



## 日本遺伝子細胞治療学会 理事長就任のご挨拶

東京大学医科学研究所

藤堂具紀

2018年7月の理事会におきまして理事長に選出され就任致しましたので、学会員の皆様に所信表明のご挨拶を申し上げます。

皆様をご存じのとおり、世界で遺伝子細胞治療の実用化が相次ぎ、分野は急成長を遂げようとしています。日本発のオリジナル技術と開発を世界に発信していくために、日本遺伝子細胞治療学会の果たす役割はその重要性を増しています。遺伝子細胞治療開発は欧米に先行されていますが、本学会は米国学会よりその歴史は古く、基盤技術は世界にひけを取りません。これからは日本独自の研究成果や実用実績を世界に示すことで、本学会のプレゼンスを内外に示していく時代であります。そのためには、国内の基盤研究の充実と臨床開発促進の両面が重要で、各橋渡し研究拠点との連携も必要です。遺伝子細胞治療開発は決して打ち上げ花火になってはいけません。国に対して、世界に先駆けた臨床開発の実績を示しながら基盤研究の重要性をアピールし、遺伝子細胞治療関連の事業と予算配分の更なる増加を働きかけて行きたいと思っています。研究者層を厚くすることによって、日本の次世代の遺伝子細胞治療開発を担う人材育成に力を入れたいと考えます。

同時に、一つでも多くの日本発遺伝子細胞治療製品の早い承認に至るよう、制度上前例のない開発についても、学会主導で道を切り開いていくべきだと考えます。産業界との連携は不可欠であり、更なる企業参画の促進は言うに及ばず、欧米並みにバイオベンチャーを活用できる環境作りについても国と協力して進めたいと思います。

アカデミアの代表として、積極的な政策提言をしていくことは本学会の重要な使命です。例えば、ゲノム編集技術を科学的なコントロール下におきながら積極的に活用していくルール作りや、遺伝子細胞治療の国策的支援、国際創薬競争に負けない日本の制度整備、などについて積極的に提言する機会を増やしたいと考えます。2018年11月の中国におけるゲノム編集ベビーの発表に際して、実際、本学会はいち早く、遺伝子が改変されたヒト受精卵が育成して個体になるようなゲノム編集技術の応用に反対する声明を発表致しました。

本学会自体の運営について、最大の課題は若い会員を増やすことであり、国の研究予算増額による根本的な対策に加え、若手シンポジウムの推進や若手優遇の入会制度などを積極的に取り入れて参ります。更に、これまでしばしば議論されてきた法人化の可能性や、認定医制度の導入、アジアや欧米の遺

伝子細胞治療学社会との連携などについても、議論を深めていきたいと思っております。

本学会は、国民に対する日本の遺伝子細胞治療の顔であり窓口でもあります。日本での遺伝子細胞治療開発の促進には、国民の支援と理解が不可欠です。これまでも本学会はHPを通じた相談窓口や市民公開講座を実施し、遺伝子細胞治療に関する正しい情報の提供に努めて参りました。今後更に国民への啓発やマスコミへの情報提供などの機会を増やし、国民が遺伝子細胞治療を身近に感じるように努力したいと思っております。

歴史ある日本遺伝子細胞治療学会の更なる発展に尽力致す所存です。学会員の皆様のご協力が不可欠でありますので、ご意見やご批判を歓迎致します。新体制として、副理事長を森下竜一先生と岡田尚巳先生、事務局長を大橋十也先生、副事務局長を大津真先生をお願い致しました。また金田安史先生には名誉理事長の立場で引き続き本学会を支えて下さるようお願い致しました。学会員の皆様の更なるご支援を頂けましたら大変幸いです。

2018年12月31日

## 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 日本発の成果を世界の治療に

Delivering Original Therapies from Japan to The World

会期：2019年7月21日(日)～23日(火)

会場：東京大学・本郷キャンパス

〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1

会長：藤堂具紀

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター  
先端がん治療分野・教授

URL: <http://jsgct2019.umin.ne.jp/>

### ご案内：

来る2019年7月21日(日)から23日(火)の3日間、「日本発の成果を世界の治療に」メインテーマに、第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会を開催致します。

本会は第25回の節目を迎えJSGCTの原点に戻るべく会場を東京大学本郷キャンパスとさせていただきます。また新しい試みとして、他分野の研究者や



一般市民の方々への啓発のため、本会前日の2019年7月20日(土)と翌21日(日)の2日間、東京大学・伊藤国際学術研究センターにて国際遺伝子細胞治療シンポジウムを開催致します(入場無料)。本シンポジウムでは遺伝子細胞治療薬の実用化の軌跡、ウイルス療法の未来像、次世代型遺伝子細胞治療薬の開発等多岐にわたるテーマを初心者にもわかりやすく解説していただくとともに、若手研究者の発表の場としてJSGCT若手WGによるシンポジウムも開催致します。

本会では3日間を通し、7つのシンポジウム、5つの会長企画、教育講演、International Symposiumを構成の中心として、広く一般演題(口演、ポスター)を募集致します。

ご承知のとおり世界の遺伝子細胞治療開発は、初期から治療効果に対する期待が高かった一方で、科学的・社会的にさまざまな困難に突き当たってきた千辛万苦の歴史を有しています。近年漸く研究者の弛まない努力が実り、今や世界の巨大製薬企業を始め多くの企業が、創薬のターゲットを遺伝子細胞治療に向けるようになってきました。がんのウイルス療法をはじめ、単一遺伝子疾患に対するアデノ随伴ウイルスベクター製品、重症複合免疫不全症に対するex vivo法、血液がんに対するCAR-T療法等が実用化され、また、ゲノム編集などの技術革新も追い風となり、この分野はまさに夜明けを迎えたと言えます。今こそ官民学一体となった日本発の遺伝子細胞治療の開発を加速させることが必要であり、日本発の成果を世界の治療にすべく、多くの皆様にご参集頂き、活発な議論の場として頂ければと考えております。

### 海外招待演者



Robert L. Martuza, M.D.  
Professor of Neuroscience in the Department of Neurosurgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School U.S.A.



Stephen J. Russell, M.D., Ph.D.  
Professor of Molecular Medicine Mayo Clinic College of Medicine U.S.A.



Chae-Ok Yun, Ph.D.  
Professor Department of Bioengineering College of Engineering Hanyang University South Korea

### 学術集会に関するお問い合わせ先

事務局長：田中 実  
東京大学医科学研究所  
先端医療研究センター 先端がん治療分野  
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
TEL：03-6409-2145  
FAX：03-6409-2147

### 運営事務局

株式会社ドウ・コンベンション  
〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町2-23  
アクセス御茶ノ水ビル5階  
TEL：03-5289-7717  
FAX：03-5289-8118  
E-mail：jsgct2019-office@umin.ac.jp

### 第3回 日本遺伝子細胞治療学会 若手研究会セミナー報告

2019年1月7日 記

2018年12月14日(金)に、東京慈恵会医科大学1号館3階講堂を会場としてお借りし、第3回の日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナーを開催いたしましたのでご報告申し上げます。2016年から開始した本セミナーも3回目を迎え、前回に比べて準備の遅れがあり、十分な数の参加者が見込めるか最後まで不安は尽きない状況でしたが、結果的にはこれまでと同様、多数のご参加をいただき大変な盛会のうちに日程を終了することができました。以下が当日参加者の内訳となります。

	第1回(2016)	第2回(2017)	第3回(2018)
学生	17	6	10
企業	6	14	20
一般(大学・研究所等)	43	40	30
計	66	60	60

この表から、第2回に引き続き企業の方から多くのご参加をいただいている一方、今回は一般の参加者がやや少なかったことが見て取れるかと思えます。本セミナーに関しまして、その趣旨とともに今後より魅力ある研究会としての認知が進むことで、さらなる参加者数の増加が十分に期待できるものと確信しております。

今回のセミナーでは、一般演題を14題とし、さらに若手ワーキンググループメンバーを主体として提供するoverviewトーク等を4題加え、計18演題を含むプログラムを企画いたしました。多少時間割が変則的とはなりましたが、発表、質疑応答ともに十分な時間を確保すべく、ランチタイムを削り、1題につき18分間枠を設定して行いました。結果、どの演題につきましても発表内容、量的に申し分なく、聴衆の理解も得られ、有意義なディスカッションが行われていたように思います。特筆すべき点としまして、3回目にして初めて2社の企業から演題発

表をいただいたこと、また競争馬理化学研究所からは、獣医療分野における遺伝子ドーピング問題といった、普段はなかなか拝聴する機会が得られない貴重なお話をご提供いただいたことなど、新たな流れを感じられた事が挙げられるかと思えます。全体として、遺伝病、各種がん、腫瘍溶解性ウイルス、CAR-T療法、多能性幹細胞、イメージング、ベクター開発、ゲノム編集等、内容が多様かつ個々の研究、発表レベルが高く、ご参加いただいた皆様には十分にご満足いただけるセミナーであったものと思えます。

今回セミナー開催中に、次回のセミナーについてのお尋ねがあったと聞いており、本セミナーに対する関心の高さ、期待の大きさを感じますとともに、さらなるセミナーの発展に責任を持って注力する必要性を実感しております。詳細は追ってHP等を通じご案内申し上げますことといたしますが、ひとまずは会場、日程を以下の通り予定しておりますので、カレンダーへの早めの記入をお願いいたします。

#### 第4回日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナー

2019年11月22日(金) 11:00~17:00

東京慈恵会医科大学1号館3階講堂

本セミナーの開催に際しまして、参加者には日本遺伝子細胞治療学会若手研究会のメーリングリストにご登録をいただいておりますが、2017年度末には144名でありました登録者数が、本原稿執筆時点で162名まで増加しております。これまで、本メーリングリストの有効活用につき検討をして参りましたが、今後益々盛んになると予想される遺伝子・細胞治療の国内外における展開に関して、若手ワーキンググループメンバーから積極的にup-to-dateで情報発信を続けて参りたいと思えます。



本セミナーの開催にあたり、今回は10社の企業様より広告掲載を、また3社よりご寄付の形でご協賛をいただいております。本セミナーの運営・開催を維持しておられますのは、ひとえにこれらご支援の賜物と深く厚く御礼申し上げます。また、ご理解とご協力を賜りました日本遺伝子細胞治療学会理事会の皆様へ御礼申し上げます。東京慈恵会医科大学総合医学研究センター、大橋十也センター長には本会をご後援いただきましたこと、御礼申し上げます。最後に今回ご参加いただきました全ての皆様、および当日の会場設営・運営にご協力をいただきました日本遺伝子細胞治療学会事務局、慈恵会医科大学の

スタッフの皆様がこの場をお借りして心より感謝申し上げます(文責:大津)。

日本遺伝子細胞治療学会若手ワーキンググループ

上村顕也 河合利尚 小賤健一郎  
小林博司 櫻井文教 中神啓徳  
中村貴史 福原 浩 柳生茂樹  
中沢洋三 大津 真

### JSGCT各賞受賞者からの一言

#### 学会賞 受賞者



自治医科大学分子病態治療研究センター  
遺伝子治療研究部

瀬原吉英

今回は、このような栄えある賞を賜り、心からの感謝とともに身の引き締まる思いです。貴重な紙面をお借りし、受賞の対象になった本研究について改めて

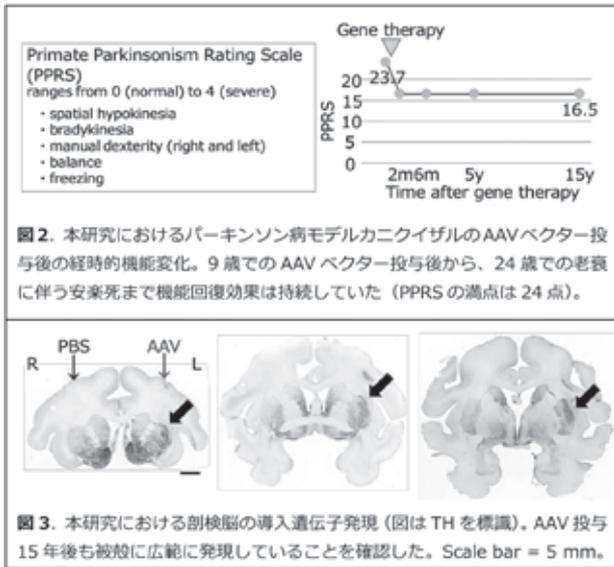
お話させていただきます。本研究は、「パーキンソン病モデルカニクイザルにおけるアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター投与は、生涯にわたって有効に発現し機能改善をもたらす」というもので、15年前に本学の村松慎一教授らによって始められました。カニクイザルのパーキンソン病モデルはMPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) の



反復静脈内投与により、パーキンソン症状が得られるまで1週ごとにMPTP投与を繰り返しました。2か月後に症状が安定した後、左側の線条体にのみ3種類のドパミン代謝にかかわる酵素遺伝子(TH, AADC, GCH; 図1)を発現するAAVベクターを投与しました。この

研究では、当初4頭のサルにAAVベクター投与を行い、そのうち3頭は最長10か月間の観察期間ののち組織学的検討に供しました(Muramatsu et al., Hum Gen Ther, 2002)。残りの1頭は非常に症状が重く、2回のMPTP投与で寝たきりとなってしまったサルです。発表時にはビデオを供覧しましたが、このサルはAAVベクター投与後にはゆっくりと自力移動できるようになり、右手を使って餌を食べることもできるようになりました(図2)。このサルの機能回復はその後も安定的に継続し、24歳で老衰のため安楽死を行うまで改善を認めたままでした(AAVベク

ター投与時9歳)。死後の剖検脳では、投与側の被殻の94%を占める494  $\mu$ lの体積で導入遺伝子が発現していることを確認しました (図3)。



実は、同様の研究は既にUCSFのBankiewicz教授のグループも行っており、これは、2頭のアカゲザルに右側の内頸動脈にMPTPを投与して一側性のパーキンソン症状を起こし、右側の線条体にAADC発現AAVベクターを投与しています(論文にも出てきますが、彼らはサルをOctopusとMaxと名付けていました)。彼らも同様にAADCの発現が長期に渡って続くことを6-[<sup>18</sup>F]fluoro-meta-tyrosine (FMT) PETを用いて示しており、8年間の観察後の剖検脳でもAADCが投与側線条体に広く発現していることを示していました (Hadaczek et al., Mol Ther, 2010; Bankiewicz et al., Mol Ther, 2006)。今回の私達の研究は、彼らの観察期間を大きく上回る15年間で、霊長類においては世界で最長の観察期間になります。

世界中で臨床応用がすさまじい勢いで進んでいく遺伝子治療の中で、今回のような、AAVの安全性・有効性に関わる貴重な研究に関わることができた幸運に感謝しています。

最後になりましたが、この研究は永津俊治先生と一瀬宏先生より抗AADCおよび抗GCH抗体をお預かりして行いました。また、村松研の滝野直美さんと伊藤美加さんには多大なる技術的支援を賜りました。この場をお借りして深謝申し上げたいと思います。

## JGM賞受賞者

(The Journal of Gene Medicine/  
JGM "The Young Investigator Award")



自治医科大学 小児科学

小島華林

この度は、JSGCT2017で発表させていただきました“Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: Indication for milder patients.”に対してJournal of Gene Medicine (JGM) 賞を受賞させていただきました大変に光栄です。心より感謝申し上げます。受賞時には論文掲載が決まっておりましたが、その後Brain誌に受理していただき、本賞のご期待にお応えできほっとしております。

この度は、AADC欠損症の遺伝子治療に至る経緯・患者さんのQOL改善について、お伝えしたいと思います。

AADCはドパミン・セロトニン合成に必須の酵素であり、AADCをコードするDDC遺伝子のcompound heterozygous mutationによりAADC欠損症は発症します。世界で約140例の報告、日本では現在8名が診断されている希少神経難病です。主症状は、ドパミン欠乏のために乳児期から見られる重度運動機能障害・知的障害で、ほとんどの患者は生涯臥床状態です。四肢を長時間強直させるジストニア発作が週に数回あり、患者・家族ともに大変苦しんでおられます。内服治療効果は限定的で根本治療はありませんでしたが、2012年に台湾からAADC欠損症の重症型に対し、hAADC搭載AAV2型ベクターを被殻に注入する遺伝子治療で運動機能が改善したと報告されました。これは、自治医大 神経内科 特任教授 村松慎一先生の同じベクターを用いたパーキンソン病への遺伝子治療の成功から、台湾で治療希望があり、Compassionate useでの治療でした。

2015年から自治医科大学および自治医大とちぎ子ども医療センターで、AAV-hAADC-2ベクターを用いたAADC欠損症に対する遺伝子治療が開始されました。これは、自治医大 小児科学 山形崇倫教授のAMED難治性疾患実用化研究事業「AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究」です。

2018年までに8名が遺伝子治療を受けました。対象は、重症型7名(4歳~19歳)と中間型1名(5歳)で、重症型のうち2名はオーストラリア・ロシアから治療を希望され来日しました。

重症型の術前は、全例顎定なく随意運動はほとんどありませんでした。発作は眼球偏位発作から始まり、徐々に四肢のジストニア発作となる例が多く、眼球上転が始まると不機嫌に泣泣します。ご家族は

部屋を暗くし、静かな環境を作り、児を眠らせるため一生懸命になだめます。眠るまで発作が続くからです。乳幼児期から、不機嫌でベッドに置くことができずに誰かが抱っこし続ける生活が続いていました。「この発作が無ければ・・・。」という思いを皆さんお持ちでした。

中間型の5歳女兒は、3歳で診断されるまでは、重症型と同じ状態で顎定もありませんでした。当科 小坂仁教授が診断され、本児は内服治療で運動機能が改善し、遺伝子治療前には介助歩行が可能となりましたが、その後、運動発達の伸びが見られず、ご家族は遺伝子治療を強く希望されました。

遺伝子治療の結果は、全例で運動機能が改善し、特に中間型は認知機能の改善も目覚ましく、ジストニア発作は治療数か月で消失し、不機嫌さも無いため、本人・ご家族ともQOLが改善しました。

台湾の報告と、我々の報告の大きな違いは、①重症型患者の年齢が高い事、②DDC遺伝子変異の多様性、③中間型への初めての遺伝子治療という点でした。

①②は、台湾の治療患者は年齢8歳未満で、遺伝子変異は創始者効果からほぼ均一でしたが、本研究の対象者8名の年齢は4-19歳と高く、うち10歳以上が4名でした。遺伝子治療後には全例が顎定し、随意運動が見られ、小児期の遺伝子治療はどの時点でも効果があると証明されました。しかし、遺伝子変異が同じなら低年齢の方が改善効果は高く、同じ年齢なら変異が重症（スプライスバリエーションやAADC酵素活性中心の変異）だと改善が緩やかという傾向は見られました。③5歳で遺伝子治療を受けた中間型の方は、介助歩行から、独歩・自転車走行やブランコをこぐ、走るなど、基本的な運動が可能となりました。治療後、小学校就学では、特別支援学校へ入学しましたが、発達が顕著なため、普通小学校（支援教室）へ転校。今はランドセルを背負い登校班で通学しています。認知機能改善も目覚ましく、5歳で単語数語の発語だったのが、小学2年で九九を全て暗唱し、運動会では集団マスをゲームにスムーズに参加できます。

海外からの患者も臨床研究で定められた検査・治療・診察を受けていただくために、治療前後で半年以上、ご家族で日本に滞在していただきました。その間、自治医大こども医療センターでは医師はもちろん、看護師・リハビリ療法士も、英語で、時にはロシア語の会話カードをスタッフが作成し、丁寧にコミュニケーションをとってくださり、患者さんご家族も日本語を覚えてくれ、治療後は日本の生活も楽しんで帰国されました。やはり桜の美しさは感動的なようです。合わせて、遺伝子治療部 水上浩明教授、全例の定位脳手術をしてくださった脳神経外科 中嶋剛先生、小児麻酔の匠 小児集中治療部 多賀直行先生はじめ、学内外の多くの先生にご支援をいただき、心より感謝しております。

一方、遺伝子治療を強く希望されている国内外の患者さんが、まだ10人以上いらっしゃいます。希望するすべての方に、恒久的に遺伝子治療が届けられるよう、今後も微力ながら頑張りたいと思っております。

Brain誌には、遺伝子治療を受けた6名の改善効果についてのoriginal article “Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency” を2019年2月号に掲載していただく事となりました。Brainのホームページにvideo abstractとして、山形先生、小坂先生、村松先生はじめ多くの先生に治療を解説していただいたYoutube動画も掲載予定です。まさかyoutube動画を作る事があるとは思っていませんでしたが、広く遺伝子治療効果をお伝えする事ができれば幸いです。

毎年、日本遺伝子細胞治療学会（JSGCT）のAnnual Meetingに参加させていただく度に、どの分野の遺伝子・細胞治療も発展している事に感動するとともに、さらに前へ進む気概を感じ、いつも身の引き締まる思いです。遺伝子細胞治療・JSGCTを進展させ続けていらっしゃる先生方・多くのスタッフの皆様の背中を遠くに見ながら、少しでも前へ、這ってでも前へ進み続けたいと思っております。この度は、栄えあるJGM賞を頂戴し大変にありがとうございます。今後ともご指導いただけますと幸いです。

## アンジェス賞受賞者



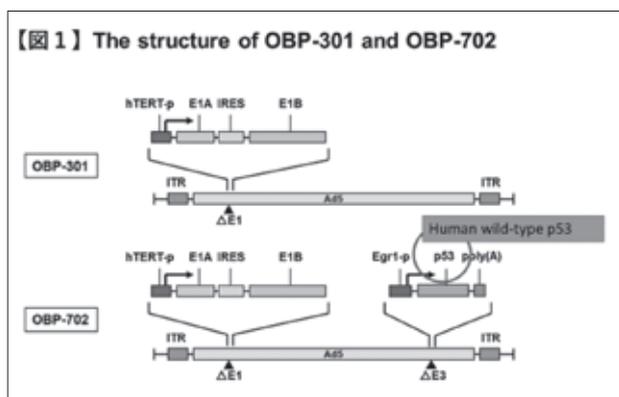
岡山大学医歯薬学総合研究科 整形外科  
小松原 将

この度、第24回遺伝子細胞治療学会におきまして、大変名誉な賞を頂き、誠に有難く感じております。

今回発表させて頂いた演題は、「p53-armed telomerase-specific oncolytic adenovirus sensitizes human soft tissue sarcoma cells to ionizing radiation」というタイトルでした。私は岡山大学 整形外科に所属しておりますが、大学院では同大学 消化器外科の研究室で研究させて頂いており、そこでの研究成果を報告させて頂きました。

現在、新たながん治療戦略として、ウイルスによる腫瘍融解療法（oncolytic virotherapy）の開発が進められています。ウイルスは、本来ヒトの細胞に感染して増殖・複製し、その細胞をさまざまな機序により破壊します。そこで、遺伝子工学的技術を応用し、ウイルスの細胞傷害活性をがん細胞に標的化したウイルス製剤の開発が可能となっています。我々

の研究室では、がん特異的に上昇するテロメラーゼ活性依存性がん細胞で選択的に増殖して、細胞死を誘導するアデノウイルス (OBP-301) を開発し、その作用機構に関して研究を進めてきました (図1)。さらに、近年ではこのOBP-301を基本骨格とし、がん抑制遺伝子p53の発現カセットをアデノウイルスE3領域に挿入したOBP-702を構築しました (図1)。本研究では、このOBP-702を用いて、軟部肉腫細胞株を中心として、抗腫瘍効果と細胞死誘導のメカニズムを検討しました。



軟部肉腫に対する標準的な治療は外科的切除ですが、症例によっては放射線治療を行う場合があります。しかし、軟部肉腫は多くが放射線抵抗性です。そこで、OBP-702を併用することで放射線感受性を増感し、抗腫瘍効果を高められないか、検討しました。結果として、放射線治療とOBP-702の併用療法は、放射線感受性を増強し、より強い抗腫瘍効果を示しました。その機序として、抗アポトーシス蛋白質の一つであるmyeloid cell leukemia 1 (MCL-1)の発現抑制、p53の誘導が関連しているのではないかと、ということが考えられました。まだ、詳細な機序に関しては、はっきりしておらず、今後の研究課題と考えております。

医師となり、大学院に戻るまでは基礎研究に触れる機会もなく、一から勉強をする必要がありました。当初は当然ですが、なかなか結果を伴うことはなく、迷走する時期もありました。しかし、当研究室では今までの諸先輩の経験や実績が残っており、さらには指導医や同僚とのカンファレンスで様々なアドバイスをもらうことで少しずつ結果を伴うことができるようになりました。まだまだ、研究しきれない部分も数多く残っており、今後更なる検討ができればと思っています。

この結果に加えて、これまでの研究成果を形にしてご報告できればと考え、現在、論文作成に取り組んでおります。この受賞を励みに、さらに精進させて頂き、この基礎研究が臨床応用できる一助となれるよう努力したいと考えております。

最後になりましたが、この研究をご指導頂きました藤原教授、田澤先生、この研究室での研究の機会を与えてくださいました尾崎教授、いつも私の研究

をご指導、サポートして下さった諸先生方や研究室のメンバーの皆様にこの場を借りて深く感謝申し上げます。

## 第24回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2018) アンジェストラベルグラント

University of Minnesota, USA  
Mizuho Sato-Dahlman

この度は、このような素晴らしい賞をいただき大変嬉しく思っております。このトラベルグラントのおかげで、昨年(2018年)の4月に娘を出産しまして、今回の学会参加を躊躇していたところに、このトラベルグラント受賞のお話をいただきました。当初は子連れでの学会参加ということで、多少の不安もありましたが、大会長および学会事務の方々のご協力などもあり、3ヵ月半になる娘を連れて学会参加する決意ができました。アメリカでは、子連れでの学会参加はよく目にする光景で、託児所や授乳室なども会場に併設されており、子供を持つ研究者が参加しやすい環境が整っています。実際、今回の会場にも授乳室があり、おかげさまで学会期間中、特に問題なく過ごすことができました。学会関係者の皆様にはこの場を借りてお礼申し上げます。どうもありがとうございました。今後とも、このような子供を連れてでも学会に参加しやすい環境を整えて頂けると、女性研究者をはじめ、子供を持つ研究者が学会に参加しやすくなると思いますので、ご配慮いただけると幸いです。

現在私は、ミネソタ大学の山本正人教授のラボで腫瘍溶解性アデノウイルスの研究を始めて5年が経ち、少しずつですが目に見える形で成果を出すことが出来てきました。これも、辛抱強く面倒を見てくださる山本先生をはじめ、一緒に研究しているラボメンバー皆のおかげだと思っています。腫瘍溶解ウイルスは、2015年にアメリカのFDAでヘルペスウイルスをもとに作られた「T-VEC」がメラノーマの治療薬として承認されたこともあり、近年、新しいがん治療薬として注目を集めています。我々の研究室では、腫瘍特異的に発現している標的分子に対して特異的に結合するアデノウイルスを、アデノウイルスライブラリーを用いたスクリーニングにより同定する手法を開発しており、これまでに、すい臓がんや卵巣がん、中皮腫などで高発現しているMesothelinに結合するウイルスや、がん幹細胞マーカーの一つであるCD133に結合するアデノウイルスを同定しています。Mesothelinに結合するアデノウイルスに関しては、マウスモデルを用いたすい臓がんに対する抗腫瘍効果の実験において、全身投与群

でも局所投与群とほぼ同等の抗腫瘍効果が見られたことから、現在その詳細な解析をおこなうとともに、より腫瘍特異的かつ安全なベクターとするために、腫瘍特異的プロモーターを組み合わせたベクターの作製にも取り組んでいます。

最後に、日本の遺伝子治療の状況も年々変化し、どんどん新しい知見が報告されており、毎回JSGCTの学会に参加する事で、とてもいい刺激を受けています。今後とも学会で得られる最新知見を自分の研究に生かしていけるよう努力していきたいと思えます。また、引き続き次回2019年に東京大学で開催される学術集会にも参加したいと考えております。

## 第9回遺伝子治療研究奨励賞

### 一タカラバイオ賞・受賞の喜び



大阪大学大学院薬学研究科・准教授  
櫻井文教

この度、「Neonatal Gene Therapy for Hemophilia B by a Novel Adenovirus Vector Showing Reduced Leaky Expression of Viral Genes」という研究題目にて、第9回遺伝子治療研究奨励賞(タカラバイオ賞2018)を拝受いたしました。この場をかりて、金田安史前理事長ならびにタカラバイオ株式会社をはじめ、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

一般に遺伝子導入に汎用される非増殖型アデノウイルス(Ad)ベクターは、他のウイルス遺伝子の発現に必須のE1遺伝子を遺伝子工学的に欠失させることにより、ウイルス遺伝子が発現しないよう設計されています。しかし実際には、細胞内の内因性の転写因子が、Adベクターゲノムに結合することによりウイルス遺伝子が発現し、免疫応答や細胞障害を誘導することが問題となっています。この問題を克服するため、E1遺伝子のみならず、E2A遺伝子やE4遺伝子の一部を取り除いた第2世代のAdベクターや、ほぼ全てのウイルス遺伝子を取り除いたHelper-dependent Adベクターが開発されてまいりました。これらのAdベクターについては、優れた遺伝子導入特性が報告されているものの、特殊なパッケージング細胞が必要であることや、高タイトルのウイルスを回収するのが困難であることなどの問題点を有しております。そこで私は、近年注目を集めている小分子RNAであるmiRNAを利用することで、ウイルス遺伝子の発現を抑制可能で、かつこれらの問題点を克服可能な改良型Adベクターを開発できないかと考え、研究に着手いたしました(Shimizu, Sakurai *et al.*, *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2014)。具体的には、従来型Adベクター

を培養細胞に作用後、有意な発現を示したE2A, E4, pIX遺伝子の3'非翻訳領域に、miRNAの標的配列(完全相補配列)4コピーを遺伝子工学的にそれぞれ挿入いたしました。これにより、Adベクターが細胞に取り込まれた後、ウイルス遺伝子が転写されたとしても、miRNAが標的配列に結合することでmRNAの分解ならびに翻訳抑制が誘導されると考えました。miRNAの標的配列としては、Adベクターは、全身投与後、肝臓に高い集積を示すこと、また脾臓がAdベクターによる免疫応答に重要な役割を担っていることから、肝臓特異的なmiR-122a、及び脾臓特異的なmiR-142-3pの標的配列をそれぞれ挿入いたしました。なお、これらのmiRNAは、Adベクターのパッケージング細胞である293細胞ではほとんど発現していないため、開発した各種Adベクターは、293細胞を用いて従来型Adベクターと同程度の高タイトルを回収可能でした。実際に開発した各種Adベクターをマウスに尾静脈内投与したところ、E4遺伝子の3'非翻訳領域にmiR-122aの標的配列を挿入したAdベクター(Ad-E4-122aT)投与群では、肝臓におけるウイルス遺伝子の発現が大きく抑制されるとともに、血清中の肝障害マーカーの値も大きく改善されました。さらに、搭載遺伝子の発現効率についても検討したところ、従来型Adベクター投与群では投与後、比較的速やかに遺伝子発現が減弱したのに対し、Ad-E4-122aTでは投与後200日以上に渡り、高効率な遺伝子発現が持続しました。

