

<AAN-JSN Joint Symposium (2)—1—3> Treatments of Parkinson's Disease:  
from Medications and Functional Neurosurgeries to gene therapies and cell transplantations

パーキンソン病の遺伝子治療

村松 慎一

(臨床神経 2012;52:896-898)

Key words : アデノ随伴ウイルス, ドパミン, 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素, Neurtrin, グルタミン酸脱炭酸酵素

### 1. ウイルスベクター

遺伝子治療では脳内の神経細胞に治療用遺伝子を効率よく導入する技術が鍵となる。パーキンソン病に対する遺伝子治療の臨床試験では、アデノ随伴ウイルス (AAV) とウマ感染性貧血ウイルス (EIAV) 由来のベクターが使用されている。AAV はバルボウイルス亜科の一本鎖 DNA ウィルスでヒトに対する病原性はない。脳内に AAV ベクターを投与した前臨床試験では組織障害はほとんどみとめられない。AAV ベクターを使用して多くの疾患で遺伝子治療の臨床試験が実施されてきたが、ベクターに起因した重大な副作用は生じていない。最近、血友病や網膜色素変性症に対する遺伝子治療でも好成績がえられており、現在もっとも有力なベクターとなっている。EIAV は HIV などと同様のレンチウイルス亜科に属する。複数の遺伝子を搭載できることが利点である。

### 2. 遺伝子治療の戦略

パーキンソン病に対する遺伝子治療では、3 種類の戦略に基づく臨床試験が実施されている (Fig. 1)。第 1 はドパミン合成に必要な酵素遺伝子を被殻に導入してドパミン産生をおこなう方法、第 2 は神経栄養因子 neurturin 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方法、第 3 は抑制性神経伝達物質 GABA の合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素 (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おこなう方法である<sup>1)</sup>。

### 3. ドパミン産生能の回復

L-dopa をドパミンに変換する際に働く芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の遺伝子のみを導入する方法と、AADC に加えて L-dopa の合成に必要なチロシン水酸化酵素と GTP cyclohydrolase I の 3 種類の遺伝子を導入する方法がある。

AADC 遺伝子を搭載した AAV ベクターを両側の被殻に投与する第 1 相臨床試験が自治医大と米国のカリフォルニア

大学 (UCSF) とで実施された。自治医大の試験では、対象者は 51~68 歳の 6 人で、平均罹病期間は 10 年間、治療開始時の Hoehn & Yahr の重症度は IV 度であった。遺伝子導入 6 カ月後の評価ではオフ時の UPDRS 運動スコアで 46% の改善がみとめられた。また、AADC に結合する [<sup>18</sup>F] fluoro-L-m-tyrosine (FMT) をトレーサーとして使用した PET 計測では治療前より 56% 集積が増加した<sup>2)</sup>。遺伝子導入後 3~5 年の長期観察では、2 年後より認知機能障害が増悪したため運動機能も低下した 1 人を除く 5 人で運動症状の改善効果が持続していた。遺伝子導入 5 年後に PET 計測をおこなった 1 人では両側被殻の FMT 集積は治療前より増加していた。治療前に L-dopa 誘発性不随意運動が顕著であった 1 人では、遺伝子治療後に不随意運動は軽減したが残存したので深部脳刺激を併用した。1 人ではドパミン調節障害が増悪したため

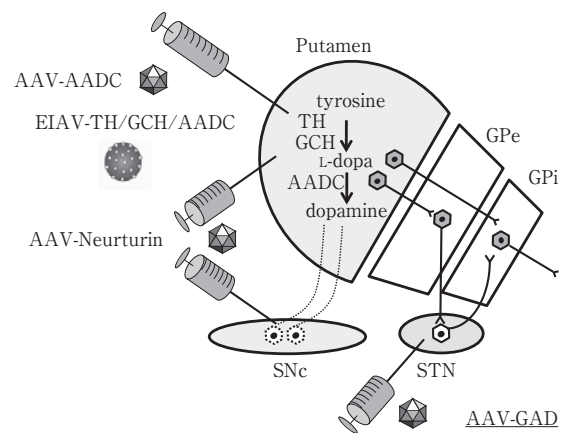


Fig. 1 The current clinical trials of gene therapy for Parkinson's disease.

AADC, aromatic L-amino-acid decarboxylase; AAV, adeno-associated virus; EIAV, equine infectious anemia virus; GABA, gamma amino butyric acid; GCH, guanosine triphosphate cyclohydrolase I; GPe, globus pallidus external segment; GPi, globus pallidus internal segment; L-dopa, L-3,4-dihydroxyphenylalanine; SNc, substantia nigra pars compacta; STN, subthalamic nucleus; TH, tyrosine hydroxylase.

Quetiapine を開始し一時的に運動症状が増悪したが、L-dopa 製剤の再調整により改善した。

UCSF でもほぼ同様の運動症状の改善効果がえられている<sup>3)4)</sup>。

TH, GCH, AADC の3種類遺伝子を搭載した方法では、EIAV ベクターを応用した第 I/II 相臨床試験がフランスでおこなわれている。線条体内で持続的に L-dopa を供給することにより、間欠的な経口投与ともなう運動症状の変動を軽減することが期待されている。

なお、AADC 発現 AAV ベクターを応用して AADC 欠損症に対する遺伝子治療が台湾で実施された<sup>5)</sup>。

#### 4. Neurtrin の遺伝子導入

神経栄養因子 Neurturin の遺伝子を搭載した AAV ベクターを被殻に導入する第 1 相試験が UCSF で実施された。低・高用量の各群 6 人の合計 12 人を 1 年後に評価した。その結果、オフ時の UPDRS 運動スコアは 36% 改善し、不随意運動をとまわらないオン時間は 25% 延長した。続いて実施された第 2 相臨床試験では遺伝子導入群と頭蓋穿孔のみでベクターは注入しない偽手術の対照群との間で 1 年後の改善度に有意差がえられなかったが、18 カ月後まで評価した 30 人ではオフ時の運動症状の改善効果がみとめられた<sup>6)</sup>。剖検例の検討により、被殻では導入した neurtrin の発現がみとめられたものの黒質では検出できず、黒質から線条体へ投射する軸索終末の脱落がすでに進行しすぎている可能性が考えられた。そのため、被殻に加えて黒質緻密部にもベクターを注入する臨床試験が開始されている。

#### 5. 視床下核の機能調整

GAD 遺伝子を視床下核に導入する遺伝子治療では深部脳刺激 (DBS) と類似の機能調整効果が期待される。偽手術群を対照とした第 2 相試験が米国のコーネル大学で実施され、6 カ月後のオフ時の UPDRS 運動スコアでは、GAD 群が 8.1 ポイント改善し対照群の 4.7 ポイントとくらべて有意な効果がみとめられた<sup>7)</sup>。

#### 6. 今後の課題

これまで実施された臨床試験では、定位脳手術ともなう出血などの副作用がみとめられたが、ベクターに関連した有害事象はなく、遺伝子治療の安全性にはとくに問題は生じていない。いずれの試験でも運動症状の改善効果がみられており、遺伝子治療は近い将来に一般的な治療の選択肢となることが期待される。一方、認知機能低下などドパミン欠乏以外の病態に対する戦略を開発する必要がある。また、GAD 遺伝子治療を開発してきた Neurologix 社が倒産するなど、遺伝子治療を推進するための環境は厳しい状況が続いており、新たなビジネスモデルの構築が急務となっている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Muramatsu S. The current status of gene therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurosci* 2010;17:92-95.
- 2) Muramatsu S, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther* 2010;18:1731-1735.
- 3) Christine CW, Starr PA, Larson PS, et al. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1662-1669.
- 4) Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, et al. Long-term evaluation of a phase I study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 2012;23:377-381.
- 5) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med* 2012;4:134ra61.
- 6) Marks WJ Jr, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1164-1172.
- 7) LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomized trial. *Lancet Neurol* 2011;10:309-319.

**Abstract****Gene therapy for Parkinson's disease**

Shin-ichi Muramatsu, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University

The current clinical trials of gene therapy for Parkinson's disease (PD) are based on three strategies. 1. To restore the local production of dopamine by introducing genes associated with dopamine-synthesizing enzymes into the putamen. 2. To protect nigrostriatal projection by delivering the neurturin gene, a trophic factor for dopaminergic neurons, both in the putamen and the substantia nigra. 3. To modulate the neural activity by transducing the subthalamic nucleus with vectors expressing glutamic acid decarboxylase. A phase I clinical study was initiated in 2007 to determine the safety of intra-putaminal infusion of a recombinant adeno-associated virus (AAV) vector encoding aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). All six patients enrolled in the trial showed improvements from baseline in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor scores in the OFF medication state at 36 months after treatment. Although this trial was a small, open-label study and the use of a non-blinded, uncontrolled analysis limits interpretation, the efficacy outcomes are encouraging and indicate that the AAV vector-mediated gene transfer of AADC may benefit advanced PD patients. A similar approach, delivering AAV vector carrying AADC gene into the putamen ameliorated the symptoms in children with AADC deficiency.

(Clin Neurol 2012;52:896-898)

**Key words:** Adeno-associated virus, Dopamine, Aromatic L-amino acid decarboxylase, Neurturin, Glutamic acid decarboxylase

---