

脊髄性筋萎縮症におけるバイオマーカー確立と診療ガイドライン策定にむけての疫学調査

研究分担者 齋藤加代子 東京女子医科大学臨床ゲノムセンター 所長・特任教授

研究要旨（10～12ポイント程度）400字程度

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）の新規治療としてアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬が承認され保険収載された。治療の有効性評価のための汎用性のあるバイオマーカー開発として、イメージングフローサイトメトリーを利用した末梢血核構造体解析により SMN 蛋白の測定法を確立した。適切な治療の開発促進と普及のためには「SMA 診療ガイドライン」の作成が緊急の課題である。その目的のもとに全国疫学調査を実施した。

研究協力者

松尾真理、荒川玲子、加藤環、高野梢、伊藤万由里、大月典子、久保祐二
 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）では脳脊髄腔内投与の核酸医薬品が保険収載され、経口低分子医薬品、遺伝子治療薬の国際共同治験が始まっている。また、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験（研究代表者：齋藤加代子）」は成果のまとめを行っている。一方で、SMA は患者の年齢や運動機能障害の幅により病態の一律評価が困難であり、有効性評価のバイオマーカー確立は必須である。適切な診断と治療の実施を目的として、SMA の疫学調査を実施し、診療ガイドラインの策定につなげる。

B. 研究方法

1) バイオマーカーの検討：イメージングフローサイトメトリー（IFC）にて核内 SMN 蛋白質の解析を行い、健常対照と SMA 患者にて比較した。汎用化を目指した自動化前処理装置（シスメックス（株））と用手法の同等性を評価した。
 2) 疫学調査：神経内科 2,535 施設、小児科 1,480 施設、専門医療施設 28 施設で、各階層ごとに抽出率を設定し配布数を決定し、1,936 件配布した。調査期間 29 年 1 月 1 日～12 月 31 日、平成 30 年 1 月 30 日～3 月 31 日に書面によるアンケート郵送調査を実施した。患者数、有病率、発生率、遺伝学的検査実施患者数、未実施患者数、人工呼吸器管理、脊柱変形、経管栄養実施を調査した。さらに、新規治療実施者数、新規治療希望者数の把握を行った。（倫理面の配慮）研究対象者への人権擁護等の配慮を東京女子医科大学倫理委員会にて審査の

C. 研究結果

1) バイオマーカーの検討：CD33 強陽性を示す細胞群の核内に SMN 蛋白の凝集が認められ、この SMN スポット陽性比率と SMN スポット蛍光強度はコントロールに比し SMA 検体で有意に低下していた（図 1）。自動化装置と用手法の同等性も確認できた。

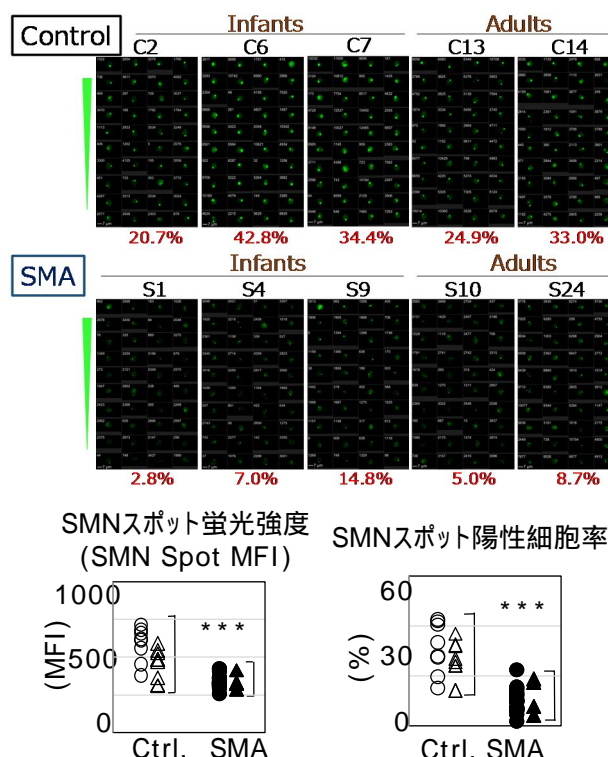


図 1 IFC による核内構造体解析：SMN 蛋白発現

2) 疫学調査：1,005 件回収、回収率は 51.9% で、神経内科 44.9%、小児科 60.1%、専門医療施設 60.7%であった。日本における SMA 患者の推計人数は 1,478 人と推計された。有病率は人

口 10 万当たり 1.17、発生率は出生 1 万当たり 0.6 であった。遺伝学的検査は 78.1% (486 人) が実施済みであった(図 2)。平均年齢は I 型 8.7 歳、II 型 18.2 歳、III 型 33.8 歳であった。

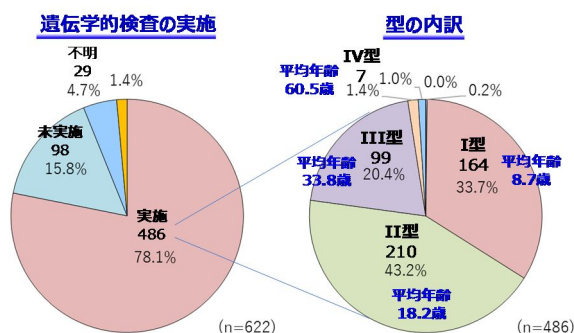


図 2 遺伝学的検査の実施状況と型の内訳

Nusinersen 治療は 57 人(11.7%)が受けており、同治療を希望する人は 226 人(46.5%)であった。治療を希望しない患者は 68 人(14.0%)であった(図 3)。

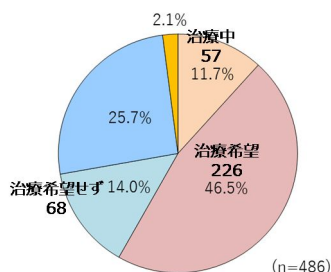


図 3 Nusinersen 治療について

D. 考察

SMA において髄腔内投与の核酸医薬品、経口投与の低分子医薬品、静脈内投与の遺伝子治療薬と次々に治験が進行し、承認薬が出てきた。今年度まで実施の AMED「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム(VPA)多施設共同医師主導治験」においては、VPA に対するレスポンスの存在が明らかになった。これらを背景に汎用性のある有効性評価の確立と診療ガイドラインの制定が重要な課題である。

有効性評価の指標としてバイオマーカーの開発を行い、IFC を用いた末梢血単球核内 SMN 蛋白の発現量では SMA は対照より有意に低値であった。

また、2018 年 1 月より全国疫学調査を実施し、2019 年度には脊髄性筋萎縮症の診療ガイドラインを作成する計画である。

E. 結論

SMA における新規治験は、国際的にも非常に活発である。低分子医薬品経口薬、発症前遺伝子治療など、有効性の報告が続いている。日本の SMA をもつ患者・患児が適切な治療を安全に受けることのできる状況を整備することが求められる。Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに基

づいて、診療ガイドライン作成を進めていきたい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Urata R, Maniwa S, Usui D, Motoki T, Jogamoto T, Aibara K, Hosokawa T, Konishi Y, Arakawa R, Mori K, Ishii E, Saito K, Nishio H. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. Brain Dev. 2019 Jan;41(1):36-42.
- Harahap NI, Niba ET, Rochmah MA, Wijaya YO, Saito T, Saito K, Awano H, Morioka I, Iizima K, Lai PS, Matsuo M, Nishio H, Shinohara M. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. Brain Dev 2018 Sep;40(8):670-677.
- Otsuki N, Arakawa R, Kaneko K, Aoki R, Arakawa M, Saito K. A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein. PLOS ONE. 2018 Aug13; 13(8): e0201764.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635.
- Rochmah MA, Awano H, Awaya T, Harahap NIF, Morisada N, Bouike Y, Saito T, Kubo Y, Saito K, Lai PS, Morioka I, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal muscular atrophy carriers with two SMN1 copies. Brain Dev. 2017 Nov;39(10):851-860.

2. 学会発表

- 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の治療の進歩. 第 16 回東北・北海道代謝異常症研究会, 特別講演, 2018.5.11, 宮城
- 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症に対する疾患修飾療法と今後の展望. 第 59 回日本神経学会学術大会, シンポジウム, 2018.5.23-26, 北海道
- 齋藤加代子. 神経難病への取り組み-脊髄性筋萎縮症の臨床と最新治療. 第 60 回日本女医会埼玉支部総会・講演会, 招待講演, 2018.7.8, 埼玉
- 大月典子, 荒川玲子, 金子芳, 青木亮子, 荒川正行, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)のバイ

オマーカー：末梢血を用いた SMN 蛋白質新規解析法の提案. 第 25 回日本遺伝子診療学会大会, 2018. 7. 12-14, 三重

- 5) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症：治療の扉が開かれた. ミオパチー（筋疾患）の会オリーブ医療講演会, 招待講演, 2018. 7. 21, 広島
- 6) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症-治療の扉が開かれた. 第 10 回北海道小児神経研究会, 特別講演, 2018. 7. 14, 北海道
- 7) 斎藤加代子. 難病におけるゲノム医療について. 掛川市議会講演会, 招待講演, 2018. 7. 26, 東京
- 8) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症：治療の扉が開かれた. 第 54 回中部日本小児科学会学術集会ランチョンセミナー, 2018. 8. 19, 愛知
- 9) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における治療の進歩. 第 26 回 Nagano Neurology Conference, 特別講演 2018. 9. 15, 長野
- 10) 大月典子, 前川貴則, 荒川玲子, 山田和宏, 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) のバイオマーカー：末梢血を用いた SMN 蛋白質新規解析法の提案および精度向上に向けての改良. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018. 10. 10-13, 神奈川
- 11) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症におけるアンチセンス核酸治療. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, シンポジウム, 2018. 11. 24, 東京

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし