

## てんかんの遺伝子治療

村松慎一 MURAMATSU, Shin-ichi  
自治医科大学オープンイノベーションセンター神経遺伝子  
治療部門特命教授/  
東京大学医科学研究所遺伝子・細胞治療センター客員教授

### 実用化が進む遺伝子治療

細胞に核酸(DNA, RNA)を導入することにより、失われた機能の修復を図るという遺伝子治療のアイデアは半世紀前に提唱されていたが<sup>1)</sup>、当初はヒトの細胞に核酸を効率よく導入し長期に発現させる方法がなかった。しかし、その後のバイオテクノロジーの発展により優れた遺伝子導入ベクターが開発され急速に遺伝子治療の実用化が進んでいる<sup>2)</sup>。遺伝子治療には、体外で培養した造血幹細胞などに遺伝子を導入し体内に戻す体外(*ex vivo*)法と、体内の脳、肝臓、筋肉などに直接、遺伝子を送達する体内(*in vivo*)法があり、種々の技術が開発されている。なかでも、もともと自己のゲノム核酸を感染した細胞に送り込むウイルスを改変したベクターの進歩が大きく寄与している。中枢神経への遺伝子導入ではアデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus: AAV)由来のベクターが主流となっ

ており、わが国でも小児の脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)1型を対象として、SMN2遺伝子を発現するAAV製剤(オナセムノゲン アベバルボク)が2020年3月に薬事承認され、1人当たり1億6,700万円という高価格にもかかわらず2021年12月時点で49人に投与されている。

てんかんに対しては、AAVベクターを応用して種々の分子をモデル動物の神経細胞で発現する非臨床研究が行われ、有望な結果が得られている<sup>3)</sup>。

### AAVベクター

AAVは依存性パルボウイルス属に分類され、25 nmの正二十面体のカプシド中に約4.7 kbの1本鎖DNAゲノムをもつ(図1a)。明らかな病原性は知られていない。霊長類のAAVは100種類以上の遺伝子型が分離されていて、そのなかにはヒト肝細胞への遺伝