BULLETIN

Volume XII Number 1 April 2014

Japan Society of Gene Therapy

JSGT

【真のイノベーションの実現に向かって】
－理事長 金田安史－

【第20回日本遺伝子治療学会開催に向けて】
－会長 斎藤 泉－

【第19回日本遺伝子治療学会を終えて一総括】
－会長 藤原俊義－

【JSGT関係各賞 受賞の喜び】

「第18回JSGT学会賞」
－稲木 誠－

「第13回 Journal of Gene Medicine (JGM) Award」
－岡田浩典－

「第４回遺伝子治療研究奨励賞－タカラバイオ賞」
－上村顕也－

「第３回アンジェストラベル グラント」
－Cho Jung Jong－

「第３回アンジェス賞」
－佐々木克己－
－田上聖徳－

【最近承認された遺伝子治療臨床研究】
－田川雅俊－

【第4回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催して】
－大橋十也－

【アメリカでの遺伝子治療研究、臨床試験推進の原動力】
－中井浩之－

【海外留学手記】
－鵜飼英世－

【国内外関連学会および研究会ー今後の予定】

【助成金等・公募案内】

【編集後記】

真のイノベーションの実現に向かって

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

遺伝子治療学会の皆様におかれましては、日ごろの学会活動へのご参画、ご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。皆様方のおかげをもちまして、25年度も学術集会を盛大に行うことができ、また来年の第20回の記念学術集会に向けての準備も着実に進んでおります。

新しいニュースレターの発刊も第3回を迎えることになりました。編集に携わっていただいている米満理事、水口理事のご尽力、事務局の中野さんのたゆまぬご献身に感謝いたします。

昨今、マスコミも、再生医療が騒がれている中で、遺伝子治療の方が着実に成果が上がっているのではないかと気がつき始め、取材件数も多くなってきました。先日あるマスコミの関係者（この人たちは随分冷静に再生医療や遺伝子治療の中身を分析できています）と話をしていたときに、1990年代と比べて何が大きなブレークスルーになったのでしょう、という話題になりました。ここ数年の遺伝子治療の成功例は、例えば単一遺伝子の異常による遺伝性疾患の例では、レンチウイルスベクターとAAVの貢献度が高いといえますし、癌領域では腫瘍溶解ウイルスの開発が挙げられると思います。しかしこれらは随時改良がなされてきているとはいえ、その原型は1990年代に既に開発されていたものです。癌領域ではさらにCAR (chimeric antigen receptor) の開発がなされたりもしていますが、いずれもまだブレークスルーと言えるまでには至っていないと思われます。マスコミとしては、大きなブレークスルーがないと世間受けしないので困るわけです。私としては、次世代シーケンサー等のゲノム解析の大きな発展があったため、治療遺伝子の解析などが進んでいるのです、とそれらしい説明をせざるをえませんでした。しかし同時に、基礎研究の成果が本当に臨床応用まで結びつき社会に還元されるようになるまでには、ブレークスルーとなるようなシーズの開発の後は、安全性の検証や試行錯誤を繰り返した後での最適な使用法の確立などの地道な積み上げこそが大切なのです、ということも言っておきました。世間は大きなブレークスルーがあるとすぐにそれが医療応用できるという錯覚に陥ります。それはそのような報道がなされるためですし、研究者もマスコミの要求や社会の期待や或いは省庁への売り込みのために、そのような内容を話してしまうケースがあるからです。社会が本当に基礎研究の成果を享受しようとするのなら、地道なデータの積み上げを評価できる賢人の集団に成長すべきですし、そのように啓発することこそ、マスコミや研究者や政府の責任であると思います。

一方、私は冷静になって考えてみて、これから遺伝子治療の領域で大きなブレークスルーができるのだろうか、イノベーションがなされるのだろうかと、ふと不安になりました。不安を抱くのは、おそらく、過去の開発視点に立って考えているからだと思います。つまり遺伝子治療のイノベーションが、ベクターの開発であったり遺伝子発現の工夫であったり、という視点のみで捉え、その解決を小手先の技術改良だけで行おうとしているからだと思われますし、そこにとどまっていたのでは今後大きな発展は期待できないでしょう。疾患の詳細な解析を通して生命の本質に迫る医学研究のみならず、ウイルスや細菌や、あるいは真菌や植物を対象とした幅広い生物学の研究から、疾患の治療に結びつく思いもかけないブレークスルーが生まれるかもしれません。そのためには自らの専門領域を深めることはもちろん、異分野の領域にも興味を持って正しく評価して本質を突きとめる力量を持つ研究者が育成されねばならないでしょう。そのような発見、発明の本当の検証の場の1つが遺伝子治療であるという認識に立つべきではないでしょうか。我々遺伝子治療に携わる者として、そのような観点で次世代の人材の育成に励むことが必要であり、若い研究者にはぜひ幅広い研究力を身につけて真のイノベーションを実現していただくことを期待しております。

第20回日本遺伝子治療学会開催に向けて

会長
斎藤　泉
東京大学医科学研究所
遺伝子解析施設 教授

第20回日本遺伝子治療学会の会長として御世話させていただくことはたいへん光栄と存じます。本学会は学会創立から20年目の記念大会です。1995年に高久文麿会長の下で第１回大会が開催されて以来、厳しい時代もありましたが世界及び日本における遺伝子治療は着実な進歩を遂げてきました。しかし最近の２～３年でこれまでとは違う大きな進展を見せています。2012年11月2日、遂にAAVベクターを用いた欧米で初の遺伝子治療薬Glyberaが承認され、遺伝子治療薬の市場化は現実となりました。一方で、同じく2012年に山中伸弥教授がノーベル賞を受賞して以来、日本では再生医療と共に特に遺伝子導入細胞を用いた治療などが進展する条件が整ってきている等、日本の遺伝子

治療はこれまでとは違う新たな局面を迎えようとしています。即ちこの学会はまさに遺伝子治療が新しい時代を迎える年に開催されると私は位置づけております。

遺伝子治療の新しい時代は新しい世代の研究者がその発展を担うべきであると私は考えております。そのため今回の学会は新しい世代が思い切り活動できるために、二つの大きな試みを行います。一つは新しい世代を引っ張る５名の会長代行が、遺伝病、がん、細胞治療、再生、ベクターをそれぞれ担当し、それぞれのシンポジウムおよびセッションを自由に組みます。もう一つは各セッションはミニシンポジウム、一般口演と共に発表時間３分のshort talkから成ります。short talkはこの分野に新たに入った熱意ある若い医師や大学院生に口頭発表の機会を与えたいという趣旨です。この前例のない二つの大きな試みが成功するかどうかは、皆さんが積極的に参加し大いに自由な議論と情報交換を行っていただけるかどうかにかかっています。若い世代の皆さんに期待すると共に、新しい時代を見据えた企業の方々の支援と参入に期待します。また今学会では本年度の米国遺伝子細胞治療学会（ASGCT）会長のHarry Malech博士、欧州遺伝子治療細胞学会（ESGCT）会長のGerald Wagemaker博士に来ていただけることになりました。米国および欧州の最先端の進歩を学べることができると思います。

では８月６日に東京で会いましょう！

第19回日本遺伝子治療学会を終えて－総括

会長
藤原俊義
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
消化器外科学

日本遺伝子治療学会の会員の皆様におかれましては、診療・研究にて益々ご活躍のことと存じます。

昨年、7月4日（木）から6日（土）までの3日間、岡山コンベンションセンターにおいて第19回日本遺伝子治療学会学術集会（The 19th Annual Meeting of JSGT）を会長として開催させていただきました。岡山の地での開催は初めてでありましたが、会員および海外からの演者の皆様には、貴重な発表をいただき活発にご討論いただきましたことを心から感謝申し上げます。

第19回日本遺伝子治療学会学術集会のメインテーマを、患者さんに良いと想う治療を現実のものに変えていこうというメッセージを込めて、「遺伝子治療の未来：想像から創造への飛躍（The future of gene therapy: The leap from imagination to the creation）」としました。学術集会の準備中に、リポ蛋白質リパーゼ欠損症（lipoprotein lipase deficiency; LPLD）に対する遺伝子治療薬が西側諸国で初めて欧州委員会の認可を受けました。私たちは、遺伝子治療薬を研究から医療に進化させるために、規制当局からも学術集会に参加いただき討論いただきたいと計画しておりましたので、非常にタイムリーでありました。

学術集会初日は、教室員が作成したSarah Brightmanの荘厳な音楽に乗ったWelcome Movieで始まりました。まず、「Plenary Session」では、公募演題の中から厳選された分野横断的な6題が発表されました。理事長講演では、金田理事長が欧州での遺伝子治療薬の承認に言及され、遺伝子治療の明るい未来について会員への強いメッセージを発信されました。日本分子イメージング学会との共催によるシンポジウム「遺伝子導入技術に基づく分子イメージング」では、今年の第8回分子イメージング学会総会 大会長の近藤科江先生（東京工業大学 教授）をはじめ、日米の5名の専門家の先生方から遺伝子治療の基盤となる遺伝子導入技術を応用した最先端の分子イメージング技術を紹介していただきました。

学術集会2日目には、「Cancer Gene Therapy: Two Decades and Future」と題した会長講演で、1991年の留学以来、私が約20年間取り組んできたアデノウイルスを用いた遺伝子治療医薬品の開発の経緯を紹介させていただきました。メインシンポジウム「遺伝子治療薬の審査体制の課題と将来：日米の現況」では、米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration; FDA）の生物製剤の審査官であるDr. Denise K. Gavin、前（独）医薬品医療機器機構レギュラトリーサイエンス推進部の荒戸照世先生（現 北海道大学大学院 教授）、厚生労働省医薬食品局審査管理課の宮田俊男先生などに参加いただき、日米における審査制度の現状と問題点について貴重な意見をいただくことが出来ました。

学術集会3日目には、「Asian Cancer Symposium」として、中国、韓国で積極的に臨床応用が進む癌の遺伝子治療医薬品の開発状況を報告いただきました。また、シンポジウム「再生医療」では、iPS細胞の初めての臨床応用である加齢黄斑変性に対する臨床研究が厚生労働省に承認されたばかりの高橋政代先生（理研発生・再生科学総合研究センタープロジェクトリーダー）に最新の研究内容と将来展望を講演いただき、フロアからも活発な質問が飛び交いました。

特別講演は、来年2014年の米国遺伝子細胞治療学会（ASGCT）会長のDr. David W. Russellによる「Genetic engineering of human pluripotent stem cells」、Dr. Denise K. Gavin（US FDA）による「Gene therapy - Past and present」、Dr. John J. Nemunaitis（Mary Crowley Cancer Research

