

# 脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療

西尾久英

神戸学院大学総合リハビリテーション学部作業療法学科

## はじめに

今回、脊髄性筋萎縮症（SMA）の遺伝子治療について、その概略をご説明しようと思います。ここでは、最近薬事承認を受けたゾルゲンスマ®の臨床試験の結果を説明するだけでなく、SMAがどうして遺伝子治療の対象となるのか、ゾルゲンスマ®開発の出発点となった AAV ベクターとはどのようなものか、等についても説明したいと考えています。もう少し詳しい情報につきましては、筆者らが最近発表した総説論文をご覧ください(1)。

## 1. SMA がどうして遺伝子治療の対象となった理由

ある研究者は、論文のなかで、SMA は遺伝子治療の格好の対象疾患であるとしたうえで、その「理由」を述べています(2)。以下に、彼らの「理由」を挙げて、筆者のコメントを追加しておきます。

### [第1の理由]

SMA が致死的な疾患であること。

(コメント： 筆者も同意します。SMA は、病気の進行とともに呼吸不全がすすみ、時に死亡につながる疾患です。)

### [第2の理由]

SMA では、治療の標的となる遺伝子および細胞が特定されていること。

(コメント： 筆者も同意します。SMA の疾患責任遺伝子は *SMN1* 遺伝子であり、機能不全・変性・脱落をおこす細胞は下位運動ニューロンです。したがって、遺伝子治療によって、外来性 *SMN1* 遺伝子を下位運動ニューロンに導入すれば良いということになります。目標はきわめて明確です。)

### [第3の理由]

遺伝子治療による有害作用はつよくないと推測されること。SMA 患者においては、すでに少量の SMN 蛋白が *SMN2* 遺伝子によって産生されている。そのため、遺伝子治療によって新たに産生される SMN 蛋白が、有害な免疫反応をひき起こすことはない。

(コメント： この意見に対しては、筆者は「それは甘いぞ。油断大敵

だ。どのような治療でも、予想もしなかった事態が生じる可能性が残っているぞ」とコメントしておきたくなります。遺伝子治療を実際に行った場合、（１）外来性のウイルスベクターの存在や SMN 蛋白の過剰発現が他の疾患をひき起こす可能性、（２）次世代の子どもたちに影響を及ぼす可能性、について、常に考えていなければならないと思います。）

#### [第４の理由]

*SMN1* cDNA の長さが、とりわけ研究が進んでいる遺伝子治療用ベクター AAV9(後述)にマッチするものであったこと。

(コメント： 筆者も同意します。SMA の遺伝子治療で導入される外来性 *SMN1* 遺伝子は、*SMN1* cDNA です。もしこの cDNA が長すぎると、遺伝子治療用ベクターに組み入れることが出来ないので、遺伝子治療薬を合成するのが困難になります。しかし、*SMN1* cDNA は短いため、遺伝子治療薬を合成するのは容易でした。)

## 2. in vivo 遺伝子導入法

外来性遺伝子を体内に入れるための担体を遺伝子治療用ベクターと言います。

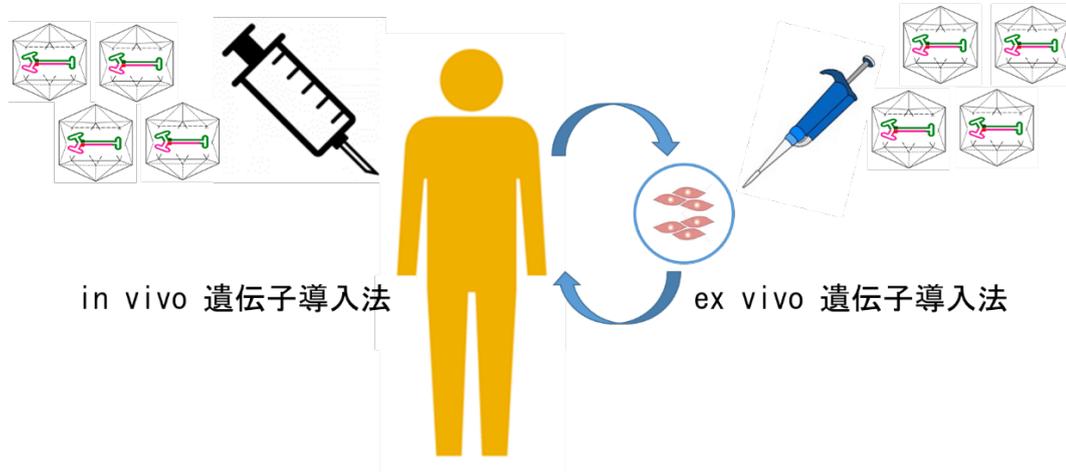
遺伝子治療用ベクターを用いて、直接的に体内に遺伝子を導入する方法を in vivo 遺伝子導入法と言います (図 1)。遺伝子治療用ベクターを用いて、いったん培養細胞に遺伝子を導入したのち、その培養細胞を人の体内に投与して、間接的に体内に遺伝子を導入する方法は、ex vivo 遺伝子導入法と言います (図 1)。

