

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 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  
主導治験の実施研究  
(英語) Practical research for multicenter cooperative and investigator initiated  
clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy

研究開発担当者 (日本語) 東京女子医科大学 教授 斎藤 加代子

所属 役職 氏名： (英語) Kayoko Saito, Professor, Tokyo Women's Medical University

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### 和文

本研究は脊髄性筋萎縮症 (SMA) 原因蛋白質 SMN 蛋白質を増す機序のバルプロ酸ナトリウム (VPA) による病態修飾療法であり、VPA の適応拡大を目標の医師主導治験である。2014 年度に難治性疾患実用化研究事業 ステップ 1 として、小児 SMA 患者への phase II a 探索的治験、非盲検非対照試験 (SMART01 試験) を実施し、SMN 蛋白質の増加傾向、運動機能評価の有意な改善結果を得た。発症後早期の小児への投与が効果的と考え、ステップ 2 として、2016 年 1 月から無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験にて多施設共同医師主導治験、phase II b、検証的試験 (SMART02) を 6 施設にて開始、治験薬投与期間は 32 週とする。主要評価項目を運動機能評価にて有効性を証明し VPA 適応拡大の薬事承認へ導く内容である。SMA 小児患者 (医師主導治験実施時 7 歳未満) 29 症例 (3 例が中止となり 26 症例が治験継続中) を対象とした。実薬、プラセボはそれぞれ 50%とする。患者レジストリーリストより、対象者を選定、割り付けを行い、治験対象者の登録とする。希望者は継続投与試験 (SMART03) に移行する計画である。高アンモニア血症予防に l-carnitine 併用する。

VPA 血中濃度測定、血中アンモニア値測定により安全性評価を実施するが、盲検性喪失を防ぐため、VPA

血中濃度測定、血中アンモニア値の評価は独立組織の効果安全性評価委員会が行い、安全性を確保する体制とした。6 医療機関の多施設共同治験として、研究協力者の荒川玲子（東京女子医科大学）、研究分担者の齊藤利雄（国立病院機構刀根山病院）、竹島泰弘（兵庫医科大学）、林北見（東京女子医科大学八千代医療センター）、弓削康太郎（久留米大学）、池田俊郎（宮崎大学）が治験責任医師となった。

有効性評価項目として、サンプルセンターにてイメージングフローサイトメトリー（ImageStream）による SMN 蛋白質定量（東京女子医科大学：大月典子）、および *SMN2*mRNA 定量（神戸大学：西尾久英）を行った。ImageStream では、全血から採取された生細胞の血液有核細胞に対して蛍光標識された SMN 蛋白質抗体を用いて、全細胞の SMN 蛋白質の発現量のみならず、異なる細胞群の SMN 蛋白質の発現分布と発現量、さらに、細胞内分布を観察した。

SMA の根本治療開発は HDAC 抑制剤、AON 薬など、その分子病態への標的治療として発展しているが、SMA における将来的な標準医療とは、遺伝学的検査により SMA の確定診断がなされたら、ファーストラインとして本研究により適応拡大された VPA を使用し、セカンドラインとして AON 製剤などの根本治療へと進めることを提案したい。

## 英文

The focus of this study, conducted as a clinical trial, is to elucidate the mechanism of disease modifying therapy using sodium valproate (VPA) as a HDAC inhibitor to increase SMN protein, which is involved in the causation of spinal muscular atrophy (SMA). The ultimate goal of this investigator-initiated clinical trial is to expand the indications for VPA. In 2014, a phase IIa exploratory clinical trial for childhood onset SMA patients was conducted as Step 1 toward practical application of VPA to intractable disease. This non-blinded uncontrolled trial (SMART 01) revealed a significant increase in SMN mRNA and improvement of measured motor functions. As Step 2, from January 2016, a randomized, placebo-controlled, multicenter investigator-initiated double-blind comparative trial, phase IIb, designed as a verification test (SMART 02), was launched at six institutions. The drug administration period was 32 weeks. The primary endpoint was the effectiveness of VPA as indicated by measured improvements in motor functions.

