

脊髄性筋萎縮症の治療における有効性評価の検討

研究分担者 齋藤加代子
東京女子医科大学 ゲノム診療科・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）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患である。新たな治療法の普及を背景として、治療有効性評価が重要となっている。我々は、IFC（imaging flowcytometry）による SMN 蛋白測定系を開発（国内出願特許登録済：特許第 6115979 号）（Otsuki et al. 2018）した。SMA の治療有効性評価法として、運動機能評価、日常生活動作関連の自立性レベル尺度、生理学的検査、血液生化学的検査及びバイオマーカーとして機能的 SMN 蛋白を有する細胞の比率を検討した。

研究協力者

加藤環¹、大月典子¹、浦野真理¹、横村守¹、志真奈緒子²、鈴木隼人²、加島広太²、塩谷萌華²、若林秀隆²、

1 東京女子医科大学 ゲノム診療科

2 東京女子医科大学 リハビリテーション科

A.研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)の根本治療として 2017 年にアンチセンス核酸の脳脊髄腔内投与薬、2020 年に遺伝子治療、2021 年に低分子治療薬が承認・製造販売された。治療の選択肢が広がっていることを背景として、患者個人個人に最適な治療法を検討したり、治療の変更の検討をしたりする際の指標となるバイオマーカーとしての治療有効性評価法が必要である。そのため、治療有効性評価法を確立することを目的とする。

B.研究方法

2021 年に承認・製造販売されたリスジプラム内服開始前、1 か月後、2 か月後、5 か月後以降 3 か月毎に以下に記載する項目を治療有効性評価法として検討した。

1 運動機能評価

- 1) CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- 2) HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded)
- 3) 6MW (6 minutes walk)
- 4) HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological

Examination Section 2)

5)RULM (Revised Upper Limb Module)

2 日常生活動作関連の自立性レベル尺度(SMAIS: SMA Independent) 介護者評価、自身評価

3 生理学的検査

- 1) 呼吸機能 (%VC)
- 2) CMAP (compound muscle action potential) ulnar (上肢)
- 3) CMAP peroneal (下肢)

4 血液生化学検査

- 1) CK (Creatine kinase)
- 2) Creatinine クレアチニン
- 3) Aldolase アルドラーゼ

5 IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率

C.研究結果

東京女子医科大学ゲノム診療科に通院中、リスジプラム内服を開始した 28 症例（2022 年 3 月 24 日時点）から IFC による SMN 蛋白測定に関する研究「脊髄性筋萎縮症患者における SMN 蛋白の変動の検討」に同意を得た。2022 年 3 月 8 日時点で 6 症例が投与 5 ヶ月を経過している（図 1,2）。全例、自覚症状の改善を認めていた。運動機能評価は、症例 1 (CHOP-INTEND)、3 (RULM)、6 (RULM) において 2 点以上の改善を認めていた。SMAIS では呼吸機能 (%VC) は有意な変化を認めなかったが、CMAP は症例 3, 4, 6 において下肢 (peroneal)、上肢 (ulnar) とともに改善していた。症例 6 に関しては、peroneal が投与 2 か月まで測定感度以下であったが、投与 5 ヶ月で初めて波形が出現した。

IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率は、症例 3, 4 のように元々20%以上であった症例では変化は認めなかったが、その他症例 1, 2, 5, 6 では、投与により上昇を認めていた。



図1 リスジプラム投与後5カ月を経過した6症例における有効性評価の経過

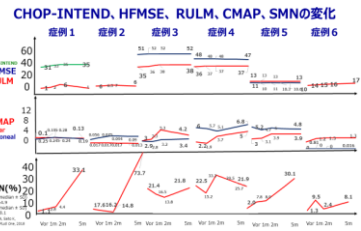


図2 6症例における運動機能評価,CMAP,SMN
蛋白の経過

血液生化学検査では、CK 値は増加した症例も減少した症例も認められた。一方、アルドラーゼ、クレアチニンは症例 6 を除き増加していた。(図 3)

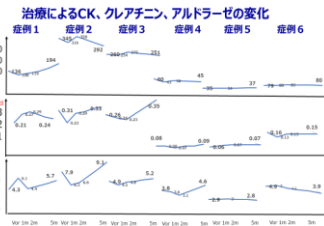


図3 6症例における血液性化学検査の経過

D.考察

実臨床において、リスジプラム内服開始前、1 か月後、2 か月後、5 か月後における治療有効性評価法を検討した。5 ヶ月に達した 6 症例全例が有効性を自覚していた。

血液生化学検査では骨格筋関連の蛋白を指標とした。5 症例においてクレアチニン、アルドラーゼが増加しており、SMA におけるクレアチニン値のバイオマーカーとしての報告 (Alves CRR, et al. Neurology 2020) と矛盾がなかった。IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率は、治療開始前から 20% 以上の高値を示した 2 症例では変化に乏しかった一方で、治療開始前が 20% 以下の 4 症例全例で増加を認めた。治療開始前が 20% 以下の場合、治療有効性評価法として感度が高い可能性があるが、元来 20% 以上の場合には、他の治療有効性評価法が必要な可能性がある。運動機能評価での改善は 3 症例で、CMAP での改善も 3 症例で認められた。運動機能評価、CMAP は治療有効性評価法として一定の感度を認めるが、自覚での改善をすべては数値化出来ない症例も存在した。血清クレアチニンとアルドラーゼ値は、投与前と投与 5 か月後を比較すると上昇している症例が多く、筋肉量の改善を反映している可能性がある。呼吸機能検査、SMAIS、CK 値は、治療有効性評価法として 5 ヶ月の評価期間内では有用性を示せていない。

E. 結論

SMA の治療有効性評価法として、運動機能評価、CMAP の改善があれば大きな変化と考えられるが、感度は高くない可能性がある。IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率は元来高値な一部の症例を除いて有用であった。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, & Saito K. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. *Brain Dev.* 2022; 44(1), 2-16.
- 2) Kato T, Urano M, Matsuo M, Saito K. An Overview of the Clinical Characteristics of Japanese Patients with Spinal Muscular Atrophy: Data from SMART Consortium. *TWMUJ.* 2021; 5, 93-102
- 3) Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW, SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21(1):42-52.
- 4) Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, McMillan HJ. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2021 Oct;64(4):413-427
- 5) Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Jul 20;7(3):45.
- 6) Wijaya YOS, Ar Rohmah M, Niba ETE, Morisada N, Noguchi Y, Hidaka Y, Ozasa S, Inoue T, Shimazu T, Takahashi Y, Tozawa T, Chiyonobu T, Inoue T, Shiroshta T, Yokoyama A, Okamoto K, Awano H, Takeshima Y, Saito T, Saito K, Nishio H, Shinohara M. Phenotypes of SMA patients retaining SMN1 with intragenic mutation. *Brain Dev.* 2021 Aug;43(7):745-758.
- 7) Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Shieh PB, Tizzano E, Desguerre I, Quijano-Roy S, Saito K, Droege M, Dabbous O, Khan F, Renault L, Anderson FA,

Servais L. RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(2),145-152

- 8) Hosokawa S, Kubo Y, Arakawa R, Takashima H, Saito K. Analysis of spinal muscular atrophy-like patients by targeted resequencing. *Brain Dev.* 2020;42(2):148-156.
- 9) 齋藤加代子. 【周産期の薬】 新生児編 疾患に対する薬剤の選び方・使い方・注意点 脳神経系疾患 脊髄性筋萎縮症治療薬. 周産期医学. 2020, 50 巻増刊 p.578-582
- 10) 齋藤加代子, 加藤環, 松尾真理. 今後導入が予定・期待される新生児スクリーニング 脊髄性筋萎縮症. 周産期医学. 2021, 51(2) p.260-263

学会発表

- 1) 加藤環, 横村守, 大澤裕, 松尾憲典, 久保祐二, 本間泰平, 齋藤加代子. SMN 遺伝子領域のゲノム解析による SMA 患者の遺伝子型と表現型の研究. 2021.10.14, 横浜
- 2) 横村守, 加藤環, 久保祐二, 浦野真理, 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝型、表現型に関する検討. 2020.11.18, 名古屋
- 3) 齋藤加代子. From the Principal Investigator's Perspective-Focusing on Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy. 第 23 回 DIA クリニカル データ マネジメント・ワークショップ. 2020.2.5, 東京
- 4) 齋藤加代子. 医薬品開発における患者・家族との協力の重要性について-治験責任医師の立場から-. 第 17 回 DIA 日本年会. シンポジウム「臨床試験のデザインと実施におけるペイシエント・エンゲージメント・イニシアチブのインパクト」 2020.11.9. 東京

G. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 特許出願
出願番号：2021-040682
本学番号：TW0347
シスメックス株式会社番号：PTM-16816
出願年月日：2021 年 3 月 12 日
権特許出願人：学校法人東京女子医科大学、シスメックス株式会社
発明人：齋藤加代子、大月典子、前川貴則
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし