

Precision medicine～遺伝子変異 によるてんかんとその治療～

ISHII, Atsushi

石井敦士

医療法人社団高邦会福岡山王病院小児科

要約

2015年に米国オバマ元大統領が演説で使用して以来，“precision medicine”という言葉が盛んに用いられるようになった。このうち、米国では100万人規模の全ゲノム解析を推進し、巨大な遺伝子データベースをもとにprecision medicineを進めることとなった。特に、がん治療においてはprecision medicineが実現しており、米国では企業ベースで遺伝子診断から治療法の提案まで行われている。一方で、てんかんでのprecision medicineは、がん治療には及ばないが、同定された遺伝子に応じた抗てんかん薬(anti-epileptic drug: AED)の有効性と有害性が少ないながらも判明し、診療に取り入れられている。また、てんかんで、遺伝子に応じた新規治療法の開発も行われており、近い将来、真のprecision medicineの実現が予想される。

はじめに

Precision medicineとは、「それぞれ患者の個人レベルで最適な治療方法を行うこと」である。現在、precision medicineが最も進んでいるのは、がん治療である。がんゲノム研究の進歩により、がん遺伝子と治療薬の効果の相関性が明らかになった。その結果、わが国では、2019年に次世代シーケンサーによる「がん遺伝子パネル検査」が保険適用となった。それとともに、がん治療では、遺伝子型に基づき選択的な治療薬を投与するprecision medicineが、この数年で医療現場に定着している。

一方で、てんかんにおいても遺伝子研究は進歩し、多くの病因遺伝子が同定されている。加えて、遺伝子とAEDの有効性や有害性の相関の研究が進み、遺伝子型と治療法の関連性が少ないながらも認知されている。さらには、欧米を中心に遺伝子に対応した新たな治療薬(法)の開発が進んでいる。現状の多くの診療現

場では、発作型やてんかん病型に応じて AED を選択しているが、てんかんにおいても遺伝子型に応じた有効性の高い AED の選択が行われ、てんかん医療でも、precision medicine という考えに基づき、治療が行われる時代がくることが予想される。

現在、遺伝子異常が同定される多くは、発達性てんかん性脳症 (developmental and epileptic encephalopathy : DEE) とした孤発発症のてんかんである。DEE は、Dravet 症候群や West 症候群のように表現型に一定の共通点があるものから、いわゆる難治なてんかんと精神運動発達遅滞といった表現型により分類ができないてんかん病型が含まれている。そのため、多くは診断も系統だった分類はできず、AED の選択は、個々の発作型に対して試みられている。しかし、遺伝子異常が同定された場合、遺伝子に基づいた診断が可能となり、治療方針も遺伝子異常に基づき組み立てられる。これまでの遺伝子同定研究から、1 歳未満発症の DEE では Dravet 症候群の病因遺伝子である *SCN1A* の検出頻度が最も高く、次いで *KCNQ2*, *SCN2A*, *SLC2A1*, *STXBPI*, *SCN8A*, *KCNT1* が比較的高い頻度で検出される。頻度が高い遺伝子異常では、症例の集積や遺伝産物の機能から、効果が期待できる AED、増悪が予想される AED が判明してきている。

筆者らも日本人の *SCN1A* 遺伝子異常をもつ Dravet 症候群で有効性が高い AED として、プロマイド (Br), トピラマート (TPM), 特にトランケーションバリエーションではスチリペンツール (STP), レベチラセタム (LEV), ミスセンスバリエーションではクロナゼパム (CZP) といった結果を得た¹⁾。また、*SCN2A* では LEV が効果的だが、*SCN8A* では増悪させることが報告されている²⁾。また、てんかんの予後に対しても遺伝子の同定により予測可能な部分がある。後述する *KCNQ2* のトランケーションバリエーションを病因とする場合は、DEE である *KCNQ2* 脳症と異なり、自然終息が見込まれる自然終息性 (家族性) 新生児てんかん [benign (familial) neonatal epilepsy : B(F)NE] と診断可能である。*PRRT2* は自然終息性 (家族性) 乳児てんかん [benign

(familial) infantile epilepsy : B(F)IE], 発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia : PKD) で異常がみられる。乳児期のてんかんで *PRRT2* にトランケーションバリエーション [c.649dupC (p.Arg217Profs*8)] が認められる場合は、B(F)IE を念頭に治療とフォローを行い、PKD のリスクを家族に説明することが望ましい。このように、予後の予測が可能である場合は、不必要なフォローアップを防ぎ、医療の不経済性や患者家族の不便をもたらすことを避けることができる。

将来、遺伝子異常に特異的な AED 開発が進めば、てんかんでの precision medicine は飛躍的に進むことが期待される。

本稿では、現時点でのてんかん診療で行われている precision medicine とわが国での precision medicine を進めるにあたっての問題点、そして最後に開発中の遺伝子型に応じた治療法について情報提供する。

現状の病因遺伝子に対応した治療選択

遺伝子解析とそれに伴う表現系解析により、いくつかの遺伝子異常による疾患に対して治療薬 (法) の有効性と有害性が報告されている (表 1)。ここでは、比較的高い頻度の高い遺伝子について解説する。

1. *SCN1A* 遺伝子異常をもつ Dravet 症候群

Dravet 症候群は通常、生後 1 年以内に有熱時または無熱時の片側性または全般性の間代発作、あるいは強直間代発作を初発発作とする。大抵の初発発作は熱に伴って起こることが多く、熱性けいれんと考えられ、この時点で積極的に介入されることはほとんどない。しかし、この発作は遷延することが多く、頻回にくりかえされる。その後も、特に発熱時にてんかん発作を起こし、無熱時にも発作が生じるようになる。また、わが国では生活習慣上、入浴に伴った発作も知られている。1~4 歳程度までのあいだに、ミオクロヌス (ミオクロニー発作と分節性ミオクロヌス)、焦点性発

表 1 遺伝子からの治療薬選択

遺伝子	病態		治療
SCN1A	Dravet 症候群		CBD トランケーション：STP(+VPA, CLB), TPM, Br, LEV ミスセンス：CZP, Br, TPM, PB 避けるべき：CBZ, PHT, LTG
SCN2A	月齢 3 未満の早期発症	B(F)NIS, 大田原症候群, EIMFS, DEE	ミスセンス(機能獲得型)：PHT 避けるべき：PB, LEV
	月齢 3 以降の晩期発症	IS, LG 症候群, MAE	トランケーション, スプライシング, ミスセンス(機能喪失型) 避けるべき：SCBs
SCN8A	DEE		CBZ, PHT, LTG 避けるべき：LEV
KCNQ2	B(F)NE		CBZ, PHT
	DEE		CBZ, PHT, エゾガビン
KCNT1	EIMFS(ADSHE 除く)		キニジン
KCNA2	DEE		4-アミノピリミジン(KCB：ファンプリジン), acetazolamide
CACNA1A	IS		ESM
HCN1	DEE		LTG, GBP, イバブラジン(HCN チャンネル阻害薬)
DEPDC5	FFEVF		ラバマイシン
POLG	POLG 関連てんかん		避けるべき：VPA
SLC2A1	GLUT1 欠損症		ケトン食
STXBP1	DEE		LEV

B(F)NIS [benign (familial) neonatal-infantile seizure)：自然終息性(家族性)新生児乳児発作, EIMFS：遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん, DEE：発達性てんかん性脳症, IS (infantile spasms)：點頭てんかん, LG：Lennox-Gastaut, MAE：ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん, B(F)NE：自然終息性(家族性)新生児てんかん, ADSHE：常染色体優性睡眠関連連運動てんかん, FFEVF (familial focal epilepsy with variable foci)：多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん, CBD：cannabidiol(本邦未承認), STP：スチリペントール, VPA：バルブプロ酸ナトリウム, CLB：クロバザム, TPM：トピラマート, Br：臭素, LEV：レベチラセタム, CZP：クロナゼパム, PB：フェノバルビタール, CBZ：カルバマゼピン, PHT：フェニトイン, LTG：ラモトリギン, SCBs：Na⁺チャンネル阻害薬, KCB：K⁺チャンネル阻害薬, ESM：エトスクシミド, GBP：ガバベンチン。

(筆者作成)

作, 非定型欠神発作が付随してくる。多彩な発作型を示すが, West 症候群にみられるてんかん性スパズムはみられない。これらの発作は, AED への抵抗性を示す。知的発達は, 生後 1 年, 多くは初発発作までは正常であるが, 2 歳までに発達遅滞が現れ, しばしば, てんかん重積を契機に退行する。運動機能も, 進行性に錘体路徴候や失調症状を示すことがある。近年では,

てんかん発作や頻発するてんかん発射および遺伝子異常が, 認知や行動, 精神や運動発達に影響を及ぼすため, 発達性およびてんかん性脳症のひとつと考えられている。Precision medicine として, SCN1A 遺伝子異常をもつ症例では, STP, クロバザム (CLB), バルブプロ酸ナトリウム (VPA) との併用で強直間代発作および間代発作に効果を示し, Na⁺チャンネル阻害薬 (so-

dium channel blockers : SCBs)であるカルバマゼピン(CBZ), ラモトリギン(LTG), フェニトイン(PHT)では悪化することが認知されており, *SCN1A* 遺伝子異常をもつ Dravet 症候群が疑われる症例では避けるべきである. 予後として, 早期の死亡率は16%であり, 遷延するけいれん発作, 溺水, 突然死(sudden unexpected death in epilepsy : SUDEP)が主な原因であり, なかでも, SUDEPは他のてんかんに比べて約15倍と非常に高いことが報告されている³⁾. Dravet 症候群は指定難病疾患であり, 研究班による診断基準(難病情報センターホームページ「ドラベ症候群(指定難病140)」<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4745>)を参考に早期に遺伝子解析を行うことが望まれる.

2. *SLC2A1* 遺伝子異常をもつグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症

グルコーストランスポーター1(glucose transporter type 1 : GLUT1)欠損症とは脳血管内皮細胞に主に存在するブドウ糖のトランスポーターである GLUT1 の異常を病因とし, 常染色体優性遺伝形式をとる神経疾患である. 脳内へのブドウ糖供給が低下するため乳児期, 幼児期に空腹時に発症することが多いが, 思春期以降に発症する場合も多い. 臨床症状としては, 空腹時にみられる欠神発作をはじめとするさまざまなてんかん発作が主である. このほか, 空腹時や運動で誘発されるジスキネジアなどの不随意運動も知られている. 空腹時の髄液糖の低下で診断される. 通常の AED に抵抗性であり, 精神発達遅滞をきたすことがある. 典型的な症例の10%ほどに, GLUT1 をコードする遺伝子の *SLC2A1* に異常が見出される^{4,5)}. Precision medicine として, ケトン食の有効性が認められる. *SLC2A1* 遺伝子異常の頻度は高くないが, 異常が確認できれば, 多くの検査を回避でき, 早期に有効なケトン食療法を開始することにより予後も改善する. このため, 本疾患を疑った場合, 早期に遺伝学的診断を行うことは意義がある.

3. *SCN8A* 遺伝子異常をもつ DEE(SCN8A 脳症)

SCN8A 遺伝子は電位依存性 Na^+ チャネル($\text{Na}_v1.6$)の $\alpha 8$ サブユニットをコードする. $\text{Na}_v1.6$ は, 中枢神経と末梢神経に広く発現し, 中枢神経ではグルタミン酸作動性興奮性ニューロンの軸索起始部に存在する. 当初, 精神遅滞, 小脳萎縮および運動失調を伴う患者で *SCN8A* にトランケーションバリエントが認められた⁶⁾. 加えて, ミスセンスバリエントも報告され, 機能解析で完全な機能喪失であった. その後, 全ゲノム解析により, 孤発の DEE に *SCN8A* 遺伝子の新生ミスセンスバリエントが同定され, *SCN8A* による DEE は, 「*SCN8A* 脳症」と呼ばれている⁷⁾. 発症年齢の平均は月齢5と Dravet 症候群と類似するが, 日齢0から月齢18までと早期から発症し, 年齢幅も大きい. Dravet 症候群と異なり熱感受性やミオクロニー発作は特徴とならない. また, 筋緊張は低下しており, 不随意運動も認める. 他の DEE に比べて, SUDEP が多く, 発達もきわめて不良なてんかんである. *SCN8A* の病的ミスセンスバリエントは機能獲得を病態とする⁸⁾. *SCN8A* 脳症では, Dravet 症候群と異なり CBZ といった SCBs が有効性を示す. 一方で, 表現型解析より LEV による増悪が報告されている²⁾.

4. *KCNQ2* 遺伝子異常をもつ DEE(KCNQ2 脳症)

KCNQ2 遺伝子は B(F)NE と早期発症 DEE (「*KCNQ2* 脳症」と呼ばれる)に病的バリエントが同定される^{9,10)}. *KCNQ2* 遺伝子は電位依存性 K^+ チャネル(K_v7)の Q2 サブユニット($\text{K}_v7.2$)をコードする. ニューロンでは K_v7 は $\text{K}_v7.2$ と *KCNQ3* 遺伝子がコードする $\text{K}_v7.3$ の4量体からなる. $\text{K}_v7.2/7.3$ は, 6回膜貫通型セグメント(S1~S6)構造をもち, S4 は電位センサー, S5~S6 間がイオン孔となる. 主にニューロン軸索で, 細胞外へ K^+ を流出し, 静止膜電位を維持することに機能する. B(F)NE ではヘテロ接合性にミスセンスバリエント, またはトランケーションバリエントがみられ, ハプロ不全を病態とし, K^+ 電流が5~30%程度減少し発作となる¹¹⁾. 一方で, *KCNQ2* 脳症で認めた病的バリエントはミスセンスバリエント

のみである。機能解析から、病的バリエーションはドミナント・ネガティブ効果を示した⁹⁾。正常な $K_{V7.2}$ や $K_{V7.3}$ と変異型 $K_{V7.2}$ を発現させた場合、S4 のバリエーションでは脱分極を遅延化し、 K^+ の非通過がみられる。イオン孔のバリエーションでは、60～90% を超える K^+ 電流の低下をもたらした。C 末端のバリエーションでは K_{V7} の細胞膜への発現が低下し、チャネル分子の膜輸送障害をもたらした。KCNQ2 遺伝子のバリエーションでは、症例の積み重ねにより、バリエーションと表現型の相関が明確になることが予測される。また、retigabine (本邦未承認) が K_{V7} のイオン孔開口を促進させることが報告されている⁹⁾。実際に米国での 11 名での使用では、月齢 6 以前の使用で 4 名中 3 名、月齢 6 以降では 7 名中 2 名で発作と発達が改善され、KCNQ2 脳症での効果が期待される¹²⁾。

5. KCNT1 遺伝子異常をもつ遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(EIMFS)

KCNT1 遺伝子はナトリウム依存性 K^+ チャネル (K_{Na}) をコードする。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (epilepsy of infancy with migrating focal seizures: EIMFS) と常染色体優性睡眠関連過運動てんかん (autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy: ADSHE) での病的バリエーションが同時に報告された^{13, 14)}。しかし、この ADSHE 家系でバリエーションをもっていた患者は、行動障害や精神発達遅滞や知能遅滞を併発していた。その後、West 症候群にも病的バリエーションが同定されている¹⁵⁾。

K_{Na} は、 $K_{V7.2}$ 同様に 6 回膜貫通型の構造で、S4 が電位センサー、S5～S6 でイオン孔を形成し、過分極に寄与する。同定された病的バリエーションはヘテロ接合性のミスセンスバリエーションで、多くは細胞内 C 末端に存在する。EIMFS で発見されたバリエーションは機能獲得型を示した¹⁴⁾。機能解析で、変異型 K_{Na} は正常型に比べて電位の依存性や運動挙動に変化はないが、2～3 倍もの振幅の電位を生み出す機能獲得を示す。これは、バリエーションが K_{Na} の C 末端の構造を変化させ、あたかもプロテインキナーゼ C による C 末端のリン酸化

が促されたかのように構造的に活性化したためである。また、C 末端は mRNA 結合蛋白質 [FMRP (fragile X mental retardation protein) など] と相互作用し、神経発達に関与する蛋白質合成経路に働く。このため、多彩な表現型を示すことが考えられる。2014 年に p.Arg428Gln をもつ症例で、キニジンによる発作抑制と発達遅滞の改善が報告された¹⁶⁾。キニジンは、古い抗不整脈薬であり、KCNT1 チャネルを阻害し、バリエーションによる機能獲得を打ち消す作用を示す¹⁷⁾。すべての症例で効果があるわけではなく、同じバリエーションであっても効果のない症例も報告されている。また、4 歳以降に投与されたキニジンは、効果が低い可能性のあることも示唆されている¹⁸⁾。

開発段階の遺伝子治療

遺伝子治療は、真の precision medicine である。小児神経領域での遺伝子治療としては、脊髄性筋萎縮症 1 型を対象として、SMN1 遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV) ベクター製剤が使用されているが、てんかんでの遺伝子治療製剤の発売は現在のところない。しかし、米国のベンチャー企業を中心に商品化へ向けて研究が進んでいる。

最も商品化に近いのは、Stoke Therapeutics 社 (<https://www.stoketherapeutics.com/>) の Dravet 症候群に対する “Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output (TANGO)” というプラットフォームに基づいた、アンチセンスオリゴヌクレオチド (anti-sense oligonucleotide: ASO) による治療である。この治療は、正常な $Na_{V1.1}$ 蛋白質を増量する^{19, 20)}。本来、正常なアレルの SCN1A 遺伝子が、pre-mRNA に転写され、splicing を経て成熟した mRNA となるが、splicing の過程において、半数は早期に終始コドンが生じることで、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (nonsense mediated mRNA decay: NMD) により分解され、結果として半数での $Na_{V1.1}$ 蛋白質の生産となる。この、正常な SCN1A 遺伝子をもつアレルから

生じる半数の分解される pre-RNA の NMD 認識部位に対する ASO を使用し、非生産的 mRNA の合成が減少し、生産的 mRNA の合成が増加することにより、正常な $Na_v1.1$ が増加して、ハプロ不全を解消する。本研究は、すでに臨床試験となり参加者を募っている。

ほかにも、Encoded Therapeutics 社 (<https://encoded.com/>) は転写因子に注目し、機械学習アルゴリズムを利用し目的の遺伝子活性パターンを促進しているパターンを特定する技術を開発した。この技術により作製された *SCN1A* の発現を増加させるように作用する調節遺伝子を導入し、GABA (gamma-aminobutyric acid) 作動性抑制性ニューロンにおいて、 $Na_v1.1$ の発現を増加させることを可能にした²¹⁾。Dravet 症候群モデルマウスでの長期生存と発作減少が確認されている。調節遺伝子であり小さな配列のため、AAV へのパッケージが可能となり 1 回限りの治療となる。2022 年に最初の試験参加者が見込まれており、Dravet 症候群の根治療法として期待される。

おわりに

臨床的なてんかん診断や発作型に基づいたてんかん治療薬(法)の選択から、少ないながらも異常遺伝子に基づいた治療薬(法)の選択が可能となってきた。

問題点として、遺伝子型に基づき選択的な治療薬を投与する precision medicine では、遺伝子型が出発点となるが、いまだわが国では限られた数のてんかん関連遺伝子のみ保険収載であり、全ゲノムシーケンス (whole genome sequence : WGS) はもとより、全エクソームシーケンス (whole exome sequence : WES) も保険収載されておらず、未診断疾患イニシアチブ (initiative on rare and undiagnosed diseases : IRUD) などの研究解析となっている。出発点が決まっていななかで precision medicine を推進することは不可能であり、わが国においても欧米同様に臨床検査として WES, WGS が実施可能になることが望まれる。

一方で、米国を中心に真の意味での precision medicine に向けて遺伝子治療法の開発が行われており、てんかんの治療に対して明るい未来が期待される。

References

- 1) Ishii A, Watkins JC, Chen D, et al. Clinical implications of *SCN1A* missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2017 ; 58 : 282-90.
- 2) Schreiber JM, Tochen L, Brown M, et al. A multi-disciplinary clinic for *SCN8A*-related epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020 ; 159 : 106261.
- 3) Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations : The IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011 ; 52 (Suppl 2) : 95-101.
- 4) Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 655-70.
- 5) Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet*. 1998 ; 18 : 188-91.
- 6) Trudeau MM, Dalton JC, Day JW, et al. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel *SCN8A* in a patient with cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation. *J Med Genet*. 2006 ; 43 : 527-30.
- 7) Veeramah KR, O'Brien JE, Meisler MH, et al. De novo pathogenic *SCN8A* mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet*. 2012 ; 90 : 502-10.
- 8) Meisler MH, Helman G, Hammer MF, et al. *SCN8A* encephalopathy : Research progress and prospects. *Epilepsia*. 2016 ; 57 : 1027-35.
- 9) Orhan G, Bock M, Schepers D, et al. Dominant-negative effects of *KCNQ2* mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2014 ; 75 : 382-94.
- 10) Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*. 1998 ; 18 : 25-9.
- 11) Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 1998 ; 279 : 403-6.
- 12) Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, et al. *KCNQ2* encephalopathy : Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet*. 2016 ; 2 : e96.
- 13) Aminkeng F. *KCNT1* mutations in *ADNFLE* and *MMP-SI* : A new driver in the etiology and pathophysiology of early-onset epileptic syndromes. *Clin Genet*. 2013 ; 83 : 319-20.
- 14) Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function *KCNT1* channel mutations cause malignant

- migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet.* 2012 ; 44 : 1255-9.
- 15) Epi 4K Consortium ; Epilepsy Phenome/Genome Project ; Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature.* 2013 ; 501 : 217-21.
- 16) Bearden D, Strong A, Ehnot J, et al. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014 ; 76 : 457-61.
- 17) Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol.* 2014 ; 75 : 581-90.
- 18) Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, et al. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature. *Seizure.* 2018 ; 55 : 1-3.
- 19) Lim KH, Han Z, Jeon HY, et al. Antisense oligonucleotide modulation of non-productive alternative splicing upregulates gene expression. *Nat Commun.* 2020 ; 11 : 3501.
- 20) Han Z, Chen C, Christiansen A, et al. Antisense oligonucleotides increase *Scn1a* expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med.* 2020 ; 12 : eaaz6100.
- 21) Tanenhaus A, Stowe T, Young A, et al. Cell-selective adeno-associated virus-mediated *SCN1A* gene regulation therapy rescues mortality and seizure phenotypes in a Dravet syndrome mouse model and is well tolerated in nonhuman primates. *Hum Gene Ther.* 2022 ; 33 : 579-97.