

*Japan Society of
Gene Therapy*



【News letter再発行にあたって】

理事長ご挨拶

－金田安史－

【第18回日本遺伝子治療学会開催に向けて】

－会長 遠藤文夫－

【第17回日本遺伝子治療学会を終えて－総括】

－会長 谷 憲三朗－

【JSGT関係各賞 受賞の喜び】

「第16回JSGT学会賞」

－増田茂夫－

「第11回 Journal of Gene Medicine (JGM) Award」

－大津 真－

「第2回遺伝子治療研究奨励賞－タカラバイオ賞」

－村松慎一－

「第1回アンジェストラベル グラント」

－Paul Wuh-Liang Hwu, M.D., Ph.D.－

「第1回アンジェス賞」

－上野修市－

－林 宏樹－

－房木ノエミ－

－山口朋子－

【最近承認された遺伝子治療臨床研究】

－那須保友－

【新しい研究室を開くにあたって】

－玉井克人－

－望月秀樹－

【若手研究者の紹介】

－池田康博－

－塚原智典－

【海外留学手記】

－江口暁子－

【国内外関連学会および研究会－今後の予定】

【助成金等・公募案内】

【編集後記】

News letter再発行にあたって



日本遺伝子治療学会 理事長

金田安史

大阪大学大学院医学系研究科
筆頭副研究科長
分子治療学講座遺伝子治療学分野
教授

学会員の皆様におかれましては、ご健勝にてご活躍のこととお慶び申し上げます。

学会員の皆さまのおかげをもちまして日本遺伝子治療学会は平成23年7月の博多での第17回学術集会を谷会長のもと、盛会のうちに幕を閉じることができました。さらに平成24年6月末の熊本での大会に向けまして、遠藤会長を筆頭として、プログラム編成等に邁進しているところです。

さて、学会としましては、今後のさらなる活性化を目指した様々な取り組みにつきまして、平成23年7月の理事会、さらには平成23年10月の臨時理事会で審議して参りました。その中で、JSGT News letterの再発行を行うことが決まりました。JSGT News letterはご記憶の方も多いと思いますが、JSGTの活動の黎明期には、衛藤義勝先生が孤軍奮闘されて遺伝子治療に関する情報提供をされていて、学会員にご提供いただいていたのですが、今後JSGTの活動をさらに高める方策の一環として、新たな企画で復活させることになりました。本企画は理事の水口先生、米満先生の斬新な発案と多大なご尽力によって実現することができたものです。あらためて厚く御礼申し上げます。

このたびのNews letterは、情報を提供するばかりでなく、留学体験記や各賞受賞者の研究内容紹介、さらには新たに研究室を開かれた研究者の抱負など、特に若い研究者を鼓舞するような企画を盛り込んでおります。また今後は、海外の動向を海外で活躍しておられる研究者に依頼してお知らせする予定にしております。これが契機となって、研究者の交流や若い研究者の雇用が進むことを期待しています。また何よりも遺伝子治療学会の活動を具体的な形で現すことが学会員の信頼感を増し、一体感を生むために重要であると確信している次第です。

このようにNews letterの企画は学会の活性化のために必要なのですが、これが一方通行に終わってしまうと、その価値は半減してしまいます。News letterを読まれてお気づきになったことやご意見、ご質問、さらには新たな企画、広報を希望する内容などありましたら、担当の水口理事、米満理事、事務局あるいは私に直接お寄せいただきたいと思います。それらの内容も、吟味の上取り上げて行くことを理事長として提案したいと考えております。

またNews letterにとどまらず、JSGTが取り組むべき活動や企画につきましては、随時ご意見を頂戴できればと思っています。トップダウン的なアプローチとボトムアップ的なアクティビティーとがうまく融合していくことが必要です。学会員の皆様には、自分の存在がJSGTを支えているという自信と自覚をもっていただき、その個性を存分に発揮していただきたいと願っております。

最後になりましたが、いつもながら労をいとわずプロとしての仕事に徹して頂いている中野さんをはじめとする事務局の方々に感謝いたします。

遺伝子治療学会の更なる発展と学会員の皆さまのますますのご発展を祈念しております。

第18回日本遺伝子治療学会開催に向けて



会長

遠藤文夫

熊本大学大学院 生命科学研究部
小児科学分野 教授
同・総合周産期母子医療センター長

このたび第18回日本遺伝子治療学会の開催をお世話させていただきますことは、小生に取りましてこの上ない喜びでありますとともにたいへん光栄に存じます。またその責任の重さに身の引き締まる思いで準備に取り組んでいるところでございます。関係各位、会員および役員の皆様方のご支援をよろしくお願い申し上げます。微力ではございますがこの学会の発展のために尽力させていただきたいと思っております。

さて熊本大学小児科学教室は松田一郎名誉教授（第10回会長）の時代から遺伝性疾患、再生医療への取り組みを長年行ってきました。本学会でも1995年開催の第1回学術集会から参加させていただき、臨床の立場から、また遺伝病の立場から遺伝性疾患の治療のひとつとして遺伝子治療の研究に取り組んできました。そこで、第18回学術集会では遺伝性疾患、がん、再生医療の3本の柱を立ててプログラムを構成する予定にしております。また国際的な交流もたいへん深まり、わが国の学会活動にも重要な要素になってきました。そこで、本学術集会には米国遺伝子細胞治療学会会長および欧州遺伝子細胞治療学会会長を特別講演講師としてお招きし、日米欧の人的交流の場にもしたいと思っております。アジア各国の遺伝子治療研究者との交流も本学会では理事長、歴代会長が特に力を入れてこられました。第18回学術集会におきましてもアジアネットワークの更なる発展に向けた取り組みを準備しております。

さて金田理事長は「遺伝子治療分野の研究推進の理念のもとに臨床応用を実現させる」ことを掲げ学

会を指導されてきました。最近の学術集会では学術的な面でも臨床応用に近付いてきていることが実感できる集会になってきました。私たちがお世話させていただきます第18回日本遺伝子治療学会学術集会におきましても、さらに臨床応用へ近付いた遺伝子治療の研究成果の発表の場にしていきたいと期待しております。

3日間という学術集会の間にわが国の最新情報、海外との交流、若手研究者の育成など多くの面で進歩と利益が得られますように考えております。

時節柄、会員の皆様のますますのご健勝をお祈りいたしますとともに、第18回日本遺伝子治療学会年次学術集会でお会いできることを祈念致します。

第17回日本遺伝子治療学会を終えて—総括



会長
谷 憲三朗

九州大学生体防御医学研究所
ゲノム病態学研究分野 教授
九州大学病院
先端分子細胞治療科

日本遺伝子治療学会員の皆様におかれましては、連日益々お元気にご研究、ご診療にご多忙な日々を御過ごしのことと存じます。

昨年7月15～17日には、第17回日本遺伝子治療学会学術集会を開催させて頂き、400名以上の方に九州の地で大変活発なご発表、ご討論をいただき、誠にありがとうございました。

東日本大震災後の様々な社会的問題を抱えた状況下でありましたため、多くの不安を伴った開催ではございましたが、学会員および海外演者の皆様、さらには企業の方々の暖かいご支援を頂き、無事開催、終了させていただくことができ、重ねて心より御礼を申し上げます。

ご承知の通り、日本の遺伝子治療臨床研究の発展はゆっくりではありますが、着実に進められてきており、懸案となっていました審査期間に関しましては徐々に短縮化されてきており、日の丸印の遺伝子治療も多く実施されようとしています。

今後の遺伝子治療臨床研究では、自主開発の努力の継続とともに、海外研究者および企業との密接な連携のもと、患者さんにとってより良い医療を早期に展開して行く上での臨床研究グローバルネットワークの構築が極めて重要になるものと考えられます。この観点からも幸いなことに、今回海外招聘演者として参加されました、Professor Jude Samulskiは本年5月16～19日開催の第15回ASGCT会長に、ESGCTのProfessor Thierry Vandendriesscheは同ASGCT国際委員長になられており、今後JSGCT

JSGTとの共同プロジェクト推進等を含めて、密な交流が可能になってくるものと期待致しております。

また別件ではありますが、昨秋にProfessor Inder Vermaは米国科学アカデミー紀要(PNAS)誌のChief editorになられるとともに、Professor Malcolm Brennerは昨年末に第53回米国血液学会年次総会でMentor Awardを受賞され、個人的感情で誠に恐縮ですが、この2件は昨年の大変嬉しいニュースでした。

本年は第18回日本遺伝子治療学会学術集会が熊本大学、遠藤文夫教授のお世話で開催されますが、本年も日本の遺伝子治療に新たな展開が生まれ、日本遺伝子治療学会学術集会が熱気あふれる会になりますことを心より祈念致します。

今年一年が会員の皆様にとりまして、さらに実り多き一年でありますことを心よりお祈り申し上げます。

——「JSGT関係各賞 受賞の喜び」——

「第16回JSGT学会賞」



自治医科大学分子病態
治療研究センター再生医学研究部

増田茂夫

このたびはこのような名誉ある賞を賜り、身に余る光栄に存じます。当該研究は多くの共同研究者の先生方のご協力のもとに成し得た成果ゆえに、チーム全体への受賞と受けとめ、共同研究者の先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

本研究はヒト造血幹細胞の増幅を目的として、センダイウイルスベクターを用いてHoxB4遺伝子をヒト臍帯血へ導入し、その有効性・安全性をヒツジへの移植系を用いて検証したものです。近年、HoxB4を持続発現すると白血病を発症するという大型動物研究が報告され、これは長期観察可能な大型動物の利点と考えられました。これを踏まえ本研究では共同研究者のDNAVEC社(伴先生・井上先生・長谷川社長)により開発されたHoxB4一過性発現型センダイウイルスベクターが強力なツールとして威力を発揮することとなりました。また、宇都宮大学(阿部先生・長尾先生)との共同研究で、ヒト細胞と相性の良いヒツジへ胎仔移植することで長期生着を達成しました。白血病の発症も皆無です。阿部先生のヒツジへの情熱が通じたと思っています。胎仔移植の技術は国立成育医療研究センターの林先生の技が冴えわたります。スーパーバイザーである自治医大の花園先生の指導のもと、このようなWin-Winの関係のチーム研究が遂行され、御礼申し上げます。ま

た、第16回学術集会会長の自治医大の小澤先生には常々ご指導・ご鞭撻を賜り感謝致します。

今後ともこのようなユニークな系を用いたトランスレーショナル・リサーチが推進されていくことを祈念致します。

「Journal of Gene Medicine (JGM) Award」



東京大学医科学研究所
幹細胞治療研究センター
ステムセルバンク 特任准教授

大津 真

このたび、第16回日本遺伝子治療学会年次学術集会での発表演題「STEM CELL GENE THERAPY FOR ADENOSINE DEAMINASE-DEFICIENCY: A REPORT OF SIX-YEAR OUTCOMES IN 2 TREATED PATIENTS」におきましてJournal of Gene Medicine賞を拝受いたしました。

本演題は、アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症における造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究の6年間に渡る経過を報告したものであり、我が国の遺伝病遺伝子治療のさきがけとなった功績をご評価いただいたものと理解しております。この治療では、レトロウイルスによりADA遺伝子を導入した骨髓CD34細胞を抗がん剤や放射線照射等の前処置をせずに患児へと輸注しましたが、イタリア等で緩やかな骨髓抑制処置を併用したADA遺伝子治療の成功例が報告される中、当初はその効果の発現が疑問視されていました。しかしながら、わずか体重1 kgあたり百万個程度の輸注細胞には6年間に渡り生着を続け末梢造血に寄与し続ける長寿命の細胞が含まれており、ADAを発現するリンパ球、顆粒球を産生し続けることで、患児を感染から守ってくれました。何より重要なことは他の免疫不全症で明らかとなったウイルスベクターのゲノム挿入による白血病の発症はみられず、治療法の安全性が示された点でありました。

この臨床研究から学んだことは数多く、より安全でより有効な遺伝子細胞治療法を確立させたいという現在の私の研究目標はこの時に決定づけられたと言っても過言ではありません。

この度の受賞を、次世代を担う若手遺伝子治療研究者の発掘・育成を含め、日本の遺伝病遺伝子治療の発展に貢献せよという、私に課せられた宿題であると捉え、今後一層努力してまいりたいと思います。

遺伝子治療臨床研究は多くの皆様のご協力無しに遂行できるものではありません。本賞は臨床研究に携わった方々全て、チームとしての受賞であると考

えております。治療を行った北海道大学医学部小児科で遺伝子治療の礎を築いてくださった崎山幸雄先生、責任者として研究を総括してくださった有賀 正先生には特にこの場をお借りして深謝申し上げます。

「第2回遺伝子治療研究奨励賞-タカラバイオ賞」



自治医科大学
内科学講座神経内科部門 特命教授

村松 慎一

第2回タカラバイオ賞を賜り大変光栄です。自治医大の遺伝子治療部、神経内科部門をはじめ、御指導・御支援いただいた多くの先生方にあらためて感謝申し上げます。若手研究者の奨励を目的とするこの賞を、中年というのも苦しくなった私がいただくことはかなり気が引けます。しかし、実年齢はともかく研究者としてはまだまだ若輩ということと理解し、自分を叱咤激励するために受賞させていただきました。次回からはこの賞の選考基準には年齢制限が導入されましたので、はからずも最高齢受賞者となることも確定です。

私が遺伝子治療の研究に本格的に取り組むようになった端緒は、1995年に米国NIHのDr. Neal Youngの研究室に留学し、当時はまだ塩基配列すら知られていなかった3型AAVの感染性クローンの作製に成功したことです。元々の専門は神経内科学なのですが、研修医時代から何かと血液学に縁がありNIHでも血液学の研究室に所属していました。当時は、レトロウイルスベクターとアデノウイルスベクターの研究が主流で、特に幹細胞ではAAVベクターの応用は難しいと考えられていました。血液幹細胞への遺伝子導入で苦勞していたNIHの同僚は、「君は神経が専門だからよいね。AAVは神経には使える。」とよく言っていたものです。今日のようなAAVベクターの隆盛を予想できた人は少なかったと思います。

1997年に帰国後、AAVベクターを応用してParkinson病、筋萎縮性側索硬化症、Alzheimer病の遺伝子治療を開発してきました。2001年には、Parkinson病に対する遺伝子治療の前臨床研究でJSGT学会賞をいただくことができました。今回の受賞対象となった臨床研究はその延長にあるものです。最近、公的研究資金の獲得が難しくなったり企業の治験が進まなかったりと障壁は少なくありませんが、今後も、神経難病に対する遺伝子治療の実用化を推進したいと考えます。引き続き御指導、御支援賜りますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

「第1回アンジェストラベル グラント」



Department of Medical Genetics,
National Taiwan University
Hospital

Paul Wuh-Liang Hwu,
M.D., Ph.D.

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) is an essential enzyme responsible for the synthesis of dopamine and serotonin, and AADC deficiency causes profound motor deficits in infancy. Since there is no effective treatment for AADC deficiency, we developed a gene therapy to treat the disease. We injected AAV2-hAADC into the bilateral putamen of young children with AADC deficiency through stereotaxic surgery. Difficulties concerning vector production and the surgery have been overcome. All patients showed increases in motor activity after gene transfer. In half of the patients, motor function including head control and sitting have been developed.

It is an honor to receive the AnGes Travel Grant. The advance of gene therapy was slow in the past but speeds up recently. This is because of the developments of new vectors like the AAV2 virus we used in the AADC gene therapy. The vector is non-integrating and non-oncogenic, but is long-lasting. I am very happy that my work can be recognized. We, together with our Japanese collaborators, want to thank for AnGes for their support.

「第1回アンジェス賞」



自治医科大学
内科学講座 循環器内科部門

上野修市

この度、第17回日本遺伝子治療学会年次学術集会・総会におきまして、「Inhibition of TGF-beta/activin signaling in the early phase or stimulation of activin signaling in the following phase combined with Wnt-3a stimulation enhances the differentiation into cardiac myocytes in mouse embryonic stem cells」という研究課題で、第1回 アンジェス賞を受賞いたしました。大変栄誉ある賞を戴きまして誠に光栄に思います。

近年、心不全の新たな治療法として幹細胞移植による心筋の再生療法が期待されていますが、その臨床応用には未分化幹細胞を効率よく心筋細胞へ分化誘導する必要があります。本研究では、マウス胚性幹細胞においてWntシグナルに加えTGF- β /activinシグナルをコントロールすることでさらに心筋細胞への分化が促進されることを報告いたしました。心筋細胞への分化誘導には、これらのシグナルコントロールが大変重要であると考えております。今後この受賞を励みにさらに再生医学研究に邁進していきたいと思っております。

最後に、本研究は自治医科大学医学部 内科学講座 循環器内科学部門 荻尾七臣、島田和幸 両教授、および研究補助員の高木貴子さんにご協力を賜りました。この場をお借りして心より感謝申し上げます。

「第1回アンジェス賞」



大阪大学大学院医学系研究科
遺伝子治療学分野

林 宏樹

この度、第16回日本遺伝子治療学会学術集会におきまして、「FUNCTIONAL ANALYSIS OF A NOVEL GAMMA-SECRETASE INHIBITOR, HIG1」という研究題名で第一回アンジェス賞を拝受致しました。

近年の経済発展とともに超高齢化を迎えつつある現代社会において、患者数が年々増加傾向にある認知症は早期治療法の開発が急務です。これまでの研究によって、この認知症の大部分を占めるアルツハイマー病、血管性脳障害では γ -セクレターゼという酵素が関与していることがわかっており、本研究は認知症の新規治療ターゲット分子を探すという観点のもと、 γ -セクレターゼ活性制御因子を探す機能的探索研究です。その結果、HIG1という分子に着目し、この分子の機能解析を通してHIG1の持つ新規治療ターゲット分子としての可能性の一端を解明することができました。この度の受賞を機に更なる研究の発展を目指して精励していきたいと思っております。

最後になりますが、本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました金田安史教授、中神啓徳教授（現大阪大学小児発達医学講座）をはじめとする諸先生方、御協力を頂きました大阪大学遺伝子治療学講座の皆様がこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

「第1回アンジェス賞」



ディナベック株式会社 JSTさきがけ
房本ノエミ

この度、2011年次日本遺伝子治療学会学術集会に於きまして、「センダイウイルスベクターによる安全で高効率なiPS細胞作製」に関しまして、栄えある「第1回アンジェス賞」を受賞いたしました。大変光栄に存じます。ご存知のようにセンダイウイルスベクターは、染色体に組込まれない細胞質増殖型の安全なRNAベクターであり、その外来遺伝子高発現の性能を生かして、以前より遺伝子治療やワクチンへの試みがなされております。今回、このベクターを、最先端のiPS細胞技術へ応用し、世界で初めて非組み込み型RNAベクターを用いて、発表当時世界最高の効率でiPS細胞を樹立できたことは大きな成果であると自負しています。また温度感受性株を開発することで、温度シフトによってベクター除去が可能となり、従来の持続発現型のベクターから発現を自由自在に操れるようになったのは、大きな進歩と考えられます。感染性のよいセンダイウイルスベクターは、血液細胞でも威力を発揮し、少ない量の血液からiPS細胞が樹立できるようになりました。このことは、疾患患者由来iPS細胞を作る際に、患者負担を軽減し、非侵襲的に検体を集めることが可能となりました。このように、この技術は今後再生医療や疾患の治療法・薬剤の開発に大いに役立つものと考えられます。実際に、海外との共同研究では、痕跡を残さない遺伝性疾患の治療法の研究として、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症のiPS細胞の作製に使われております。今後は、再生医療の実現が少しでも近づくよう努力邁進していきたいと考えております。

今後もどうぞご指導ご鞭撻のほどお願い申し上げます。最後になりましたが、この研究はディナベック株式会社で行われ、このプロジェクトをサポートしてくださった長谷川護社長とベクター開発の右腕となった伴浩志研究員およびプロジェクトメンバーに感謝いたします。また、数々のご助言を頂いた理化学研究所・永井美之先生、豊島久真男先生、JSTさきがけ「iPS細胞と生命機能」領域長の西川伸一先生に感謝いたします。

「第1回アンジェス賞」



(独)医薬基盤研究所 基礎研究部
遺伝子導入制御プロジェクト

山口朋子

この度、「INDUCTION OF TYPE I INTERFERON BY VIRUS-ASSOCIATED SMALL RNAs」という演題で第1回アンジェス賞を拝受致しました。

アデノウイルスベクターは既存のベクターの中では最も遺伝子導入効率に優れており、*in vivo*への遺伝子導入も可能なことから、遺伝子治療用ベクターとして汎用されています。しかしながら、ベクターを生体へ投与した場合に生じる免疫応答が副作用としてあげられます。アデノウイルスベクターを生体へ投与した場合に生じる免疫応答は、(1) 投与直後に生じる自然免疫応答、(2) 投与1-2週間後に生じる獲得免疫応答に大別されます。アデノウイルスベクターによる自然免疫応答は、急性の炎症性サイトカインやI型インターフェロンの産生を特徴としているのに対し、獲得免疫応答は、抗アデノウイルス抗体の産生やアデノウイルスあるいは外来遺伝子に対する細胞傷害性T細胞の誘導、またそれに伴う組織障害を特徴としています。獲得免疫応答に関しては、ウイルスゲノムをほぼ全て欠損させたヘルパー依存性 (Gutted) アデノウイルスベクターやカプシド改変アデノウイルスベクターを用いることにより、免疫応答の回避が可能です。しかしながら、自然免疫応答に関しては、分子メカニズムも解明されておらず、これを回避可能なベクターも開発されていないのが現状です。そこで、より安全な遺伝子治療の実現を目指し、アデノウイルスベクターによる自然免疫応答がどのようなメカニズムによって惹起されるのかについて細胞側・ウイルス側の両方の側面から検討を行いました。その結果、アデノウイルスベクターが発現する小分子RNAが自然免疫受容体に認識され、下流にシグナルが伝わることにより、I型インターフェロンが産生されることが明らかとなりました。以上の結果より、アデノウイルスのようなDNAウイルスの認識にもRNAの認識に重要とされている自然免疫受容体が重要な役割を担っていることが示されました。この度の受賞を機に、更なる研究の発展を目指して、安全な遺伝子治療の実現に向けて貢献できるようより一層の努力を重ねていきたいと思っております。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたり、ご指導賜りました水口裕之教授（大阪大学大学院薬学研究科）をはじめとする諸先生方に心より感謝申し上げます。

「最近承認された遺伝子治療臨床研究」



前立腺癌に対するREIC/Dkk-3 遺伝子治療－新規がんワクチン の開発をめざして－

岡山大学病院
新医療研究開発センター 教授

那須保友

【これまでの実績】

岡山大学では、従来よりアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌に対する遺伝子治療の基礎・臨床研究に積極的に取り組んできました。まず、本邦初の前立腺癌遺伝子治療として内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌（CRPC：Castration resistant prostate cancer）を対象に、herpes simplex virus-thymidine kinase遺伝子発現アデノウイルスベクター（ADV）及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究を実施しました（平成12年6月29日承認・平成18年1月12日終了）。9例に対して実施し安全性および腫瘍マーカーであるPSA（前立腺特異抗原）を指標とした臨床効果を確認しました（Mol Ther. 15:834-40, 2007）。この臨床研究では転移を有する症例は適応に含まれませんでした。そこで有転移症例も含めてCRPCに対して、Interleukin-12遺伝子発現ADVを用いた免疫遺伝子治療臨床研究を開始し（平成20年2月6日承認、実施中）、現在までに10症例に実施しております。重篤な有害事象は観察されず、高用量ベクターが投与された10症例目ではPSAの低下、リンパ節転移巣の消失を認めました。

【REIC遺伝子治療について】

REIC/Dkk-3（Reduced expression in immortalized cells）遺伝子は不死化関連遺伝子として平成12年岡山大学にて発見されました。岡山大学を中心としたその後の研究により、小胞体ストレスに基づく癌細胞選択的なアポトーシスの誘導と全身抗腫瘍免疫の誘導によって強力な抗腫瘍効果が発揮されることが確認されました。自己がんワクチン化療法として、種々の癌に適応可能な癌治療遺伝子であることがそのメカニズムを含めて平成21年頃までに明らかとなりました（図1）。

がんを対象とした臨床応用と遺伝子医薬品としての事業化を目指した一連の研究開発は主として文部科学省・科学技術振興調整費『先端融合領域イノベーション創出拠点の形成』プログラムである『ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成』事業の一環として岡山大学発バイオベンチャーである桃太郎源社（<http://www.mt-gene.com/>）と岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター（ICONT:センター長 公文裕巳、<http://okayama-u.net/medic/icon/>）の協働で実施されました。

REIC/Dkk-3遺伝子発現ADVを用いた遺伝子治療臨床研究は平成23年1月6日実施承認を受け、平成23年1月25日より開始されました。前立腺癌を対象とし腫瘍組織内へ直接投与した場合の、安全性の検討（最大耐量の推定）を主要エンドポイントとし、治療効果の観察（評価可能症例、有効性を来す可能性のある免疫学的な反応を解析）を副次エンドポイントとする第Ⅰ/Ⅱ相試験です。一回あたりの投与量は 1×10^{10} vp（virus particle）、 1×10^{11} vp、 1×10^{11} vpと漸増するdose escalation方式です。従来と同様にCRPC（転移巣の有無は問わない）症例を対象とするとともに、あらたに前立腺全摘除術を予定したハイリスク初発限局性前立腺癌症例への術前投与を行います（ネオアジュバント投与）。遺伝子治療をはじめとする新規薬剤を用いたネオアジュバント投与は創薬POC（proof of concept）確立の手法として前立腺癌を対象として国内外で広く実施されている研究手法です。すなわち①PSAを用いた未治療症例における近接効果の評価、②摘出前立腺標本を用いた免疫病理学的な効果の評価、③術後のPSA推移による再発抑制効果の検証など種々の効果の検証が安全性の評価に加えて可能であるという利点を有します。（図2）

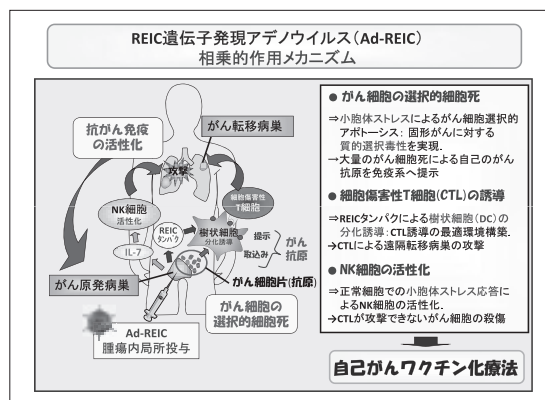


図1

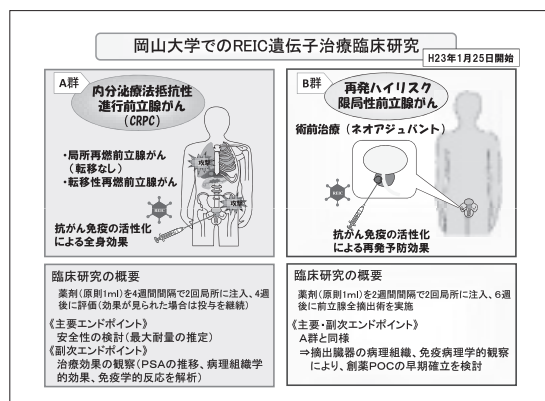


図2

それぞれの対象群における投与は順調に実施されており、発現した有害事象は軽微でありその安全性はほぼ確認されております。またそれぞれの治療効果についても投与量の増加により徐々に確認されつつあります。今後研究を推進し、高度医療評価制度

への申請など、創薬に向けた次のステップを目指します。日本発の遺伝子医薬品を開発すべく、桃太郎源社、岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター（ICONT）による研究開発に加え、臨床研究の実施母体としての新医療研究開発センターが協働していく体制をとっております。

また現在、REIC/Dkk-3遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いて胸膜悪性中皮腫を対象とした臨床研究も計画中です。

「大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学 寄附講座のご紹介」



大阪大学大学院医学系研究科
再生誘導医学寄附講座 教授
遺伝子治療学分野 准教授

玉井 克人

平成22年10月1日より大阪大学大学院医学系研究科に再生誘導医学寄附講座が設立され、寄附講座教授として着任いたしました。今回、本講座における研究活動についてご紹介させて頂く機会を賜り、日本遺伝子治療学会の諸先生に心より御礼申し上げます。

私は昭和61年に弘前大学医学部を卒業し、同大学医学部皮膚科学教室に所属して皮膚科医としての研修を開始いたしました。その研修医時代に遺伝性皮膚疾患である表皮水疱症に罹患している男児と出会い、皮膚基底膜分子欠損により重症熱傷様の表皮剥離が生直後から一生涯続く極めて重篤な遺伝病に罹患しながらも必死に努力を続けている彼の姿に心から感動し、何とかその治療を実現したいと強く願うようになりました。その後、弘前大学皮膚科助教授であった平成14年に文部科学省内地研究員として大阪大学遺伝子治療学教室金田安史教授の下で表皮水疱症の遺伝子治療実現を目的とした研究を開始するという幸運に恵まれ、平成15年からは金田教授のご高配により遺伝子治療学教室の助教授として大阪大学に着任し、以後今日まで、日本遺伝子治療学会理事長から直接ご指導を頂けるという恵まれた研究環境で研究活動を行っています。

上述したように、表皮水疱症の子供達は日常生活の軽微な外力で全身広範囲の表皮を基底膜レベルで毎日剥離する為、基底膜直上に存在する表皮幹細胞を連日大量に喪失していることが容易に想像出来ます。そのような病態にもかかわらず剥離表皮は再生し得るという臨床的観察事実から、皮膚外組織、おそらく骨髓から、血流を介して皮膚再生に必要な細胞を表皮剥離部（水疱部）に補充する生体内メカニズムが存在するという仮説を立て、その証明を目

的に研究を進めてきました。その過程で、剥離表皮などの壊死組織が産生するdanger signalの一つHMGB1が血流を介して骨髓間葉系細胞を組織壊死部位に動員し、組織再生を誘導しているという新たな生体内再生誘導メカニズムを同定し、同時に同種骨髓間葉系幹細胞移植が表皮水疱症治療に有効であることを動物モデルを用いて明らかにしました。現在大阪大学再生誘導医学寄附講座では、生体内損傷組織と骨髓間葉系細胞のクロストーク分子機構を解明し、新たな生体内再生誘導医療開発につなげることを目的として研究を進めています。また、表皮水疱症に対する新たな治療法として申請していた「表皮水疱症患者を対象とした骨髓間葉系幹細胞移植臨床研究」がヒト幹細胞移植臨床研究として厚労省から実施承認を頂き、長年の目標であった表皮水疱症治療実現の第一歩として、本年4月からの臨床研究開始に向けて準備を進めています。

今後は「生体内再生誘導メカニズムを利用した再生誘導医療」と「骨髓間葉系幹細胞を対象とした遺伝子治療」を連結した新しい幹細胞遺伝子治療の実現を目標として研究活動を続けていく所存です。遺伝子治療学会の皆様には、どうぞ末永くご指導賜りますように、心よりお願い申し上げます。

「大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座のご紹介」



大阪大学大学院医学系研究科
内科系臨床医学専攻
情報統合医学講座 神経内科学 教授

望月 秀樹

大阪大学医学部では、1989年に診療科として神経内科が設置（第二内科垂井清一郎教授が兼任）されました。1991年にMayo Clinicから柳原武彦教授が神経内科の主任教授として着任され、1998年には診療科から神経内科学講座になり、2000年から2010年まで佐古田三郎教授が主任教授としてご活躍されました。そして2011年9月より望月が主任教授として着任しました。

大阪大学神経内科は、パーキンソン病など変性疾患の運動解析などの臨床研究に加え、多発性硬化症・筋緊張性ジストロフィー症などの基礎研究や、血管障害のグループによる臨床、基礎研究など、多くの分野で活躍しております。これらの研究グループがより一層飛躍できるようにサポートしたいと考えております。

私自身は、今まで一貫してパーキンソン病の臨床と基礎研究を推進してきました。主にウイルスベクターを用いた遺伝子改変動物の作成や、遺伝子導入

による治療研究 (Mochizuki H et al. PNAS 2001) などを行って参りました。基礎研究としては、NIH のRoscoe O Brady博士のもとで、代謝性疾患における遺伝子治療の現状を学び、第二世代のレンチウイルスベクターの開発に携わりました (Mochizuki H et al. J Virol 1996)。現在のレンチウイルスベクターの進歩をみると感慨深いものがあります。

今後は当教室において、パーキンソン病の発症機序や治療に関する研究にも力を入れて行く所存です。具体的にはグリアと神経細胞死の関連や、症状進展に関するグリア系の関与について解明し、それらを制御する方法を検討し、パーキンソン病の進行抑制の治療法開発も含め、研究を推進したいと考えております。パーキンソン病は治療薬が多数開発されていますが、基本的には補充療法が主体で、進行を抑制するような治療法はありません。海外でやっとな進行を抑制する遺伝子治療が開始された段階ですので、それらの結果を慎重に吟味して、患者さんに貢献できるような治療研究を進めて行きたいと思っております。

「若手研究者の紹介」



九州大学病院 眼科 助教

池田康博

九州大学病院眼科の池田康博です。網膜色素変性という遺伝性の難治性疾患の病態解明と遺伝子治療を中心とした新しい治療法開発を目指した研究を行っています。

平成7年に九州大学医学部を卒業し、眼科学教室 (猪俣孟 名誉教授) に入局しました。入局を決めた当時、「人工の眼球を作りたい」という夢を持っていたのを思い出します。眼科医になって、人工網膜なるものはあるものの、映画に出てくるロボット (「ターミネーター」など) が持つような精巧な人工眼球を作ることは、夢のまた夢であるという厳しい現実を目の当たりにしました。研修医として眼科学を勉強しているうちに、糖尿病網膜症の遺伝子治療法を開発したいと考えるようになりました。「血管新生」と「遺伝子治療」は最も注目されていた研究テーマで、流行好きの私はそれに飛び付いた訳です。この時、眼科領域でもマイナーな網膜色素変性を研究の対象疾患にしようという考えは頭の隅にもありませんでした。

九州大学大学院病理病態学 (居石克夫 名誉教授) で研究生生活をスタートし、米満吉和先生 (九州大学革新的バイオ医薬創成学 教授) に師事しました。国産ウイルスベクターであるセンダイウイルス

(SeV) ベクター、ならびにサル免疫不全ウイルス (SIV) ベクターの網膜への遺伝子導入特性を明らかにしたところまでは良かったのですが、血管新生を抑制する目的でクローニングした色素上皮由来因子 (PEDF) を用いた実験ではモデル動物での治療効果がなかなか得られませんでした。PEDFには神経栄養因子としての生理活性があり、ついでに実験しようと思って準備していた網膜色素変性モデル動物を用いた実験で大きな治療効果が得られました。これが私と網膜色素変性の出会いです。研究はこれだから面白いと思います。以後、網膜色素変性に対する遺伝子治療の臨床応用を目指して、基礎研究と臨床面の充実に精力を注ぎできました。

ここで、網膜色素変性という疾患について簡単にご説明します。進行性の夜盲、求心性の視野狭窄、視力低下を主な症状とする遺伝性の網膜変性疾患で、網膜の外層にある視細胞や網膜色素上皮細胞に発現している遺伝子の異常により、アポトーシスによる視細胞死が生じます。我が国での有病率は約5,000人に1人で、患者数は約3万人と推定されています。若年期に発症して緩徐に進行し、60歳前後で高度な視力障害に至りますが、現時点で有効な治療法がありません。我が国の中途失明原因の上位を占めおり、特定疾患にも指定されています。九州大学病院眼科では、年間400名を超える患者さんを定期的に診察しており、九州のみならず全国からたくさんのお患者さんが集まっています。

前述しましたモデル動物を用いた効能試験に加え、カンクイザルを用いた安全性試験を実施し、それらの成果を基に臨床研究実施計画書 (総括責任者 九州大学医学研究院眼科学 教授 石橋達朗) を作成しました。学内倫理委員会における正式承認を受け、現在は厚生科学審議会における審議を受けているところです。研究を始めて約15年になりますが、治療法開発への第一歩が踏み出せるのではないかとワクワクしているところです。

学会員の先生には、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。最後に、「中洲の遊び方」をはじめとして、大学院生時代から公私にわたりご指導頂いております米満吉和先生に深謝いたします。

「若手研究者の紹介」



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 助教

塚原智典

この度は、日本遺伝子治療学会のニュースレターに執筆の機会を与えて頂き編集員の先生方に心より感謝致します。簡単に自己紹介させていただきます。私は元々、遺伝子治療の研究をしていたわけではなく、以前はレトロウイルスの研究に携わっていました。東京医科歯科大学大学院博士課程（神奈木真理教授）や留学先のワシントン大学（セントルイス）（Lee Ratner教授）ではHIVやヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の病原性に関する研究を行いました。帰国後、信州大学（竹下敏一教授）では、重症複合免疫不全症（X-SCID）に対する造血幹細胞遺伝子治療で生じた白血病発症のメカニズムの解明を目指し、治療の対象となるT細胞やCD34陽性造血幹細胞におけるレトロウイルスベクターの組み込み特性について研究を行いました。

2009年4月に現職の自治医科大学遺伝子治療研究部（小澤敬也教授）の一員に加えて頂きました。自治医科大学へ赴任以来、日本遺伝子治療学会には会員としてお世話になっております。2010年7月には小澤敬也学会長の下、第16回日本遺伝子治療学会学術集会（宇都宮）のお手伝いをさせて頂きました。御参加下さいました先生方や事務局の皆様のお陰で盛会裏に終了できましたことをこの場をお借りして感謝致します。

現在、自治医科大学では、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象にして、患者のT細胞にCD19を認識するキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor: CAR）遺伝子をレトロウイルスベクターにより導入し、これらの遺伝子改変T細胞を増幅して体内に戻す養子免疫遺伝子療法（CAR遺伝子治療）の開発を行っております。米国では、慢性リンパ性白血病を対象にしたCAR遺伝子治療の臨床研究が実施されており、有効性を示すデータも報告されています。

2011年4月には自治医科大学にタカラバイオ株式会社による寄附講座「免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座」が設置され、CAR遺伝子治療の研究開発を共同で行っております。また、さらに米国メモリアル・スローン・ケタリング癌センターを加えた3者の連携で、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象にしたCAR遺伝子治療の臨床開発に取り組んでおります。

最後になりますが、癌に対するCAR遺伝子治療の確立を目指して精一杯努力するつもりです。今後と

も日本遺伝子治療学会の諸先生方にはご指導ご鞭撻の程どうぞよろしくお願い申し上げます。

「海外留学手記」



University of California, San Diego
(UCSD)

江口暁子

「米国でベンチャーが多く設立され、新薬も出やすいのは？」

現状を知りたいとUniversity of California San Diegoに留学し

て6年。海外に出て再認識できた事は、日本人の質の高さ（基礎技術の多さ・丁寧で忍耐強い実験）と日本の実験環境（設備・機器）の良さ。一方、米国におけるプレゼンテーション能力（人を引き込む魅力あるストーリーで観衆に語りかける）・コミュニケーション能力の高さには圧倒されました。英会話ができなくてもコーヒータ임には必ず参加すること！とラボメンバーに言われ、苦痛な英会話に参加し続けた6ヶ月。英会話の上達のみならず、共同研究につながる人脈が広がった場となりました。

仕事は「siRNA導入系をマウスで応用」の予定でしたが、ラボに到着してみると「siRNA導入系の開発から」と要望されました。大学院生が他のポストドクから引き継いで始めたテーマに参入することは本意でないと伝えましたが、上司の命令には背けません。3ヶ月だけという約束が6ヶ月になり…その間2人でネガティブデータの嵐。大学院生は先を信じるができず違うテーマに移動しましたが、私はこれまでの経験からいつか結果が出ると信じ、ひたすら手を動かし続けることさらに数ヶ月。ついに新規siRNA導入系の開発に成功しました。良いジャーナルに掲載するにはセクシーさが必要とhuman stem cellへの導入を決め、翌日にはstem cell coreとの会議・共同研究がスタートする迅速さでした。さらに1ヶ月以内に特許申請を終了し、魅力ある材料と魅力あるプレゼンテーションをすればお金は集まると言われている通り、半年後にはベンチャーTraversa Therapeuticsが設立されました。ベンチャーでは早速、製薬会社との提携・共同研究等の仕事が始まり会社は順調に成長しているようです。迅速なスピードが出せるシステムとベンチャー設立を支援するシステムが、米国の市場を活性化していくのだらうと漠然と感じました。

異国での研究が軌道に乗ったのは、多くの先生方からの教えとアドバイスにより日本で多くの実験技術や実験の組立て方を習得していたからだと深く感謝しています。また留学先では、上司とプロジェクトの大枠を打合わせ、結果を出す過程は任されている環境なので、人脈を広げることで新しい研究の

方向性・実験技術を自分で広げていく面白さも学びました。米国では自分が何かしたければ自分から発信しなくては何も起こりません。しかし、何でもどこでも主張するのではなく、日本人が得意とする場を読む雰囲気・礼儀をもって言葉を選ぶ作業がスマートな会話を展開する上で重要だと感じます。また英会話が苦手だった私にとって、最初に「理解できず何度もお聞きするかもしれません。分からない時はすぐに質問してください」と正直に申告し、さらにメールを使って不確かな点を確認する技が円滑なコミュニケーションを取る上で助けになったように思います。今後も人（疾病）に貢献できる研究ができるように日々邁進していくと共に、私が感じる日本・米国の素晴らしさを日本の若い世代に積極的に伝えていければと思っています。

江口暁子

1995年 群馬大学工学部卒業. 1997年 大阪大学医科学研究科修士課程修了. 2001年 大阪大学医学研究科博士課程修了後、JST特別研究員として中西真人博士（現 産業技術総合研究所）の元で遺伝子治療ベクター（非ウイルスベクター）の開発に従事。2005年よりJSPS特別研究員（後にUCSD職員）としてUniversity of California, San Diego (UCSD), Steven Dowdy博士の元でPTD-DRBD (Protein Transduction Domain-Double strand RNA Binding Domain) を用いた新規siRNA導入系を開発。2006年より3年間、筑波大学生命領域学際研究センター長崎幸夫教授の元でTARA客員研究員を併任。2011年よりUCSD, Ariel Feldstein博士の元で遺伝子導入技術を用いて肝臓疾患解明・治療に取り組んでいる。

【国内関連学会-今後の予定】

第14回 外科分子細胞治療研究会

（旧称：外科遺伝子治療研究会）

開催日：2012年4月12日

※第112回日本外科学会定期学術集会 初日

場所：幕張メッセ 3階302号・第6会場

第28回日本DDS学会

会期：2012年7月4～5日 開催地：札幌

第71回日本癌学会学術総会

会期：2012年9月19～21日 開催地：札幌

第22回アンチセンスシンポジウム

※遺伝子・デリバリー研究会と合同シンポジウム開催されます。

会期：2012年9月24～26日 開催地：仙台

日本人類遺伝学会 第57回大会

会期：2012年10月24日～27日 開催地：東京

第22回バイオセラピー学術集会総会

会期：2012年12月13日～14日 開催地：倉敷

【海外関連学会-今後の予定】

American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT)

15th Annual Meeting

May 15-19, 2012, Philadelphia, Pennsylvania

Convention Center

International Society for Cellular Therapy (ISCT)

18th Annual Meeting

June 5-8 2012, Sheraton Seattle, Seattle, WA

European Society of Gene & Cell Therapy (ESGCT)

The ESGCT and SFTCG (French Society of Cell and Gene Therapy) Collaborative Congress 2012.

October 26-29, 2012, Versailles, France

International Society for Cell & Gene Therapy of Cancer (ISCGT2012)

October 5-6, Furama City Centre, Singapore

Asian Cellular Therapy Organization

（旧称：International Cellular Therapy Organization, Asian Chapter）会期未定（例年10月頃）

【助成金の公募案内】

第3回平成24年度「遺伝子治療研究奨励賞（タカラバイオ賞）」の公募について

公募期間：2012年4月2日(月)から5月2日(火)迄
応募資格、公募方法等：JSGTホームページをご覧ください。
JSGT Website: <http://jsgt.jp>

編集後記

今回、暫く休刊しておりましたJSGT News letterを発行致しました。今後、毎年発行していきたいと思っておりますので、会員間の交流、情報交換、宣伝、自己アピール等の場として、気軽に活用して頂ければ幸いです。特に、昨年の本学会で各賞を受賞された先生方の喜びの声や、留学体験記、若手研究者の紹介、新しく研究室を開いた先生の紹介欄は、今後の研究交流・発展のためにも積極的に利用していただければと思います。自薦・他薦を問いませんので、事務局まで気軽に問い合わせをお願い致します。

日本遺伝子治療学会 News letter-2012 編集局

代表理事 水口裕之 (大阪大学大学院薬学研究科)
米満吉和 (九州大学 薬学研究院)

連 絡 先 JSJT事務局本部
〒169-8555 東京都新宿区大久保3-4-1 55号館S-409
早稲田大学理工学術院先端システム医生物工学研究室
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 <http://jsgt.jp>