Twenty-nine patients with childhood onset SMA (under the age of 7 at the start of the trial) were enrolled, of whom 26 are still participating in the clinical trial. Thirteen (50%) patients each are receiving VPA or the placebo. Subjects were selected from the patient registry list and assigned to receive the target therapy or placebo, and finally registered for the trial. The applicant is planning to shift the trial to a continuous administration test (SMART 03). For the prevention of hyperammonemia, l-carnitine is used as a combination medication.

Safety assessment is performed by measuring the blood VPA and ammonia concentrations, but in order to maintain double blinding while ensuring safety, these values are measured by an independent organization's Effectiveness-Safety Evaluation Committee. The following individuals serve as investigators in this multicenter cooperative clinical trial; Dr. Reiko Arakawa (Tokyo Women's Medical University), Dr. Toshio Saito (National Hospital Organization Toneiyama Hospital), Dr. Yasuhiro Takeshima (Hyogo College of Medicine), Dr. Kitami Hayashi (Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center), and Dr. Koutaro Yuge (Kurume University), and Dr. Toshiro Ikeda (Miyazaki University). The effectiveness evaluation items

include SMN protein quantification by imaging flow cytometry, ImageStream (Tokyo Women's Medical University: Ms. Noriko Otsuki) and SMN2 mRNA quantification (Kobe University: Dr. Hisahide Nishio) performed at the sample center.

The fundamental therapeutic approach to SMA has focused on molecular targeted therapies such as HDAC inhibitors, AON drugs and gene therapy. Future standard medical care for SMA will begin with diagnostic confirmation of SMA by genetic testing. Our research group would like to propose using VPA as the first line therapy, an expansion of the indications for VPA supported by the results of this study, and to then proceed to fundamental approaches such as AON drugs or gene therapy as the second line treatments.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 19 件、国際誌 16 件)

1. Furukawa Y, Ogawa G, Hokkoku K, Hatanaka Y, Aoki R, Saito K, Sonoo M. Diagnostic use of surface EMG in a patient with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2015;52(1):153-4.
2. Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H. Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA. *Brain & Development* 2015;37(7):669-76.
3. Kato N, Sa'Adah N, Ar Rochmah M, Harahap NI, Nurputra DK, Sato H, Sadewa AH, Astuti I, Haryana SM, Saito T, Saito K, Nishimura N, Nishio H, Takeuchi A. SMA screening system using dried blood spots on filter paper: application of COP-PCR to the *SMN1* deletion test. *The Kobe Journal of Medical Sciences* 2015;19:60(4):E78-85.
4. Kubo Y, Nishio H, Saito K. A new method for *SMN1* and hybrid *SMN* gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *Journal of Human Genetics* 2015;60(5):233-9.
5. Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Rochmah MA, Morikawa S, Nishimura N, Sadewa AH, Astuti I, Haryana SM, Saito T, Saito K, Nishio H. A rapid, accurate and simple screening method for spinal muscular atrophy: High-resolution melting analysis using dried blood spots on filter paper. *Clinical Laboratory* 2015;61(5-6):575-80.
6. Yamada H, Nishida Y, Maihara T, Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Ar Rochmah M, Nishimura N, Saito T, Kubo Y, Saito K, Nishio H. Two Japanese patients with SMA type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity. *Pediatric Neurology* 2015;52(6):638-41.
7. Arakawa R, Arakawa M, Kaneko K, Otsuki N, Aoki R, Saito K. Imaging flow cytometry analysis to identify differences of survival motor neuron protein expression in patients with spinal muscular atrophy. *Pediatric Neurology* 2016;61:70-5.

8. Kitamura Y, Kondo E, Urano M, Aoki R, Saito K. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early-onset neuromuscular disorders. *Journal of Human Genetics* 2016;61(11):931-42.
  9. Noguchi Y, Onishi A, Nakamachi Y, Hayashi N, Harahap NI, Rochmah MA, Shima A, Yanagisawa S, Morisada N, Nakagawa T, Iijima K, Kasagi S, Saegusa J, Kawano S, Shinohara M, Tairaku S, Saito T, Kubo Y, Saito K, Nishio H. Telomeric Region of the spinal muscular atrophy locus is susceptible to structural variations. *Pediatric Neurology* 2016;58:83-9.
  10. Sato T, Murakami T, Ishiguro K, Shichiji M, Saito K, Osawa M, Nagata S, Ishigaki K. Respiratory management of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain & Development* 2016;38(3):324-30.
  11. Yoshimoto S, Harahap NI, Hamamura Y, Ar Rochmah M, Shima A, Morisada N, Shinohara M, Saito T, Saito K, Lai PS, Matsuo M, Awano H, Morioka I, Iijima K, Nishio H. Alternative splicing of a cryptic exon embedded in intron 6 of *SMN1* and *SMN2*. *Human Genome Variation* 2016;3:16040.
  12. Sato T, Adachi M, Nakamura K, Zushi M, Goto K, Murakami T, Ishiguro K, Shichiji M, Saito K, Ikai T, Osawa M, Kondo I, Nagata S, Ishigaki K. The gross motor function measure is valid for Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2017;27(1):45-9.
  13. Kaneko K, Saito K, Arakawa R, Urano M, Aoki R. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. *Brain & Development*, in press
  14. Takarada T, Ar Rochmah M, Harahap NI, Shinohara M, Saito T, Saito K, Lai PS, Bouike Y, Takehima Y, Awano H, Morioka I, Iijima K, Nishio H, Takeuchi A. SMA mutations in SMN Tudor and C-terminal domains destabilize the protein. *Brain & Development*, in press
  15. Suzuki Y, Higuchi S, Aida I, Nakajima T, Nakada T. Abnormal Distribution of GABAA Receptors in Brain of DuchenneMuscular Dystrophy Patients. *Muscle & Nerve*, in press
  16. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscular Disorders* 2017;27:107-114.
1. 齋藤加代子. 運動神経の変性疾患 脊髄性筋萎縮症. 神経内科研修ノート. 診断と治療社, 東京, 307-309, 2015.
  2. 齋藤加代子. 神経・筋 脊髄性筋萎縮症. こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 東京, 診断と治療社, 126-127, 2015.
  3. 齋藤加代子, 近藤恵里, 北村裕梨, 青木亮子. 遺伝子関連検査 筋疾患. 日常診療のための検査値のみかた. 中外医学社, 東京, 634-642, 2015.
  4. 齋藤加代子. こどもの神経疾患の診かた. 改訂第3版. 南江堂, 東京, 2016.

5. 齋藤加代子. かかりつけ医として知っておきたい遺伝子検査、遺伝学的検査 Q&A 2016, 日本医師会, 東京, 3, 2016.
6. 荒川玲子, 齋藤加代子. 小児科と関連領域における臨床の常識を見直そう! 筋ジストロフィー患者の疾患進行の抑制に有効な薬はある? 小児内科 2015;47(10): 1828-9.
7. 齋藤加代子. 遺伝子検査の実用化と課題 遺伝学的検査における遺伝カウンセリング. 血液フロンティア 2016;26(7):977-82.
8. 松尾真理, 齋藤加代子. 遺伝相談-小児科医が知っておきたいこと 小児遺伝外来. 小児科 2016;57(7):853-8.
9. 荒川玲子, 浦野真理, 齋藤加代子. 筋疾患の遺伝カウンセリング一般小児科医にできること. 小児内科 2016;48(12):1915-1919
10. 齋藤加代子, 北村裕梨, 近藤恵理, 青木亮子. 筋疾患と遺伝学的検査. 小児疾患診療のための病態生理. 小児内科 2016;48(増刊号):454-462.
11. 山田博之, 西田吉伸, 松本貴子, 毎原敏郎, 西尾久英. SMN1 遺伝子内に微小変異を認めた脊髄性筋萎縮症 1 型の 1 例. 脳と発達. 2016, 48(5), 343-346.
12. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か, 臨床評価, 2017, 44 巻 4 号, 740-746
13. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプによる歩行運動療法, The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, Vol. 54No. 1, 14-18
14. 岩田裕美子, 齊藤利雄, 永山ひろみ, 山本洋史, 西菌博章, 四分一健介, 井上貴美子, 藤村晴俊, 中島孝. 脊髄性筋萎縮症 II 型に対する福祉用 Hybrid Assistive Limb を利用した歩行練習が運動機能および Quality of Life に及ぼす効果, 医療, 2016, Vol. 70No. 11, 457-461
15. 中島孝. ニューロサイエンスの最新情報 ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム, Clinical Neuroscience 月刊 臨床神経科学, 2016, Vol. 34No. 8, 936-937
16. 中島孝. 希少性神経・筋疾患治療のための HAL-HN01 医師主導医療機器治験の実施研究, 臨床評価, 2016, Vol. 43, No. 2, 429-433
17. 中島孝. ロボットスーツの臨床応用, すべてがわかる神経難病医療 アクチュアル 脳・神経疾患の臨床, 2015, 中山書店, 235-241
18. 齊藤利雄. 神経筋疾患のリハビリテーション -up to date- 筋ジストロフィーのリハビリテーション. Jpn J Rehabil Med 2016;53: 516-519.
19. 齊藤利雄. 小児の筋疾患 update 肢帯型筋ジストロフィー-サルコグリカノパチーを含めて. 小児内科 2016; 48: 1925-1930.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 齋藤加代子. 小児期発症脊髄性筋萎縮症 (SMA) 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準備研究 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班 (難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究) 成果報告会 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望ー抄録集. 2015. 3. 13, 於: 東京、国内

2. 斎藤加代子, 荒川玲子, 斎藤利雄, 西尾久英. 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 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5. 29, 於: 大阪、国内
3. 斎藤加代子. 遺伝子医学からゲノム治療へ 平成 22-26 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「ヒト遺伝子型と疾患発症メカニズム解析による新しい診断及び治療法の開発」成果報告会. 2015. 6. 13, 於: 東京、国内
4. 斎藤加代子. 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の実施研究 革新的医療技術創出拠点プロジェクト連携シンポジウム (難病) 議事次第. 2015. 11. 10, 於: 東京、国内
5. 斎藤加代子. From bench to bedside: Diagnosis and treatment of the intractable diseases. 第 4 回織田記念国際シンポジウム. 2015. 11. 20, 於: 東京、国内
6. Saito K, Arakawa R. Panel discussion - Spinal muscular atrophy - Japan experience, Launching a new era in spinal muscular atrophy treatment. 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016, 2016. 5. 26-29, Hsinchu, Taiwan. 国外
7. 斎藤加代子. 神経筋疾患治療の未来. 脊髄性筋萎縮症治療新時代へのキックオフ. 第 58 回日本小児神経学会学術集会プレコングレス 薬事小委員会主催セミナー, 2016. 6. 2, 於: 東京、国内
8. 斎藤加代子. ゲノム情報を用いた医療の実用化にむけて 東京女子医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究講習会. 2016. 2. 26, 於: 東京、国内
9. 荒川玲子、久保祐二、金子芳、浦野真理、青木亮子、伊藤万由里、斎藤加代子. 治療新時代に入った脊髄性筋萎縮症における SMN1 遺伝子の遺伝学的検査 第 23 回日本遺伝子診療学会大会. 2016. 10. 6-10. 8, 於: 東京、国内
10. 斎藤加代子. 遺伝子疾患治療の最前線: 脊髄性筋萎縮症を例に. 文部科学省課題解決型人材養成プログラム「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)」・「難病克服!次世代スーパードクターの育成(NGSD)」合同シンポジウム, 2016. 12. 18, 於: 金沢、国内.
11. Shima A, Ar Rochmah M, Morisada N, Yanagisawa Y, Harahap NI, Saito T, Umeno A, Kaneko K, Saito K, Iijima K, Nishio H. Gender effects on the severity of spinal muscular atrophy (SMA) in 286 Japanese patients diagnosed in 1996-2015. ポスター, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/04/06, 国内
12. Harahap NI, Nurputra DK, Ar Rochmah M, Shima A, Morisada N, Takarada T, Takeuchi A, Tohyama Y, Yanagisawa Y, Nishio H. Sulbutamol inhibits ubiquitin-mediated survival motor neuron protein degradation in spinal muscular atrophy cells. 口頭, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/04/07, 国内
13. 島亜衣、森田寛之、西尾久英、通山由美. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) のヒト神経細胞モデル作製と表現型の解析, 口頭&ポスター, 第 63 回日本生化学会 近畿支部例会, 2016/05/21, 国内
14. 岩谷壮太, 福嶋 祥代, 徳田央土, 西田浩輔, 前山花織, 山名啓司, 黒川大輔, 長坂美和子, 香田翼, 森岡一朗, 西尾久英, 飯島一誠, 西村範行. 臍帯由来間葉系幹細胞を用いた脊髄性筋萎縮症の病態解析の試み, ポスター, 第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2016/07/16, 国内

15. 島亜衣、森田寛之、通山由美、西尾久英、脊髄性筋萎縮症 (SMA) モデル神経細胞では神経突起様構造の伸長が抑制される。ポスター、第2回日本筋学会学術集会, 2016/08/05, 国内
16. Noguchi Y, Nakamachi Y, Hayashi N, Saegusa J, Kawano S, Nakagawa T, Shima A, Nishio H. Telomeric regions of the spinal muscular atrophy locus are susceptible to structural variations. ポスター, The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science, 2016/09/02, 国内
17. 野口依子、中町祐司、林伸英、三枝淳、河野誠司、中川卓、島亜衣、西尾久英、脊髄性筋萎縮症における遺伝子解析, 口頭, 第65回日本医学検査学会, 2016/09/03, 国内
18. 佐々木彪曜、島 亜衣、森田寛之、田畑裕幸、西尾久英、通山由美. 脊髄性筋萎縮症(SMA)原因遺伝子、SMN のヒト神経細胞モデルにおける機能の解析. ポスター, 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2016/10/15, 国内
19. Nishio H. Spinal Muscular Atrophy (SMA): Advances in Therapeutic Development. 口頭, The 1st International Conference on Health Sciences. 2016/10/29, 国外
20. Arakawa R, Otsuki N, Arakawa M, Kaneko K, Aoki R, Saito K. Development of SMN protein analysis in human blood cells as a spinal muscular atrophy biomarker, Poster, The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics 2016/4/6 国外
21. Matsumaru N, Kato Z, Tsukamoto K, Hattori R, Shimizu N, Shii Y, Ohnishi H, Kawamoto N, Fukao T, Kato T, Aoki T, Miyamoto K, Akiyama H, Funato M. Three Dimensional Motion Capture System for Quantitative Evaluation of Motor Functions applied to Healthy Adult and Spinal Muscular Atrophy Patient with Thyrotropine Releasing Hormone Therapy について, 口頭, 第13回国際人類遺伝学会, 2016/4/7, 国外
22. 松丸直樹, 塚本桂, 加藤善一郎. 小児筋神経疾患における治療評価項目の設定が及ぼす患者登録数への影響についての考察について, 第43回日本小児臨床薬理学会学術集会, 2017/11/12, 国内
23. 松丸直樹. 治療効果を個別に評価するIT技術の開発 - 敗血症モニタと三次元運動機能評価 - について, 口頭, 第4回個別化医療研究会, 2017/11/25, 国内
24. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か, 口頭, 4th World Centenarian Initiative 第2回 弘前医療技術イノベーションシンポジウム, 2016. 5. 1, 国内
25. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプの治験をめぐって, 口頭, 第57回日本神経学会学術大会, 2016. 5. 20, 国内
26. 中島孝. 神経筋疾患に対するサイバニックニューロリハビリテーション: robot suit HAL の臨床, 口頭, 第57回日本神経学会学術大会 シンポジウム講演, 2016. 5. 21, 国内
27. 中島孝. 神経・筋難病患者の歩行障害に対するロボットスーツ HAL の臨床効果について, 口頭, 第57回日本神経学会学術大会 教育プログラム, 2016. 5. 21, 国内
28. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションについて, 口頭, 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2016. 6. 11, 国内
29. 中島孝. 医療機器-HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションについて, 口頭, 第2回リハビリテーション先端機器研究会, 2016. 6. 12, 国内

30. 中島孝. 運動機能改善装置の臨床評価指標と実用化における課題ーロボットスーツ HAL の医療機器承認の経験から, 口頭, 第 6 回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会, 2016. 9. 10, 国内
31. 中島孝. Cybernic neurorehabilitation using Hybrid Assistive Limb (HAL) for the patients with neuromuscular and cerebrovascular diseases, 口頭, 5th World Centenarian Initiative, 2016. 10. 29, 国内
32. 中島孝. ロボットスーツ HAL の臨床: サイバニックニューロリハビリテーションによる運動学習とは何か?, 口頭, 第 40 回日本高次脳機能障害学会学術集会, 2016. 11. 11, 国内
33. 中島孝. HAL 医療用下肢タイプの医療機器治験の責任医師: 治験調整医師から 治療法についての説明と普及に関する課題について, 口頭, 公明党 厚生労働部会・医療制度委員会ロボット産業振興推進 PT 合同会議, 2017. 3. 7, 国内
34. 中島孝. Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb (HAL) to enhance functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases, 口頭, DIJ Workshop Humans & Machines in Medical Contexts: Case Studies from Japan, 2017. 3. 31, 国内
35. Saito T, Ogata K, Kobayashi M, Takahashi T, Kuru S, Matsumura T, Takada H, Mikata H, Funato M, Arahata H, Fukudome T, Yonemoto N, Kimura E. Life prognostic factor of patients with Duchenne muscular dystrophy. The 21th International Congress of the World Muscle Society. Granada, Spain. 2016/10/4-8.
36. Saito T, Takahash T, Kuru S, Suzuki M, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S. Gender difference in effect of artificial ventilation in patients with myotonic dystrophy. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto 2016/4/3-7
37. 齊藤利雄, 尾方克久, 小林道雄, 高橋俊明, 久留 聡, 松村 剛, 高田博仁, 三方崇嗣, 船戸道徳, 荒畑 創, 福留隆泰. Duchenne 型筋ジストロフィーの生命予後改善に関連する因子に関する研究. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸. 2016 年 5 月 18 日
38. 齊藤利雄, 夢田羅勝義. 筋ジストロフィー専門施設における在宅人工呼吸療法の現状. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京. 2016 年 6 月 3 日, 2016/6/3-5

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) について, メディアセミナー フロッピーインファント (からだのやわらかい赤ちゃんの病気) 脊髄性筋萎縮症 (SMA). 2015. 10. 28, 於: 東京、国内
2. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の病態と治療. SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会. 2017. 4. 2, 於: 東京、国内
3. 斎藤加代子, 荒川玲子. SMART ニュースレター第 3 号, 2015. 5 発行、国内
4. 斎藤加代子, 金子芳, 荒川玲子. SMART ニュースレター第 4 号, 2016. 11 発行、国内
5. 斎藤加代子, 西尾久英, 荒川正行, 加藤善一郎, 中島孝, 齊藤利雄, 竹島泰弘, 弓削康太郎, 池田俊郎. 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. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 難治性疾患実用化研究事業 2016 年度合同成果報告会, 2017. 2. 10, 於: 東京、国内

#### (4) 特許出願

##### 1. SMN タンパク質の発現を検出する方法

特許原簿登録:特許第6115979号

出願番号 特願2016-511649、出願日 2015年4月3日、優先権主張番号:特願2014-076985

登録日 2017年3月31日

PCT出願指定国移行済:

PCT/JP2015/060662、出願2015年4月3日、優先権主張番号:特願2014-076985

米国出願審査中、出願番号15/300,456、出願2015年4月3日、優先権主張番号:特願

2014-076985欧州出願審査中、出願番号15773282.7、出願2015年4月3日、優先権主張番号:特

願2014-076985中国特許審査中、出願番号201580022715.X、出願2015年4月3日、優先権主張番

号:特願2014-076985

##### 2. 国内出願1件出願中