

1

第26回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (JSGCT2020)

What is the NEXT?:

starting the 2nd quarter for gene and cell therapy

会期：2020年7月13日（月）～15日（水）

会場：電気ビルみらいホール&カンファレンス
（福岡市中央区）

会長：米満 吉和

九州大学大学院

薬学研究院革新的バイオ医薬創成学・教授

URL: <https://www.c-linkage.co.jp/jsgct2020/index.html>



この度、第26回日本遺伝子細胞治療学会学術集会の会長にご推挙頂き、2020年7月13日より15日（3日間）の会期で、福岡の地で開催させて頂くこととなりました。

わが国にとって新しい時代である「令和元年」は、

1989年5月に米国で世界初の遺伝子治療がADA欠損症で実施されてちょうど30年目、JSGT(JSGCTの前身)が発足して25年目となりました。当初大きな期待とうねりの中で開始された遺伝子治療は、なかなか臨床効果を示せないまま1999年より相次いだペンシルバニア大での死亡例、X-linked SCIDにおける白血病発症という副作用が引き金となり、その後長い冬の時代に突入することとなります。

多くの研究者が遺伝子治療に見切りをつける中、遺伝子治療のポテンシャルを信じて一部の研究者が粘り強く研究を継続した結果、ようやく2017年にRPE65遺伝子治療製剤(Luxturna®)、翌年にはCAR-T細胞製剤(Kymriah®)、そして2019年には脊髄性筋萎縮症治療剤(Zolgensma®)が米国で承認され、今や遺伝子治療製剤は世界中の製薬企業にとって大きな可能性を秘める新剤型として注目されています。そして今後も、遺伝子治療製剤は続々と医療現場のリアルワールドへ投入されてくることになるでしょう。

そのような中、JSGCT2020は第26回としての開催となります。まさに、前途洋々の船出とそれを阻む幾多の苦難をくぐり抜け、ようやく希望の光が見え出した最初の四半世紀を終えたばかり。つまり2020年は、JSGCTにとって2nd Quarterの入り口、新たなスタートラインに立つ年となります。

そこで今回、JSGCT2020のメインテーマを「What is the NEXT?」と致しました。

良く「What is next?ではないの?」と聞かれますが、あえて「the」を入れています。

それは、次に来るブレイクスルーが何なのか?

治療概念か? (the next concept?)、ベクター

か? (the next vector?)、技術か? (the next technology?)、など、今回の学会では「the next…」を意識したご発表をお願いしたいという想いからです。

ベクター技術は既に十分に成熟しつつありますが、あくまでツールに過ぎません。これまでの「遺伝子を付加する」治療概念から、ゲノム編集などの「遺伝子を治療する」技術突破も実用化に近い段階になりつつあります。遺伝子細胞治療における2nd Quarterの主役になるのは? 特に若手研究者には、是非多くの研究成果を持ち寄って頂きたいと願っております。そのため、今回の一般演題は全て口頭発表とさせて頂き、さらに電子ポスターを導入することで、時間をたっぷり取ったディスカッションをお願いしたいと考えています。

JSGCT2020の会期中の博多は博多祇園山笠の真っ盛りであり、最終日早朝4:00には追い山をお楽しみ頂けます。博多の暑い夏に相応しい熱い議論が行われることを、学術集会関係者一同、心より楽しみにしております。

第25回JSGCTを終えて

第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 会長
藤堂 具紀

事務局長 田中 実

(東京大学医科学研究所 先端がん治療分野)



2019年7月21日から23日の3日間、『日本発の成果を世界の治療に』(Delivering Original Therapies from Japan to The world)と題しまして、第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会を東京大学本郷キャンパスにて開催させていただきました。日本発の再生医療等製品は、近年実用化が目前に迫っており、我が国の遺伝子細胞治療もようやく発展期を迎えています。本大会は、第25回の節目を迎え、ます



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

ます激化する国際競争の中で、アカデミアの研究者・大学院生をはじめ、製薬企業の開発者、官庁関係者など635名が参集して日本独自の技術から生まれた遺伝子細胞治療薬の開発の進め方について、産官学連携が結実した幅広い議論が行われました。

本大会では、神経疾患の遺伝子治療、遺伝性疾患、規制、心血管・再生、がん、ゲノム編集といった多岐にわたる分野で現状と将来の方向性について例年にも増して活発な議論が行われました。また、日本癌学会とのジョイントシンポジウムのほか、特別講演では国立がん研究センターの間野博行先生に、「がん研究が導くゲノム医療」と題して、全国のがんゲノム医療中核拠点病院との綿密なネットワークの構築により「がん遺伝子パネル検査」をはじめとしたがんゲノム医療を支援するC-CAT (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics) の取り組みをご紹介いただきました。会長企画として先駆け審査指定品目の開発者7名が一同に集まり、創薬の問題点や規制当局の在り方について熱のこもった議論が展開され、会場も大いに盛り上がりしました。



今回は海外から4名の招待演者の方々にご参加いただき貴重な講演を賜りました。がん治療用ウイルス (oncolytic virus) の第一人者であるRobert L. Martuza先生のスペシャルシンポジウムでは、単純ヘルペスウイルスI型 (HSV-1) ががん治療用ウイルスとして発展してきた経緯について、1991年にScienceにご自身が発表されたtk遺伝子欠失HSV-1を用いたマウスでの脳腫瘍治療実験の報告から詳細に解説いただき、ウイルス療法により抗腫瘍免疫が惹起されることやがん治療用ウイルスががん幹細胞をも駆逐することなどの基礎的なデータを示されつつ、第三世代がん治療用ウイルスG47Δの前世代であるG207の臨床試験 (First-in-human) へ至った経緯についてご説明いただきました。また、がん治療用ウイルスを用いた多くの臨床試験が行われている



現状についてわかりやすく解説いただき、今後の展望として、がん治療用ウイルスと免疫チェックポイント阻害薬の併用による相乗効果が期待されること、ウイルス療法が近く標

準治療として確立される可能性についても言及されました。

Chae-Ok Yun先生からはがん治療用アデノウイルスとパクリタキセルの複合ポリマーを用いた新たな治療法の開発について、Stephen J. Russell先生からはがん治療用ウイルスの腫瘍内局所投与に代わり、静脈内投与を可能としたVoyager-V1 (vesicular stomatitis virus (VSV)-IFN β -sodium/iodide symporter (NIS)) についてご講演いただき、Voyager-V1が腫瘍細胞に感染するとヒト型IFN- β が免疫を賦活化するとともに、腫瘍細胞にナトリウム-ヨウ素シンポート (NIS) が発現してヨウ素が集積することでガンマカメラによりウイルスの感染部位が可視化できるとのことで、転移性大腸がん等の固形がん以外にも多発性骨髄腫、T細胞リンパ腫を対象とした第I相試験が行われており、将来的には他の免疫調節薬との併用も検討されているとのことでした。招待演者の先生方にはご講演以外でも“Get together”や親睦会において、研究領域を超えた活発な意見交換をしていただき、若手研究者をはじめとする参加者に助言、指導を行っていただきました。

