

2020年2月18日放送

脊髄性筋萎縮症に対する新しい治療法

東京女子医科大学 小児科
准教授 石垣 景子

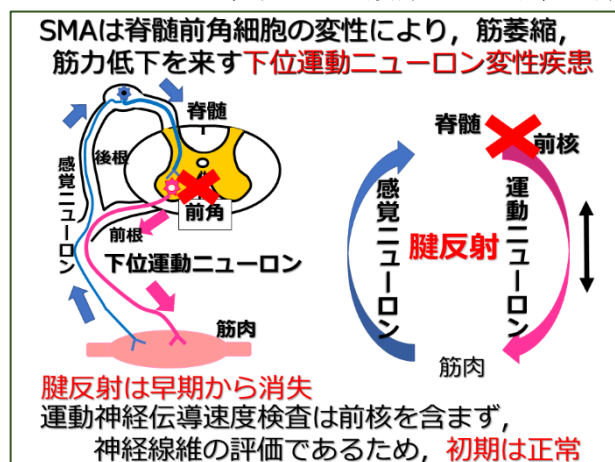
治療法がなく、積極的な診断を希望されないこともあった神経筋疾患においても、近年飛躍的な治療開発の進歩がみられています。今日は、新しい治療薬が次々と開発されている脊髄性筋萎縮症に関して、お話させていただきます。

脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症は、脊髄の運動神経細胞である脊髄前角細胞の病変によって起こる運動ニューロン病です。体幹や四肢の筋力低下、筋萎縮を進行性に示し、腱反射の早期からの消失、舌の線維束性収縮、肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため、吸気時に腹部が膨らみ、胸部が陥凹する奇異呼吸などを特徴とします。

発症年齢と重症度により、胎児期より発症する最重症型の0型、最も頻度が高く、乳児期発症で首も座らず、寝たきりの重症型であるI型、座位まで可能な中間型のII型、歩行可能な軽症型のIII型、0歳以後の成人期発症するIV型まであわせ、5つの臨床病型に分類されています。

I型は生後数か月で全身の筋緊張低下、筋力低下に気づかれ、進行に伴い嚥下障害から哺乳が難しくなります。肋間筋などの呼吸筋力が低下



し、人工呼吸管理を行わない場合、大半は1歳未満で亡くなる非常に重篤な経過です。

脊髄性筋萎縮症は常染色体劣性遺伝性疾患で、小児期発症の多くの例において、第5染色体長腕にある運動神経細胞生存遺伝子とも呼ばれる、survival motor neuron 1 遺伝子、すなわち SMN1 遺伝子の異常がみられます。I、II 型の 95%以上、III 型の半数近くで、SMN1 遺伝子のエクソン 7、と 8 の両者または、エクソン 7 のみの欠失を認めます。SMN1 遺伝子産物である SMN タンパク質は、RNA 代謝や RNA 輸送に重要な役割を果たすことが分かっており、SMN タンパク質の欠乏により、結果的に運動ニューロンの変性をきたすと考えられています。

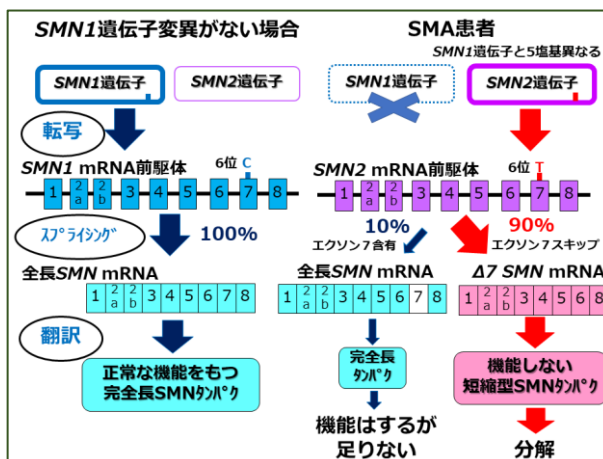
SMAの臨床症状・病型				
進行性の筋力低下，筋萎縮				
→運動障害：神経原性でありながら近位優位				
→呼吸障害：横隔膜が比較的保たれる				
奇異性呼吸（シーソー呼吸）が特徴				
舌に線維束性収縮、手指の不規則な震え				
* 心筋障害，感覚障害はなし				
型		発症	運動能力	生命予後
0	超重症型	胎児	未定頸	早期死亡
I	Werdnig-Hoffman病	～6か月	未頸定/ 頸定	2歳未満
II	中間型	6～18か月	坐位可	20歳代
III	Kugelberg-Welander病	18か月～	歩行可	長期生存
IV	成人型	成人	走行可	長期生存

SMN1 遺伝子と SMN2 遺伝子

非常に興味深いのは、同じ領域にある、SMN1 遺伝子と重複した配列の SMN2 遺伝子の存在です。これはヒトに与えられたチャンスともいえるべき存在で、治療のキーになります。SMN2 遺伝子は、SMN1 遺伝子とたったの 5 塩基が異なるだけで、ほとんど配列が変わらず、SMN1 遺伝子のバックアップコピーと言えます。

通常、私たちの体内では、SMN1 遺伝子から完全な長さの機能性 SMN タンパク質が作られ、SMN2 遺伝子の出番はありません。ところが、SMN1 遺伝子に欠失または変異がある脊髄性筋萎縮症の患者さんでは、SMN1 遺伝子から、SMN タンパク質を作ることができません。そこで代わって、働くのが「バックアップコピー」である SMN2 遺伝子です。ただし、この SMN2 遺伝子は、SMN1 遺伝子とほんの数個の塩基しか変わらないバックアップコピーですが、機能的に致命的な問題があるのです。

SMN2 遺伝子では、SMN1 遺伝子とエクソン 7 の 1 塩基が異なることから、メッセンジャーRNA が作られる段階で、選択的スプライシングを生じてしまい、9 割でエクソン 7 がスキップして、取り除かれてしまいます。結果として、エクソン 7 が含まれない不完全な切断型の「デルタ 7 SMN タンパク質」ができてしまいますが、これは体内で機能できず、あっという間に分解処理されてしまいます。それでも、残りの 1 割はなんとか全長型の完全な SMN タンパク質を作りますが、1 割では量が圧倒的に足りません。



治療戦略：ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 バルプロ酸

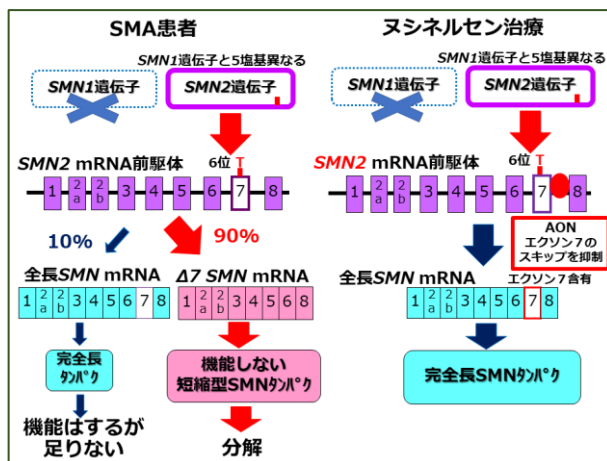
治療戦略として、この予備の SMN2 遺伝子転写物を「全体的に」増やすことができれば、1割に過ぎなくとも、機能的な SMN タンパク質も増やすことができ、運動ニューロンの変性を抑えられるというアイデアがあります。実際、SMN2 遺伝子コピー数が多いほど、重症度は軽くなる傾向があると言われていています。この治療戦略の一つにヒストン脱アセチル化酵素阻害薬があります。代表的な抗てんかん薬であるバルプロ酸はその一種ですが、染色体のクロマチン構造をほどこき、そこに載っている遺伝子の転写を促進すると言われ、脊髄性筋萎縮症の患者さんの細胞に投与する実験でも SMN タンパク質を増やすことが証明されています。また複数の臨床試験で、バルプロ酸の投与により、患者さんの運動機能が改善したと報告されています。

治療戦略：アンチセンス核酸治療薬 ヌシネルセン

さらに、予備の SMN2 遺伝子転写物におけるスプライシングを修正して、機能的な SMN 蛋白質を作らせる、というのが、2017年に日本でも承認されたアンチセンス核酸治療薬「ヌシネルセン」の作用機序となります。

ヌシネルセンは一本鎖のアンチセンスオリゴヌクレオチドで、細胞内に入ると、核内に取り込まれ、SMN2 遺伝子の転写物である、SMN2 メッセンジャーRNA 前駆体に結合します。この結合により、エクソン7の選択的スプライシングを促す因子が SMN2 メッセンジャーRNA 前駆体と結合できなくなり、結果として、本来 SMN2 遺伝子でおこるはずのエクソン7のスキップが防

がれ、エクソン7が含まれる完全な長さの成熟メッセンジャーRNAが作られます。最終的には、完全な SMN タンパク質が多く作られることになり、運動ニューロンの変性をきたさなくなります。この治療法は、非常に画期的で、見事にヒトにチャンスとして与えられた「バックアップコピー」である SMN2 遺伝子の特性を生かした治療法です。通常、遺伝性疾患では、原因遺伝子の変異により欠損した遺伝子産物を補う治療法として、原因遺伝子そのものの変異をターゲットすることがほとんどで、脊髄性筋萎縮症においては SMN1 遺伝子をターゲットとしても良かったはずですが、実際に変異で生じる異常を修復することは難しく、実現したものは多くありません。そこで、脊髄性筋萎縮症の治療では、操作しやすいバックアップコピーの SMN2 遺伝子をターゲットとし、その特性を利用して、置換、代替することを戦略としており、非常に優れた発想の転換と言えます。ヌシネルセン自体は、発売後2年となりますが、重症型のI型でも、早期に診断治療した例では、歩行可能になるなど著しい効果をあげています。一方で、進行例では部分的にしか効果がなく、また効果にばらつきがあるなど、今後情報を集め評価する必要があります。また、ヌシネルセン



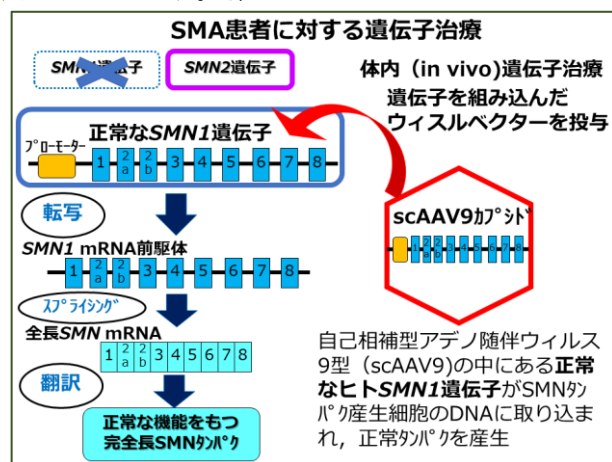
遺伝子産物を補う治療法として、原因遺伝子そのものの変異をターゲットすることがほとんどで、脊髄性筋萎縮症においては SMN1 遺伝子をターゲットとしても良かったはずですが、実際に変異で生じる異常を修復することは難しく、実現したものは多くありません。そこで、脊髄性筋萎縮症の治療では、操作しやすいバックアップコピーの SMN2 遺伝子をターゲットとし、その特性を利用して、置換、代替することを戦略としており、非常に優れた発想の転換と言えます。ヌシネルセン自体は、発売後2年となりますが、重症型のI型でも、早期に診断治療した例では、歩行可能になるなど著しい効果をあげています。一方で、進行例では部分的にしか効果がなく、また効果にばらつきがあるなど、今後情報を集め評価する必要があります。また、ヌシネルセン

は年数回の髄腔内投与が必要であるため、脊柱側弯症がある患者さんには投与しにくい、投与には入院が必要などの問題がありますが、同様の作用をもつ内服薬が今年承認の可能性があり、その投与のしやすさに期待が持たれています。

治療戦略：遺伝子治療 (in vivo)

もう一つ、脊髄性筋萎縮症において、他の疾患に先行して、アメリカで承認された新しい治療方法として、遺伝子治療があげられます。これは、前にお話ししたヌシネルセンとは全く異なる治療法で、正常な遺伝子を組み込んだウィスルベクターを投与する体内 (in vivo) 遺伝子治療になります。遺伝子治療には、正常な遺伝子を組み込んだウィスルベクターを投与する体内 (in vivo) 遺伝子治療と、体外に標的細胞を取り出して、ベクターで遺伝子導入した細胞を体に戻す体外 (ex vivo) 遺伝子治療がありますが、脊髄性筋萎縮症で開発された遺伝子治療は自己相補型アデノ随伴ウイルスをウィスルベクターとして用いた、体内遺伝子治療です。二本鎖 DNA 構造の正常なヒト SMN1 遺伝子とプロモーターを自己相補型アデノ随伴ウイルスの殻、いわゆるカプシドに入れ、体内に投与します。SMN タンパク質産生細胞は脊髄など、中枢神経に存在していますが、静脈内に投与されたウィスルベクターは血液脳関門を通過します。標的細胞である SMN タンパク

質産生細胞に侵入すると、すぐに二本鎖 DNA 構造の正常なヒト SMN1 遺伝子が放出されて遺伝子のみが核内に移行し、標的の DNA 配列の箇所に遺伝子が挿入されていくことで、変異のある遺伝子と置換されていきます。つまり、ウィスルベクターの中にある正常なヒト SMN1 遺伝子が SMN タンパク質産生細胞の DNA に取り込まれ、正常な SMN タンパク質が産生されるようになるということです。この



治療であれば、生涯1回だけで済むとされています。アデノ随伴ウイルスは、病原性がなく、免疫原性も低いいため、抗体が作られにくく、抗体依存性の細胞障害などの副作用が少ないという特徴がありますが、一方で搭載できる遺伝子の大きさに限りがあり、あまり大きな遺伝子挿入はできません。さらに、自己相補型アデノ随伴ウイルスは二本鎖 DNA を最初から形成する変種で、通常のアデノ随伴ウイルスと違い二本鎖 DNA を形成する時間がかからないために効率には優れていますが、二本鎖分のスペースをとるため、通常のおよそ半分の遺伝子サイズしか扱えないことと、通常のアデノ随伴ウイルスよりも免疫原性が強く、細胞障害をおこしやすい可能性が報告されています。

脊髄性筋萎縮症における遺伝子治療は、昨年アメリカの FDA で承認され、アジアでも早期の承認が待ち望まれています。ただし、アメリカの承認時の高価な薬価が騒ぎになってしまっており、値段だけが独り歩きしないかが心配です。

治療開発に伴い、治療適応の問題や、治療薬による臨床病型の変化など新たな問題にも直面していますが、難病と言われた小児の神経筋疾患にも光が差そうとしています。治療開発により、子どもたちとご家族の希望に満ちた未来を願います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>