

特集

脊髄性筋萎縮症

佐橋 健太郎^{*1} 勝野 雅央^{*2}

内容紹介

研究成果の社会実装により、脳神経内科領域ではここ 10 年間で治療法開発が飛躍的に進んでいる。その中で脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) の疾患修飾薬が果たした功績は大きく、2016 年に先陣を切って核酸医薬であるヌシネルセン、続いて 2017 年に遺伝子治療用ウイルスベクター製品であるオナセムノゲン アベバルボベク、2019 年に低分子化合物であるリズジブラムが登場した。臨床試験及び実臨床の場において、乳幼児・小児患者の生命・運動機能予後に対し高い改善効果が示され、疾患経過のパラダイムシフトが起こっている。また新生児への発症前治療の重要性も明らかとなっており 1 日でも早い治療介入が重要視され、SMA 早期発見のための遺伝学的検査による新生児マススクリーニングが立ち上がっている。一方、治療による予後改善により小児期から成人期への移行医療の必要性が増している。よって運動機能の低下が長期にわたり進行した患者に対する治療有効性に関し、観察研究によるリアルワールドでの検証が必要となっている。

はじめに

SMA は脊髄・下部脳幹の運動ニューロンが変性し、進行性の四肢・体幹の骨格筋の萎縮が起こり、疾患修飾薬開発以前は、乳児期の死亡をもたらす遺伝性疾患のうち、最多の死亡数をもたらす疾患が SMA であった。出生約 1 万人に 1 人に発症し、国内患者数は約 1,700 人と推定されている。全ての細胞で発現し細胞生存に不可欠な SMN タンパク質の不足に起因するが、SMA における運動ニューロンの選択的変性機序は十分に解明されていない。一方、SMA 原因遺伝子や疾患修飾因子の同定により、SMA モデルマウスを活用した治療法開発研究が展開され、mRNA 前駆体スプライシング是正治療と遺伝子治療の確立に至った経緯がある。比較的迅速に前臨床研究成果から臨床試験に結びつき、治療効果及び安全性が証明されており、この SMA における成功が神経変性疾患の遺伝子治療開発を加速させている。

I. 遺伝的背景と病態

SMA は基本的に常染色体潜性遺伝形式をとり、*SMN1* 遺伝子のホモ接合型欠失や機能欠失病的バリエーションを原因とする単一遺伝子疾患である。*SMN1* ゲノム欠失は少なくとも mRNA エクソン 7 相当領域を含み、*SMN1* 遺伝子数つまりコピー数が 1 である保因者の頻度はアフリカ人種を除いてほぼ均一で全世界で約 50 人に 1 人と高率である。*SMN1* 欠失により翻訳タンパク質 SMN が

— Key words —

疾患修飾薬, 核酸医薬, 遺伝子治療, 低分子化合物, SMN2, スプライシング

^{*1} Kentaro Sahashi: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学准教授^{*2} Masahisa Katsuno: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学教授

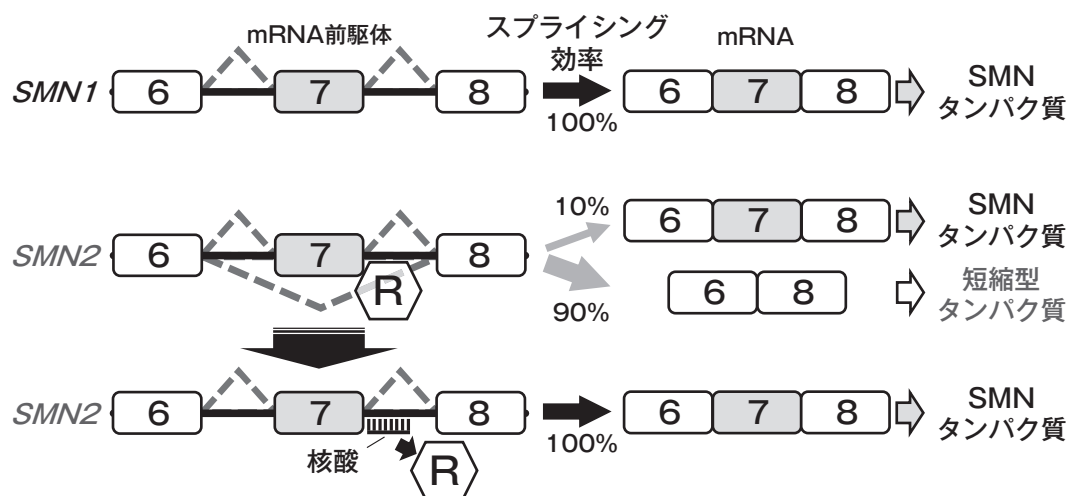


図 SMN1, SMN2のスプライシング様式とスプライシング治療

SMAではSMN1が欠損し、SMN2のみ存在する。核酸により、スプライシング抑制タンパク質("R")の結合が阻止され、SMN2のスプライシングが改善する。

四角はエクソン、実線はイントロン、点線はスプライシング様式を指す。

欠乏し運動ニューロン死がおこる。その結果、体幹や四肢の近位筋優位の筋萎縮や呼吸筋麻痺、嚥下障害がもたらされる。

临床上、運動発達到達度、次に筋力低下症状の発症年齢によりSMAは主にI～IV型に分類される。重症のI型はSMA発生全体の約6割を占め、生後6ヶ月までに筋緊張低下、哺乳力や啼泣の減弱などがみられ、定頸が得られず、寝返り及び座位が不能である。未治療では拘束性換気障害をきたし人工呼吸器装着なしでは寿命が平均6～10ヶ月と短く、9割は2歳を迎えることができない。II型は生後6～18ヶ月齢に運動発達遅滞で発症し、座位保持までの運動機能を獲得するが立位は不能である。成長に伴い、とくに思春期に側弯や関節拘縮が悪化し、また12歳頃までの肺活量低下の進行がそれ以降と比し速い。III型は生後18ヶ月以降に下肢筋力低下で発症し、筋萎縮・筋力低下が進行し日常生活上、困難を余儀なくされる。自然歴のシステマティックレビューによるとII型では中央値14.5歳で座位が不能となり、3歳までに発症するIIIa型、3歳以降に発症するIIIb型ではそれぞれ中央値13.4歳、44.2歳で歩行が不能となる¹⁾。さらに希少な成人

発症のIV型では運動機能低下は相対的に軽度で進行も緩徐であり、呼吸・嚥下機能とも保たれる。本邦の患者調査ではII型が最多で4割を占め、次いでI型が3割を占めており、治療法開発による生命予後改善によりI型患者数の増加が予想されており、小児から成人に続く移行医療の需要が高まっている。

進化上、生物においてはヒトのみがSMN1の重複遺伝子であるSMN2を有するが、選択的スプライシングによりエクソン7のスキッピングがおこるためにSMN2からの全長型mRNAの産生が中枢神経系で大幅に減少する。その結果、全長型機能性SMNタンパク質の発現は限定的であり、大部分がエクソン7を欠く短縮型タンパク質となるSMNΔ7が産生される(図)。さらに栄養状態や酸素化の悪化がSMN2エクソン7のスキッピングの増加をきたす病態も見出されている²⁾。SMNΔ7は細胞内局在化異常、オリゴマー形成不全及び、SMNΔ7固有のタンパク質分解シグナルにより不安定化をきたし分解を受けてしまうため非機能性である。

以上よりSMN2はSMN1欠失によるSMN欠乏を代償できないがSMN2は少量のSMNを産

生するため疾患修飾因子となり、*SMN2* コピー数が多いほど重症度が下がる傾向がある。*SMN2* が 2 コピー例の 8 割が I 型であり、3 コピー例はやや混在化し 5 割強が II 型、3 割が III 型、4 コピー例の 9 割が III 型であるとされるが³⁾、*SMN2* コピー数のみでは必ずしも SMA 型が決まるものではなく、さらなる疾患修飾因子の追加解明が必要である。また 4 コピーの患者を対象とした後方視的研究では発症年齢中央値は 3.0 歳と早期であり、また 95% 以上が成人以前に発症することが示されている⁴⁾。欧米・台湾の新生児マススクリーニングでは 4 コピー以上の例が 1/3 以上を占めることが見出されており³⁾、4 コピー例に対しても後述する発症前治療の介入検討の余地があると考えられている。

SMN は全ての真核細胞の生存に必須であり、とくに胎生期に高く発現する。*SMN1* 遺伝子は動物種間で保存され、SMN 機能としてスプライシング反応とヒストン mRNA プロセッシングに関わる低分子リボ核タンパク (snRNP) の生合成や、mRNA の軸索輸送・局所翻訳が見出されており、SMN 欠乏によるスプライシング障害や、局所翻訳障害によるアクチン動態障害などが提唱されているが、運動ニューロン脆弱性機序に関連するスプライシング異常などの解明には至っていない。また主にモデルマウスや患者研究により SMA には骨格筋ミトコンドリア障害⁵⁾や血管形成障害⁶⁾といった末梢組織⁷⁾の病態の存在も注目されているが、実臨床においては脊髄・脳幹の運動ニューロン病態と比較し治療標的としての重要性については依然不明な点が多い。しかし SMA では少なくとも運動ニューロンにおける SMN の発現回復が治療上必要と認められており、*SMN2* スプライシング是正核酸医薬 ヌシネルセンや低分子化合物 リスジプラム、*SMN1* 遺伝子治療用ウイルスベクター製品 オナセムノゲン アベパルボベクの開発と 2016～2019 年にかけての医薬品認可に至っている。呼吸補助を含む医療ケアやロボットスーツを活用したりハビリテーションなど技術向上の恩恵もあり、早期治療開始例の運動機能の大幅な改善に伴い、今後、中

長期的な視点から乳幼児・小児から思春期～成人に続く移行例の増加が見込まれている。

II. 治療法開発

核酸医薬の進展は化学合成や設計の技術革新と、臨床効果及び生体忍容性の獲得により実現され、SMA に対しアンチセンス核酸 (antisense oligonucleotide : ASO) 医薬 ヌシネルセンが社会実装されている。ASO は五炭糖やリン酸ジエステル結合の化学修飾により合成され、RNA 結合性、ヌクレアーゼ耐性が增強され、薬理効果、薬物動態、生物学的利用能が高められている。ASO は RNA とワトソン-クリック塩基対を形成し、タンパク質の RNA 結合や RNA 高次構造形成の阻害によりスプライシング制御を発揮する。

内因性 *SMN2* スプライシングを標的とする治療研究が進められ、エクソン 7 のスプライシングを効率良く改善する ASO-10-27 が同定された。ASO-10-27 は ス プ ラ イ シ ン グ 抑 制 因 子 hnRNPA1/2 のイントロン 7 への結合を阻害し、エクソン 7 インクルージョンを誘導する(図)。ASO-10-27 (薬剤名 ヌシネルセン) の髄腔内投与が I 型乳幼児、II 型・III 型小児患者対象の臨床試験で生命予後、運動マイルストーン達成に対し高い有効性を示し、中枢神経の SMN 発現回復の有効性が確認された。さらに 2 コピーあるいは 3 コピーの *SMN2* を有する発症前乳児に対し、さらに高い効果と安全性が証明され⁸⁾、発症前治療のコンセンサスが取れているが、遅発性の 4 コピー例に対する適用は得られていない。

ヌシネルセンに続き、外因性 SMN 誘導法として SMN cDNA を搭載した組替えアデノ随伴ウイルス 9 型ベクター (AAV9. 薬剤名 オナセムノゲン アベパルボベク) を用いた中枢神経の遺伝子治療が、発症前も含め 2 歳未満の患者に対し承認された。静脈内単回投与という利便性があり、末梢組織における SMN 発現誘導は一時的とされる。ヒトは 2 歳前後以降に AAV 感染を受けやすく、抗 AAV9 抗体陽性例は遺伝子導入効率に関わるため治療対象外である。最後に *SMN2* スプライシング治療用の低分子化合物であるリスジプラ

表 SMA 疾患修飾薬

承認医薬品	ヌシネルセン	オナセムノゲン アベパルボベク	リスジプラム
モダリティ	・核酸医薬 ・SMN2 スプライシング改善	・ウイルスベクター ・SMN1 遺伝子治療	・低分子化合物 ・SMN2 スプライシング改善
標的組織	中枢神経	中枢神経及び末梢組織	中枢神経及び末梢組織
投与方法	髄腔内投与	静脈注射	経口投与
留意事項	腰椎穿刺	抗 AAV9 抗体陰性例に限定	服薬アドヒアランス遵守
使用年齢	全年齢(発症前も含め)	2歳未満(発症前も含め)	全年齢(発症前も含め)

ムが開発された。作用機序として SMN2 エクソン 7 への U1 snRNP 結合促進や、RNA 結合タンパクの結合制御がエクソン 7 インクルージョンに寄与する。経口薬という利便性があり中枢神経も含め全身に作用する特徴があり、末梢組織に対する効果も期待されている(表)。

Ⅲ. 長期展望

疾患修飾療法の発症前新生児への高い効果が証明され早期発見のための全国新生児マスキングが開始されており、診療のパラダイムシフトがおきている。しかし各療法の効果に関する比較試験は行われていない。現在骨格筋標的ミオスタチン阻害剤の開発も途上であり、治療効果の比較検証などを行い、筋をはじめとした末梢組織の病態及び治療標的の理解に迫ることが期待される。また、とくに重症Ⅰ型やⅡ型の運動発達・呼吸機能の予後改善と軽症化により新たなフェノタイプを呈する SMA の出現も予想されており、病型解析によりさらに大脳や骨形成、心筋などにおける病態可能性の探索も求められている。SMA 診療は新たなフェーズに突入しており、これまで困難であった患者のリアルワールドデータの長期に渡る収集が可能となり、治験では困難な治療薬の成人期に及ぶ長期的効果の検証が不可欠となっている⁹⁾。

緩徐に進行する SMA の成人期の時点では骨格筋の経年萎縮より、筋力が高度に低下し寝たきり・全介助状態の例が多く、運動機能に対する治療効果がみられにくい。運動機能評価スケール

のスコアの経年変化が乏しく、スコアのフロア効果もみられることが見出されている。よってこのような進行例に対し、現行のスケールでは微細な変化が検出できなく、その利用意義が議論されている。治療継続の判断の見極めのためにはやはりバイオマーカーも必要であり、神経障害を反映する髄液・血中ニューロフィラメントが発症前新生児や乳幼児患者の治療効果判定用バイオマーカーとして有望視されている。これに対し成人患者では未治療前のニューロフィラメント上昇や治療に伴う変化は乏しい。生後の発達早期の急速な神経変性が起こっている時期と異なり、高度の神経変性後の時点では、発達時期後の特有のバイオマーカーの開発が必要とされる。

おわりに

予後不良の SMA に対する治療開発の成功のその先には、疾患修飾薬を用いた長期治療と長期経過・進行例の治療の有効性と安全性に関するエビデンス創出と、並行して治療を通じた SMA の、とくに末梢組織の病態理解向上が必要となっている。SMA 自然歴と治療のリアルワールドデータの蓄積が患者個々における最適な治療法の選択や長期治療ゴールの設定に不可欠であり、さらに神経難病領域の核酸治療や遺伝子治療の先駆けかつロールモデルとして、医療分野の進展及び社会的ニーズへの呼応の面でも責務と考えられる。

利益相反

講演料: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会社, ノバルティスファーマ, Roche
指導料: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会社
原稿料: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会社
共同研究費: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会, Craif

文 献

- 1) Aponte Ribero V et al. : Systematic literature review of the natural history of spinal muscular atrophy: motor function, scoliosis, and contractures. *Neurology*. 2023 ; 101 : e2103-e2113.
- 2) Sahashi K et al. : TSUNAMI: an antisense method to phenocopy splicing-associated diseases in animals. *Genes Dev*. 2012 ; 26 : 1874-1884.
- 3) Calucho M et al. : Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 ; 28 : 208-215.
- 4) Vill K et al. : 5qSMA: standardised retrospective natural history assessment in 268 patients with four copies of SMN2. *J Neurol*. 2024 ; 271 : 2787-2797.
- 5) Rapolone M et al. : Impaired muscle mitochondrial biogenesis and myogenesis in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol*. 2015 ; 72 : 666-675.
- 6) Somers E et al. : Vascular defects and spinal cord hypoxia in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2016 ; 79 : 217-230.
- 7) Hua Y et al. : Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature*. 2011 ; 478 : 123-126.
- 8) De Vivo DC et al. : Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019 ; 29 : 842-856.
- 9) Sahashi K et al. : The Japan Registry for Adult Subjects of Spinal Muscular Atrophy (jREACT-SMA): protocol for a longitudinal observational study. *JMIR Res Protoc*. 2022 ; 11 : e38878.