

# 国内30万人、世界1,500万人 難治性てんかんが最初の治療対象

## 【概要】

平井宏和教授は、独自に開発した抑制性ニューロンでだけ働く遺伝子のスイッチ（抑制性ニューロン特異的プロモーター）を用いて、薬が効きにくい難治性てんかんを対象とした新しい遺伝子治療の開発に取り組んでいます。

## ■ てんかんが患者さんの生活に与える影響

てんかんの患者さんは、発作を繰り返すことで脳の神経細胞が傷つきやすくなり、記憶や判断力などの認知機能の低下や、精神的な不調を引き起こすリスクが高まります。

また、発作がいつ起こるか予測しにくいため、自動車の運転が制限されることが多く、外出や仕事など、日常生活にもさまざまな制約を受けます。

## ■ なぜ「てんかん」を治療対象に選んだのか

抑制性ニューロン特異的プロモーターは、さまざまな脳の病気への応用が期待されています。その中で、まずてんかんを治療の対象とした理由は、患者数が多く、治療効果を比較的評価しやすいためです。

てんかんには、脳の広い範囲で発作が起こる全般性てんかんと、脳の一部から始まる焦点性てんかんがあります。今回対象とする焦点性てんかんは、治療すべき領域が限られているため、使用するウイルス量を抑えられ、副作用や治療費の負担も軽減できます。

## ■ 遺伝子治療という新しい選択肢

てんかんに対しては、発作の原因となる脳の一部を切除する外科的治療が行われる場合もあります。しかし、体への負担が大きく、発作が完全に治まらないケースや、言語や感覚などの正常な脳機能に影響が出るリスクもあります。

今回開発されている遺伝子治療は、脳の焦点部位を直接標的としながらも、脳組織を切除することなく、必要なときにだけ抑制の働きを強めるという新しい方法です。このため、安全性が高く、長期的な治療効果が期待できます。

## てんかんは「抑制のしくみ」の異常から起こる病気

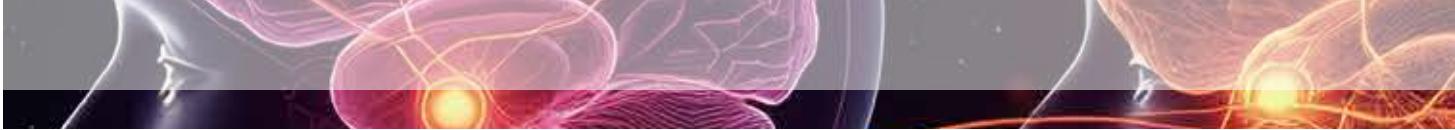
——先生はこれまで、脳の特定の細胞でだけ働くプロモーターを数多く開発してきました。今回のプロモーターはどのように活用されるのでしょうか。

平井 抑制性ニューロンの働きに異常が起こると、てんかんや自閉症、統合失調症など、さまざまな脳の病気につながることが分かっています。

私たちは、今回開発した抑制性ニューロンでだけ遺伝子が働くプロモーターを、まずは難治性てんかんの治療に活用することを考えています。

——てんかんとはどのような病気ですか。

平井 てんかんは、てんかん発作を繰り返す慢性的な脳の病気です。脳の神経細胞の活動のリズムが乱れ、



異常な興奮が過剰に広がることで発作が起こります。

患者さんの数は、日本で約100万人、世界では約5,000万人にのぼります。そのうち約3割は、現在使われている抗てんかん薬では発作を十分に抑えられない「難治性てんかん」とされています。

世界保健機関(WHO)は、てんかんに対する理解を深め、医療や社会的支援を進めることを目的として、1997年に「世界てんかんの日(International Epilepsy Day)」を制定しました。毎年2月の第2月曜日には、世界各地で啓発活動が行われています。

### — てんかんが患者さんの生活に与える影響は大きいのですね。

**平井** はい。てんかんの大きな問題は、いつ発作が起こるか分からないという点です。

大人の場合、車の運転が制限されることが多く、外出や仕事、就職にも影響が出ることがあります。子どもの場合は、学校生活や友人関係など、子ども社会ならではの悩みを抱えることも少なくありません。

さらに深刻なのは、発作が頻繁に起こることで、脳の機能が徐々に低下してしまう可能性があることです。特に子どもでは、生まれつきの病気が原因でてんかんを発症するケースが多く、発作を抑えられるようになるだけで、本人だけでなく保護者の負担も大きく軽減されます。

だからこそ、薬が効きにくい難治性てんかんに対して、新しい治療の選択肢をつくることが重要だと考えています。

## 発作が「いつ起こるか 分からない」病気

### — てんかんは、脳の中で何が起きている病気なのでしょうか。

**平井** 脳の中では常に、「興奮」とそれを抑える「抑制」がバランスを取りながら働いています(図6A)。このバランスを支え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

シンといった神経伝達物質を放出し、ほかの神経細胞の過剰な興奮を抑える役割を果たしています。これによって、不要な情報がブロックされ、脳は正常に機能します。

ところが、この抑制の働きが弱くなり、興奮のほうが相対的に強くなつて制御できなくなると、てんかん発作が起こります。つまり、てんかんは「興奮と抑制のバランスが崩れた状態」なのです(図6B,C)。

私たちが開発した抑制性ニューロン特異的プロモーターを使うと、抑制の仕組みを狙つて強めることができます。このプロモーターを搭載したウイルスベクターでは、抑制性ニューロンでだけ治療用遺伝子が働くため、異常の原因となっている部分をピンポイントで補正できる、というわけです。

