

令和3年6月9日

報道機関 各位

熊本大学

国内初
新生児スクリーニングで脊髄性筋萎縮症患者を発見
病気の発症前に遺伝子治療を実施することに成功

(ポイント)

- 脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄前角細胞の変性・消失によって、筋力の低下や筋の萎縮が進行する難病の一つです。重症型では生後6ヶ月までに発症し、2歳までに亡くなる方がほとんどです。
- SMAの重症者には、遺伝子治療が承認されています。しかし、病気の症状が現れた後に遺伝子治療を行った場合の効果は乏しく、**症状が現れる前(発症前)に遺伝子治療を行うことが重要**であり、**早期に発見する方法の開発が望まれていました**。
- 本研究グループは、わが国で初めて**新生児スクリーニング^{*1}**で無症状のSMA患者を発見し、**発症前(生後1ヶ月目)**に治療を行いました。これにより、根治も含めた高い治療効果が期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座の中村公俊教授、KMバイオロジクス株式会社らの研究グループは、わが国で初めて、生後5日目に実施される新生児スクリーニングにより脊髄性筋萎縮症(SMA)の患者を発見することに成功し、その症状が発現する前の2021年5月に遺伝子治療を行いました。

SMAは、運動神経細胞生存遺伝子(SMN遺伝子)^{*2}の異常によってSMNタンパク質が十分に作られず、脊髄前角細胞が変性・消失し、筋力の低下や筋の萎縮が起こる進行性の難病です。重症例では人工呼吸器が必要となり、治療を行わない場合、多くは2歳までに死亡します。従来は治療が困難な病気でしたが、最近、この病気に対する遺伝子治療薬が開発されました。この遺伝子治療を行うと、正常なSMN遺伝子が患者の運動ニューロンで働き、筋力の低下や筋の萎縮を防ぐことができ、完治が期待できます。しかし、一度、症状が現れてしまうと遺伝子治療の効果乏しくなり、症状の進行は抑えることができますが、回復させることは難しいことがわかっています。一方で、症状が現れる前に治療を開始することができた症例では、ほぼ正常な発育が認められています。以上のことから、症状が現れる前にSMA患者を発見する方法の確立が望まれていました。

今回、本研究グループはKMバイオロジクスとの共同研究でSMAに対する新生児スクリーニングの基盤技術を構築し、この方法を用いて熊本県で新生児スクリーニング

を行った結果、SMA患者を症状の発現前に診断することに成功しました。その結果、症状の発現前に遺伝子治療を行うことができたことから、高い治療効果が期待されます。また、このSMAの新生児スクリーニングの基盤技術の有用性が示されたことで、今後、このスクリーニング方法を導入する自治体が増えることが予想されます。

(説明)

[背景]

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、運動神経細胞生存遺伝子(*SMN*遺伝子)の異常によってSMNタンパク質が十分に作られず、運動神経細胞である脊髄前角細胞が変性・消失し、筋力の低下や筋の萎縮が進行する国の指定難病の一つです。重症例では人工呼吸器が必要となり、治療を行わない場合、多くは2歳までに死亡します。SMA患者の発症頻度は1万人に1~2人と推定されています。近年、スピナラザ®^{*3}やゾルゲンスマ®^{*4}などの飛躍的に進歩した治療薬が承認され、SMAの治療の選択肢が増えました。その効果は治療を行った時期が早ければ早いほど高いことが分かっています(図1)。すなわち、最大限の治療効果を得るためには、症状の発症前にSMAの患者を見つけて、治療することが望まれます。わが国でも、症状の発現前にSMAの診断がされた兄弟に遺伝子治療が行われ、高い治療効果が得られた報告があります。しかし家族歴がない場合の早期診断は非常に困難です。そこで本研究グループは、家族歴の有無に関わらず患者を早期発見するための方法の開発をKMバイオロジクスと共同で行いました。

[研究の内容・成果]

わが国では、生後4日目から6日目の間に、全ての赤ちゃんの血液をろ紙に染み込ませた乾燥ろ紙血を用いた新生児スクリーニングが行われています。このろ紙を用いてSMAの新生児スクリーニングができれば非常に理想的であると考え、本研究グループは、このろ紙を用いてSMAをスクリーニングする基盤技術を確立しました。

SMAの原因となる*SMN*遺伝子異常のほとんどは、*SMN1*という遺伝子の欠失で起こります。すでに、わずかな血液から、その*SMN1*遺伝子欠失を定量PCR法^{*5}で判定し、SMAの可能性のある児を発見する方法が確立されています。

本研究グループは、両親の同意を得て、自治体(熊本県と熊本市)が行っている新生児スクリーニングで検査し終えた乾燥ろ紙血(図2)を用いて、2021年2月からSMAの新生児スクリーニング検査を開始しました。

2021年4月に生後5日目に採血された新生児スクリーニングのろ紙を用いて検査を行ったグループの中から、SMAの可能性のある児を生後13日目の時点で発見しました。その後、精査を進めてSMAと診断し、同年5月に遺伝子治療薬(ゾルゲンスマ®)を投与しました。投与した時点(生後42日目)で、明らかなSMAの症状は認めず、症状の発現前に治療を行うことに成功しました。

