

本特集でお伝えしたいこと

脳のしくみを生かした日本発遺伝子治療・創薬プロジェクト

— 難治性てんかん臨床試験に挑む群馬大学の新たな取り組み

1 群馬大学ウイルスベクター開発研究センター長(大学院医学系研究科)平井宏和教授のグループは「抑制性ニューロンでだけ働く遺伝子のスイッチ(cmGAD67プロモーター)」を開発し、日本、米国、欧州、中国で特許出願しています。

2 脳の中には、大きく分けて二種類の神経細胞があります。ひとつは、隣の神経細胞に「信号を送る」役割をもつ**興奮性ニューロン**、もうひとつは、周囲の神経細胞の働きに「ブレーキをかける」**抑制性ニューロン**です。

私たちの脳が正常に働くためには、興奮しすぎないようにバランスを取ることがとても重要で、その役割を担っているのが抑制性ニューロンです。抑制性ニューロンは、GABAやグリシンといった物質を放出し、興奮性ニューロンの働きを適切に抑えています。この抑制性ニューロンの働きに異常が生じると、てんかんや自閉症、統合失調症など、さまざまな病気の原因になることが知られています。

プロモーターとは、遺伝子を「いつ・どこで働かせるか」を決めるスイッチです。抑制性ニューロン特異的プロモーターは、そのスイッチが抑制性ニューロンの中でだけ入る仕組みです。

この仕組みを利用した治療は、次のような流れで行われます。

- ①治療に必要な遺伝子と、この特別なスイッチ(プロモーター)を組み込んだウイルスを脳に届けます。
- ②ウイルスは、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの両方に入ります。
- ③しかし、スイッチは抑制性ニューロンの中でだけ働くため、治療用の遺伝子は抑制性ニューロンでのみ「ON」になります。
- ④その結果、治療用遺伝子が働き、症状の改善につながります。

3 [難治性てんかんに対する新しい治療法の開発]

平井教授らは、この特別な仕組み(プロモーター)を組み込んだウイルスを用いて、**薬が効きにくい「難治性てんかん」に対する新しい治療薬**の開発を進めています。現在、群馬大学などを中心に、将来的な臨床試験の実施を目指しています。

てんかんの患者さんは、世界で約5,000万人いるといわれており、そのうち約30%は、現在使われている薬では十分な効果が得られない「難治性てんかん」です。てんかんには、脳全体が一気に興奮するタイプ(全般性てんかん)と、脳の一部から発作が始まり、脳全体に広がるタイプ(焦点性てんかん)があります。難治性てんかんの約半数は、この**焦点性てんかん**に分類されます。

平井教授のグループはまず、焦点性てんかんを対象に臨床試験を行う計画です。その理由として、次の点が挙げられます。

- ①**患者数が多く**、臨床試験に参加する患者さんを比較的集めやすいこと
- ②**発作が消失する**、あるいは**発作の間隔が長くなる**といった指標が明確で、治療効果を判断しやすいこと
- ③**病変が脳の限られた部位にある**ため、少ない量のウイルスで治療でき、費用を抑えられること
- ④**使用するウイルス量が少ない分**、**副作用のリスクも低くできること**

これらの理由から、焦点性てんかんは本治療法の最初の臨床試験の対象として最も適した疾患だと考えています。

4 [脳を傷つけず、発作を抑える新しい治療の仕組み]

今回開発した新しい治療法では、**国際特許を出願している独自の技術**を用いています。この技術を組み込んだウイルスを使い、脳の中で発作が起こる原因となっている部位(てんかん焦点)に、神経の興奮を抑える働きをもつ物質(GABA)を作らせます。

この治療の大きな特徴は、**神経の活動が過剰に高まったときだけ作用する点**です。発作が起りそうな状態になると、脳の興奮を抑えるGABAが作られ、発作を鎮める方向に働きます。

この方法は、外科手術のように脳を切除したり壊したりする必要がなく、**脳へのダメージを最小限に抑えられる治療法**です。必要なときにだけ働く仕組みのため、安全性が高く、長期間にわたる効果も期待されています。

5 このような研究の背景には、群馬大学が長年にわたって積み重ねてきたGABA研究の歴史があります。てんかん治療でも新しい手術の方法を切り開いてきました。

6 こうした研究成果を社会に届けるため、わが国初のウイルスベクター遺伝子治療薬の開発を加速させ、2026年中にベンチャー企業を設立する準備を進めています。