

す研究が盛んに行われている。本講演では表1の右に示した変性疾患の代表的3疾患に対

表1 遺伝子治療の適応が考慮されている神経関連疾患

先天性代謝異常 変性疾患 リウマチ性疾患 悪性腫瘍 脳脊髄血管障害 外傷	➔	代表的疾患 Alzheimer 病 Parkinson 病 Huntington 病
---	---	---

表2 神経疾患に対する遺伝子治療の特徴

- 必ずしも病因 / 病態が十分に解明されていない
- 足し算ではなく、引き算の治療が必要な疾患が多い
機能獲得型の変異（優性遺伝となる）
蛋白の欠損ではなく異常蛋白が病因
異常蛋白を処理する治療が必要
- 標的細胞（脳）へのアプローチが困難
血液脳関門の存在
直接ベクターを投与するリスク
- 神経細胞は再生する能力がない / 弱い
早期介入が必要

する遺伝子治療の現状を紹介する。

1. アルツハイマー病

(Alzheimer disease : AD)

ADは記憶力の低下や認知障害を呈する進行性神経変性疾患であり、多くは原因が不明で根本的な治療方法は確立されていない。病的には大脳皮質、辺縁系に神経細胞の脱落、シナプスの崩壊、老人斑の形成、脳の萎縮を認める。Amyloid- β peptide ($A\beta$)の蓄積、凝集がみられ、病態形成との因果関係が示唆されている(図1)。これらの病態から、現在の遺伝子治療戦略として神経細胞の脱落を防ぐ目的で神経栄養因子(NGF: nerve growth factor)遺伝子をベクターに組み込んで脳内で発現するような戦略、また、脳内の $A\beta$ 蓄積を抑制する目的でネプリマイシンという $A\beta$ を生理的に分解する酵素の遺伝子をベクターに組み込んで脳内の発現を促す戦略が考えられており、一部は臨床試験が開始されている。また、 $A\beta$ に対するDNAワクチン療法も考えられており、動物

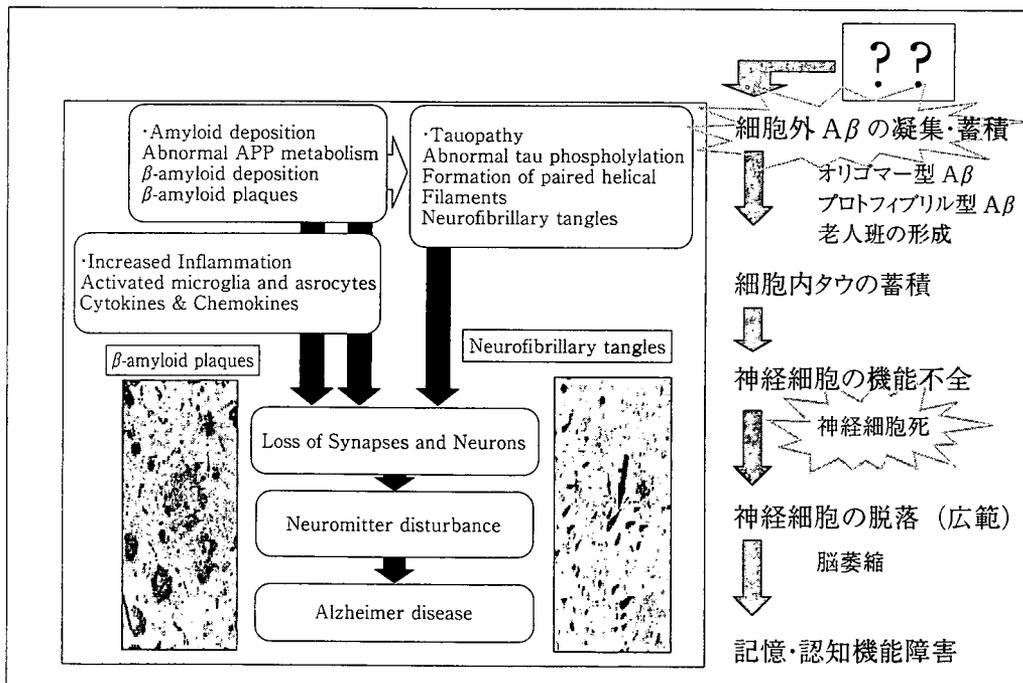


図1 Alzheimer 病の病因 / 病態

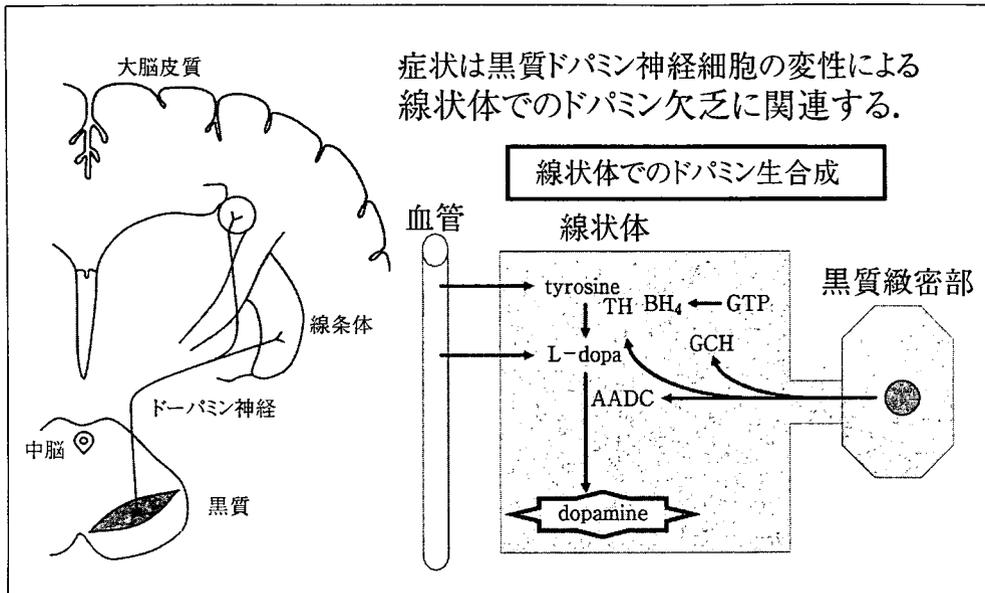


図2 Parkinson 病の病因/病態

実験ではその有効性が期待されている。しかし、血液脳関門があるため、全身的な投与ではベクターを目的の病変部へ動員することは難しく、しかも AD では脳に広範な異常を認めるため、広範な脳へ安全に遺伝子を導入する方法の開発が大きな課題である。

2. パーキンソン病

(Parkinson's disease : PD)

PD は動作緩慢、無動・寡動、静止時振戦、固縮、姿勢反射障害を呈する進行性の神経変性疾患である。原因は多くが不明であるが、黒質ドーパミン神経細胞の変性によって、線状体でのドーパミン欠乏が関連している (図2)。またドーパミン以外にもセロトニン、ノルアドレナリンなどの欠乏も関係するなど、実際の病態は複雑である。ドーパミンは血液脳関門を通過しないため、ドーパミンの前駆物質であり、血液脳関門を通る L-dopa の投与が病初期には有効である。しかし、病状が進むと L-dopa をドーパミンへ変換する酵素 (AADC : aromatic L-amino acid decarboxylase) の活性が低下し、L-dopa の効果が減弱する。

病初期の L-dopa 治療がある程度有効であることから、この効果が減弱していくことを防ぐ遺伝子治療が計画され、米国ではすでに臨床研究が始まっている。これは AAV ベクターに AADC 遺伝子を組み込んで直接脳内の線状体へベクターを注入する方法である。さらに、L-DOPA の内服が不要になるようにチロシンからドーパミンまでの合成酵素群をやはりベクターに組み込んで同様の方法で注入する治療も考慮されている。一方、黒質にドーパミン神経保護作用を有する glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) をあわせて注入する治療も考慮されている。PD は脳の限局性の病変であるので、その治療効果も得やすいと考えられ積極的に治療研究が行われている。

3. ハンチントン病

(Huntington Disease : HD)

HD は舞踏運動、精神症状、行動異常、痴呆などを臨床的特徴とする常染色体優性遺伝の進行性神経変性疾患である。発症は 30~45 歳で緩徐ながら進行し、予後不良である。

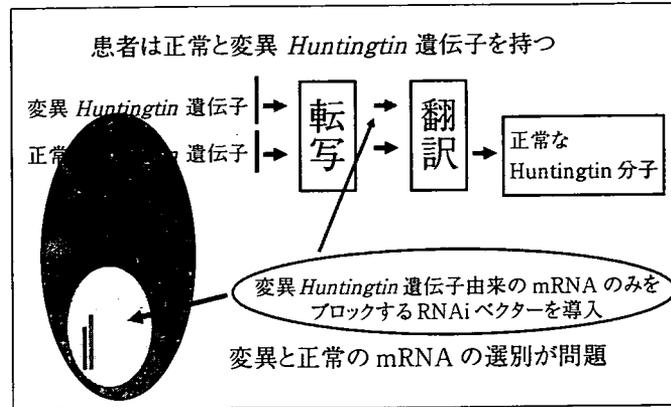


図3 *Huntingtin* 病に対する遺伝子治療戦略

病理では脳の特典部分（大脳基底核や前頭葉）が萎縮する。病因は4番染色体にある *Huntingtin* 遺伝子の exon1 にある CAG 繰り返し配列の異常伸長（正常 10~30, 患者 40~100）である。機序はまだ十分にわかっていないが、巨大なポリグルタミン分子が産生され、それが神経毒性に作用するのではないかと考えられている。現状では有効な治療法がない。遺伝子治療の戦略としては通常の付加遺伝子治療では治療効果は望めず、病因となっている巨大分子の産生を抑制する新規の戦略が必要である。そこで考えられているのが RNA 干渉 (RNAi) による発現抑制遺伝子治療である (図3)。この技術はいかなる遺伝子に対してもデザインでき、翻訳レベルでの高い抑制効果と高い配列特異性が認められている。この疾患での応用の鍵は正常と異常の *Huntingtin* メッセージを繰り返し配列以外の部位で識別することができるかにかかっている。本疾患は有効な治療法がなく、きわめて予後が悪い疾患であるため、臨床研究の成果に大きな期待が寄せられている。

表3 研究対象となった神経筋疾患

Parkinson 病, Alzheimer 病, <i>Huntingtin</i> 病, 脊髄性筋萎縮症, デュシェンヌ型筋萎縮症, フリードライヒ運動失調症, 異染性白質萎縮症, 脳梗塞 ポンベ病, ニーマンピック病, 脳スフィンゴリピドーシス
--

引用: ASGT 5/31~6/4, 2006 (Baltimore)

IV. おわりに

神経疾患にはさまざまな原因、病態があり、現在の治療法では必ずしも満足した効果が得られない疾患が多いため、遺伝子治療の応用が期待されている。その代表としてアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病に対する遺伝子治療の現状を解説した。2006年のアメリカ遺伝子治療学会において遺伝子治療の標的疾患として研究発表されたものを列挙して表3に示した。神経疾患に対する遺伝子治療の臨床応用は、神経疾患独特の困難さもあることから必ずしも容易ではないが、多くの疾患に対して基盤となる研究が続いており、近い将来その成果が実ることを期待したい。