

# Gene and Cell Therapy



巻頭言..... 1

第 30 回日本遺伝子細胞治療学会・学術集会開催に際して (JSGCT2024)..... 2  
慶應義塾大学医学部 脳神経外科 戸田 正博

各賞受賞者紹介..... 3

【学会賞】 自治医科大学 小児科学 溝部 万里奈

【JGM 賞】 1. 自治医科大学 医学部 生化学講座 病態生化学部門 柏倉 裕志  
2. 自治医科大学 遺伝子治療研究センター

【アンジェス賞・最優秀賞】 岡山大学病院 消化管外科 金谷 信彦

【アンジェス賞・優秀賞】 大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野 清水 かほり  
(受賞時の所属：大阪大谷大学 薬学部 生化学講座)

【アンジェス賞・優秀賞】  
Graduate School of Medicine, Nagoya University Mohamed Abdelmoneim Ahmed Ali

【タカラバイオ研究奨励賞】

1. 群馬大学未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター 平井 宏和  
2. 群馬大学大学院医学系研究科・脳神経再生医学分野

男女参画委員会企画 (研究室の紹介) ..... 10  
東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 分子遺伝医学分野 喜納 (早下) 裕美・岡田 尚巳

【巻頭言】

昨年度より本学会の教育・広報委員長を務めさせていただいている信州大学の中沢と申します。今回が初めての News Letter の配信となりますが、学会員の皆さまに本学会の情報や遺伝子細胞治療領域のトピックスを一早くお伝えてできるよう尽力いたしますので、何卒よろしく願いいたします。

さて、今回の News Letter では、2024 年 7 月 16-18 日にパシフィコ横浜で開催される第 30 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会で大会長を務められる慶應義塾大学の戸田正博教授に、学術集会に向けた想いと準備状況をご寄稿いただきました。ここ数年は、コロナ禍にもかかわらず、再生医療等製品の相次ぐ上市の勢いに乗じて、熱気にあふれた学術集会が続いております。今年度の学術集会でもその勢いを継承させ、それを契機に 1 日も早く、1 つでも多くの遺伝子細胞治療が日本に誕生するよう、学会員全員で盛り上げていきましょう！

他にも、第 29 回学術集会で学会賞、JGM 賞、アンジェス賞、タカラバイオ研究奨励賞を受賞された先生方に、受賞の喜びと研究内容をご寄稿いただきました。日本の遺伝子細胞治療領域に次々と新しい力が誕生していることは大変嬉しいことです。受賞者の記事に刺激を受けた次のスターが第 30 回学術集会で誕生することを楽しみにしています。男女参画委員会の企画では、東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 分子遺伝医学分野の研究室をご紹介いただきました。他のラボがどのように運営されているのか興味深いところです。

本 News Letter をご覧になられた皆さまと 7 月に横浜でお会いできることを楽しみにしています！

日本遺伝子細胞治療学会 教育・広報委員会 中沢 洋三

## 第30回日本遺伝子細胞治療学会・学術集会開催に際して

慶應義塾大学医学部 脳神経外科  
戸田 正博



この度、2024年7月16日(水)～18日(木)の3日間、神奈川県のパシフィコ横浜に於いて第30回日本遺伝子細胞治療学会・学術集会(JSGCT2024)を開催させていただきます。今回の

テーマは、“革新的医療の創出”といたしました。

難病患者さんの未来を守り、患者さんの願いに答えようとする研究者の思いこそ、将来の医療を変える原動力です。新たな医療開発は社会的にも重要な課題であり、遺伝子治療は、画期的な医療としてその大きな役割を担うことが期待されます。すでに欧米では研究者のみならず企業からの関心も高く、産業化も進んでいます。今後、日本から革新的な医療を創出するためには、学会のみならず、より大きな社会的テーマとして産官学の協働が極めて重要です。

遺伝子治療の基本概念として、疾患の原因遺伝子を修復する根本的な治療と、遺伝子を利用した疾患治療の2つが挙げられます。これまで臨床応用された多くの遺伝子治療は、後者でしたが、最近のゲノム編集技術の発展により、遺伝子自体へ介入する次世代の遺伝子治療も現実的になってきました。私自身、レジデントの時に米国で遺伝子治療の臨床応用が開始されたことを知り、脳腫瘍の遺伝子治療に興味を持ち、長年研究を続けてまいりました。紆余曲

第30回  
日本遺伝子細胞治療学会学術集会  
The 30th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy

革新的医療の創出

2024 7.16(火)▶18(木)

会場 パシフィコ横浜 会議センター 会場 戸田 正博 慶應義塾大学医学部 脳神経外科 教授

T220-0012 神奈川県横浜市西区みなとみらい1-1-1  
TEL:045-221-2155

主催/一般社団法人 日本遺伝子細胞治療学会

慶應義塾大学医学部 脳神経外科  
〒160-8585 東京都港区南青山5-2-1  
TEL:03-3353-1211 FAX:03-3354-8053  
電話番号: 内 9

会場 会場 ドック・コンベンション  
〒101-0063 東京都千代田区神田神保町2-23 アクロスお茶の水ビル6F  
TEL:03-5269-7717 FAX:03-5269-8117  
E-mail:jsgct2024-meeting@umin.jp

<http://jsgct2024.umin.jp>

折はありましたが、ゲノム編集 iPS 細胞を用いた新たな遺伝子治療を開発し、現在、関連企業とともに臨床応用の準備を鋭意進めています。

2024年の日本遺伝子細胞治療学会・学術集会は第30回という節目を迎えます。社会を変えるイノベーションを起こす道筋を探求し、将来を担う若い研究者に、魅力ある遺伝子治療の研究活動を示したいと思います。また、遺伝子治療研究の今後の課題を共有し、できるだけオープンに議論することが重要であり、国際化が進む中で、日本から世界へ発信できることは何かについて考えたいと思います。本学術集会在が、将来を考える活発な議論ができる場として、参加される多くの皆様にとって有意義なものとなることを願っております。

## 「学会賞を受賞して」

自治医科大学 小児科  
溝部 万里奈



この度は、第29回日本遺伝子細胞治療学会総会にて発表させていただいた「Long-term efficacy of gene therapy for AADC deficiency, including patients with a moderate phenotype.」に対して学会賞をいただき、心

より感謝申し上げます。2015年から自治医科大学の先生方が情熱をかけて取り組んできたAADC欠損症の遺伝子治療の臨床研究、治験のまとめをこのような場で発表させていただき、荣誉ある賞をいただけたことを大変嬉しく思います。

AADC欠損症は芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)をコードする遺伝子の変異により発症する疾患です。典型例である重症型は、乳児期早期に運動障害と筋緊張低下を発症して寝たきりになります。ビタミンB6やMAO阻害薬、L-ドパなどの薬物治療もありますが効果は限定的です。

自治医科大学では2015年からAADC欠損症に対する遺伝子治療を臨床研究、治験として行ってきました。2型AAVにヒトAADC遺伝子を挿入したベクターを定位脳手術により両側被殻に計 $200\mu\text{l}$  ( $2\times 10^{11}\text{vg}$ )を注入します。遺伝子治療により、寝たきりだった患者さんが座れるようになったり、経管栄養を離脱し自身で経口摂取できるようになったりと治療効果

は明らかでした。この明らかに改善していく様子は大きな反響を呼び、「奇跡のこどもたち」という遺伝子治療を受けたAADC欠損症の患者さん、そのご家族のドキュメンタリー映画が制作されています。私自身も、遺伝子治療後にできることの増えていく患者さんの様子を初めて見た時は感動し、これから無限の可能性のある遺伝子治療の現場に少しでも携われていることを嬉しく誇りに思いました。

AADC欠損症の遺伝子治療の臨床研究・治験で遺伝子変異の種類と治療介入の時期が遺伝子治療の効果に影響することが明らかになりました。早期の治療介入のためには、早期の診断が必要になります。自治医科大学では早期診断・治療のために、スクリーニングとして乾燥血液濾紙から3-O-メチルドパを測定する系と、確定診断に必要な血漿AADC酵素活性測定系を確立しました。遺伝子治療を患者さんに届けるためには治療法の開発、疾患の早期診断法の確立、そして早期診断できるシステム作りが必要です。

私はAADC欠損症の治験に治験分担医師として携わらせていただきました。患者さん、そのご家族、医師、看護師、治験コーディネーター、リハビリ、検査技師など多くの人の関わりが必要な遺伝子治療の治験に関わることができたことは、私にとって大変貴重な経験でした。現在、私は臨床現場で働いていますが、今後は大学院に進学し遺伝子治療に研究面から関わりたいと考えています。

最後に、本発表においてご指導いただきました小島華林先生、大貫良幸先生、村松一洋先生、小坂仁先生、村松慎一先生、山形崇倫先生にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 【JGM】

### JGM 賞を受賞して

自治医科大学 医学部 生化学講座 病態生化学部門

自治医科大学 遺伝子治療研究センター

柏倉 裕志



この度、第 29 回 日本遺伝子細胞治療学会学術集会において発表させて頂きました「新規改変型 AAV.GT5 ベクターの血友病 B 遺伝子治療への応用 - Gene Transduction with the Engineered

AAV Vector AAV.GT5 for Hemophilia B Gene Therapy」に対し、名誉ある JGM 賞を賜わりまして、関係の各先生に心より感謝申し上げます。

血友病に対する遺伝子治療は、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた肝臓を標的とした遺伝子治療が最も開発が進んでいます。AAV はバルボウイルス科の非病原性の一本鎖 DNA ウイルスで、ITR と呼ばれるヘアピン構造の内側に Rep/Cap の 2 つの遺伝子をもつ単純なゲノム構造を取ります。血友病 B に対する遺伝子治療の AAV ベクターでは、この Rep/Cap を肝特異的プロモーターと治療因子である第 IX 因子遺伝子発現カセットに置換するのが一般的で、最近では、ベクター投与量の削減が可能なことから、高活性型の Padua 変異型第 IX 因子遺伝子を搭載するのが主流となってきました。AAV は、その血清型 (キャプシドのタイプ) によって感染臓器の指向性が異なることから、血友病遺伝子治療では肝指向性のあるキャプシドを選択、あるいは肝指向性の高い人工キャプシドを開発して利用する戦略が進められています。

本研究で用いた AAV.GT5 (以下 GT5) は、自治医科大学神経遺伝子治療部門の村松慎一教授が開発した、ヒト肝臓細胞への高い感染能を持つ改変型 AAV3B キャプシドです。本研究では、新規肝指向性ベクター GT5 の血友病 B 遺伝子治療への応用として、他の血清型との比較を検討しました。比較した血清型は、血友病 B 遺伝子治療薬として 2022 年に FDA で承認された AAV5 と、2023 年にカナダ保健局に承認された Spark100 です。まず、*in vitro* で

の肝臓細胞への遺伝子導入効率の比較を実施しました。GT5 はヒトの肝臓細胞で、Spark100 や AAV5 よりも 100 倍以上高い遺伝子導入を示す一方、マウス肝臓細胞では Spark100 が高い遺伝子導入を示しました。AAV5 の *in vitro* での遺伝子導入効率はかなり低いものでした。GT5 はヒト肝臓細胞への遺伝子導入が格段に高いことが明らかになりました。次にヒト肝化マウスおよびカニクイザルへの遺伝子導入を GT5 と Spark100 で検討しました。静脈投与による遺伝子導入効率は GT5 と Spark100 で有意差はなく、同等レベルの治療効果があることが示されました。

GT5 の *in vitro* での高い遺伝子導入効率が *in vivo* に反映されない原因は、生体内クリアランスの違いにありました。GT5 ではかなり早期に血液循環からクリアランスされること、その原因として GT5 の元となった AAV3B に特徴的なヘパリン結合部位 594 番目のアルギニンが重要であることを明らかにしました。静脈投与で早期にクリアランスされる GT5 の特徴を活かすため、肝臓局所でのベクター投与をマイクロミニブタで検討しました。GT5 では肝局所投与により、末梢静脈投与に比べて遺伝子導入が高くなり、ベクター投与量を削減できることが明らかとなりました。また、肝局所投与では、肝臓以外の臓器への遺伝子導入の播種が少ないことも観察されました。

一方で、AAV に対する中和抗体は、遺伝子導入効率を著しく阻害するため問題となります。興味深いことに、Spark100 を投与したカニクイザル全頭に中和抗体が産生されるのに対し、GT5 では中和抗体が産生されない個体が半数でした。GT5 では中和抗体が誘導され難く、繰り返し投与の可能性が示唆されました。さらに、マイクロミニブタの実験から Spark100 投与後に治療効果が減弱しても、GT5 の肝動脈投与により高い治療効果を得られることが示唆されました。

以上より、GT5 は Spark100 と生体内クリアランスや中和抗体の発生が異なること、肝動脈投与により高い治療効果やベクター投与量削減を可能にすること、肝以外の他臓器への分布を回避できることが示されました。各血清型の性質に応じた遺伝子導入効率の高い投与方法を選択することで、低用量の AAV

ベクター投与による高い治療効果が期待されます。

最後に、本研究を進めるにあたりご指導いただきました大森司先生、村松慎一先生、久米晃啓先生、坂田洋一先生、共同研究者の先生方、実験をサポー

トして下さった皆様に、この場をお借りして改めて深く感謝申し上げます。本学会の緒先生方には今後とも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。

## 【アンジェス賞】

### 「アンジェス若手研究奨励賞 最優秀賞」を受賞して

岡山大学病院 消化管外科

金谷 信彦



この度は、第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会におかれまして、「進行がんに対する腫瘍融解ウイルスを用いた新規複合免疫療法の開発」という研究プロジェクトに対して、名誉あるアンジェス

若手研究奨励賞、最優秀賞にご選出頂き、厚く御礼申し上げます。私は、岡山大学消化器外科学藤原俊義教授の指導の下、大学院生として約3年間の腫瘍融解アデノウイルスのトランスレーショナル研究に携わり、遺伝子細胞治療の魅力や課題に興味を抱きました。ご縁がありまして、米国ボストン市のハーバード大学医学大学院ブリガム・アンド・ウィメンズ病院脳神経外科で約4年間、脳転移に対する間葉系幹細胞を用いた新規遺伝子細胞治療プラットフォーム開発に従事しました。貴重な誌面をお借りしまして、本研究プロジェクトの基になった米国での研究内容について簡単に紹介させていただきます。

近年、腫瘍融解ウイルスは、直接的な腫瘍殺傷

能力だけでなく、免疫原性細胞死を誘導する免疫療法としての一面を持った新規遺伝子治療薬です。国内では悪性神経膠腫に対してヘルペスウイルス(oHSV)が再生医療等製品として承認され、米国でも進行悪性黒色腫に対して granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) を産生する oHSV が薬事承認されています。当教室では、腫瘍でテロメラーゼ活性が高いという特徴に基づき、hTERT プロモーターを有するアデノウイルス (OBP-301) を開発し、現在、食道癌に対して放射線治療を併用する第II相臨床試験が行われていました。効果的だけでなく低侵襲でもあり、魅力的な治療と期待されていますが、ウイルス製剤は局所投与できる病変で有用で、遠隔転移へのウイルス運搬が課題となっています。

私が留学した Shah 教授の研究室では、間葉系幹細胞 (MSC) の腫瘍移行性に着目し、膠芽腫や脳転移マウスモデルにおける oHSV の運搬薬としての有用性を報告されていました。私は MSC-oHSV をさらに強固な治療にするため、oHSV と免疫活性因子を同時に運搬する間葉系幹細胞システムの開発を行い、髄内播種マウスモデルに対する治療効果と免疫学的変化を解析しました。通常 MSC に oHSV を搭載させると、2日間で MSC は半数以上死滅してしまいます。そのため免疫活性因子と oHSV を、同じ MSC を用いて充分量運搬することが不可能でした。そこで今回、CRISPER/Cas9 技術を用