[展開]

2021年5月現在、わが国では熊本県その他、千葉県や兵庫県など限られた地域でのみ、SMAの新生児スクリーニングが行われています。本研究グループが新生児スクリーニングによってSMA患者を発見し、発症前に治療を行うことができたことで、わが国でもその有用性が示されたと考えます。今後、SMAの新生児スクリーニングを行う自治体が増えることが予想されます。さらにすべて新生児がこのスクリーニング検査を

受けられるようになることが期待されます。

[用語解説]

※1 新生児スクリーニング: 放置すると将来、障害が出てくるような先天異常症等を生後早期に発見して、症状の発現前に治療介入して障害を予防するシステム。

※2 運動神経細胞生存遺伝子 (*SMN* 遺伝子): ヒトの 5 番染色体上にあり、*SMN1* 遺伝子と *SMN2* 遺伝子がある。*SMN* タンパク質の約 90% は *SMN1* 遺伝子から作られ、残りが *SMN2* 遺伝子から作られる。患者の大半は、両親から *SMN1* 遺伝子の欠失を受け継ぐことで、SMA を発症する。また *SMN2* 遺伝子のコピー数が少ないほど SMA の重症度が高くなる傾向にある。

※3 スピンラザ®: 一般名ヌシネルセンナトリウム。世界初の SMA 治療薬で、わが国では 2017 年に承認された。定期的に髄腔内に投与することで、運動ニューロンの *SMN2* 遺伝子に働きかけ、*SMN2* 遺伝子から作られる *SMN* タンパク質が増加し、生命予後および運動機能の改善が期待できるが、症状が出る前に投与することが重要と考えられている。

※4 ゴルゲンスマ®: 一般名オナセムノゲンアベパルボベク。アデノ随伴ウイルスを利用し、正常な *SMN* 遺伝子を運動ニューロンへ導入することで安定的に *SMN* タンパク質を発現することができる遺伝子治療用ベクター製品。1 回の静脈内点滴投与で生命予後および運動機能の改善が期待できるが、症状が出る前に投与することが重要と考えられている。

※5 定量 PCR 法: 目的とする遺伝子を PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) による増幅反応をリアルタイムにモニタリングして測定する方法。大半の SMA 患者では *SMN1* 遺伝子欠失のホモ接合体のために、*SMN1* 遺伝子の DNA は増幅されないと考えられる。

【お問い合わせ先】

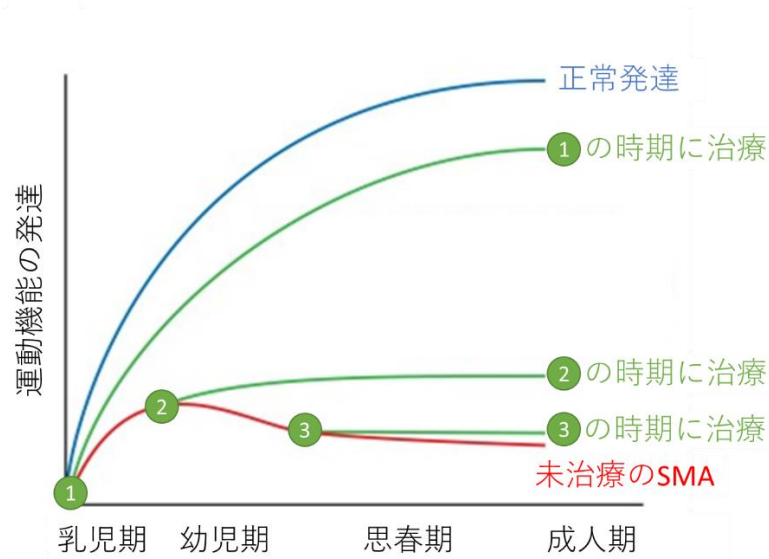
熊本大学大学院生命科学研究部

小児科学講座

担当: 教授 中村 公俊 (なかむら きみとし)

電話: 096-373-5191

e-mail: pediat@kumamoto-u.ac.jp



Sumner CJ, et al. J Clin Invest. 2018 より改変

図1 治療時期と治療効果の関係

青い線は正常の運動発達を、赤い線は未治療の SMA 患者の運動発達を、緑の線は治療を行った SMA 患者の運動発達を示している。数字は治療時期を示しており、1、2、3の順に治療する時期が早いほど、運動機能の発達が良い(治療効果が高い)。

新生児スクリーニング採血濾紙		東洋濾紙(保)	検体番号
初回採血		再採血(回目)
医療機関コード			
医療機関名			
フリガナ			
母氏名	男・女 不明	在胎週数	週
山生日	年 月 日	出生体重	g
哺乳開始日	年 月 日	採血時体重	g
採血日	年 月 日	抗生剤使用	有・無
哺乳	1. 良	2. 不良	3. 殆ど哺乳不能
結果	正常	再採血必要 精密検査必要	

図2 乾燥ろ紙血

わが国で出生したすべての児は新生児スクリーニングのために、日齢 4~6 に少量採血され、乾燥ろ紙血が作成される。