SMA の遺伝子治療は、遺伝子治療薬 (目的遺伝子をベクターに搭載したもの) であるゾルゲンスマ®を、静脈注射で、人体に直接投与することになるので in vivo 遺伝子導入法ということになります。

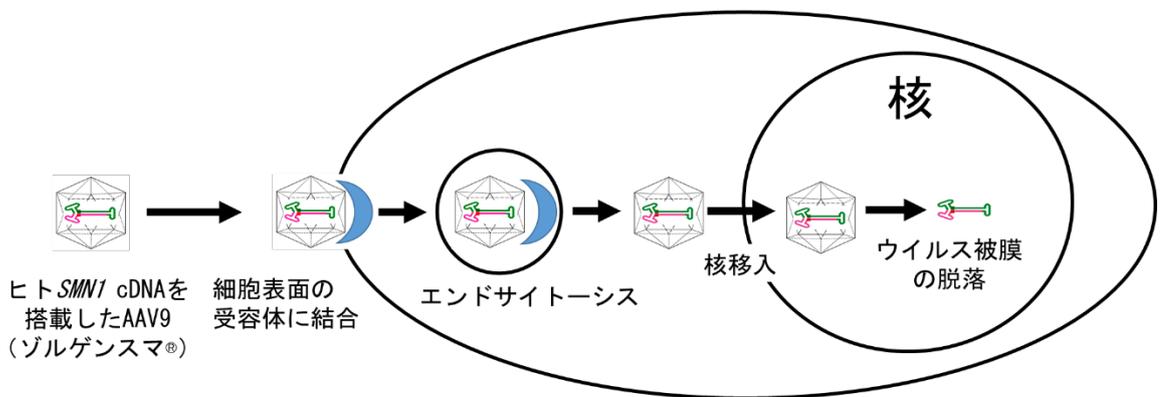
## 3. アデノ随伴ウイルスベクターとウイルスベクター特異的受容体

SMA の遺伝子治療でもちいられるゾルゲンスマ®は、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた製剤です。この AAV ベクターをもっと正確に記載すると、アデノ随伴ウイルス血清型 9 (Adeno-associated virus serotype 9、AAV9) ベクターということになります。AAV9 ベクターは特異的受容体を発現している神経細胞、筋細胞、肝細胞に入ります。そして、AAV9 ベクターに搭載されていた遺伝子が、細胞内で蛋白を産生することになります(図 2)。ただし、この導入遺伝子は、核内の染色体に組み込まれません。そのため、一層安全なウイルスベクターであると考えられています。

# 図 1 遺伝子導入法



# 図 2 AAV9ベクターによる遺伝子導入



## 4. ゾルゲンスマ® の臨床試験の結果

ゾルゲンスマ® の最初の臨床試験と、その後のフォローアップの臨床試験結果を示します。

### [CL-101 試験 (START 試験)]

これは、安全性と投与量を決定するための試験です。この結果は、Mendell らが論文発表を行っています (3) (表 1)。

この臨床試験では、月齢 6 か月以下の SMA1 型患者 15 名が対象者になりました。これらの患者は SMN1 遺伝子が両アレルともに欠失し、SMN2 遺伝子を 2 コピー持っていました。この遺伝子型の患者は、SMA1 型の臨床症状を示すこ

とが多く、座位保持能力の獲得や、起立能力・歩行能力の獲得はほとんど期待できないとされています。

患者は、低用量群の3名（コホート1）と高用量群の12名（コホート2）に分けられました。低用量群の患者には「 $6.7 \times 10^{13}$  vg per kilogram」、高用量群の患者には「 $2.0 \times 10^{14}$  vg per kilogram」の薬剤が静脈内に投与されました（なお、vgはvector genomesの意味です）。また、薬剤投与時の患者の平均年齢は、コホート1で6.3か月（5.9～7.2か月）、コホート2で3.4か月（0.9～7.9か月）でした。

低用量群のコホート1の患者の1人は継続的な呼吸補助が必要となり、いずれの患者も座位、立位、歩行はできませんでした。

一方、高用量群のコホート2の患者では、呼吸補助を必要とする例はありませんでした。また、9例は介助せずに30秒間の座位保持が可能となり、2例は起立歩行が可能となるなど、多くの患者で運動機能の改善を認めました。

