dystrophinopathies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24, 928–938.
- Gathercole, S. E., & Alloway, T. P. (2008) *Working memory and learning: A practical guide for teachers*. SAGE, Thousand Oaks, CA.
- Hinton, V. J., De Vivo, D. C., Nereo, N. E., Goldstein, E., & Stern, Y. (2000) Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology*, 54(11), 2127–2132.
- Hinton, V. J., De Vivo, D. C., Nereo, N. E., Goldstein, E., & Stern, Y. (2001) Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: The neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Journal of International Neuropsychological Society*, 7, 45–54.
- Mento, G., Tarantino, V., & Bisiacchi, P. S. (2011) The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(8), 1359–1377.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.
- Ogasawara, A. (1989) Downward shift in IQ in persons with Duchenne muscular dystrophy compared to those with spinal muscular atrophy. *American Journal on Mental Retardation*, 93, 544–547.
- Prosser, E. J., Murphy, E. G., & Thompson, M. W. (1969) Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. *Archives of Disease of Childhood*, 44, 221–230.
- Ricotti, V., Mandy, W. P. L., Scoto, M., Pane, M., Deconinck, N., Messina, S., Mercuri, E., Skuse, D. & Muntoni, F. (2016) Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58, 77–84.
- Snow, W. M., Anderson, J. E., & Jakobson, L. S. (2013) Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neuroscience and Behavioral Reviews*,

37, 743-752.

The AAIDD ad hoc committee on terminology and classification (2009) *Intellectual disability: Definition, classification and systems of supports*, American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, Washington DC.

(2019年4月5日提出)

(2019年4月19日受理)

Cognitive Functions and Underlying Mutations in Children with Dystrophinopathies

HAISHI, Koichi

Faculty of Education, Saitama University

NAGAE, Kiyokazu

Integrated Center for Clinical and Educational Practice, Saitama University

Abstract

The current study reviewed the cognitive functions and underlying mutations in children with dystrophinopathies. Although most children with dystrophinopathies do not show the reduction in IQ, previous studies have suggested that roughly 20 to 30 per cent of children with dystrophinopathies have IQs below 70 and their verbal IQs are slightly more vulnerable than performance IQs. There are data to suggest that children with dystrophinopathies may be associated with impairments in executive function. Some researches indicate that children with dystrophinopathies are characterized by a selective weakness in verbal working memory and it may cause the low academic achievements. Moreover, recent researches revealed that the mutations at 3' end of the DMD gene was associated with severe intellectual disability and weak working memory functions.

Keywords: dystrophinopathy, cognitive functions, mutations