



# Reconsideration about VPA administration clinical trials for spinal muscular atrophy from transcription point of view

著者名	高野 梢
発行年	2019-03-25
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00032401">http://hdl.handle.net/10470/00032401</a>

# 学位論文の要約

Reconsideration about VPA administration clinical trials for  
spinal muscular atrophy from transcription point of view

脊髄性筋萎縮症に対する VPA 投与の再検討：転写の視点から  
(PLOS ONE へ投稿予定)

東京女子医科大学大学院  
先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野  
(指導：山本 俊至教授) ㊞  
高野 梢

## 【目的】

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は *SMN1* が責任遺伝子である常染色体劣性遺伝形式の下位運動ニューロン病である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤が SMA の病態修飾治療薬として着目されており、その中でもバルプロ酸ナトリウム (VPA) は、*SMN2* 自体の転写を促進させるだけでなく、スプライシング関連遺伝子の発現を修飾している可能性が示唆されてきた。我々は国内で初めて SMA に対する多施設医師主導治験を実施し、VPA の SMA への有効性と安全性を検証するとともに、SMA における VPA 感受性遺伝子を明らかにして、VPA の薬理作用機序を解明することを目的とした。

## 【対象および方法】

解析対象は 7 歳未満の日本人 SMA 患者 26 例である。治療期 32 週までが検証的試験で、VPA 投与群とプラセボ群は各 13 例であった。32 週以降 88 週までは継続投与試験であり、検証的試験でプラセボ群に分類されていた被験者も含めて全被験者に VPA が投与された。薬物投与前と治療期 32 週で採取した血液から RNA を抽出し、発現変動を示す遺伝子の網羅解析を実施した。88 週までの運動機能評価と *SMN2* mRNA、SMN 蛋白測定を各 visit で実施した。

## 【結 果】

治療期 32 週までの運動機能評価モジュールスコアの変動から、VPA に対する有効性を 3 群に分類した。「responder 群」は運動機能の改善を 32 週以降 88 週までの治験期間中維持した。32 週まででスコアが減少していた「non-responder 群」は、32 週以降は運動機能が改善し、「mild-responder」よりむしろスコアが顕著に上昇していた。運動機能改善を VPA 投与 32 週で示した群は SMN 蛋白の増加も 32 週以内であり、投与 88 週で示した群は、SMN 蛋白の増加も 32 週以降であった。血中 VPA 濃度は有効血中濃度に達していたにも関わらず、運動機能の変化との関連はみられなかった。また、投与前後の遺伝子発現の変動を Gene Ontology 解析したところ、VPA の有効性に関わる因子は「遺伝子発現」であり、スプライシング関連遺伝子が同定された。

## 【考 察】

これまでの臨床試験から VPA への無効例の存在が指摘されてきたが、今回の結果から有効性の「有無」ではなく、有効性作用発現の時間的差異が個人間で生じており、「non-responder」というよりはむしろ「delayed-responder」と定義される SMA 患者がいることを明らかにした。また、VPA の有効性と関連してスプライシング関連遺伝子の発現変動が生じていることから、SMA への VPA の薬理作用にはスプライシング反応が影響している可能性が示唆された。

## 【結 論】

緩徐進行性の病態において、VPA の投与は運動機能の改善を示した。本研究で同定されたスプライシング関連遺伝子の *SMN2* エクソン 7 に対する作用と、有効性作用発現の時間的差異をもたらす因子との関連性を明らかにすることで、新たな SMA の治療戦略のシーズとなることが期待される。