

## 「Yes」の立場から

### 村松 慎一

Shin-ichi Muramatsu

自治医科大学医学部神経内科学 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 特任教授

神経細胞に効率よく遺伝子を導入し長期に発現させるウイルスベクターを使用して、パーキンソン病 (PD) に対する遺伝子治療の臨床研究が実施されている<sup>1)</sup>。①ドパミン合成に必要な酵素の遺伝子を被殻に導入してドパミン産生を行う、②抑制性神経伝達物質である  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) の合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD-65, GAD-67) の遺伝子を視床下核に導入して神経活動の調整を行う、③神経栄養因子の遺伝子を被殻で持続的に発現させることにより、黒質緻密部ドパミン神経細胞の変性を抑制する、というプロトコルがある (表 1)。

### 運動症状の改善効果が期待できる

L-ドパをドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC) の遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV) ベクターを被殻に投与する臨床研究が日米で実施された。米国では総投与量  $9 \times 10^{10}$  ベクターゲノム (VG) の 5 人と、 $3 \times 10^{11}$  VG の 5 人の合計 10 人、日本では  $3 \times 10^{11}$  VG の 6 人を対象とした。治療 6 ヶ月後の UPDRS 運動スコアによる評価で、米国の 10 人では off 時に 36% (14 ポイント)、on 時に 28% (4.3 ポイント) 改善した<sup>2)</sup>。日本の 5 人では 46% (11.6 ポイント) 改善した<sup>3)</sup>。AADC に結合する [<sup>18</sup>F] fluoro-*m*-tyrosine (FMT) をトレーサーとした PET では、遺伝子導入 6 ヶ月後に被殻の集積増加が認められ、2 年後にも持続していた。また、フランスで行われた臨床試験では、ウマ伝染性貧血ウイルス (equine infectious anemia virus : EIAV) ベクターを使用して、AADC に加えて L-ドパの合成に

必要なチロシン水酸化酵素と GTP cyclohydrolase I の遺伝子を被殻に導入した結果、15 人の 12 ヶ月後の評価で UPDRS 運動スコアが 29% (11 ポイント) 改善した<sup>4)</sup>。

AADC 遺伝子の被殻への導入が運動機能の回復に有効なことは、遺伝子変異により AADC 活性が低下している AADC 欠損症の小児に対する遺伝子治療においても示されている<sup>5)</sup>。

視床下核の脳深部刺激治療 (deep brain stimulation : DBS) に代わり、GABA の合成に必要な GAD-65/GAD-67 の遺伝子を視床下核の細胞に導入する遺伝子治療の第 II 相試験では、6 ヶ月後の UPDRS 運動スコアの改善は遺伝子導入群で 23.1% (8.1 ポイント) と、偽手術の対照群の 12.7% (4.7 ポイント) より有意に良好であった<sup>6)</sup>。

PD では、プラセボ効果が大きいことが知られている<sup>7)</sup>。そのため、少数例のオープン試験においては結果の解釈に慎重さが求められる。どの程度の UPDRS 運動スコアの変化を臨床的に重要とするか、653 人の PD 患者を対象に検討した報告<sup>8)</sup>では、2.3~2.5 ポイントを軽微、4.5~6.7 ポイントを中等度、10.7~10.8 ポイントを大きいとしている。ドパミン合成系酵素の遺伝子治療では、いずれも 10 ポイント以上の改善効果がみられている。

### L-ドパの長期反応を改善する

服薬した L-ドパの効果は、血中濃度の変化と一致して 3~4 時間持続する短期効果と、服薬を継続し数週間後に現れる長期効果が知られている。AADC 遺伝子治療で L-ドパ服薬後の運動機能の改善効果を経時的に調べたところ、短期反応は治療前後で変わりなかったが、off 時の運動症状の程度が軽減しており、長期効果の改善