

分担研究課題名：新規疾患スクリーニングの疫学的分析

研究分担者：篠原 正和（神戸大学大学院医学研究科分子疫学分野・教授）

研究要旨

脊髄性筋萎縮症(SMA)は頻度の高い遺伝性神経筋疾患である。特に、その重症型(SMA1型、Werdnig-Hoffmann病)は、乳児期死亡をひきおこす遺伝的原因のなかで最も多い疾患のひとつである。最近までSMAには有効な治療薬がなかったが、SMN遺伝子発現の分子機序が解明され、急速に新薬開発が進んだ。臨床試験のひとつとして行われたヌシネルセンの発症前治療では、歩行能力の獲得がまったく期待できない遺伝子型のSMA患児のうち、およそ90%の患児が歩行能力獲得に至ったという結果も報告されている。このような背景のもと、SMN1遺伝子欠失を検出するSMA新生児スクリーニングは、発症前に患者を診断し、早期に治療するために必要不可欠な事業であると考えられる。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(SMA)は頻度の高い遺伝性神経筋疾患である。特に、その重症型(SMA1型、Werdnig-Hoffmann病)は、乳児期死亡をひきおこす遺伝的原因のなかで最も多い疾患のひとつである。1995年、運動ニューロン生存(SMN)遺伝子が、SMA関連遺伝子として、染色体5q13上に同定されたが、SMN遺伝子には、相同性の高い2つの遺伝子、SMN1遺伝子とSMN2遺伝子がある。SMA患者の95%以上でSMN1遺伝子が欠失し、残りの患者においてもSMN1遺伝子に有害変異が認められたことから、SMN1遺伝子がSMAの疾患遺伝子として認識されるようになった。一方、SMN2遺伝子は、コピー数が多ければ軽症化する傾向がみられることから、SMAの修飾遺伝子と考えられるようになった。

B. 研究方法

SMAスクリーニングの疫学的分析について、既報論文を中心に関連情報をまとめた。

C. 研究結果

欧州で行われた疫学研究によれば、SMA1型と、2型患者の頻度は、それぞれ、およそ10,000出生に1人とされている(Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW: Epidemiological

data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany(West-Thuringen). Hum Genet 91:295-297, 1993. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW: Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany(West-Thuringen)-an epidemiological study. Hum Genet 93:344-346, 1994.)。

我が国のSMAの疫学研究は、まだ十分に進んでいない。筆者らは、兵庫県・大阪府のSMA患者の遺伝子検査を担当した経験から、乳児期発症SMA患者(1型、2型)の頻度は20,000出生に1人と推定している(西尾久英, 岡本健太郎, 齊藤利雄, 篠原正和: 脊髄性筋萎縮症1遺伝子検査から新生児スクリーニングへ。 BIO Clinica 33:780-783, 2018.)。

仮に乳児期発症SMA患者(1型・2型)の頻度が「10,000~20,000出生に1人」とすると、SMAが常染色体疾患であることから、保因者の頻度は「50~70人あたり1人の頻度」と計算される。また、保因者診断のための遺伝子検査を実施した外国の調査研究でも、保因者の頻度は「50~70人あたり1人の頻度」付近に落ち着いている(Nurputra DK, Lai PS, Harahap NIF, et al: Spinal muscular atrophy: from gene discovery to clinical trials. Ann Hum Genet

77:435-463, 2013.)。ただし、幼児期から成人期にかけて発症するSMA患者(3型・4型)の診断は、1型・2型の診断よりも一段と困難であるため、その頻度は明確になっていない。

#### D. 考察

最近までSMAには有効な治療薬がなかったが、SMN遺伝子発現の分子機序が解明され、急速に新薬開発が進んだ。これまでにヌシネルセン、オナセムノゲン アベパルボベクおよびリスジプラムの臨床試験が行われ、これらの薬剤がSMA患児の運動機能を改善し、疾患の重症度を著しく軽減することも明らかになった。さらに、臨床試験のひとつとして行われたヌシネルセンの発症前治療では、歩行能力の獲得がまったく期待できない遺伝子型のSMA患児のうち、およそ90%の患児が歩行能力獲得に至ったという結果も報告されている。このような背景のもと、SMN1遺伝子欠失を検出するSMA新生児スクリーニングは、発症前に患者を診断し、早期に治療するために必要不可欠な事業であると考えられる。

現在、海外においても、新規に加えるべき新生児スクリーニング対象疾患の候補として、ライソゾーム病・重症複合免疫不全症・ペルオキシゾーム病等が議論されている。ここで常に問題

になるのは、これらの疾患が新生児スクリーニング対象としての基準を満たしているのかどうかである。特に費用対効果に関しては厳しく検討されることになっている。新生児スクリーニングが公共事業である以上、費用対効果を考慮しなければならないのは当然である。

#### E. 結論

SMAの新生児スクリーニングシステムがあれば、発症前にも治療を開始することが可能となり、治療薬の効果の最大化が期待される。第一に患者が享受できる利益を考えつつ、将来には費用対効果の議論も変化することを予測し、さらには患者の経済活動参加も視野に入れると、乾燥濾紙血を用いたSMA新生児スクリーニングは是非実施すべき事業であると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし