

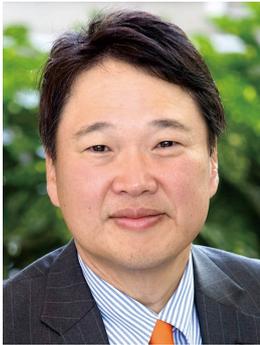


## 理事長就任のご挨拶

### 一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会(JSGCT) 会員の皆様

大阪大学大学院医学系研究科  
臨床遺伝子治療学寄付講座 教授

理事長 森下 竜一



この度日本遺伝子細胞治療学会は、一般社団法人として新たにスタートすることになりました。それに伴い、旧日本遺伝子細胞治療学会において私が理事会におきまして理事長に選出され就任し、一般社団法人と

しての発足に伴い、引き続き理事長を務めさせていただいておりますので、ご挨拶申し上げます。

本学会は、1994年に日本遺伝子治療学会として設立され、当該領域では世界でも最も歴史の古い学会のひとつです。3代目理事長の藤堂具紀先生のもと一般社団法人化を目指し、活動してまいりましたが、この度無事一般社団法人として発足することになり、私が初代理事長として就任いたしました。旧学会においては、初代理事長の浅野茂隆先生が日本における遺伝子治療学を確立させ、2代目理事長の金田安史先生のもと2015年に日本遺伝子細胞治療学会と改称され、アカデミアのみならず社会的にも幅広い認知を獲得するに至っております。3代目理事長の藤堂具紀先生におかれましては、更に本学会を発展させ、社団法人化への道筋をつけていただいたことに、学会員を代表して感謝申し上げます。

さて、皆様ご存じのように遺伝子細胞治療は、近年新薬が相次いで欧米で認可され、国内においても血管再生遺伝子治療薬、血液がんに対するCAR-T療法、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、がんに対するウイルス療法などが再生医療等製品として実用化されました。また、ビオンテック社やモデルナ社が新型コロナウイルスに対するmRNAワクチンを実用化し、国民の70%以上の方が接種を受けております。これらのワクチンの技術は遺伝子治療技術をベースにしており、遺伝子治療が世界で数億人の方に実施された記念すべき年に、期せずしてなりま

した。これらの動きを受け、今後世界の巨大製薬企業を始めとする数々の企業のみならず、世界各国の政府が、ワクチン・創薬のターゲットとして遺伝子細胞治療に向けた開発競争を支援し、一層競争が加速しております。今後、更にゲノム編集などの技術革新も更にこの動きを加速していくでしょう。

そのような動きの中で、本学会の果たすべき役割は従来とは比較にならないほど大きくなってきております。新型コロナウイルスに対するワクチン開発には、アカデミアやスタートアップ発の技術が基盤になっています。欧米と日本との違いは、皆様のご存じのように資金や規制ハードルなど大きな違いがありますが、その中でも日本オリジナルの遺伝子細胞治療開発を進めていく必要があります。社団法人化に伴い、本学会では産学連携や規制への提言、人材育成など日本の科学技術力を高めていくための活動を今まで以上に取り組んでいきたいと思っております。現在将来構想委員会やプログラム委員会などで精力的な議論を行っていただいております。また、遺伝子細胞治療専門医、指導士など新たに専門医制度を導入したいと考えております。素案がまとまりましたら、速やかに会員の先生方のご意見を伺いたいと思っております。引き続き皆様のご支援を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

2022年3月吉日

## 第28回 日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (JSGCT2022)

「遺伝子細胞治療～新たな四半世紀の幕開け」

会期：2022年7月14日(月)～16日(水)

会場：博多国際展示場

& カンファレンスセンター(福岡市博多区)

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



この度、第28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2022年7月14日より16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。本来第26回学術集会を仰せつかっておりましたが、ご存

知のごとく直前にコロナ禍による最初の緊急事態宣言が発令されましたことから、諸般の事情を鑑み、中止という苦渋の決断に至りました。従いまして、本第28回は、そのリベンジとなります。

わが国にとって新しい時代である「令和元年(2019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年目となります。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。そして何より、新型コロナウイルスと闘う強力な武器としてmRNAワクチン、そしてアデノウイルス

ベクターが市場に登場し、これまでのワクチンとは次元の違う効果を発揮し始めました。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、JSGCT2022は令和4年に第28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年から始まる10年は、JSGCTにとって2nd Quarterの始まり、そして新たなスタートの10年(decade)となります。

近年のJSGCTは、特に遺伝子治療や再生医療領域に関係する多くの研究者や製薬企業・周辺産業から大きな関心の対象となりつつあり、第24回(2018年)学術集会では参加数700名を突破致しました。この持続的な増加傾向は米国ASGCTも同様であり、2019年ワシントンDCではついに4,000名の参加者を超えたとアナウンスされました。このJSGCT2022ではワクチンの広がりによるコロナ禍の収束を期待し、完全対面での開催、そして1,000名の参加者を目標に、産学官を超えた日本の遺伝子細胞治療の大きなうねりを創出して行きたいと考えています。

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。

## 各賞受賞者紹介

### 【学会賞】

### JSGCT学会賞受賞

大阪大学蛋白質研究所 分子創製学研究室

高木 淳一



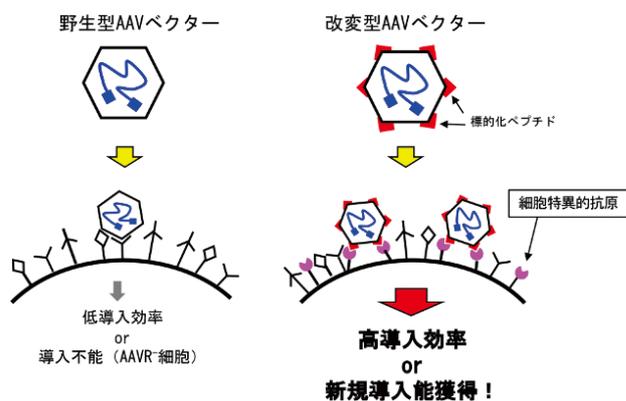
このたびは、第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会におきまして発表いたしました「LassoGraft Technology® allows rapid and simple generation of engineered AAV vectors with defined receptor dependency」に対し、栄えある学会賞を賜りまして、心より感謝いたします。この分野での研究をつい2年ほどまえから開始した新参者であり、本学会にも本年度から入会させていただいた身でありながらこのような栄誉ある賞をいただいたことは、感激するとともに非常に緊張する出来事でございました。ここに機会をいただきましたので、我々の研究内容をごく簡単にご紹介させていただきます。

そもそもLassoGraft Technology®とは、標的蛋白質に対して高い親和性で結合する十数残基の環状ペプチドバインダーを様々な蛋白質のループ上に提示することで、その蛋白質に新しい標的結合性を賦与できる技術として我々が開発したものです。提示の土台となる蛋白質はほぼどんなものでも良いため、抗体のFc領域に挿入する形で標的結合ペプチドを埋め込めば、多重特異性抗体を極めて短時間に開発できるという利点を持っています。これをAAVのキャプシド蛋白質に应用したのが今回の発表であり、AAV1やAAV2のキャプシド蛋白質VP3にすでに単離済みの標的結合性ペプチドを挿入して、標的依存的に遺伝子導入が可能となるAAV粒子を作製したというものです。

AAVベクターはその病原性の低さから遺伝子治療のベクターとして最も期待されていますが、遺伝子導入効率が十分に高くないことや、特定の組織・臓器に限定して遺伝子を導入することが困難なことなど、様々な課題を抱えています。これを解決するため、世界中でAAVキャプシドの改変が精力的におこなわれ

ており、現に特定臓器に指向性をもつ改変AAVも多数報告されています。我々は、LassoGraft Technology®を用いてAAVのキャプシド表面に特定の受容体（たとえば神経ガイダンス因子受容体Plexin B1やHGF受容体であるMET）に対する結合能を賦与することで、通常のAAVにはない「細胞指向性」を与えることに成功しました。土台となるAAVに非改変型キャプシドを使えば遺伝子導入効率の増大を、また特定のループを破壊した非感染性の変異キャプシドを土台とすれば完全に標的分子だけに依存した指向性ウイルスを、それぞれ構築出来ることを示しました。

本法は、ランダムキャプシドライブラリーのin vivoセレクションにより臓器指向性ウイルスを探索する従来の方法に比べ、最初から標的分子を定めて開発できることから、よりラショナルに、そして効率的に指向性ウイルスを創成することが可能な技術であると考えています。現在こうして作製した複数の改変キャプシドについてin vivoでの遺伝子導入能を評価しているところであり、現実の遺伝子治療に应用出来る、優れた指向性AAVベクターを是非とも開発したいと考えています。まだまだ実証実験の足りない未知数の技術ですが、将来のポテンシャルを評価していただいての今回の受賞と受け止めております。本賞選考委員の諸先生方に深く感謝申し上げるとともに、今後とも本学会の関係者の皆様にはご指導ご鞭撻を賜りますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。



図：LassoGraft Technology®を用いた指向性AAV開発の原理

## 【JGM賞】

### Journal of Gene Medicine(JGM賞)を受賞させていただきました。

大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学寄附講座

林 宏樹



この度は、第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会におきまして発表させていただきました「Development of a DNA-based vaccine for SARS-CoV-2」がJournal of Gene Medicine(JGM賞)にご選定いただき大変光栄

でございます。

2019年12月に中国武漢におきまして最初のCOVID19患者が報告されてから、恐ろしいほど急速に世界中に拡散し、現在は累計4億人以上が感染し、500万人以上が亡くなっている未曾有のパンデミックとなっております。この状況をなんとか食い止めるため、世界中のアカデミックや製薬企業がワクチン開発に乗り出しました。これほど一度に多くの施設で同じ感染症に対してワクチン開発がなされたことは初めのことと思います。これまでワクチンの主流は不活化ワクチン、弱毒化ワクチンなどがほとんどでした、しかし今回のCOVID19パンデミックでのワクチン開発競争ではRNAワクチンやアデノベクターワクチンなどの新しい技術が多く用いられております。その新しい新興ワクチン技術の一つとして今回私たちも開発しているDNAワクチンはプラスミドDNAが用いられており、接種後の細胞でDNAが核へと移行し、mRNAが転写され細胞質で翻訳され抗原が発現するという遺伝子治療の技術が応用されています。

我々はまず野生株（武漢型）スパイクを挿入したプラスミドDNAをワクチンとしラットの筋肉内にアジュバンドとともに投与し、液性免疫の評価を行いました。その結果、Spike特異的な抗体が産生されており、中和活性をシュードウイルスを用いて測定すると感染が抑制されていることがわかりました。これによりワクチンによる感染防御の可能性が高いことが示唆されました。また重症化を防ぐ細胞性免疫の活性化をワクチン後の脾細胞を用いてELISPOT法で検討

したところSpikeタンパク特異的なT細胞活性化は上昇していることがわかりました。さらにハムスターモデルにおいて実際にSARS-COV-2感染が抑制できるかを検討しました。ワクチン後にウイルスを摂取させ、数日後に肺におけるウイルス量を測定すると、コントロール群と比較して優位にウイルス量が減少していることがわかりました。これらよりDNAワクチンはウイルス感染が抑制できる可能性が示唆されました。

現在日本でも接種されているPfizer/BioNTech社、Moderna社のmRNAワクチンは重篤な副反応の一つとして心筋炎が報告されております。我々もDNAワクチン後に心臓を含めた臓器の毒性について組織学的な検討と血清を用いて生化学的検討を行いましたところ、DNAワクチンによる組織毒性はありませんでした。以上の結果より、今回開発したDNAワクチンは動物実験において安全性も高く、効率よく液性免疫も細胞性免疫も活性化できることが示唆されました。

今回開発したDNAワクチンを含め核酸ワクチンの利点の一つは速やかに開発し、増幅させることができるため、今回のように変異株出現など急速に対応しなくてはならないパンデミックには極めて有用な方法であると考えられます。DNAワクチンは感染症の分野では上記の利点などから以前から着目され、効率が良い方法や工夫について長く研究されております。現在は我々もよりワクチン効率を上げるために基礎検討を続けており、DNAワクチン技術、遺伝子治療技術の発展に少しでも貢献できるように今後も精進していく所存であります。この度は、JGM賞をいただきまして大変ありがとうございました。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

## 【アンジェス賞】

### アンジェス賞受賞に際しまして

鳥取大学医学部医学科 分子医学部門

中武 大夢



昨年の第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会におきまして、当方の「Fusogenic oncolytic vaccinia virus enhances systemic anti-tumor immune response and sensitivity to immune checkpoint blockade by remodeling the tumor microenvironment」という

演題に対しアンジェス賞を賜りました。身に余る光栄ですが大きな励みとなっております。当日は現地への出席が叶わずリモートでの参加となってしまいましたので、改めてご選考いただいた関係各位の皆様へ深く御礼申し上げます。

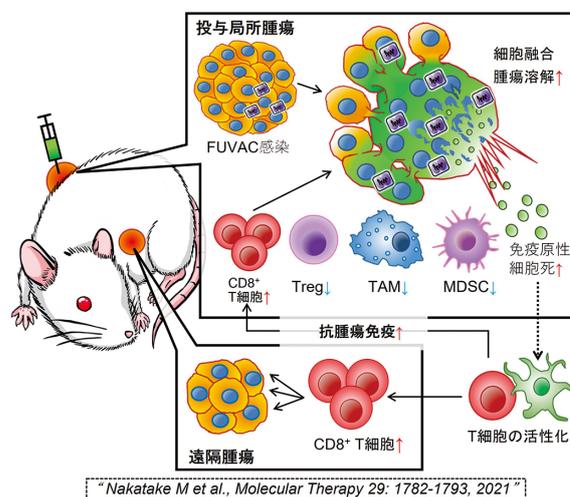
貴重な誌面をお借りしまして、当方の発表内容を記載させていただきます。腫瘍溶解性ウイルス療法はウイルスによる直接的な腫瘍溶解と、腫瘍崩壊に伴う抗腫瘍免疫の誘導という2つの作用に基づく新たながん治療戦略です。本治療法ではこれらの作用により、投与局所のみでなく遠隔に位置する転移腫瘍に対しても全身性の効果を発揮します。しかしながら、ウイルスが直接到達しない遠隔腫瘍への治療効果は後者の免疫作用のみに依存するため、投与局所と比べるとその効果は弱まる傾向にあります。私はこの課題に対処すべく、天然痘のワクチン株であるワクシニアウイルスを用いた研究開発を行ってきました。

ワクシニアウイルスは本来細胞融合形質を持たない非融合型ウイルスですが、今回新たに感染細胞間に細胞融合を引き起こす新規ウイルス株Fusogenic oncolytic vaccinia virus: FUVACを取得しました。FUVACは通常非融合型ウイルスと比べ多様な癌細胞腫に細胞融合を引き起こし、その生存率を有意に減少させました。さらにFUVAC感染細胞では、抗腫瘍免疫応答の強化に繋がる免疫原性細胞死の誘導が

増強されていました。そこでマウス生体内での治療効果を検証すべく、左右腹部に腫瘍を皮下移植したマウスモデルを作成

し、片側にのみウイルスを投与することで、投与側・非投与側両腫瘍への効果の検討を行いました。その結果、FUVACは非融合型ウイルスと比べ、投与側のみでなく非投与側腫瘍の成長も有意に抑制しました。投与側腫瘍の組織学的解析ではFUVACが腫瘍を大きく溶解させると共に、広範な細胞融合像も観察されました。さらに腫瘍内の免疫関連遺伝子のトランスクリプトーム解析により、FUVACは特に投与側腫瘍を免疫原性の低い“Cold”状態から免疫の効きやすい“Hot”状態へ転向させることが分かりました。

一方で、非投与側腫瘍への治療効果の向上は、FUVACによる抗腫瘍免疫の強化に起因すると考えられました。そこで腫瘍細胞の免疫学的解析を行ったところ、FUVACを投与した腫瘍ではTregやTAM、MDSCといった腫瘍関連免疫抑制細胞が減少し、非投与側腫瘍ではCD8+ T細胞が有意に増加することが分かりました。この結果は、CD8インヒビター抗体の投与がFUVACの治療効果を大きく阻害したことに裏付けられます。以上の結果から、FUVACは細胞融合形質により投与側腫瘍を効率よく溶解すると共に、免疫原性細胞死や腫瘍免疫微小環境の改善を促し、さらに全身へのCD8+ T細胞の増強によって抗腫瘍免疫応答を高めることが見出されました(下図)。



上記機序は抗腫瘍免疫のアクセラレーターとして機能することから、そのブレーキの解除役である抗PD-1抗体との併用も試みました。その結果、FUVACと抗PD-1抗体との併用は全ての投与側腫瘍を完治させた上に、半数の非投与側腫瘍をも寛解させるに至りました。抗PD-1抗体単体や非融合型ウイルスとの併用では効果が得られなかったことから、FUVACと免疫チェックポイント阻害剤との相乗作用が強力な抗がん効果を生み出す

ことが示唆されます。

今後も本学会及び遺伝子治療の発展に貢献すべく、FUVACの臨床応用に向けた研究や上記作用機序に基づく新たな治療用ウイルスの開発を進めていく所存です。最後になりますが、大学院時代から長年に渡りご指導いただきました中村 貴史 准教授、黒崎 創 助教、並びに研究室のメンバーの皆様に深く感謝申し上げます。

## 【遺伝子治療研究奨励賞(タカラバイオ賞)】 第11回 遺伝子治療研究奨励賞(タカラバイオ賞)、第25回学術集会学会賞を受賞して

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学  
垣内 慶彦



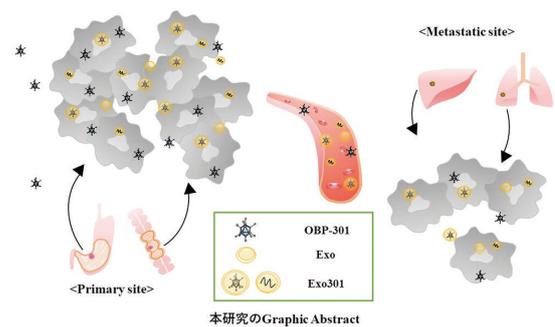
このたび2019年に開催された第25回学術集会にて発表させていただいた「Extracellular vesicles involves in the abscopal effect induced by telomerase-specific oncolytic adenoviruses」という演題にて

第25回学術集会学会賞を、また、本研究結果の論文発表である「Local oncolytic adenoviratherapy produces an abscopal effect via tumor-derived extra-cellular vesicles」という研究題目にて第11回遺伝子治療研究奨励賞(タカラバイオ賞)を受賞させていただきました。このような名誉ある賞を受賞させていただきました大変光栄であり、厚く御礼申し上げます。

当教室には、藤原教授によって開発され、臨床応用を目指して開発が進む腫瘍融解アデノウイルス「OBP-301」があります。本ウイルス製剤は、アデノウイルス5型を基本骨格とし、作用機序にはアポトーシスなどの直接的な抗腫瘍効果のみならず、抗腫瘍免疫増強による間接的な抗腫瘍効果が認められています。OBP-301はヒトの体内にアデノウイルス中和抗体が存在するため腫瘍内への局所投与のみに限局されますが、局所投与であるが故に、副作用の出現も従来の化学療法薬剤と比較すると少ないことが示されています。

ます。これまで、マウスモデルにおいてOBP-301の局所投与にて転移巣で原発巣と同程度かそれ以上の腫瘍縮小効果を認めることがありました。本現象はアブスコパル効果と言われる放射線治療などの局所治療後に認める腫瘍免疫の活性化によって引き起こされていると考えられていた一方で、免疫欠失マウスでも同様の現象を認めたこと、すなわち抗腫瘍免疫の増強を介した間接的な効果以外になんらかの効果がOBP-301によって引き起こされていると考えたことが、私の研究の始まりでした。

そこで私たちの研究グループでは、細胞外小胞、通称エクソソームに着目しました。エクソソームはすべての組織・臓器から分泌される約30-150nm程度の小胞体で、分泌細胞由来のmRNA、miRNA、DNA、タンパク質などが含まれているとされます。また、細胞間伝達において大きな役割を担っているとされ、さらに特筆すべき特徴として腫瘍指向性を持つと言われています。



今回の研究では腫瘍細胞をOBP-301で治療した後に分泌されるエクソソームにOBP-301が搭載(以降、Exo301)されており、それが遠隔部位で効果を引き起こすことを証明しました(Graphic Abstract参照)。この実験では、免疫のあるマウスの背側の離れた位置に同一のがん細胞で腫瘍を2個作成し、片側のみを治療したところ未治療の腫瘍でも抗腫瘍効果を示しました。この過程で、エクソソームの分泌を阻害する薬剤を投与したところ、抗腫瘍効果は減弱したが、コントロールよりは腫瘍増殖は抑制されていました。同様の実験を免疫のないマウスで行ったときは、完全に抗腫瘍効果が消失しコントロールと同じ成長曲線を描いており、アブスコパル効果は従来の免疫によるとされる説に加えて、エクソソームも関与しているという仮説を証明できた際は、本研究の中で最も高揚した瞬間でもありました。

私がこれまで外科臨床医として働く中で感じていた、高齢者や基礎疾患等で手術・化学療法を受けられない患者に対するさらなる低侵襲治療の必要性というClinical Questionに対して、本研究結果は答えとなり得る可能性を秘めたものであると思います。日々の診療の中で生じたClinical Questionを解決するためのTransrational Researchこそが、私のような臨床医でも可能な研究との関わり方の一つではないかと考えています。

最後になりましたがこの研究をご指導いただきました藤原教授、黒田先生をはじめとした多くの先生方、また様々なサポートを行っていただいた皆様方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 協賛企業一覧

一般社団法人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。

### 〔ダイヤモンド〕

アンジェス株式会社 タカラバイオ株式会社

### 〔シルバー〕

アミカス・セラピューティクス株式会社 JCRファーマ株式会社

### 〔ブロンズ〕

アステラス製薬株式会社 石原産業株式会社 株式会社カネカ  
ノバルティス ファーマ株式会社 株式会社ハイマート

(五十音順)

一般社団法人日本遺伝子細胞治療学(JSGCT)  
News Letter - 2022編集局

---

代表理事 中神 啓徳 (大阪大学大学院医学系研究科)  
連絡先 JSGCT事務局  
〒106-0041 東京都港区麻布台1-11-9  
BPRプレイス神谷町  
株式会社 コンベックス内  
Tel : 03-6432-0272 Fax : 03-3505-3366  
Email : [jsgct@convex.co.jp](mailto:jsgct@convex.co.jp)  
URL : <https://www.jsgct.jp>