**表1 [CL-101試験] 治療後24か月の時点での重要な運動マイルストーンを通過した患者数**

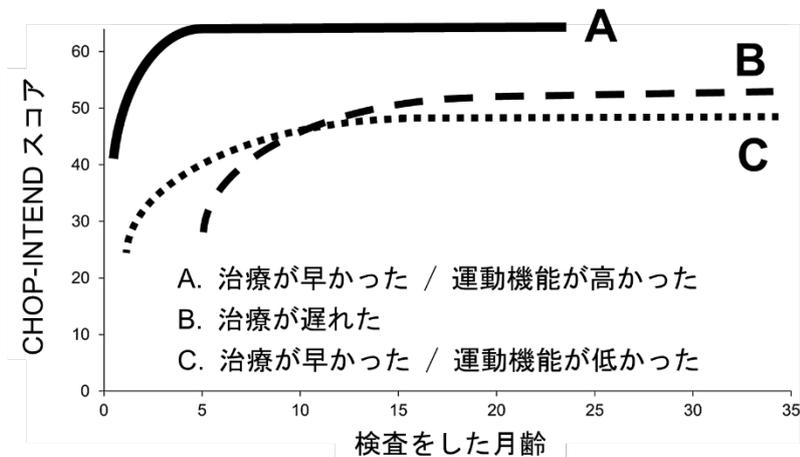
	コホート1 (低用量群 n=3)	コホート2 (高用量群 n=12)	合計 (n=15)
寝返り	0	9	9
支えなく、30秒以上、頭を垂直に保つ	0	11	11
支えがあって、座位を保つ	0	11	11
支えなく、5秒以上、座位を保つ	0	11	11
支えなく、10秒以上、座位を保つ	0	10	10
支えなく、15秒以上、座位を保つ	0	9	9
支えなく、30秒以上、座位を保つ	0	9	9
支えがあって、立位を保つ	0	2	2
支えなく、立位を保つ	0	2	2
支えがあって、歩行する	0	2	2
支えなく、歩行する	0	2	2

Mendell JR, et al. N Engl J Med 2017; 377: 1713-1722.のデータに基づいて作成した。

**[LT-001 試験]**

これは、CL-101試験に参加したSMA1型患者の15年間のフォローアップ試験です。この試験の途中経過については、Lovesらが報告しています(4)。Lovesらの報告では、遺伝子治療の効果に影響を与える因子として、(1)治療時期、(2)治療時の運動機能が指摘されています。Lovesらのデータに基づいて、「治療時期、治療時の運動機能が、その後の運動機能の獲得(CHOP INTENDスコアの上昇)にどのような影響を及ぼすか」を図3に示しました。

図3 [LT-001試験] 治療効果を決める因子



Lowes LP, et al. *Pediatr Neurol* 2019; 98: 39-45. のデータに基づいて、作成した。

#### 5. SMA 新生児スクリーニング

LT-001 試験の結果から明らかになったことは、SMA（特に1型）の遺伝子治療は、乳児期早期で、しかも運動機能がしっかりと保たれている間に行わなければならないということです。この知見は、発症前に遺伝子治療を行うのが最善であるという結論につながります。

実際、スピンラザ®（2017年に日本に導入されたアンチセンス・オリゴヌクレオチド製剤のことです）の NURTURE 試験の結果も、発症前治療によって、1型、2型の患者の90%が歩行可能になることを示しています（5）。スピンラザ®治療にしても、ゾルゲンスマ®治療にしても、乳児期早期に、それも発症前に治療を開始できるかどうか、患者の予後を決めてしまうのです。したがって、できるだけ早期にSMAを発見するためには、新生児スクリーニングが必要不可欠です（4,5）。

#### 6. SMA 治療の費用対効果

ゾルゲンスマ®は、今年、厚生労働省の薬事承認を得て、薬価も決まりました。薬価は1億6700万円です。

SMAの治療は、現在、非常に高額な医療になっていると認識されています。その結果、医療費抑制が強く求められている昨今、SMA治療の費用対効果についてするどく議論されることにもつながっています。

しかし、実際のところは、ゾルゲンスマ®治療にしても、スピンラザ®治療にしても、登場して日も浅く、現時点では結論を出すことは困難であります。なぜなら、まだ治療症例が少なく、診断・治療プロトコールもいまだ確

立されていないからです。治療開始時期によって薬剤の効果が異なることが報告されたのも、ごく最近のことです (4, 5)。適切な時期に治療が開始された症例が蓄積され、新規薬剤による予後の改善の程度が正しく評価される時期が来て、はじめて費用対効果に関する正しい議論はできるのだと思います。

## おわりに

遺伝子治療という選択肢が示されたことは、患者にとっても、医療者にとっても大きな喜びです。しかし、遺伝子治療の治療効果を最大化するためには発症前診断が不可欠です。また、遺伝子治療は非常に高額ですので、社会福祉の一層の充実も求められます。これらの課題が、SMA 新生児スクリーニングの導入と、治療の費用対効果の評価に密接に関連していることはすぐにお分かりになると思います。SMA 新生児スクリーニングの早期導入と、治療の費用対効果の適切な評価を得るために、私たち SMA の臨床にたずさわる医療者も、SMA 家族の会の皆様と一緒に頑張っていきたいと思っています。

## 文献

1. 西尾久英、岡本健太郎、齊藤利雄、篠原正和：脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療; BIO Clinica 2020; 35:63-72
2. Gonovi A, Gagliardi D, Comi GP, et al: Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation With Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. Mol Neurobiol 2018; 55: 6307-6318.
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al: Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017; 377: 1713-1722.
4. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, et al: Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. Pediatr Neurol 2019; 98: 39-45.
5. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, 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.