最後になりましたが、ご講演いただきました先生方ならびにご参加いただいた方々に改めて深く感謝申し上げます。



JSGCT学会賞・受賞に際して

日本医科大学 大学院医学系研究科 細胞分子治療学

喜納 (早下) 裕美



このたび、第24回日本遺伝子治療学会学術集会におきまして、前年の同学術集会で発表させていただきました「Systemic rAAV9-Microdystrophin transduction with somatic stem cells pretreatment improves transgene expression and

DMD phenotype in canine X-linked muscular

dystrophy」という演題に対し、栄誉ある「第24回JSGCT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研究について改めてお話をさせていただきます。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は筋ジストロフィーの中でも進行性で重篤な症状を呈する小児希少難病です。また、出生男児の3500人に1人と罹患頻度が高く、その3分の1は家族歴のない新生突然変異であることから、遺伝子治療を行う対象疾患として様々な研究が行われています。発表では、アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)の精製法、DMDに対するAAVを用いた遺伝子治療の現状とその問題点、私達が試みた先天免疫寛容誘導による治療遺伝子の機能解析、免疫調整作用を持つ細胞をAAVと併用した免疫寛容誘導療法について報告させていただきました。

AAVを用いた遺伝子治療薬が実際に上市され、治験も数多く行われるようになった現在でも、ベクター自体やベクターから発現する治療遺伝子に対する免疫応答の問題はいまだ未解決と言って良いと思います。私たちは前所属である国立精神・医療研究センター(NCNP)に所属していた時分からDMDの中型動物モデル(筋ジストロフィー犬, CXMD_J)を用いて、AAVを用いたジストロフィン補充療法について検討を行い、筋ジストロフィーのモデルマウス(mdx)で観察された骨格筋でのジストロフィン発現と機能回復が中型動物でも見られるかどうか、またその免疫応答について検討を行ってきました。mdxマウスで検討を行っていた時には問題にならなかった免疫応答がイヌやサルでは遺伝子発現の障壁となることが明らかとなり、同じ頃に海外からも治験において治療遺伝子特異的な免疫応答が生じることが報告されました。これに対し、免疫応答の制御をいくつかの方法で検討してきました。最初は胎児期の羊水内へのベクター投与(経口トレランス誘導)や母体にベクターを全身投与することで免疫寛容を誘導する方法、次にDMDの患者さんの確定診断はほとんどが生後であることから、生後に遺伝子治療を行う方法として、免疫調整作用のある体性幹細胞との併用投与を検討しました。正常犬と筋ジストロフィー犬ともに細胞併用群の方が非投与群に対し、transgeneを長期間発現していること、筋ジストロフィー犬では病態の進行が非投与犬に比較して緩やかであること、特に重篤な副作用は生じないことが明らかになりました。筋ジストロフィー犬はn数がかせげず、パイロットスタディ的ではありましたが、ビデオを撮影しつつ毎月病態を観察していると、明らかに病態の進行が遅いことから随分とその結果に励まされてきました。

脊髄性筋萎縮性に対しzolgensmaというAAV遺伝子治療剤がFDAから認可され、AAVは治療薬としても注目を浴びています。一方で、zolgensmaの投

与量は非常に大量である(2×10^{14} vg/kg BW)ことから、ベクターによる肝障害の可能性も懸念されており、AAVを用いた遺伝子治療に対し楽観視ばかりもしてられないという状況かと思えます。

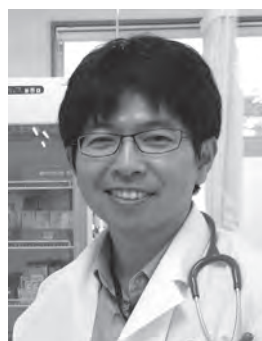
NCNP時代から継続してご指導いただいている岡田尚巳先生の異動に伴い、昨年末より東大医科研にて研究を進めております。医科研は大学院時代を過ごしたところでもあり、懐かしさ半分、周辺の変遷にも驚きつつの毎日です。2020年度はあらためてAAVと向き合い、より実用に向けて研究を進めて参りたいと思います。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたりご指導を賜りました岡田尚巳先生、武田伸一先生(NCNP)をはじめ、NCNP遺伝子疾患治療研究部の皆様、筋ジストロフィーの手厚いサポートをいただきました中型動物実験施設のスタッフの皆様、東大医科研分子遺伝医学分野の皆様、本学会および本賞選考委員の諸先生方にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

Journal of Gene Medicine (JGM) 受賞者

国立成育医療研究センター
成育遺伝研究部

内山 徹



この度、第25回日本遺伝子細胞治療学会におきましてJournal of Gene Medicine (JGM)賞を受賞させていただきました、大変光栄に存じます。2018年の本学会におきまして、“Blastic transformation of retrovirus-transduced cells in X-CGD gene therapy”として、当センターにて行われたX連鎖慢性肉芽腫症の遺伝子治療における造血器腫瘍の発症に関して報告させていただきました。

皆様もご存知でありますように、レトロウイルスベクターによる原発性免疫不全症(PID)に対する遺伝子治療の開発は1990年代に始まり、中でも2000年に報告されたX連鎖重症複合免疫不全症(SCID-X1)、2002年のアデノシン・デアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)では、ほぼ全ての患者で免疫能の再構築が得られ、その有効性が証明されました。日本においても、ADA-SCIDに対してT細胞/造血幹細胞遺伝子治療が実施され、広がりを見せようと思われたとき、フランスでのSCID-X1遺伝子治療における白血病発症が報告されました。原因として、レトロウイルスベクターによる発がん挿入変異が特定されましたが、発症までに3年の経過があること、ADA-SCIDでは50名以上の患者が治療を受け白血病の発症がないことなどから、現在では疾

患背景をはじめとする他の要因の関与も考えられています。これらを踏まえて、世界でも一時的に中断の流れとなりましたが、その後レンチウイルスベクターをはじめとする自己不活型ベクターの開発などもあり、現在では再び、造血幹細胞移植が難しい患者の治療法として、広く認知されるようになりました。

