

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

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。リスジプラム内服開始 1 か月以降、SMN 蛋白は変動を伴いつつも有意に上昇し、1 年後にも上昇を維持していた。SMN 蛋白解析は、リスジプラムの治療有効性評価法として有用であると考えられた。

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、最適な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、8 か月後、1 年後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、本人評価

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 27 症例（男性 13 症例、女性 14 症例 平均年齢:23.2y 病型:Ia 型 2 例, Ib 型 1 例, IIa 型 7 例, IIb 型 3 例, IIIa 型 6 例, IIIb 型 8 例）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。2023 年 2 月 13 日時点で 21 症例が投与 1 年を経過した(図 1)。

IFC による SMN 蛋白は、リスジプラム内服開始 1 か月後($p=0.0011$) 以降、変動を伴いつつも内服開始 8 か月後($p=0.014$) まで有意に上昇しており、投与 1 年後においても 15 歳未満の患者で有意に上昇 ($p=0.04$) をしていた。

SMN 蛋白上昇に遅れて投与 5 か月以降、運動機能評価 RULM (5 か月後 $p=0.0014$ 、8 か月後 $p=0.0069$ 、1 年後 $p=0.0098$)、及び HFMSE (8 か月後 $p=0.0145$) が有意に上昇していた。

日常生活動作関連の自立性レベル尺度 (SMAIS: SMA Independent) 介護者評価が投与 5 か月後以降 (5 か月後 $p=0.0354$ 、8 か月後 $p=0.0099$ 、1 年後 $p=0.0291$) 有意に上昇していた。(図 2)

その他の評価項目である CMAP(ulnar, peroneal)、呼吸機能(%VC)、SMAIS 自己評価、HINE2、CK、クレアチニン、アルドラーゼは治療有効性評価として投与 1 年以内に有意差は認められなかった。

リスジプラム投与症例

年齢	型	性	前案	年齢	型	性	前案	年齢	型	性	前案
0y6m	IIIa	F	-	13y6m	IIa	F	N	24y1m	IIb	M	-
2y9m	Ia	F	O	13y8m	IIIb	M	N	24y2m	IIIb	F	-
4y4m	Ib	M	-	13y11m	IIb	M	N	30y8m	IIIa	F	-
10y2m	IIIb	M	-	16y11m	IIIa	F	N	34y5m	IIa	F	-
10y5m	IIIb	M	N	19y6m	IIa	F	-	48y3m	IIIb	F	N
10y8m	IIa	M	N	19y8m	IIIa	F	-	48y10m	IIIb	M	-
12y3m	IIIb	M	-	19y10m	IIa	F	N	52y1m	IIa	M	-
12y5m	Ia	F	-	20y1m	IIIa	M	N	64y10m	IIIb	F	-
13y0m	IIa	M	N	22y11m	IIb	F	-	68y0m	IIIb	M	N

*男性:13, 女性:14

*Ia型:2, Ib型:1, IIa型:7, IIb型:3, IIIa型:6, IIIb型:8

*平均年齢:23.2y

図 1 リスジプラム投与症例 (ピンクでハイライトした症例が投与 1 年を経過)

	age	Post 1 month - before administration P value(n)	Post 2 month - before administration P value(n)	Post 5 month - before administration P value(n)	Post 8 month - before administration P value(n)	Post 12 month - before administration P value(n)
HFMSE	all	0.5785	0.5180	0.0801	0.0145	0.0849
	0-15y	0.3167	0.7051	0.1930	0.0453	0.4226
	16y+	0.7435	0.5943	0.2555	0.0609	0.1443
RULM	all	0.5495	0.1005	0.0014	0.0069	0.0098
	0-15y	0.7824	0.3701	0.0607	0.1803	0.4226
	16y+	0.6101	0.1802	0.0104	0.0155	0.0119
HINE2	all	0.1472	0.1704	0.6059	0.4154	0.1643
	0-15y	0.1837	0.3732	0.2212	0.6953	0.4226
	16y+	0.5238	0.0192	0.3280	0.2440	0.0745
SMAIS (caregiver)	all	0.2136	0.1372	0.0354	0.0099	0.0291
	0-15y	0.5126	0.3636	0.1244	0.0882	0.1817
	16y+	0.3042	0.2659	0.1872	0.0710	0.0903
SMAIS (self)	all	0.7598	0.8087	0.2513	0.3081	0.4975
	0-15y	0.5670	0.8935	0.8606	0.7527	0.5000
	16y+	0.3112	0.8243	0.2158	0.3462	0.3805
CMAP (ulnar)	all	0.3355	0.2397	0.9446	0.4279	0.7381
	0-15y	0.2237	0.9000	0.6268	0.9421	0.5256
	16y+	0.6576	0.1680	0.0988	0.2428	0.4797

	age	Post 1 month - before administration P value(n)	Post 2 month - before administration P value(n)	Post 5 month - before administration P value(n)	Post 8 month - before administration P value(n)	Post 12 month - before administration P value(n)
IFC (SMNS)	all	0.0011	0.0080	<0.01	0.014	0.1732
	0-15y	0.0023	0.0417	0.0004	0.0201	0.0400
	16y+	0.1060	0.0713	0.0256	0.0300	0.9026
CMAP (peroneal)	all	0.3907	0.0955	0.0709	0.0379	0.6084
	0-15y	0.4168	0.2692	0.2224	0.0560	0.9332
	16y+	0.8312	0.1755	0.2053	0.4175	0.3317
CK	all	0.7719	0.5343	0.4883	0.0633	0.7475
	0-15y	0.7719	0.5588	0.4859	0.0970	0.8629
	16y+	0.8774	0.8862	0.9685	0.4394	0.7888
creatinine	all	0.6313	0.8038	0.9673	0.0508	0.7070
	0-15y	0.6850	0.6828	0.5514	0.0629	0.8992
	16y+	0.8026	0.5033	0.0347	0.4955	0.4525
aldolase	all	0.6404	0.6853	0.6993	0.2700	0.6973
	0-15y	0.9828	0.1888	0.8739	0.3418	0.9226
	16y+	0.4245	0.0625	0.2567	0.6205	0.2264

図 2 投与前、1、2、5、8 か月、1 年後の治療有効性評価法の変動のまとめ

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、8 か月後、1 年後における治療有効性評価法の有用性を検討した。

リスジプラム内服開始 1 か月以降、SMN 蛋白は変動を伴いつつも有意に上昇し、1 年後にも上昇を維持していた。リスジプラム内服の効果を反映していると考えられた。

SMN 蛋白上昇に遅れて投与 5 か月以降、運動機能 (HFMSE、RULM)、SMAIS 介護者評価が上昇した。投与開始平均年齢が 23.9 歳であり、発症後時間が経過している患者においても上肢機能から運動機能の改善を認め、介護者による評価が上昇する点は、過去の報告に矛盾しない結果であった。

CMAP(ulnar, peroneal)は、SMA の病態を反映するとの報告が複数存在する。今回有意差が出なかった理由として、評価期間の短さの影響が考えられた。さらに期間を延長して評価していく必要があると考える。

呼吸機能 (%VC)、SMAIS 自己評価、HINE2、CK、クレアチニン、アルドラーゼにおいても治療有効性評価として投与 1 年以内に有意差は認められなかった。CMAP と同様にクレアチニンは SMA の病態を反映するとされており、さらなる評価の継続が必要と考える。

以上の結果から、IFC 法による SMN 蛋白解析は、治療開始早期から有意に上昇しており、リスジプラムの治療有効性評価法として有用であると考えられた。

E. 結論

IFC による SMN 蛋白 spot 陽性細胞率はリスジプラムの治療有効性評価法として有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 診療の手引き編集委員会 (編) (代表: 齋藤加代子). 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 診療の手引き. メディカルレビュー社, 東京, 2022
- 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.
- 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
- 4) Takano K, Uchiyama T, Otsuki N, Nishio H, Kubo Y, Arakawa R, Saito T, Yasuhiro Takeshima Y, Yuge K, Ikeda T, Kato Z, Nakajima T, Saito K. Effective Valproic Acid Treatment in Motor Function is Caused by Possible Mechanism of Elevated Survival Motor Neuron Protein Related with Splicing Factor Gene Expression in Spinal Muscular Atrophy. *TWMUJ*. 2022 <https://doi.org/10.24488/twmuj.2021020>
 - 5) Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Wigderson M, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine*. 2022;28(7):1381-1389. doi: 10.1038/s41591-022-01866-4.
 - 6) Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Wigderson M, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine*. 2022; 28(7):1390-1397. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3.
 - 7) 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.
 - 8) 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
 - 9) 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.
 - 10) 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, Shiroshita 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.
 - 11) Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Shieh PB, Tizzano E, Desguerre I, Quijano-Roy S, Saito K, Droegge 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
 - 12) 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.
 - 13) 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
 - 14) 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
- ## 2. 学会発表
- 1) Saito K, Nagao R, Tsuchida K, Teshima R, Kawase K. Real-World Assessment of Onasemnogene Abeparvovec Treatment in Patients with Spinal Muscular Atrophy: RESTORE/Post-Marketing Surveillance in Japan. World Muscle Society 2022, 10.11-15. Halifax, Nova Scotia, Canada
 - 2) 齋藤加代子.脊髄性筋萎縮症における治療の進歩ー遺伝子治療の臨床試験から見えてくること.第45回日本小児遺伝学会学術集会. 2023.1.28.東京
 - 3) 齋藤加代子.脊髄性筋萎縮症の新たな時代ー疾患修飾治療による進行抑制そして発症抑制. 難病アドバイザー事業難病医療講演会. 2023.1.22, 徳島
 - 4) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の早期診断のポイントー遺伝子治療臨床試験成績. 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2022.7.11. 東京
 - 5) 齋藤加代子.脊髄性筋萎縮症の治療の進歩ー

新生児スクリーニングが必要です. 2022 年度
都医学研第 2 回都民講座.2022.6.20.東京

3.その他 なし

- 6) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における治療の
進歩. 教育講演. 第 38 回小児神経筋懇話会.
2022.8.27.東京
- 7) 齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における創始診
断・早期治療の重要性.第 9 回産婦人科小児
科合同講演会. 2022.4.27.福岡
- 8) 加藤環, 横村守, 浦野真理, 佐藤裕子, 芦原有
美, 伊藤万由里, 松尾真理, 米衛ちひろ, 児玉一
男, 小俣卓, 大久保幸宗, 富樫紀子, 萩野谷和
裕, 室月淳, 齋藤加代子. 出生前診断実施後に
多施設多職種連携を推進したことで早期治療
と予後改善に結び付いた脊髄性筋萎縮症 I 型
の 2 例, 第 46 回遺伝カウンセリング学会学
術集会 2022.7.1.東京
- 9) 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. 臨床的に脊髄性筋萎縮症
と診断される患者の *SMN1* 遺伝子領域のゲノ
ム解析研究. 第 67 回日本人類遺伝学会学術
集会 2022.12.15.横浜
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
シメント・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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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