

## **271st ENMC International Workshop**

**Location:** Hoofddorp, The Netherlands

**Title:** Third ENMC meeting on SBMA: Towards a unifying effort to fight Kennedy's disease

**Date:** 20-22 October 2023

**Organisers:** Prof. M. Pennuto (Italy), Prof. G. Soraru (Italy), Prof. L. Greensmith (UK), Prof. P.F. Pradat (France)

**Participants:** Dr. M. Basso (Italy), Mr. M. Bertolotti (Italy), Prof. M. de Carvalho (Portugal), Mr. G. Fabris (Italy), Dr. S. Fenu (Italy), Dr. K. Fischbeck (USA), Prof. P. Fratta (UK), Prof. I. Gozes (Israel), Prof. M. Katsuno (Japan), Dr. B. Malik (UK), Dr. E. Meyerhtolen (USA), Dr. N. Pilati (Italy), Prof. A. Poletti (Italy), Dr. G. Querin (France), Dr. G. Ronzitti (France), Dr. X. Salvatella (Spain), Mr. K. Slowe (UK), Prof. J. Vissing (Denmark), Prof. M. Weber (Switzerland), Dr. P. Weydt (Germany), Dr. L. Zampedri (UK), Dr. M. Zanovello (UK), Dr. E. Zuccaro (Italy)

### **Translations of this report by:**

Italian by Matteo Zanovello and Emanuela Zuccaro

German by Patrick Weydt

Portuguese by Mamede de Carvalho

Japanese by Masahisa Katsuno

Danish by John Vissing

French by Giorgia Querin and Pierre-Francois Pradat

Spanish by Xavier Salvatella

Israeli by Illana Gozes

## ワークショップの背景と目的

2023年10月20日から22日にかけて、11カ国（デンマーク、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ポルトガル、スペイン、スイス、英国、米国、日本）を代表する学術界、医療界、産業界から26名の科学者が、AIMAK、KDUK、KDAから参加した4名の患者代表とともにオランダに集まった。Maria Pennuto、Gianni Sorarù、Linda Greensmith、Pierre-Francois Pradat が中心となって行われたこのワークショップでは、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の研究と臨床の進歩に焦点が当てられた。

SBMAはX連鎖性の遺伝形式をとる稀少な神経筋疾患であり、アンドロゲン受容体遺伝子（AR）の変異を原因として、主に男性に発症する。特に四肢、顔面、頸部の筋疲労、筋力低下、筋萎縮が緩徐に進行し、女性化乳房や内分泌異常などの、神経系以外の症状を伴うこともある。近年、SBMAの病態や臨床症状に関する理解、および治験を行うために不可欠な臨床評価の開発において大きな進歩がみられている。

本ワークショップの目的は、専門家と患者代表のSBMAに関する知識を充実させ、互いの協力関係を強化すること、臨床試験デザインとアウトカムに関する認識を一致させること、および参加型医療を推進することで、SBMAに対する有効な治療法開発を推進することである。

## 前臨床研究

ワークショップの第1部では、前臨床研究に焦点が当てられ、AR蛋白質の毒性につながる新たな分子メカニズムに関する結果や、SBMA患者への介入のための代替戦略など、最新の知見が発表された。SBMAは今や純粋な運動ニューロン疾患ではなく、神経筋疾患とみなされるようになってから数年が経過した。この見解を裏付けるように、今回のワークショップで発表された新たな知見は、SBMAの前臨床研究では運動単位におけるニューロンと筋の両方を研究することが重要であることを示しており、最終的には骨格筋が新たな治療介入における重要なターゲットであることを示唆している。

また、AR蛋白質の新たな病態メカニズムや、AR遺伝子変異がどのように毒性につながるかについて新たな知見も発表された。

- i) AR蛋白質の生物物理学的特性の評価。AR蛋白質は変異すると物理的な状態を変化させる能力が低下し、最終的にAR蛋白質の機能異常につながることを示された。
- ii) 正常AR蛋白質と変異AR蛋白質の直接的な下流標的の1分子レベルでの検討。
- iii) AR蛋白質が変異した状態における、プロテアソームとオートファジーの間の均衡異常に関する研究。最終的にはダメージを受けたタンパク質や、毒性を有する凝集体の排除機構の障害につながる。

ワークショップでは、AR蛋白質の共活性化因子、AR蛋白質合成、翻訳後修飾、分解、変異型毒性AR蛋白質の排除機構を標的とした、AR蛋白質活性の調節を目的とした戦略など、新たな治療戦略が提案された。さらに、治療的介入を行うためのいくつかの手法について議

論がなされた。この問題については、最善の戦略を見つけるためにさらなる研究が必要である。

このセッションにおける科学的な討論では、疾患の新しいバイオマーカーと、そのバイオマーカーが病態メカニズムにどのように関与しているのかを同定することが急務であることが強調された。なぜなら、これは SBMA の動物モデルと臨床試験での患者の両方において、治療介入の病態学的意義を理解するために大変重要だからである。

## 臨床研究

臨床研究セッションでは、筋 MRI やトロポニンなど、SBMA のバイオマーカーや疾患特異的なアウトカムに関して議論された。

治療に関する議論では、集学的治療の重要性と、エビデンスに基づいた SBMA のガイドラインの必要性が強調された。このことは、神経筋疾患患者に対する運動療法が安全であると証明されているという潜在的なベネフィットに関連している。さらに、客観的な運動機能評価と並んで、患者が自ら報告するアウトカム (Patient-reported outcome, PRO) が重要であることが共有された。遺伝学的な知識の獲得と治療シーズの増加から、多くの臨床試験戦略が取られるようになってきているが、SBMA が稀少であり、臨床症状が不均一であることにより、患者の組み入れは今でも困難である。ワークショップの出席者は、国際的なプロトコルの共有と標準治療を実施し、臨床試験の実施を加速していくことに賛同した。臨床試験は、遠隔モニタリング技術や PRO などを用いることにより、治験のための受診を減らすことが可能で、さらには遠隔医療機関を活用することでさらに合理化できる。国際的には、イタリアのレジストリシステムを活用し、9 カ国から約 700 人の患者のデータを収集し、疫学的理解、バイオマーカーの発見、臨床試験の募集に役立てている。

## 患者とその家族への影響

ワークショップの最終日には、患者の視点からのセッションが行われた。自身が診断された経験、病気とともにある日常生活、新たな治療への希望が語られた。医療界において SBMA の認知度が低い正しい診断の遅れを招いたり、それが不適切な治療につながるといった重要な課題が、問題点として提起された。患者会は、SBMA 患者にとって不可欠な支援であるとともに、医療専門家や研究者との強力な窓口であることが確認された。

## 次のステップ

ワークショップでは、学際的アプローチの重要性が強調され、また現在進行中の協力関係をさらに強化することを約束して終了した。SBMA の議論の場に科学的知見をさらに普及させ、患者に研究プロセスに参加してもらうため、今後、患者団体との協力による国際的なイベントが計画されている。また、短期的な目標には、国際的なデータ収集の強化や、患者団体の協力により臨床試験を効率化するガイドラインを確立することなどが含まれる。長期

的な目標には、SBMA の病態の理解を深め、画期的な治療法を開発することに焦点をおいている。

正式な報告は *Neuromuscular Disorders* 誌に掲載される予定である。