Center）による「Gene based vaccines: Insights from ongoing trials」など4講演が行われました。また、教育講演では、澤芳樹先生（大阪大学大学院心臓血管外科学 教授）による「重傷心不全に対する細胞シートを用いた心筋再生治療法」、川上浩司先生（京都大学大学院薬剤疫学分野 教授）による「臨床研究の潮流と臨床疫学・薬剤疫学の発展」、田中桜先生（厚生労働省疾病対策課）による「難治性疾患克服に向けた厚生労働省の取り組み～基礎研究から臨床応用へのアプローチ～」の3講演が行われました。

学会期間中は、特別展示「日本の遺伝子治療の今まで、そしてこれから（A History of Gene Therapy and the Future）」と題して、これまで日本で行われた遺伝子治療の臨床研究の歴史をパネルおよび映像として展示し、多くの先生方から称賛のお言葉をいただきました。共催セミナーでは企業の方々にご支援いただき、ゲノム解析、遺伝子解析から遺伝子治療実験にも対応した動物（ブタ）センターまで幅広いトピックスを取り上げるとともに、3日間日替わりで和洋中選べるランチを楽しんでいただきました。また、学術集会に参加された先生方に岡山のすばらしさをより深く知ってもらおうと、第1日目にポスター会場で行われた「Get-Together」では岡山B級グルメを堪能していただきました。第2日目の全員懇親会では、全日空ホテルの19階から岡山の素晴らしい夜景を堪能いただくとともに、参加者全員で岡山名物「うらじゃ」を踊って親睦を深める事が出来ました。

最後になりましたが、学術集会準備・運営に携わった教室員、秘書さん、ならびに中野さんはじめJSGT事務局スタッフの方々に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

遺伝子治療は日々進歩しており、それを担う若い世代も育ってきていると感じています。今後、臨床応用が益々進むことで、遺伝子治療が日常診療の選択肢となることを心から祈念しております。

―――「JSGT関係各賞　受賞の喜び」―――

「第18回JSGT学会賞」

国立成育医療研究センター研究所
成育遺伝研究部
稲木　誠

この度、第18回日本遺伝子治療学会年次学術集会におきまして、「GENERATION AND CHARACTERIZATION OF IPS CELLS DERIVED FROM PERIPHERAL T LYMPHOCYTES OF TWO ADA-SCID PATIENTS TREATED WITH GENE THERAPY」という発表演題で、第18回JSGT学会賞を拝受致しました。このような栄誉ある賞を頂くことができ非常に光栄に思います。

1990年米国NIHにおいて世界初の遺伝子治療がアデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症患者に対して行われました。本邦では1995年北海道大学において、ADA欠損症患者のT細胞遺伝子治療、また2003年に別のADA欠損症患者の造血幹細胞遺伝子治療が行われ、遺伝子治療の有効性が示されてきました。

本演題にあたり、日本で遺伝子治療を受けたこの2人のADA欠損症患者のT細胞からiPS細胞を樹立し、それらの性質解析を通してADA欠損症を理解するという試みを行いました。ADA欠損症のT細胞前駆細胞は遺伝子治療ADAベクターが無ければ免疫に寄与するT細胞に効率的に分化・増殖することができません。遺伝子治療を受けた患者の末梢血T細胞を増幅し、感染成立に細胞増殖が必要なレトロウイルスベクターを用いてiPS細胞樹立を試みたところ、樹立できたiPS細胞株のほとんどが遺伝子治療ADAベクターを持つαβT細胞由来のものでした。このことは、1995年に遺伝子治療を受けた患者においては、iPS細胞樹立時の2011年まで約16年、導入されたADAベクターがT細胞の増殖・維持に確かに機能していたことを示しています。また、驚いたことに樹立したiPS細胞株の中には遺伝子治療ADAベクターが挿入されていない、非αβT細胞由来のiPS細胞もあることが分かりました。このことからADA遺伝子の必要性が特にαβT細胞で高いことが推察されました。今後は樹立したADA欠損症iPS細胞のさらなる解析を通して病態の一端を解明したいと考えております。

本研究はこれまで遺伝子治療に貢献されてこられた先生方の研究の礎の上に成り立っています。本研究で私も日本遺伝子治療の歴史に触れることができ、先生方に深く感謝しております。最後になりましたが、本研究を遂行するにあたりご指導を賜りました小野寺雅史先生をはじめ、ご協力頂きました成育遺伝研究部の皆さまにこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

「第13回 Journal of Gene Medicine (JGM) Award」

国立精神・神経医療研究センター
遺伝子疾患治療研究部
岡田浩典

第18回日本遺伝子治療学会学術集会での発表演題「STRATEGY FOR EFFICIENT GENERATION OF DMD MODEL MARMOSET WITH rAAV-

MEDIATED TRANSDUCTION」におきまして、Journal of Gene Medicine Awardを受賞させていただき、大変光栄に思います。

本演題で用いましたコモンマーモセットは小型な飼育・繁殖に優れた新世界ザルですが、霊長類であるためヒトに近い遺伝的背景を持ちます。ヒトと同じ脳の基本構造を持ち、霊長類特有の複雑な社会性を示すため、本邦においては特に精神・神経・筋疾患モデルへの利用が期待されております。我々は、霊長類のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）モデル作出を目指し、個体への遺伝子導入に優れるアデノ随伴ウイルスベクター（以下rAAV）を用いて、コモンマーモセットの骨格筋にU7snRNAを発現させDMD mRNAにフレームシフト変異が誘導されたことを報告致しました。遺伝子導入様式についての基礎検討では、rAAVのコモンマーモセットへの親和性は高く、血液脳関門の未発達な新生児は全身性投与により、効率良く脳全体の神経細胞に遺伝子導入が可能でした。また、骨格筋においても年単位で遺伝子発現が継続されることを確認しています。rAAVを用いた病態の誘導については、優性阻害変異体が原因の疾患と特に相性が良いと考えられ、現在は眼咽頭型筋ジストロフィーや数種類の癲癇についてモデル動物作出の検討を進めています。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたりご指導頂きました遺伝子疾患治療研究部の武田伸一部長、岡田尚巳室長をはじめ、研究部の皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。また、多大なご協力を頂きましたモデル動物開発研究部の石橋英俊室長に心より感謝致します。

「第4回遺伝子治療研究奨励賞-タカラバイオ賞」

新潟大学医歯学総合病院
消化器内科学分野
上村顕也

この度、「臨床応用を目指したハイドロダイナミック遺伝子導入システムの開発と有用性の検証」という研究テーマで第4回遺伝子治療研究奨励賞受賞の栄誉に浴し、大変光栄です。

1993年に新潟大学医学部入学時より、将来は遺伝子治療研究を行いたいとの夢があり、当時は1990年にNIHでADA欠損症に対して初めて遺伝子治療が開始された頃で、入学試験の面接の際にもそのことをお話ししたことを鮮明に記憶しております。

そのために、所属する消化器内科学教室の青柳豊教授のご高配により、新潟大学大学院時代には生化学第一教室において、木南凌現名誉教授をはじめとする教室の先生方に遺伝子の基本から、基礎的研究手法をご指導頂きました。さらには、ピッツバーグ大学のLiu教授のもとにポスドクとして留学させていただく機会をいただきました。Liu教授は1999年にハイドロダイナミック法による*in vivo*への遺伝子導入を初めて報告された方で、アメリカ生活を楽しみながら、ハイドロダイナミック法による大動物への遺伝子導入の検討を行いました。

オリジナルのハイドロダイナミック法はマウスの体重10%相当量のDNA溶液を、急速尾静注し、肝臓をはじめとする臓器に遺伝子を導入する、簡便で効率的な方法です。ヒトの遺伝子治療への臨床応用に向けては、遺伝子導入効率を維持しつつ、注入量を減少し、また注入速度を再現性を持って制御することが必要となります。そこで、私は前任者である本学　須田剛士講師とともに、肝臓に対する血管造影手技を応用し、大動物の肝臓の各区域肝静脈にバルーンカテーテルを挿入し、ハイドロダイナミック遺伝子導入を行うことにより、注入領域特異的かつ高効率で安全な遺伝子導入をブタ、イヌで成功しました。帰国後もジョージア大学薬学科長に栄転されたLiu教授との共同研究で、サルに対する遺伝子導入に成功し、より臨床応用を目指した方法論の開発を新潟で継続しております。

一方で、「誰もが、誰にでも」再現できる遺伝子治療を目指すために、遺伝子注入速度を、注入時の血管内圧によるフィードバックにより制御するシステムの構築を進め、現在は、新潟大学、地域企業、新潟市でタッグを組み、産官学連携による共同研究を開始しております。

ハード、ソフト面でハイドロダイナミック遺伝子導入法を基本とした遺伝子治療が実現しつつあり、身が引き締まる思いです。また臨床技術を基礎研究と融合し、治療に応用するという新たな手法が、日本での研究発展、世界への新規遺伝子注入装置、治療法の発信につながるように精進してまいりたいと存じます。

最後に、本研究に携わる機会を与えてくださった、Liu教授、青柳教授、須田講師、新潟大学産学連携推進機構　尾田雅文教授を始め、研究を遂行するに当たり、多大なるサポートをしてくださる皆さん、本賞の選考委員の先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

学会の諸先生方には、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、何卒宜しくお願い申し上げます。

「第3回アンジェストラベル グラント」
The 3rd AnGes Travel Grant

Kolon Life Science Inc.

Cho Jung Jong

It's my great honor that I had received a prize of the AnGes Travel Grant 2013 at JSGT2013 Annual Meeting-Okayama.

I would like to thank the officers of AnGes, Inc. and JSGT for recognizing us with this honor.

I would also like to express my sincere appreciation to my colleagues for their dedication to make this project possible.

Kolon Life Science is focusing on research and development in the field of gene therapy, and the TissueGene-C is the most advanced product among them. In a few months, TG-C was initiated for phase III in Korea, and I promise that I will present its successful outcomes in this right conference in the near future.

I hope that AnGes Inc. and JSGT continue to recognize valuable works in gene and cell therapy field and motivate the sense of duty and passion for developing gene therapy for global block buster.

「第3回アンジェス賞」

岡山大学病院 泌尿器科

佐々木 克己

2013年7月に岡山で開催されました第19回日本遺伝子治療学会学術集会におきまして、前年の学術集会で発表致しました「A PHASE I/II STUDY OF REDUCED EXPRESSION IN IMMORTALIZED CELLS (REIC/DKK-3) GENE THERAPY FOR PROSTATE CANCER; A SUMMARY OF NEOADJUVANT GROUP」の演題に対し、栄誉ある「第3回アンジェス賞」を受賞させていただき、大変光栄に思っております。

2000年に岡山大学で新規遺伝子Reduced Expression in Immortalized Cells（REIC/Dkk-3）が発見され、これまでの基礎研究で、REIC遺伝子は、腫瘍細胞特異的なアポトーシス誘導作用および抗腫瘍免疫の賦活化作用を併せ持つ、理想的な癌治療遺伝子であることが明らかにされてきました。我々はREIC遺伝子を用いた悪性腫瘍に対する遺伝子治療を実用化すべく、2011年より、まず前立腺癌に対する臨床研究を行っており、受賞演題では手術単独療法では再発率の高い、ハイリスク限局性前立腺癌に対する、REIC遺伝子治療の、術前補助療法としての有効性を発表しました。我々はさらに、内分泌療法抵抗性となった進行前立腺癌に対する臨床研究も行っており、やはり、優れた抗腫瘍効果のエビデンスが蓄積されつつあります。現在、他の悪性腫瘍に対するREIC遺伝子治療臨床研究も複数検討されつつあり、最終的な目標である、癌治療用遺伝子製剤化へむけて、研究グループ一丸となって基礎・臨床研究の遂行にあたっています。

最後に、本臨床研究を御指導頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科病態学の公文裕巳教授、岡山大学病院新医療研究開発センターの那須保友教授をはじめとする多くの諸先生方にこの場を借りて心より感謝申し上げます。

「第3回アンジェス賞」

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
遺伝子治療・再生医学分野

田上聖徳

2013年7月に岡山で行われました日本遺伝子治療学会学術集会におきまして，前年の学術集会で発表致しました演題「Survivin-responsive conditionally replicating adenovirus efficiently kills rhabdomyosarcoma-initiating cells: A promising m-CRA strategy for treating cancer stem cells」に対し，「第3回アンジェス賞」を賜りました。本演題は私が大学院の時に行った研究の一つですが、このような栄誉ある賞を頂き大変光栄に思っており，選考委員の先生方には心より感謝申し上げます.

鹿児島大学遺伝子治療・再生医学分野では、癌細胞で高度に特異性を持たせて増殖制御できるように多因子制御の増殖型アデノウイルスベクター（m-CRA）の高効率作製技術を独自開発し，現在はこのm-CRA技術で癌幹細胞を高度に標的できる新技術開発の研究を進めております．私の研究はそのプロジェクトの一つで，まず以前に開発して癌殺傷効果が高く、治験を目指しているSurvivin反応性m-CRA(Surv.m-CRA)が，果たして既存の治療に抵抗性の癌幹細胞に対しては，どのような治療効果を示すか検証するというものでした．今回，我々が以前に発見・報告したFGFR3という初めての肉腫幹細胞マーカーを用いて横紋筋肉腫幹細胞モデルで検討致しましたところ，肉腫幹細胞ではそれ以外の肉腫細胞分画に比べてサバイビンプロモーター活性が有意に上昇しており，さらにそれに一致してSurv.m-CRAは全ての肉腫細胞を効率よく殺傷するのはもちろんのこと，肉腫幹細胞分画に対してはさらに

強力な治療効果を示すという結果を得ました．この成果は、Surv.m-CRAの臨床開発の有望性を示すだけでなく、今後の癌幹細胞治療戦略の開発の方向性という点でも、重要な成果であるかと思っております。現在、Surv.m-CRAは治験に向けて，非臨床試験を進めておりますので，今後また臨床外科医の立場からこの研究に関わらせて頂けたらと思っております．また今回発表した内容は、論文としてはJournal of Translational Medicineにて印刷中です．

最後に研究の御指導を頂き，またアメリカ留学の機会まで与えて下さった遺伝子治療・再生医学教室の小戝教授はじめ同教室の先生方に心より感謝を申し上げます．

「最近承認された遺伝子治療臨床研究」

千葉大学大学院分子腫瘍生物
（千葉県がんセンター）
田川雅敏

千葉大学病院より申請しておりました「切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究」（総括責任者：巽浩一郎・呼吸器内科教授）の実施がようやく平成25年8月に厚生労働省より承認されました。これは、中村敏一先生（大阪大学名誉教授）、松本邦夫先生（現金沢大学）が長く研究されていた成果に基づき、神戸大学発のベンチャー会社（Gene Medicine Japan、現：株式会社GMJ）で製造されたアデノウイルスを、悪性中皮腫の患者さんの胸腔内に投与してその安全性と効果を検証しようというものです。この申請に当たっては、松本邦夫先生はもちろん、神戸大学・白川利朗先生、東邦大学・島田英昭先生、東京女子医大・廣島健三先生、千葉大学・多田裕司先生をはじめ大変多くの方々にご協力を賜り、また厚生労働省の申請にあたってはPOCクリニカルリサーチ（株）の方々にもいろいろとご助言を戴いた次第です。もともとこのベクターは、千葉大学の21世紀COEプロジェクトのなかで、使用が計画されていたものですが、悪性中皮腫への応用にむけて今回転換がなされたものです。本臨床研究は非増殖性アデノウイルスを使用したものですが、前臨床研究からベクターの製造までのすべてが国内で行なわれたもので、臨床試験も本邦で行うという点では、比較的稀な部類に属する遺伝子治療研究です。

ご存じのとおり、悪性中皮腫は石綿暴露から長い期間を経て発症し、なかなか有効な治療手段がありません。現在日本では年間約1200名の方が亡くなられておられますが、その数は漸増傾向にあり、またアジア諸国に目を転ずれば今後ともその患者数は増加の一途をたどると推定されます。この悪性中皮腫ではいくつかの特徴的な遺伝子変異もありますが、なかでもHGF/c-Met系のシグナル経路が亢進しており、その経路の遮断が治療にとって有効ではないかと思われます。悪性中皮腫に対する遺伝子治療は、米国で既に実施されいくつかの論文がすでに公表されておりますし、分子標的医薬による悪性中皮腫の臨床試験も多く実施されております。しかし、遺伝子治療を受けられた悪性中皮腫の患者さんの総数は約70名余りにすぎず、また現時点で有効であったとされる分子標的医薬がないのが現状です。また特異的なc-Met阻害剤は現在開発中であり、その臨床試験は未だ実施されておりません。このような現状を踏まえて、僅かな一歩に過ぎませんが、本臨床研究が遺伝子医薬をはじめとする当該分野に貢献できればと思っております。

本申請は表面的には大きな問題がなかったように見えますが、学内審査に半年、厚生労働省の審査に2年半を要しました。当方らの準備不足もあったにせよ、やはりこれは長すぎると感じました。本研究が承認されてスタートラインに立った時点で、すでに疲弊してしまっていたというのが実情です。世界で最初の遺伝子を用いるという点から、いろいろな角度からの検討が必要というのは理解できるのですが、米国の臨床試験では必要ではなかった安全性試験についても、これを積み重ねなければならないというのは、なかなか根気がいる仕事でした。これらの前臨床試験の蓄積こそが、学問の進捗に貢献しうるはずですが、もし可能であるならば、必要に応じて各申請者に助言し、審査の問題点を洗い出し、臨床研究に素早く移行できるシステムが日本遺伝子治療学会内にあればと思った次第です。

これまで、遺伝子治療は多くの規制の中で実施されてきました。第一種使用規程と現場の実情との相違点の克服など、多くの神学的論議や矛盾を呑み込んで実施されてきたのだと思います。臨床は会議室でおきているのではない、というわけではありませんが、規制・規則も実情に合わせて変えていくようにしないと、規制ではそうなっている、という論理には対抗できません。一旦規制を乗り越えてしまえば、後は楽だという考え方も一理ありますが、現状に即した合理的な判断を避け前例に従ってとなると、先端分野での問題点を結局積み残したままということになるのではないかと思います。最近は、いろいろと規制緩和が実施されてきておりますので、教条的な点がもしあれば、速やかに改善されるよう、要望を出し続けることができればと思う次第です。今後とも諸先生方の変わらぬご指導を賜りたく思っております。

「第4回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催して」

東京慈恵会医科大学
総合医科学研究センター
大橋十也

2014年1月16日に慈恵医大にて第4回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催しました。このフォーラムは遺伝病遺伝子治療に焦点を当て国内外の研究者をお招きして講演、討議を行い、我が国での遺伝病遺伝子治療研究の促進に寄与する事を目的として設立されました。第1回はフォーラム実行委員長である慈恵医大の衞藤先生、第2回は成育医療研究センターの小野寺先生、第3回を同センターの奥山先生にそれぞれお世話いただきました。今回が第4回目となりました。

今回は9人の演者の方に御講演をお願いしました。海外のアカデミアよりは副腎白質ジストロフィーの遺伝子治療臨床研究で高名なフランスのPatrick Aubourg先生、ムコ多糖症の遺伝子治療を、AAVベクターを用いて積極的に進められているスペインのFatima Bosch先生にご講演を頂きました。また海外企業よりは欧米では初の遺伝子治療承認薬となったlipoprotein lipase欠損症の治療ベクターであるGlyberaの開発会社、uniQure社のHarald Petry先生に、その承認までの道のりを御講演頂きました。日本よりは本邦における遺伝病細胞遺伝子治療の臨床応用への取り組みを小野寺雅史先生、池田康博先生、玉井克人先生にそれぞれ慢性肉芽腫症、網膜色素変性症、表皮水疱症に関して御講演頂きました。また、遺伝子治療臨床研究をサポートする企業であるタカラバイオ社、ディナベック社より、それぞれ峰野さん、長谷川さんに御講演頂きましたが、遺伝子治療薬開発の意気込みを強く感じる御講演でした。遺伝子治療を治験として行う会社が本邦でも名乗りを上げてくれる事を願ってやみません。

長年、遺伝子治療本来の対象疾患である遺伝性疾患に対する遺伝子治療は少数の例外を除き、その進歩は速いものではありませんでした。しかしフォーラムでの各先生の御講演を拝聴し、ついに遺伝病に対する遺伝子治療が現実味を帯びた治療法になってきたと実感したと伴に、本邦でも遺伝病患者さんのためにもいち早く研究を進めなければならないと身が引き締まりました。本邦で遺伝子治療臨床研究が遅れるのは審査の複雑さの問題（大分改善されてきましたが）もあるのでしょうか、遺伝子治療には莫大な費用がかかると言う事も大きな障壁となっております。今回は、European Leukodystrophies Association(ELA　欧州白質ジストロフィー症家族会)の代表のGuy AlbaさんとPascal Prinさんにフランスより来日して頂きAlbaさんには御講演を頂きました。御両人ともお子様が副腎白質ジストロフィー症です。日本では、医療は国が与えてくれるもの、補助してくれるものと思われる場合が多いようです。特に遺伝子治療のような先端的な医療は国が援助してはじめて出来るものだと何となく思っていました。Albaさんたちは、この点が違っていて少しでも期待できそうな動物実験の結果がでれば、国からの補助金を待つことなく、自ら募金をあつめて臨床研究を強力にサポートしています。先に述べたPatrick Aubourg先生の副腎白質ジストロフィー症の遺伝子治療臨床研究はその様にして行われたものです。テレソン（テレビマラソン、日本で言う24時間テレビなどのチャリティー番組）など様々な活動を行い数億円の募金を集めて白質ジストロフィー症の遺伝子治療臨床研究の推進を経済的に強力にバックアップしています。「水と安全（言い直せば健康）は只」という日本の発想とは大きく異なり、カルチャーショックでした。現在は日本の副腎白質ジストロフィー症の家族会とも密に連絡を取り合っておりますので日本にもそんな日が来るかもしれません。

おかげ様で研究者、医師、家族会の人、製薬会社の人など合計120名の方に御参加頂きました。来年は成育医療研究センターの藤本純一郎先生が当番で第5回が行われます。遺伝病の遺伝子治療は日進月歩の時代に突入しました。来年のフォーラムまでに素晴らし進歩があり、それをフォーラムで拝聴出来る事を楽しみにしております。

末筆になりましたが温かい御挨拶を頂きました、厚生労働省疾病対策課課長補の西嶋康弘様、内閣官房副長官の加藤勝信先生、閉会のお言葉を頂戴いたしました日本遺伝子治療学会の金田安史理事長に深謝いたします。

「アメリカでの遺伝子治療研究、臨床試験推進の原動力」

オレゴン健康科学大学
分子遺伝医学 准教授
中井浩之

昨年のミネソタ大学山本正人先生の海外での最近の遺伝子治療臨床研究のトピックスのお話に続きまして、今回は、アメリカでの遺伝子治療研究、臨床試験推進の原動力について、私なりに感じていることをお話させて頂きたいと思います。

皆様は、シクエスター(sequester)と聞いて何を思い浮かべられますでしょうか。私の頭にまず思い浮かぶのは、ベクターを血管内に投与した場合に、細胞外基質(ECM)や貪食細胞(Kupffer細胞など)がベク

ター粒子を捕獲し、標的細胞に効率よく到達するのを妨げるという現象です。 ところが、この生物学的に馴染みの深かったシクエスターという言葉がここ数年、アメリカの多くの学術研究機関とそこで働く研究者を根本的に脅かす問題を意味する言葉となっています。その発端は、2011年にオバマ大統領が、ブッシュ政権時代に膨れ上がった財政赤字の解消および財政破綻回避のための新たな財政管理法に署名、成立させたことにあります。この法は、連邦議会において具体的な赤字削減策が期限内にまとまらなければ、2013年よりどんなに文句を言おうが政府からもらえるお金が自動的に減りますよ、というものです。結局連邦議会で策は立てられず、この強制的歳出削減が昨年より実施されるに至りました。これが、今やアメリカでは避けて通ることのできない非生物学的な意味でのシクエスターです。 今までそこにあって使えたはずの自分のお金が理由もなく突然政府によって手の届かないところにお預けにされてしまう、といったところでしょうか。この法により、この10年間政府予算の伸び悩みに苦しんできた国立衛生研究所（NIH）もさらに一律約５％の予算削減を強いられ、その財政難はさらに深刻となっています。また、それに伴うNIHグラント採択率の著しい低下は、研究者の死活問題にまで発展しています。

このような公的資金獲得が困難な今日、アメリカ学術研究機関や研究者たちは、 財源の多様化による成長策を懸命に模索しています。 そのような中、遺伝子治療の分野では、注目すべき新たな動きがあります。 それは、遺伝子治療臨床試験の実績と経験のある遺伝子治療界の大物達が一丸となって新しい企業を設立し、既に開始されている臨床試験の継続と次相への移行とともに、現在開発段階の技術の臨床試験への移行を、他企業および学術研究機関と共同で押し進めようとしていることです。これはハイテクバブル時代（2000年に崩壊）のベンチャー企業とは異なった性質のもので、四半世紀の経験蓄積と知識基盤に基づいたより統合した形のものです。それを可能にした最大の要因は、2000年代後半からの誰の目にも明らかな相次ぐ遺伝子治療の安全性・有効性の報告により、バブル崩壊後一度離れた投資家の目を再度遺伝子治療に向かせることに成功したことにあると考えます。毎年 Nature Biotechnology誌に掲載される、起業したばかりの革新的スタートアップ企業に対する投資額世界トップ10（2013年）のうち、５つ（米4仏1）が遺伝子治療企業であったことをお伝えすれば（Nat. Biotech. 32:127, 2014）、皆様にも遺伝子治療の風が欧米で再度吹きはじめていると実感して頂けるのではないでしょうか。また、これらベンチャー企業に投資する投資会社（ベンチャーキャピタル）の性質も、バブル時代と比べて随分変化してきています。たとえば、現場に精通した科学者や医師など投資会社未経験者が社員のほとんどを占める大手ベンチャーキャピタルも出現しています（Nature 501:477-8, 2013）。投資会社の質的変化は、科学的・医学的知識をふんだんに盛り込んだより厳格なスクリーニングによる投資先の選択を可能とし、投資家から集めた莫大な資本のより適切な分配に貢献しています。したがって、遺伝子治療の有効性・将来性が臨床研究で明らかとなった今、欧米では遺伝子治療分野への更なる投資が期待されています。昨年、一病院（The Children's Hospital of Philadelphia、略してCHOP）が5000万ドルを投資して遺伝子治療企業を立ち上げたのも、遺伝子治療の有効性・将来性をCHOPが確信したからだと考えます。これら遺伝子治療企業に対する投資は、受託研究費、共同研究費として学術研究機関での運用も期待され、現在公的資金獲得に苦しむ学術研究機関の活性化にもつながると考えられます。日本でも欧米でも財源多様化の必要性が明らかな今日、遺伝子治療研究、臨床試験推進の原動力をいかに確保、維持するかは、将来多くの患者さんに遺伝子治療の恩恵を受けて頂くための重要な鍵だと考えます。