欧米に比べて停滞した感ありますが、その後日本においても当研究部の部長である小野寺雅史先生を中心に、X連鎖慢性肉芽腫症 (X-CGD) に対する遺伝子治療の準備が進められました。X-CGDに対しては、2004年より開始されたドイツ・スイスでの遺伝子治療において、SFFV (Spleen focus forming virus) 由来の強力なLTRによるMECOM遺伝子の活性化から、骨髄異形成症候群 (MDS) が4例中3例で報告されました。一方で、米国NIHはモロニーマウス白血病ウイルス由来のMFGSベクターを使用し、短期的な生着ではあったものの難治性の感染症の改善が認められ、また白血病の発症はありませんでした。当センターではNIHよりMFGSベクターの提供を受け、2014年に1名のX-CGD患者に対して、合併症を含めた説明と同意のもと、造血幹細胞遺伝子治療を実施しました。治療後は、それまで抗菌薬治療に抵抗性であった複数の感染病巣の改善、消失が認められ、通常の日常生活を過ごせるまでになりましたが、治療後32カ月に末梢血と骨髄において芽球の出現を認めました。成人の患者であることから、九州大学病院血液内科の先生方より速やかに父親をドナーとするハプロ一致移植を実施していただき、現在まで芽球の出現なく順調に経過しています。この経験から、PIDへの遺伝子治療の実施にあたっては、血液専門医を含めた臨床の先生方とのネットワークが重要であることを強く実感いたしました。

次に、MDSの発症機序に関して解析を行いました。患者は遺伝子治療後1年で活性酸素産生能が消失し、同様にベクター内のCYBB cDNA配列を標的としたベクターコピー数 (VCN) 解析でも、ベクターの検出ができなくなっていました。しかし、LTRを標的としてVCNを再解析したところ、好中球、単球ともにベクターの挿入が検出されました。芽球 (CD34+CD45^{lo}) におけるプロウイルス配列を調べたところ、CYBB配列全体にわたって100か所以上のG>Aの変異が認められ、この変異によって活性酸素が消失したことが判明しました。また、同時に、MECOM遺伝子のIVS2へのベクター挿入とMECOM遺伝子の活性化が判明しました。ドイツ・スイスにおけるMDSの報告では、LTRの不活化によるCYBB発現の抑制が起こっており、また、活性酸素の発現が造血幹細胞に対して有害であるという報告なども踏まえると、白血病クローンの生着、増殖には、MECOM遺伝子の活性化に加えて、CYBBの不活化が必要である可能性が示されました。

染色体への挿入部位 (ゲノム配列とLTRのジャンクション) を標的とした追跡では、治療後12か月の段階で、好中球や単球のほぼすべてがMECOM遺伝子への

ベクター挿入を持つ単一クローンから成り立っていることが判明し、このクローンが骨髄球系の造血を担っていたことが明らかになりました。同時に、これらのクローンが白血病細胞となるための付加変異の必要性が示され、その後の全ゲノム解析によって、白血病に特異的な付加変異が特定されました (現在執筆中)。今回の解析結果は、遺伝子治療にける発がんの少なくとも一部は、ベクターの挿入変異をきっかけとして多段階発がんの経過をとるということを示す貴重な報告であると考えています。

芽球におけるCYBBのG>A変異の発生に関する解析では、変異のすべてが12か月のクローンにおいて既に認められました。さらに全てがセンス鎖でG>Aであることから、これらが遺伝子治療後の変化ではなく染色体挿入前の一本鎖の状況で起こった可能性と、APOBECタンパクの関与が考えられました (染色体への挿入後であると、アンチセンス鎖の変異によるセンス鎖でのC>Tも検出されるはず)。APOBECタンパクはレトロウイルスの挿入において、ウイルスゲノムRNAが逆転写された際のアンチセンスDNAにC>Tを生み出し、その結果二本鎖におけるセンス鎖のG>Aが出現します。

以上の解析結果から、MDS発症に関して次の機序が考えられました。1) 遺伝子導入の際にAPOBECによるC>T変異 (G>A) 起こる。2) G>A変異によりCYBBが不活化されたベクターがMECOM遺伝子へ組み込まれる。iii) LTRのエンハンサーによるMECOM遺伝子の活性化によって、このクローンが造血能を有したまま増殖する。iv) 付加変異が加わり芽球化を起こす。

現在はレンチウイルスベクターの使用が主流となり、これまでのところレトロウイルスベクターで報告された白血病の発症は無く、有効性と安全性の両立が可能になりました。一方で、レンチウイルスベクターも染色体挿入型のウイルスベクターであることから、本患者における発がんの発症機序の解明は、今後の遺伝子治療における安全性評価に大きな知見をもたらしてくれると考えています。

アンジェス賞受賞者

鳥取大学大学院医学系研究科

堀田 享佑



この度、第25回日本遺伝子細胞治療学会におきまして、アンジェス賞を頂き、大変光栄に思います。また、サポート頂いた先生方、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

受賞の対象となった演題は、「Predictive biomarkers

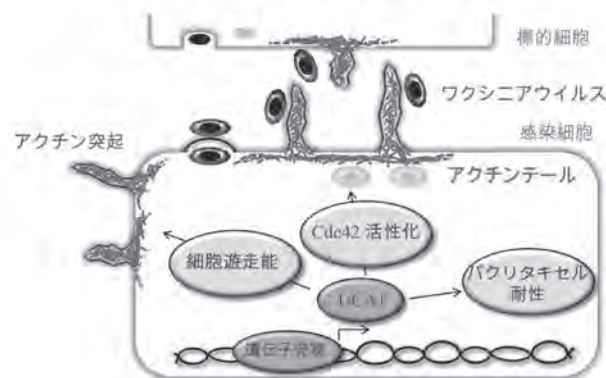
for cancer virotherapy with oncolytic vaccinia virus」というタイトルであり、今回は研究概略についてご説明させていただきます。現在、世界中で腫瘍溶解性ウイルス療法の開発が進んでおり、新規の治療法として注目を集めています。この治療法は遺伝子改変技術を用いて癌細胞に対して、特異的に感染、もしくは複製を行うウイルスを用います。私は鳥取大学大学院の中村貴史准教授、黒崎創助教授の元で弱毒化天然痘ワクチン株であるワクシニアウイルスを用いて、研究開発に従事していました。私達の研究室では、感染初期にMAPK経路を亢進するワクシニアウイルスのVGFとO1の遺伝子に着目しました。正常細胞ではVGFとO1の欠失によりMAPK経路が活性化されず、ウイルス増殖は抑制されます。一方、癌細胞では恒常的にMAPK経路が亢進しているため、ウイルスの増殖は損なわれません。このようにMAPK経路依存的な腫瘍特異性を付加したウイルス製剤を開発しました。しかしながら、ワクシニアウイルスを含めた多くの癌治療は治療効果に個人差があることが課題となっています。

本研究では、ワクシニアウイルスの治療効果を事前に予測するバイオマーカーを同定し、治療効果の差を生み出すメカニズムを検討しました。卵巣癌の標準治療に用いられるパクリタキセルの耐性株と非耐性株に対し、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの治療効果をxenograftモデルマウスを用いて比較しました。その結果、驚くべきことにパクリタキセル耐性株の方が治療効果が優位に高いことがわかりました。これらの細胞株を用いてマイクロアレイ解析を行い、発現変動している遺伝子群を抽出し、遺伝子導入により表現型の変化を検討しました。その遺伝子群の中で、Urothelial cancer associated 1(UCA1)が腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの治療効果とパクリタキセル耐性を増強していることがわかりました。UCA1のバイオマーカーとしての可能性を調べるために、8種の卵巣癌株を用いて、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの治療効果とUCA1の発現に相関性があることを見出しました。宿主因子であるUCA1とワクシニアウイルスとの関連性は今まで報告されておらず、メカニズムの解明を行いました。ワクシニアウイルスのライフサイクルを区分し、UCA1がどのステージに作用しているかを調べた結果、UCA1の高発現がワクシニアウイルスのプラーク形成能を促進し、細胞間拡散の効率を上昇させていました。さらに、蛍光免疫染色により、UCA1が宿主のアクチン突起形成を介してワクシニアウイルスの細胞間拡散を制御していることがわかりました。次に、ワクシニアウイルスの感染後期にGタンパクを活性化することで、アクチン突起形成を促進することが報告されています。そのため、主要なGタンパクであるRac1、RhoA、Cdc42の阻害剤を用いてワクシニアウイルスのプラーク形成能の変化を調べたところ、Cdc42の阻害剤を用いた場合のみ、プラーク形成能

が優位に損なわれました。このことから、UCA1の発現、Cdc42の活性化とワクシニアウイルスのプラーク形成能の3者を比較したところ、相関性が確認されました。以上の結果から、UCA1によるワクシニアウイルスの治療効果の制御機構を明らかにすることが出来ました(図1)。さらに、UCA1の高発現はパクリタキセル耐性も亢進するため、パクリタキセル耐性の癌に対するワクシニアウイルスの治療効果の向上を期待することが出来ます。

今後はアンジェス賞の受賞を励みとして、国内外の遺伝子治療の発展に貢献したいと考えています。本学会の更なる発展を願うと共に、先生方やスタッフの皆様の多大なるご支援、ご厚情に感謝申し上げます。最後になりましたが、ご指導を頂きました中村貴史准教授、黒崎創助教授、またサポートして頂いた研究室のメンバーの皆様にはこの場を借りて御礼を申し上げます。

【図1】UCA1による腫瘍溶解性ワクシニアウイルス並びにパクリタキセルの治療効果の制御機構



アンジェス賞受賞者

東京大学医科学研究所
ALA先端医療学社会連携研究部門

Jia Yang



初めまして、Jia Yangと申します。私のような若輩者が、今回、アンジェス賞2018を頂戴し、感激の気持ちでいっぱいです。

私は中国の東北部にある遼寧省出身であり、2012年から日本へ留学してきました。2015年九州大学・医学系学府に進学し、谷憲三朗教授の研究室で研究を始めました。そして谷教授の移動に伴い、2016年4月1日付けで九州大学から東京大学医学系研究科に転校し、コクサキウイルスB3型

(CVB3) を用いた腫瘍溶解性ウイルス治療の臨床応用に向けての前臨床研究を行いました。本研究ではCVB3療法の問題点であった各臓器で現れた軽度の炎症を解消すべく、遺伝子組換え技術を用いて安全性を更に高め、転移性悪性腫瘍の抑制を含めた全身性抗腫瘍効果の誘導を目指した次世代腫瘍溶解性ウイルス療法の開発を行いました。

そして、日々の努力を重ねて、一部の研究成果を2018年度のJSGCT学会に「Novel microRNA engineered coxsackievirus B3 for oncolytic virotherapy」をタイトルとして投稿しました。受賞の知らせを聞いた時は、「まじか？」そういう気分でした。実際はいまだにそんな不思議な気持ちがございます。私はこの賞がいただけたのは、私の恩師である谷憲三朗先生のおかげだと思っております。また、研究室の皆様のご支援とご指導の賜物と存じ、深く感謝いたしておるところです。この場合を借りて、谷先生始め、研究室の皆さんと日本遺伝子細胞治療学会にお礼を申し上げます。

2019年に私は東京大学医学系研究科を卒業し、中国へ帰りました。現在、中南大学・湘雅二病院で小児科の医師として働いています。今年の2019-nCovは世界中で大流行しています。そのため、災害流行の中心地である中国の湖北省は全世界から注目されてきました。私に在る病院も含めて、全国の各省から治療チームを編成し、湖北省に応援に駆けつけてきました。私は支援に行けませんでした。留守の医者が人手不足のため、休憩なしで毎日入院部で働いています。現在、中国国内の感染状況は依然として厳しい状況ですが、大規模な隔離政策により、国内の新たな感染者はおおむね減少傾向にあるようです。感染が拡大して以来、ずっと日本からの支援をいただいていることを心から感謝します。日本におきましても、一刻も早く収束出来ることを祈っております。

これからは、今回この栄誉ある賞に満足することなく、これまで以上に精進していくつもりです。まだまだ若輩者ですから、今までと変わらぬご支援のほどを宜しくお願い申し上げます。

第25回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2019)

アンジェストラベルグラント

Medical Scientist Training Program (GS4)
Hiroyuki Nakai Lab
Oregon Health & Science University

Samuel J. Huang



I would like to express my sincerest gratitude for receiving the AnGes Inc. Travel Grant to attend the annual meetings of JSGCT in both 2017 and 2019. I am truly honored to receive these awards. As a physician-scientist in training, it was an amazing opportunity to see the cutting-edge advances being made in the fields of gene and cell therapy, and I greatly appreciated the focus on clinical translation.

My scientific journey began during my undergraduate studies in neuroscience and psychology at the University of Rochester. I was working in the lab of Dr. Daphne Bavelier to develop a system for activating latent visual plasticity in patients with amblyopia, or “lazy eye,” even though amblyopia was believed to be untreatable after a critical period of visual development. I thus developed a passion for addressing other “untreatable” diseases. Early in my graduate education, I began to realize the promise of gene therapy to address so many diseases that currently have no treatment. I decided to join the Hiroyuki Nakai lab to address one of the key barriers to advancing gene therapy – development of optimized gene delivery vectors.

Towards clinically-relevant AAV vectors for gene therapy of the central nervous system. Historically, neurological diseases have been difficult to treat, but the advent of clinical gene therapy promises to revolutionize this field of medicine. We have already witnessed the bench-to-bedside translation of onasemnogene abeparvovec (Zolgensma), a systemically-delivered AAV9-based gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. While exciting, there remain multiple challenges to future applications of systemically delivered AAV vectors for central nervous system (CNS) gene therapy. First, dissemination of AAV9 to the liver

induces an immune response and potentially dose-limiting hepatotoxicity. Biodistribution to the liver also decreases bioavailability of the AAV vector to the CNS. Second, although systemically-delivered AAV9 efficiently transduces the spinal cord, transduction efficiency in the brain remains relatively modest with a bias towards astrocytes. Thus, there is a clear need for improved AAV vectors that overcome these obstacles.

In order to overcome these obstacles, the Nakai lab has invented novel technologies that allow us to better understand and develop next-generation AAV vectors. The first of these technologies is AAV DNA/RNA Barcode-seq, which allows us to compare hundreds of different AAV capsids side-by-side in a single animal. Dr. Kei Adachi utilized this technology to identify a point mutation (N272A) on the AAV9 capsid that conferred a robust liver-detargeting phenotype. In 2017, I presented his work demonstrating that this point mutation could be grafted onto the AAV-PHP.B capsid to generate a novel capsid capable of highly efficient brain transduction with drastically reduced liver transduction. Unfortunately, it later became clear that the mechanism by which AAV-PHP.B confers enhanced brain transduction following systemic administration would not translate to the primate context. In order to identify clinically-relevant AAV variants that are capable of transducing the primate brain, we developed the transcription-dependent directed evolution (TRADE) system. This system allows us to screen large libraries of AAV variants for the ability to achieve vector-mediated cell-type specific expression of mRNA. In 2019, I presented our application of the TRADE system utilizing a peptide display library based on the AAV9-N272A capsid and biopanned for transduction in brain neurons, which led to identification of the novel capsid AAV9-N272A-HN1. Our current data demonstrate that this capsid is capable of enhanced brain neuronal transduction in both mouse and non-human primate while detargeting the liver.

Thus, our work advances the rapidly evolving field of AAV capsid engineering and moves us ever closer to a future of gene therapy for diseases of the CNS.

第10回遺伝子治療研究奨励賞

-タカラバイオ賞2019・受賞の喜び

東北大学医学部視覚先端医療学

西口 康二



今年開催された第25回日本遺伝子細胞治療学会で、大変栄誉ある遺伝子治療研究奨励賞(タカラバイオ賞2019)を受賞させていただきました東北大学医学部眼科所属の西口康二と申します。この場を借りて、学会長の藤堂具紀先生、選考委員の先生方、学会員の

先生方、ならびに多大なご支援をいただきましたタカラバイオ株式会社に深く感謝申し上げます。

これまで、私は、大学病院で先端医療に従事する医師として、日常診療で直面した臨床課題を基礎研究を通して解決するクリニシャンサイエンティストとしてのアカデミックキャリアの形成を目指してきました。こういったキャリアを目指す眼科医は、私が眼科に入局した20年前は全国に数多くいましたが、近年その数は大きく減少してきています。その理由として、診断技術や治療が高度化し、日常診療や臨床研究で求められる眼科医の役割や負担が増えるにつれ、だんだん基礎研究と診療を両立させるのが困難になってきている、という実情があります。結果として、大学病院でも、臨床研究の専門家を志望する眼科医が増え、基礎研究に精通したクリニシャンサイエンティストを志す若手が減ってきています。こういった流れのなか、臨床医ならではの視点に基づいて進めてきた基礎研究が評価され、この度の栄誉ある賞の受賞に至ったことは、私にとって大変な自信になりますし、これからクリニシャンサイエンティストの道を志す後輩たちにとって大きな励みになると信じています。

同賞の受賞論文は、私が留学先のロンドンの眼科病院で従事していた網膜遺伝子治療の臨床試験で直面した臨床課題の解決を目指して、帰国後4年間かけて研究した成果をまとめて発表したものです。もともと留学前は、主に網膜遺伝性疾患の診療と遺伝子研究に従事していましたが、2008年にアデノ随伴ウイルス(AAV)を用いた同疾患に対する遺伝子補充治療の有効性が発表されたことをきっかけに、AAV遺伝子治療にとっても興味をもつようになりました。そして2012年から2013年の2年間、上述した遺伝子治療の有効性を報告した英国のグループに医師・研究員として参加し、この間に実際に同治療を受けた患者を診察する機会を得ることができました。その経験をとおして、論文ではあまりハイライトされていない重要な問題として、遺伝子治療の

あと、患者の光感度は発表どおり改善する一方、視機能にとって本質的に大事なバイオマーカーである視力が改善しない患者が大多数であることがわかりました。臨床試験では、もともと生まれつき低視力であった重症患者に対して遺伝子治療が行われたので、この問題の原因として「弱視」を考えました。「弱視」とは、感受性期に網膜をとおして解像度の高い視覚情報が視覚野に届かなかったために、視覚回路の発育不良が生じる中枢性視覚障害です。そこで、私は「生後早期に遺伝子治療による視覚再建の感受性期があり、感受性期を過ぎた場合は良好な視力の再建が困難である」と仮説を設定しました。つまり、同治療がより高いレベルで成功する為には、より若い患者を治療する必要があると考えたのです。そこで、遺伝子治療の最適化を目指して、この問題を帰国後の最重要研究テーマとし、仮説の検証に取り組むことにしました。研究遂行にあたっての最大懸案であった中枢性視覚の分離測定法構築に関しては、東京大学医学部の尾藤晴彦先生の多大なご支援をいただき、視覚の可塑性を大脳視覚野レベルで評価することに成功しました。しかし、いざフタを開けてみると、私の予想に反して、視覚は想定以上ダイナミックな可塑性を有していることが実験の結果明らかになりました。これにより、私の仮説は完全に否定されたわけです。一方で、この結果は、治療時期に関わらず遺伝子治療による視覚再建が可能であることを示唆するものであり、患者にとってはとても希望が持てる結果だったと思っています。

しかし、実際には、なぜ遺伝子治療で視力があまり改善しないかは依然不明のままです。今後も、同賞の副賞でいただいた助成金を活用させていただき、この問題の解決と最適な網膜遺伝子治療プラットフォーム構築を目指して精力的に研究を進めていくつもりです。遺伝子治療の分野では新参者ですが、引き続きご指導ご鞭撻のほどお願いいたします。

第4回遺伝子治療研究奨励賞

—受賞の喜び、から7年

新潟大学医歯学総合病院
消化器内科学分野
講師

上村 顕也



日本遺伝子細胞治療学会の会員の皆様におかれましては、研究・診療にて益々ご活躍のことと存じます。このたびは、2013年に受賞の栄誉に浴しました第4回遺伝子治療研究奨励賞のご支援をいただいてから、7年

がたちまして、少しずつではありますが、研究の進捗がございましたので、若手会員の皆様の今後の励みとなれば、とのお話を頂き、拙文でお恥ずかしい限りですが、ご報告申し上げます。

私は、1999年に新潟大学医学部を卒業後、研修、臨床、大学院生活を経て2007年から、ピッツバーグ大学の薬学部にもボスドクとして留学の機会をいただき、Dexi Liu教授のご指導の下、ハイドロダイナミック法による遺伝子導入の検討を行いました。2010年に帰国後は前任の須田剛士先生（現、新潟大学地域医療教育センター 特任教授）と、本法を遺伝子治療に発展する方法論の検証を続けました。大動物に本法を応用するために、肝臓や筋肉の血管にバルーンカテーテルを挿入し、ハイドロダイナミック法により、核酸溶液の注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で成功し、(Kamimura K, et al. Mol Ther, 2009; Kamimura K, et al. Mol Ther, 2010) その成果により第4回遺伝子治療研究奨励賞を賜りました。

その後、受賞を励みに、より臨床応用に近づけるために、まず本法の肝静脈内での遺伝子導入部位による発現の差異をブタで検討し、その成果を報告しました(Mol Ther Nucleic Acids, 2013)。次にイヌを対象として、ハイドロダイナミック遺伝子導入後の生体の生理学的反応、血液生化学的反応、長期観察による個体の成長に与える変化を検討するとともに、同じ核酸溶液による一定期間を空けたのちの複数回の遺伝子導入時の免疫反応の検証を行い、報告しました(Kamimura K, et al. PLoS One, 2014)。この方法により、ヒヒを対象としたハイドロダイナミック遺伝子導入法の検証をピッツバーグ大学との共同研究で行い、その効果と安全性の詳細な報告を準備しています(ASGCT 2020 Abstract submitted)。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、新潟大学、地域企業、新潟市による産官学連携による共同研究でハイドロダイナミック遺伝子導入用注入器を開発しました(Yokoo T, Kamimura K, et al. World J Gastroenterol. 2016)。臓器の血管へのカテーテル操作法は、私たちが日頃、検査、治療のために患者様に行っている臨床手技であり、前臨床研究への発展に尽力したいと思っています。

これらの成果に基づき、疾患治療研究を進め、血友病遺伝子治療効果(Yokoo T, Kamimura K, et al. Gene Ther, 2013)、肝硬変に対するMMP13遺伝子導入による治療効果の検証(Abe H, Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2016)、線維化の強い肝臓（進行した肝硬変）への遺伝子導入法の検証(Kobayashi Y, Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2016)を行いました。このたび、肝臓がんに対してハイドロダイナミック遺伝子導入法による遺伝子治療が有効である可能性を示唆する結果を得て、報告いたしましたので概説申し上げます(Kamimura K, et al. Cancers, 2020 In Press)。肝臓がんは、ウイルス性肝疾患、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患に合併することのある悪性新生物です。その腫瘍は様々な形質をもつ腫瘍細胞から成り立つことが多く、再発や治療抵抗性の獲得などの点から新規治療法の確立が急務で、いろいろな取り組みがされています(Kamimura K, et al. Cancers, 2019, 多くの取り組みをまとめた総説)。そこで今回、我々は、肝臓がんに対する新規遺伝子治療法の確立のための研究を行いました。まず、肝臓がん細胞に対して、ジフテリア毒素A遺伝子を導入し、細胞死を誘導できるか、肝臓がんの培養細胞を用いて検証しました。また、肝臓がん細胞に選択的にその毒素遺伝子を発現させるために、ヒト肝臓がん細胞で発現が増加することの多いAFPのプロモーターによってジフテリア毒素A遺伝子の発現が制御されるプラスミド (pAFP-DTA) を作製しました。さらに、マウスの肝発癌モデルを対象として、pAFP-DTAの肝臓がんに対する遺伝子治療効果を検証しました。結果として、肝臓がん細胞に対して、ジフテリア毒素A遺伝子を導入した結果、培養細胞にアポトーシスを誘導することで、肝臓がん細胞数の増加を効率的に抑制することがわかりました。また、肝臓がん細胞に選択的にジフテリア毒素A遺伝子の発現するプラスミド (pAFP-DTA) を導入した結果、このプラスミドが、AFPを産生する肝臓がん細胞を選択的にアポトーシスに誘導することが明らかとなりました。

そこで、マウスの肝発癌モデルを対象として、pAFP-DTAをハイドロダイナミック遺伝子導入法で導入し、肝臓がんに対する遺伝子治療効果を検証しました。その結果、遺伝子治療を行ったマウスで

は、肝臓がん発症が抑制されました。また、経時的な血液検査の結果、肝がんの血液マーカーであるAFP、PIVKAIIが低下するとともに、治療に伴う毒性や肝障害は認めませんでした。これは、ジフテリア毒素Aを肝がん細胞選択的に発現することができた結果と思われます。このように、ハイドロダイナミック遺伝子導入法を応用し、様々な疾患の治療が可能になることを示すことができました。

最近では、予後の悪い悪性腫瘍として、新規治療法の開発がunmet needsである膵臓がんの遺伝子治療にハイドロダイナミック法を応用するための基礎研究を開始しています(Ogawa K, Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2017)。大動物実験では、ノースカロライナ大学のTimothy Nichols教授との共同研究で、血友病Ⅸに対する遺伝子治療研究を行い、現在、効果の解析中です。

これまで、ハイドロダイナミック遺伝子導入法にこだわって、若い先生方と体力と知恵を絞って、研究をしてまいりましたが、2017年から、小澤敬也先生、大津真 先生のご高配を賜り、日本遺伝子細胞治療学会若手ワーキンググループに参加させていただき、多くの先生方の素晴らしい研究、深い検証、研究だけでなく学会活動や産学連携活動、そして教育にも注力される姿を拝見する機会を得ました。このような姿勢をぜひとも吸収し、広い視野で研究を継続し、さらなる若手の先生方に引き継いでいきたいと思っています。

私は、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、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。それから28年たちますが、今、目の前に【実験医学増刊 Vol.38 No.2 いま、本格化する 遺伝子治療～遺伝性疾患・がんと戦う新たな一手】があります。多くの難治疾患の患者様に治療の選択肢を増やすことのできる可能性がある遺伝子治療研究に、今、大きな流れが来ているような気がするのには私だけでしょうか。それも学術的研究成果を基盤として遺伝子治療研究を発展するために活動している本学会の諸先生方のお力によるものと感じ、本学会に入会させていただき本当によかった、と実感する今日この頃です。ぜひともこのチャンスを逃さないように、若手の先生方、一緒にがんばりませんか。

消化器疾患の臨床が中心の私ですが、肝臓がんや膵臓がんなど、コンベンショナルな治療法では治療が難しい疾患の患者様が多くおられます。基礎研究に基づくトランスレーショナルリサーチを日本で成功させ、発信するために精進してまいりたいと存じますし、基礎研究の先生方と臨床の先生方の橋渡しができるように努力いたします。今後とも、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。

最後に、本稿の執筆のご高配をいただきました日本遺伝子細胞治療学会理事長 藤堂具紀先生、前理事長 金田安史先生、第4回遺伝子治療研究奨励賞の選考委員会の先生方、本研究に携わる機会を与えてくださった多くの先生方、いつもご支援いただいている事務局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2回自治医科大学遺伝子治療研究センター (JMU-CGTR) シンポジウム2020の開催

自治医科大学 名誉教授、客員教授
JMU-CGTRシニア アドバイザー
AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術
開発事業（遺伝子治療製造技術開発）
自治医大研究開発代表者
小澤 敬也

2020年2月17日(月)に、第2回JMU-CGTRシンポジウム2020 (CGTR: Center for Gene Therapy



Research) を無事に開催することができました。その後、新型コロナウイルス感染症の国内での広がりにより、政府からの要請もあり、学会や研究集会などのイベントが次々とキャンセルあるいは延期になりましたが、自粛ムードが本格的に出てきたのはシンポジウム直後からでした。3月に予定していたJMU-CGTR国際セミナーは延期することになりましたが、シンポジウムを予定通りに開催できたことは幸運でした。

さて、JMU-CGTRは、自治医大の遺伝子治療研究者を組織横断的に結集し、当該領域の研究活動のさらなる活性化を図るため、2018年10月に設立されたものです。その背景には、2018年の2月から4月にかけて、「ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード」が内閣官房で開催され、ゲノム編集技術を含む遺伝子治療の研究開発の推進とその対応策についての議論がなされたことがあります。そこで取りまとめられた方針に沿って、AMED（日本医療研究開発機構）は2018年度に「遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業」を調整費でスタートさせましたが、自治医大もその公募課題2番に応募し、幸い採択されました。遺伝子治療関連の研究事業は、それ以降も新規に発足することが予想され、大型研究

費の獲得を目指す上で、JMU-CGTRはその受け皿として機能することを想定したものです。尚、このAMEDの研究事業は、2019年度から「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（遺伝子治療製造技術開発）」と名称が変更になりました。

自治医大では、以前より遺伝子治療研究に精力的に取り組んで来ており、特にAAV（アデノ随伴ウイルス）ベクターの基礎研究と臨床応用（パーキンソン病やAACDC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究、血友病に対する遺伝子治療の前臨床研究）では優れた成果を上げてきました。また、最近世界的に研究が急速に進展してきたゲノム編集技術の開発にも取り組み始めています。さらに、実用化が大きく進み始めたCAR-T細胞療法（キメラ抗原受容体発現T細胞療法）にもいち早く基礎研究と臨床研究に着手しています。そこで、上述のAMEDの研究事業における自治医大の研究開発課題は、「AAVベクター遺伝子治療/ゲノム編集治療/CAR-T療法に関する研究開発」（研究開発代表者：小澤敬也）という欲張りな内容にしました。JMU-CGTRシンポジウムや国際セミナーは、この研究開発活動の1つとして企画され、2019年2月にキックオフ・シンポジウムを開催しました。

今回の第2回JMU-CGTRシンポジウム2020では、CGTR海外アドバイザーの平野直人博士（トロント大学）と中井浩之博士（オレゴン健康科学大学）に今回も特別講演をお願いしました。平野博士は「新時代の免疫療法のための免疫工学」、中井博士は「AAVベクター粒子生産性向上に向けて：ウイルス粒子形成メカニズムの解明と応用」というタイトルで、最新のデータを御紹介いただきました。さらに今回は、3つの招待講演を企画し、AAVベクター領域では岡澤均博士（東京医科歯科大学難治疾患研究所）、ゲノム編集治療領域では堀田秋津博士（京都大学iPS細胞研究所）、CAR-T療法領域では保仙直毅博士（大阪大学）に、それぞれ素晴らしい御講演をしていただくことができました。御蔭で、自治医大の学内演者と合わせ、充実した内容のプログラムを組むことができました。



また今回は、シンポジウム直前に、永井良三自治医大大学長が最初に基調講演「“デザイン細胞”～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」をされることが急遽決定しました。この“デザイン細胞”構想は、2020年度にスタートが期待される新規事業であり、シンポジウム参加者にとっては大変有益な情報がいけず得られる貴重な機会になったと思います。

今回のシンポジウム参加者は、自治医大の学内参加者が91名、学外参加者が137名で、計228名の皆様をお迎えすることになり、昨年のキックオフ・シンポジウムと同様に、盛大に行うことができました。

学外参加者の内訳は、企業関係者が101名を占めており、遺伝子治療に対する製薬企業の関心の高さが表れていました。シンポジウム終了後の情報交換会でも、引き続き活発な意見交換が行われ、極めて充実した一日を過ごすことができました。

最後に、特別講演、招待講演をお引き受けいただいた先生方、学内演者の皆様、AMED関係者の皆様、シンポジウムの運営に協力して下さった皆様に心より感謝申し上げる次第です。

「遺伝子細胞治療推進センター設立シンポジウム」

日時：2019年9月28日(土) 13:00～17:00

場所：国立成育医療研究センター講堂

主催：国立研究開発法人 国立成育医療研究センター GCP センター

GCPセンター長 小野寺雅史

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部 部長

第24回日本遺伝子細胞治療学会(JSJGCT2018) 会長

国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター 設立シンポジウム

「今、小児医療における遺伝子細胞治療に何が求められているか」

近年の遺伝子細胞治療の進歩は目覚ましく、これまで治療が困難とされてきた数多くの難治性疾患に対し目を見張るばかりの有効性を発揮しています。さらに、昨今のゲノム編集技術の開発は著しく、近い将来、現行の治療では全く手の施しようもなかった疾患に対しても治療という光明をもたらしようとしています。そして、この機運の高まりは我が国にも遺伝子細胞治療を研究・開発・実施する遺伝子細胞治療センター等の設立を促し、大学病院等が中心となり、がんを含めた多くの難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の実施を可能にしております。

しかし、遺伝子細胞治療自体はいまだ開発中の治療法であり、そのためあまりにも多くの不確定要素が存在し、そして、それらを規定する指針や法律が十分に整備されているとは言えません。このためか、遺伝子細胞治療を実施する上でこれら指針等が意図するところを正しく理解し、その判断の下、適正に規程を運用できる医療従事者が極めて少ないことも事実です。ただ、遺伝子組換えウイルス等が治療薬となるこの分野において指針や法律の遵守は必須であり、その不遵守は単に患者が被害を被るだけではなく、周囲のヒトや環境にも悪影響を及ぼします。

また、遺伝子治療自体がこれまでに無かった概念での治療法であることから、治験を含めた臨床試験や長期フォローアップを含めた市販後臨床試験を実施する上で適正なインフラを提供できる医療機関は限られ、さらに企業やアカデミアが試験実施計画書を作成する際や治験等を実施する際に、その相談、支援あるいは教育(研修)を提供できる組織もありません。

そこで、国立成育医療研究センター(NCCHD)では、企業、研究者、医師、患者等を対象に日本国内で遺伝子細胞治療の開発、臨床研究・試験、治療を適切に実施することを目的として遺伝子細胞治療推進センター(GCP センター)を立ちあげました。

今般、その設立のご報告及びその趣旨をご理解いただくとともに、日本の遺伝子細胞治療における課題についてご専門の先生方に整理していただき、その現状と課題を認識することで、参加者の皆様の業務の一助となるよう本シンポジウムを企画いたしました。

遺伝子細胞治療推進センターの業務

- ・病院における治験・治療の実施、遺伝カウンセリング、介入患者のフォローアップの支援
- ・研究所における非臨床試験、新規ベクター構築、モデル動物開発、品質試験開発(規格含む)、安全性・有効性の評価手法開発の支援
- ・臨床研究センターにおける相談・支援への助言
- ・外部機関(企業、研究所等)との連携
- ・政府機関との連携(厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA、AMED等)
- ・関連する学会、患者会との連携



御礼：お陰様で当初の予定(100名)を大幅に上回る計240名の皆様にご来聴賜り厚くお礼申し上げます。当会開催にあたりご協力いただきましたNCCHDをはじめ関係者の皆様に深く感謝いたします。

【訃報】

逝去日 2019年7月

遺伝子治療学会の正会員である三好浩之先生が2019年7月に永眠されました。

三好先生はレンチウイルスベクターの研究開発に尽力され、テクニカルセミナー等でご発表いただきました。また、慶応大学に移籍後は脳腫瘍に対する遺伝子治療の共同研究を開始しておられました。

三好先生の留学先の恩師であるSalk InstituteのInder Verma博士から追悼文をいただきましたので、掲載させていただきます。

経歴

2015年: 慶應義塾大学医学部特任准教授

2007年: 理化学研究所, 生態情報統合技術開発チーム

2002年: 理化学研究所生体情報統合技術開発チーム
サブリーダー

1995年: ソーク研究所 (米国) 研究員

1989年: 埼玉県立がんセンター研究所血清ウイルス部

Hiroyuki (Hiro) Miyoshi (1963 - 2019)

My first memory of Hiroyuki Miyoshi, who everyone called Hiro, was in the soft-ball field at the neighboring UC San Diego. Short in stature, standing quite deep in the field, he ran from one end of the field to the other catching the well-hit fly ball. A little later, he ran forward, dove and caught the ball, just inches from the ground. He went on to hit the ball with his full might and scored the highest number of runs, all effortlessly. I knew we had a star amongst us.

One of the first major achievement of Hiro was to generate Self-inactivating Lentiviral vectors, a very important step in making safe delivery vehicles. After all the vectors were based on AIDS virus, the mere name evoked fears.

Next, Hiro wanted to undertake a difficult scientific problem of trying to introduce foreign genes in pluripotent hematopoietic cells by Lentiviral vectors, without conditioning, which limited the transduction of stem cells by retroviral vectors. Hiro's working hypothesis was that since Retroviral vectors can't transduce non-dividing cells, in contrast to Lentiviral vectors, one should not need to use factors required for cells to divide. He learnt the basic technology of bone marrow transplantation, complicated assays to identify various blood cell types and intricacies of ideal conditions for Lentiviral transductions. Realizing the importance of extending his work in mouse models to human hematopoietic stem cells, he set-up an alliance with Bruce Torbett at Scripps Research institute to use

immunocompromised mice. This was a master stroke, because in a short time he was able to show very efficient introduction of genes and their sustained expression in human hematopoietic stem cells. This landmark paper published in 1999 in Science, has become the basis of numerous clinical trials, including the CAR-T technology. Few patients will ever realize the real genius behind the development of this technology.

Hiro was always upbeat and cheerful. He worked hard but also enjoyed the life in California. He knew to mix work with fun. He was one of the most liked colleagues and was always willing to help.

After he left my laboratory, he went to Riken BRC in Japan and later moved to Keio University School of Medicine. His many contributions include, Development of various reporter vectors for bio-imaging using lentiviral vectors, development and spread of basic reagents of lentiviral vectors, application of lentiviral vector in the generation of transgenic non-human primates and stem cell gene therapy. More recently at Keio University his efforts were directed towards stem cell gene therapy for the deadly brain tumors.

Hiro's untimely death has taken away an outstanding scientist from our midst. We have lost a friend and a wonderful human being.

I will sorely miss his smile, optimism and passion for sports and science.

***Let everyone gather
With no heartaches or tears.
Let the bright memories flow
From all the past years.***



故三好 浩之先生 (1列目、向かって左から3人目)
Inder Verma 博士 (1列目、向かって左から5人目)

【訃報】

逝去日 2019年10月27日

日本遺伝子細胞治療学会 評議員として多大なるご尽力賜りました平家勇司先生が2019年10月27日ご逝去されました

所属: 聖路加国際大学 (聖路加国際病院)

役職: 専門職大学院公衆衛生学研究科 教授

医科学研究センター センター長

医科学研究センターバイオバンク室 室長

免疫・細胞治療科 部長

がんゲノムセンター 副センター長

ここに謹んで哀悼の意を表すとともにご冥福をお祈り申し上げます

《協賛企業会員(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	デンカ生研株式会社	グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社
POCクリニカルリサーチ株式会社	エア・ブラウン株式会社	テストラス製薬株式会社
アンジェス株式会社	ムンディファーマ株式会社	日本ボール株式会社
タカラバイオ株式会社	株式会社ダイセル	アレプタ・セラピューティックス株式会
石原産業株式会社	株式会社遺伝子治療研究所	社富士フイルム株式会社
株式会社StemRIM	ArcticZymes AS	サァイザー株式会社
新日本製薬株式会社	株式会社カネカ	メルク株式会社
株式会社ハイマート	マーケン・ジャパン LLP	
杏林製薬株式会社	アミカス・セラピューティクス株式会社	
家田貿易株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	
サノフィ株式会社	ときわバイオ株式会社	(2020年 2月末日、順不同)
JCRファーマ株式会社	東ソー株式会社	

日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT) News letter-2020 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>