発作によって興奮が非常に強くなつたときに、抑制を強めて再びバランスを取り戻す(図7)——。この考え方が、新しいてんかん治療につながります。

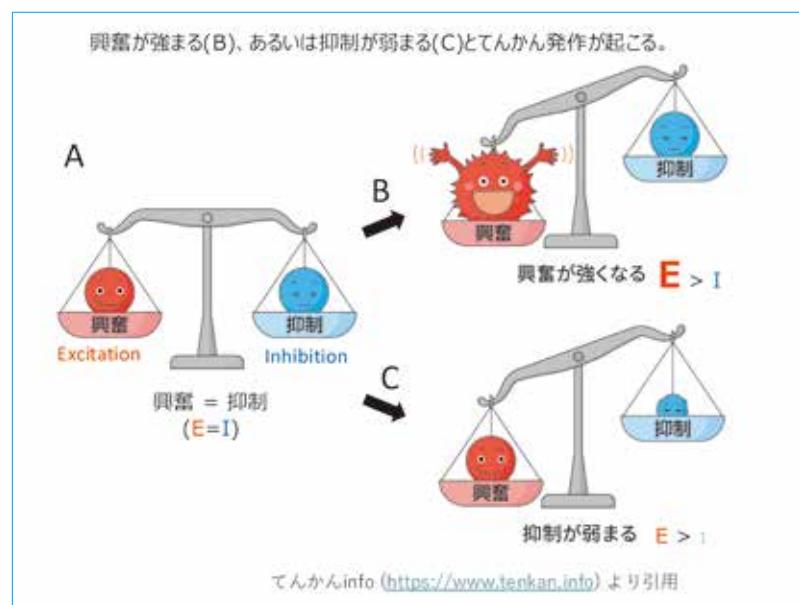


図6 てんかん発作が起こるメカニズム

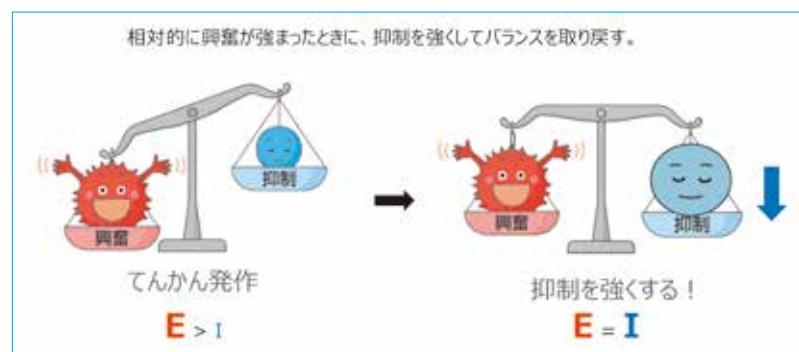


図7 てんかん発作を抑える戦略

## なぜ、最初の治療対象が「てんかん」なのか

平井 治療の対象としててんかんを選んだ理由はいくつかあります。

一つ目は、患者数が多いことです。日本だけでも、薬が効きにくい難治性てんかんの患者さんは約30万人います。

二つ目は、治療の標的が比較的はっきりしていること、そして治療効果を判断しやすいことです。てんかんの場合、発作の回数や間隔が明確な指標になります。発作が長期にわたって消失、あるいは完全に消失しなくとも、治療後にその間隔が延びたかどうかを見ることで、効果を比較的短期間で評価できます。

### 他の病気と比べて、なぜ効果を判断しやすいのか

——ほかの神経の病気と比べて、ということですね。

平井 はい。遺伝子治療の対象となりうる病気には、アルツハイマー病や脊髄小脳失調症などもあります。アルツハイマー病は患者数が多い一方で、脳の非常に広い範囲に遺伝子を導入する必要があります。これはリスクが高く、かつ技術的にも簡単ではありません。

脊髄小脳失調症のような病気は、進行が非常にゆっくりです。そのため、薬が効いているのかどうかを判断するまでに、長い時間がかかります。加えて、患者数が少ないため、臨床試験そのものが難しいという課

題もあります。

それに対して難治性てんかんは、患者数が比較的多く、効果が短期間で分かりやすい。

この点は、医薬品開発を進めるうえで非常に重要です。

### 医薬品開発として「最初の一歩」に最適

——そのほかにも理由があるのですね。

平井 もう一つ大きな理由があります。てんかんには大きく分けて、全般性てんかんと焦点性てんかんの2種類があります。

全般性てんかんは、脳の広い範囲が原因となるため、治療のためには広い領域に遺伝子を届ける必要があります。一方、焦点性てんかんは、脳の限られた一部分が原因となって起こります。たとえば、脳出血の跡や、生まれつきの脳の構造異常などが原因になる場合です。この場合、治療すべき場所はその原因となっている部分だけです。その部分の働きを調整できれば、発作を抑えられる可能性があります。つまり、ターゲットが限局しているのです。

そのため、私たちの遺伝子治療ウイルスベクター製剤の開発において、最初の取り組みとしては、焦点性てんかんが最も適していると判断しました。医薬品開発としてのハードルが、相対的に低いのです。

## 新しい遺伝子治療とは

——どのような治療法なのですか。

平井 私たちが開発した治療法は、国際特許を出願している抑制性ニューロン特異的プロモーター(cmGAD67プロモーター)を搭載したAAVベクターを用いるものです。このベクターを、てんかん発作の原因となる脳の焦点部位に投与すると、神経の活動が高まったときにだけ働くGABA合成酵素(GAD65)が、抑制性ニューロンで作られます。その結果、GABAの産生が増え、過剰な興奮が抑えられ、てんかん発作を防ぐことが期待されます。

この治療は、脳の焦点部位を直接狙いますが、組織を切除するような手術は行わず、脳へのダメージを最

小限に抑えられます。また、発作が起きていないときには余計に働くため、安全性の面でも利点があります。

### 社会的な意義

平井 もしこの治療によって、1回の治療で長期間にわたり発作を抑えられるようになれば、患者さんの生活の質(QOL)は大きく向上します。

家族の負担軽減、医療費の削減、就労や就学の機会拡大など、医学的・社会的・経済的にも大きな波及効果が期待されます。