

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

脊髄性筋萎縮症における新児マススクリーニングの可能性

研究協力者 斎藤加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授）

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy: SMA）は、予後不良の下位運動ニューロン病である。近年、その病態分子機構の解明に基づく画期的な治療薬が開発されたため、新たなNBS対象疾患の候補として検討を行った。

A．研究目的

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy: SMA）は、予後不良の下位運動ニューロン病である。近年、その病態分子機構の解明に基づく画期的な治療薬が開発された。治療開始にはあたっては可能な限りの早期介入が必須であり、NBSの可能性が示唆される。本研究ではその最新の知見と国際共同治験の状況を調査した。

B．研究方法

東京女子医大で実施されている国際共同治験の成果と付随情報について検討した。

C．研究結果

（スライド参照のこと）

国際共同治験では SMA 治療薬の劇的な効果が確認されており、また新生児早期からの治療が予後に大きく影響を与えることが示唆された。

SMA の遺伝子診断にはすでに簡易迅速検査法が開発されており、マススクリーニングに応用可能

と考えられた。

D．考察

NBS 対象疾患の満たすべき基準として、Wilson & Junger の基準が知られている（WHO 1968）。SMA に関しては、画期的な治療法が出現したことにより、費用便益以外の基準をすべて満たす可能性が高いと考えられる。現在まだ臨床治験中のため薬価も定められていないため源氏手での判断は難しい。また、長期的な治療効果については知られておらず、今後の経過を注意深く見守るべきであると考えられる。

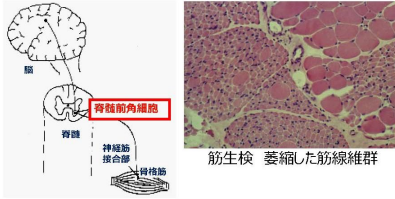
E．結論

新たな NBS 対象疾患として、脊髄性筋萎縮症（SMA）の可能性を検討した。現在はまだ治療薬が治験段階であるが、将来的に有力な候補疾患と考えられた。

脊髄性筋萎縮症

(spinal muscular atrophy: SMA)

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する下位運動ニューロン病
I型は乳児期に呼吸不全で死亡
II型は生涯歩行不可能
III型は歩行機能喪失



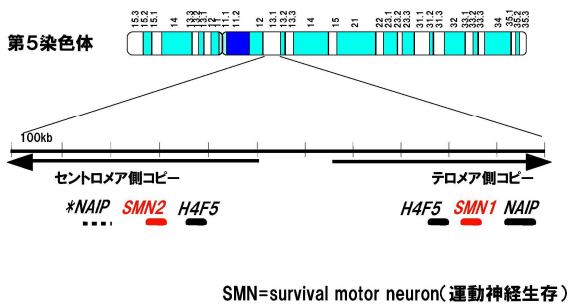
SMAの分類

型	発症	最高到達運動機能
0 超重症	胎児期	
I 重症	0-6m Werdnig-Hoffmann 病	Never sit
II 中間	<18m Dubowitz 病	Never stand
III 軽症	18m< Kugelberg-Welander 病	Stand & walk alone
IV 成人型	20y<	

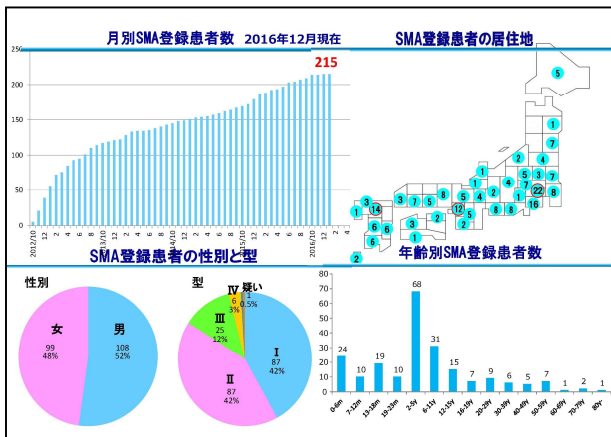
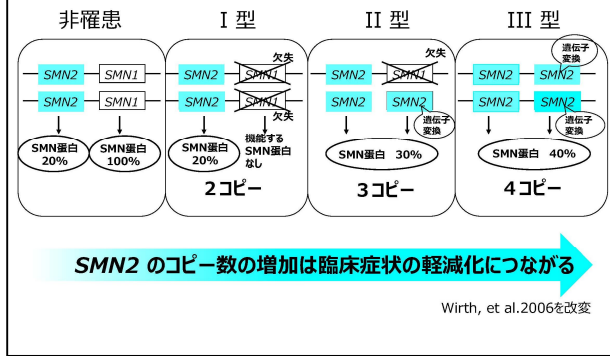
国際SMA協会,1992

SMAの遺伝子=SMN遺伝子

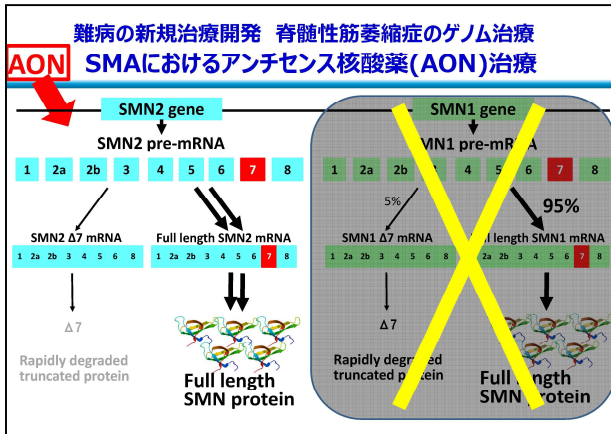
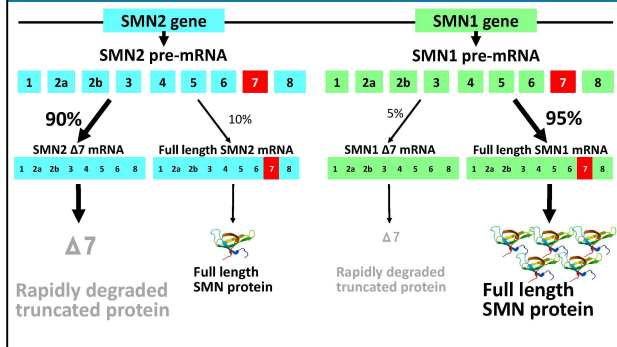
フランス: Lefebvre と Melki, 1995



SMAにおける型とSMN2遺伝子コピー数



難病の新規治療開発 脊髄性筋萎縮症のゲノム治療 SMN蛋白質の産生



小児SMAに対するIONIS-SMNの有効性と安全性評価 国際共同治験(CS3b, CS4)

15 countries, 36 study locations

Japan
Tokyo Women's Medical University
Tokyo, Tokyo Metropolitan Prefecture, Japan
Contact: 81-3-3353-8111
Principal Investigator: Kayoko Saito, MD
Hyogo College of Medicine
Nishinomya-shi, Hyogo, Japan
Contact: 81-798-45-6006
Principal Investigator: Yasuhiro Takeshima, MD

IONIS PHARMACEUTICALS
Ionis Pharmaceuticals, Inc.

兵庫医科大学
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

SMA(脊髄性筋萎縮症)家族の会
SMA SMART
Spinal Muscular Atrophy Research & Treatment Consortium

小児SMAに対するIONIS-SMNの有効性と安全性評価 国際共同治験 (CS3b, CS4)

15 countries, 36 study locations

Japan

Tokyo Women's Medical University

Tokyo, Tokyo Metropolitan Prefecture, Japan

Contact: 81-3-3353-8111

Principal Investigator: Kayoko Saito, MD

Hyogo College of Medicine

Nishinomya-shi, Hyogo, Japan

Contact: 81-798-45-6006

Principal Investigator: Yasuhiro Takeshima, MD



Labouring to breathe and near death as a baby, Cameron Harding, nearly 3, receives a drug that keeps his motor neurons alive, allowing him significant muscle movement.

BIOMEDICINE

Antisense rescues babies from killer disease

Spinal muscular atrophy drug may herald treatments for other genetic brain illnesses

SCIENCE sciencemag.org

16 DECEMBER 2016 • VOL 354 ISSUE 6315

sciencemag.org on December 16, 2016

Publications highlight robustness of test and need for SMA newborn screening

Clinical Chemistry 61:2
412-419 (2015)

Molecular Diagnostics and Genetics

Newborn Blood Spot Screening Test Using Multiplexed Real-Time PCR to Simultaneously Screen for Spinal Muscular Atrophy and Severe Combined Immunodeficiency

Jennifer L. Taylor,¹ Francis K. Lee,^{1*} Gauri Khushnood Vaidyanathan,¹ John F. Stangorik,¹ Mei Liu,² John P. Carulli,³ Chao Sun,⁴ Steven F. Dibrovski,⁵ W. Harry Hannon,⁶ and Robert F. Vogt¹

Available in *Pediatrics* 139 (2015) 217-228



Newborn screening for spinal muscular atrophy: Anticipating an imminent need

Han C. Phan, MD^{1,*}, Jennifer L. Taylor, PhD², Harry Hannon, PhD³, and Rodney Howell, MD, FAAP, FAACOG⁴

¹Department of Pediatrics, Emory University, Atlanta, GA

²Research Scientist, Atlanta, GA

³Neonatal Screening Laboratory, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, PA

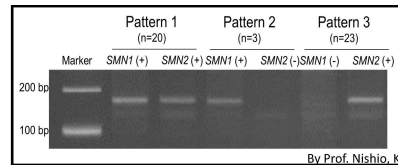
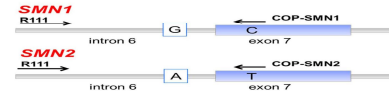
⁴Sandler School of Medicine, University of Miami, Miami, FL

Competitive oligonucleotide priming PCR (COP-PCR)

Kato N et al. Kobe J Med Sci 2014;60:E78-E85.

SMA screening system using dried blood spots on filter paper:

Application of COP-PCR to the SMN1 deletion test

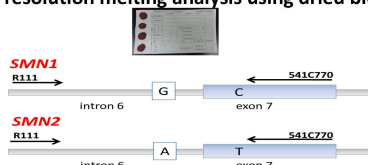


By Prof. Nishio, Kobe University

High-Resolution Melting Analysis

Sa'adah N, et al. Clin Lab 2015;61(5-6):575-80.

A Rapid, accurate and simple screening method for spinal muscular atrophy: high-resolution melting analysis using dried blood spots on filter paper.



Real-time PCR

By Prof. Nishio, Kobe University

まとめ

- 乳児期発症のSMA患者対象の国際共同治験第3相中間解析において規定の主要評価項目を達成した。
- nusinersenの投与乳児の運動機能評価において、治療を受けなかった群に比べて統計的に有意な改善を示した。
- SMAにおける新生児マススクリーニング実施、早期治療介入により、SMAの予後を改善する可能性を示唆する。