「海外留学手記」

Research Instructor
Cancer Biology Division,
Department of Radiation Oncology,
School of Medicine,
Washington University in St. Louis

鵜飼英世

2004年10月にアメリカに渡りましたので、今年で10年目になります。それ以前からアデノウイルスベクターの安全性に関する研究を行っていましたので、アラバマ大学バーミンハム校ヒト遺伝子治療学科のDr. David T. Curielのラボにすんなりポスドクの職が決まりました。アラバマは（度）田舎ですが、大学は海外からの研究者や学生を積極的に受け入れています。そして、大学で働いているポスドクを含めほとんどのFacultyランクの研究者が外国人であるのに驚きました。また、大学自体が多くの地元住民を採用するだけでなく、大学病院の周りにホテルやレストラン等が隣接し、多くの雇用を生み出す産業して機能しているのが、日本の大学と大きく異なるところでした。さらにDr. Curielのラボでも、アメリカ人だけでなく、ロシア、オランダ、ドイツ、スペイン、日本、中国など様々な国からの研究者達が、アデノウイルスベクターの作製技術およびがん治療等への応用法を学ぶために働いていました。仕事のほうですが、このラボでは、少なくとも３つのプロジェクトを行うことが求められました。私の場合は、経験者という事もあり、彼のいくつかのプロジェク

トだけでなく私が新規に提案したプロジェクトも行いました。そして、一年が過ぎようとした頃、実験結果が貯まりましたので、他のポスドク同様にポスドクグラントを申請する事にしました。これは私にとって日本語英語を屈服するだけでなく、英語のWriting技術と論理的に文章を書く技術を習得するのに役立ちました。また、国語を再認識するよい機会となりました。結果として、申請書の一つが全米で一番大きな乳癌の財団であるSusan G. Komen for the CureのPostdoctoral Fellowship Grantsに採択され、Principal Investigatorとして2006年から2010年末まで自由度の高い仕事をさせてもらいました。これは、私が初めて獲得した研究資金で、うれしかったことを覚えています。さらにこの時、アメリカのグラントシステム（ポスドクグラントと研究グラントの違い）や大学のシステムを学び、その後の研究グラントやFaculty職の獲得に大変役立ちました。
2011年１月からは、ミズーリ州セントルイスにあるWashington University in St. LouisにFacultyとして研究拠点を移して働いています。ワシントン大学は、全米でもトップクラスの私立大学であり、ヒトゲノムプロジェクトで重要な役割を担ったThe Genome Institute、癌研究と癌治療を行っているThe Alvin J. Siteman Cancer Centerなど数多くの先端研究所を併設しています。現在は、自身の研究だけでなく、癌、ワクチン、RNAi、In vivo イメージング等の分野において、外部研究者のために組換えアデノウイルスベクターを作製し、共同研究を行っているところです。
今後は、アメリカに訪問研究を考えている人やアメリカで就職をしようと考えている若い日本人研究者達に、アメリカのシステムがどのようになっているのかを情報発信していければ幸いです。

【海外関連学会－今後の予定】

American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT) 17th Annual Meeting
May 21-24, 2014, Washington, DC, USA

International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 12th Annual Meeting
June 18-21, 2014, Vancouver, CANADA

International Society for Cell & Gene Therapy of Cancer
2014 ISCGT Annual Meeting
September 25-27, 2014, Amsterdam, The Netherlands

【国内関連学会-今後の予定】

第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会
2014年9月6日（京都）
会長：門脇則光先生

第73回日本癌学会学術総会
2014年9月25日～27日（横浜）
会長：野田哲生先生

第76回日本血液学会学術集会
2014年10月31日～11月2日（大阪）
会長：金倉　譲先生

日本人類遺伝学会 第59回大会
2014年11月19日～22日（東京）
会長：徳永勝士先生

第5回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム
2015年1月15日（東京）

【助成金の公募案内】

第５回平成26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：2014年4月15日（火）～5月30日（金）迄。
応募情報：JSGTホームページをご覧下さい。
http://jsgt.jp

編 集 後 記

昨年秋に、iPS細胞等の細胞を使った治療を規制する再生医療等の安全性の確保等に関する法律と、再生医療製品や医療機器の承認手続きを簡素化する改正薬事法が成立した。遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）は、再生医療製品（細胞・組織加工医薬品等）とともに、有効性と安全性の確保のもと、より早期に実用化される仕組みが整った。また海外では、2012年秋に欧州初の遺伝子治療薬Glyberaが承認され、本ニュースレターの中井浩之先生の稿で述べられているように、米国では遺伝子治療の有効性や将来性が再確認され、投資家が資金提供し、遺伝子治療分野における『風』が再度吹き始めているという。一方で、我が国における遺伝子治療研究は、（我が国における）再生医療研究や世界的な遺伝子治療研究の『風』から、乗り遅れているのが現状であろうか。本学会から、世界および我が国における遺伝子治療分野の着実な発展を情報発信し、我が国における遺伝子治療分野へも再び『風』を起こさせ、患者さんの一日も早い恩恵へと結びつくことを祈ってやみません。

日本遺伝子治療学会
News letter-2014 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　JSGT事務局本部
〒169-8555 東京都新宿区大久保3-4-1 55号館S-409(B)
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　又は　info@jsgt.jp
http//jsgt.jp