そこで次に、本Adベクターを用いて、血友病Bに対する新生児遺伝子治療に向けた研究に着手しました(Iizuka, Sakurai *et al.*, *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2017)。血友病Bは、血液凝固第9因子をコードする遺伝子の変異により発症する血液凝固異常症であります。一般的には、血液凝固因子の補充療法が用いられていますが、革新的な治療法として遺伝子治療に大きな期待が寄せられています。特に新生児期より遺伝子治療を施すことが可能になれば、血液凝固因子に対する免疫寛容が期待できること、遺伝子導入ベクターに対する免疫を獲得していないため高効率な遺伝子導入が期待できること、新生児・乳児期の血友病患者に起こりうる重篤な合併症である頭蓋内出血を予防できることなどが期待されます。最近では、脊髄性筋萎縮症の乳児に対する遺伝子治療にて画期的な治療効果が報告されるなど、新生児遺伝子治療に大きな注目が集まっています。Ad-E4-122aTを、生後2日の新生仔マウスに全身投与し、肝臓におけるウイルス遺伝子の発現を検討したところ、従来型Adベクターと比較しAd-E4-122aTでは、新生仔マウス肝臓においても、ウイルス遺伝子の発現が有意に抑制されるとともに、導入遺伝子の発現も有意に向上いたしました。さらに、Ad-E4-122aTを用いて生後2日の血友病Bモデルマウスに第9因子遺伝子を導入したところ、投与200日以上に渡

り、治療域の血中第9因子濃度を得ることに成功いたしました。

このように本Adベクター (Ad-E4-122aT) は、遺伝子治療用ベクターとしてのみならず、遺伝子機能解析における重要なツールとして汎用されることが期待されます。この他にも私は、同様にmiRNAを利用することで、正常細胞におけるウイルス増殖を精密に制御可能な制限増殖型Adや、臓器特異的に導入遺伝子の発現を制御することで安全性を大きく向上させたAdベクターの開発にも成功しております。今後は、本受賞を励みとして、さらに我が国の遺伝子治療研究ならびに本学会の発展に貢献していければと考えております。最後になりましたが、本研究は、大阪大学大学院薬学研究科・分子生物学分野で実施したものであり、本分野教授・水口裕之先生をはじめとする多くの先生方・学生のご協力のもと実施されたものです。この場を借りて関係者の方々に御礼申し上げます。

**《法人会員一覧》**

日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT) の法人会員は以下のとおりです。  
当会に対するご賛助に深く感謝の意を表します。

株式会社ジーンデザイン  
POCクリニカルリサーチ株式会社  
アンジェス株式会社  
タカラバイオ株式会社  
石原産業株式会社  
株式会社ステムリム  
新日本製薬株式会社  
株式会社ハイマート

杏林製薬株式会社  
家田貿易株式会社  
サノフィ株式会社  
JCRファーマ株式会社  
デンカ生研株式会社  
エア・ブラウン株式会社  
ムンディファーマ株式会社  
株式会社ダイセル

株式会社遺伝子治療研究所  
ArcticZymes AS  
株式会社カネカ  
マーケン・ジャパン LLP  
アミカス・セラピューティクス株式会社  
ノバルティス ファーマ株式会社  
ときわバイオ株式会社

(2019年1月末日、順不同)

## 日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT) News letter-2019 編集局

---

代表理事 米満吉和 (九州大学大学院薬学研究院)  
中神啓徳 (大阪大学大学院医学系研究科)

連絡先 JSGT事務局本部  
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8  
東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター  
遺伝子治療研究部・内  
事務部門：学会運営事務局合同会社  
Tel.:043-237-3435、Fax.:043-306-5664  
Email:jsgt@js9.so-net.ne.jp or info@jsgt.jp  
URL:http://jsgt.jp