留学時の実験風景

いて、ヘルペスウイルス感染に重要な膜タンパク (Nectin-1) をノックアウトさせることで、 $\alpha$ HSV 抵抗性 MSC(MSC<sup>N1KO</sup>) を作成し、免疫活性因子 (GM-CSF と single-chain antibody against PD-1 (scFvPD-1)) を産生する MSC<sup>N1KO</sup>-GM-CSF/scFvPD-1 を作成しました。MSC<sup>N1KO</sup>-GM-CSF/scFvPD-1 と MSC- $\alpha$ HSV を同時髄腔内投与することで、マウス悪性黒色腫髄内播種マウスモデルの腫瘍内樹状細胞やリンパ球を増加させることができ、生存率が有意に改善しました。さらにヒト由来 MSC を用いて、MSC- $\alpha$ HSV と MSC<sup>N1KO</sup>-GM-CSF/scFvPD-1 の作成にも成功し、患者由来脳転移細胞を用いた髄内播種ヒト化マウスモデルで治療効果とヒト樹状細胞とヒト CD8 陽性 T リンパ球を増加させることを確認し、その成果を Science Translational Medicine で報告致しました。

帰国後現在、私達が保険承認を目指している

OBP-301 や p53 を搭載した武装化アデノウイルス (OBP-702) の研究に携わっています。現状の薬物療法で根治が望めない消化器癌の遠隔転移に対しても MSC が有用ではないかと仮説を立て、新規研究プロジェクトを立ち上げ、この度、貴学会より研究助成を頂いた運びとなりました。若輩者ではありますが、一つずつエビデンスを積み上げながら、未来の患者様の希望になるような遺伝子細胞治療が開発できるよう努力する所存であり、学会員の皆様のご指導を賜りますよう、今後ともよろしく願い申し上げます。

最後に、留学の機会ならびに帰国後ご指導頂いております藤原俊義教授、田澤大先生、黒田新士先生並びに共同研究者の皆様にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。



研究ミーティング後

## 【アンジェス賞】

### 「アンジェス若手研究奨励賞 優秀賞を受賞して」

大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野  
(受賞時の所属：大阪大谷大学 薬学部 生化学講座)

清水 かほり



このたび、研究テーマ「改良型アデノウイルスベクターを用いた肝臓内の糖および脂質代謝の制御による糖尿病の新規遺伝子治療法の開発」につきまして、「アンジェス若手研究奨励賞 優秀賞」をいただきました

こと、大変光栄に存じます。日本遺伝子細胞治療学会の関係者の先生方に、厚く御礼申し上げます。

私は、大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野の教授 水口裕之先生、准教授 櫻井文教先生（現 近畿大学薬学部教授）のもとで、博士後期課程時より遺伝子治療研究を開始しました。受賞テーマに含まれる「改良型アデノウイルスベクター」は、The 17th Annual Meeting of JSGT 2011において初めて発表いたしました。開発した改良型アデノウイルス (Ad) ベクター「Ad-E4-122aT」は、Ad ベクターゲノムに含まれる E4 遺伝子の 3' 非翻訳領域に miR-122a の標的配列を挿入したベクターであり、従来型 Ad ベクターよりも、肝障害性が低く、長期に渡り高効率な導入遺伝子の発現を示すことが可能なベクターです (Shimizu et al., *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2014)。さらに、Ad ベクター投与後に誘導される IL-6 が、Ad ベクターゲノムから Ad 遺伝子の発現を誘導することにより早期の肝障害を誘発すること、また Ad-E4-122aT では、IL-6 存在下においても Ad 遺伝子の発現が抑制されるために早期の肝障害が抑制されることを明らかにしました (Shimizu et al., *J. Immunol.*, 2021)。

大阪大谷大学薬学部に助教（のちに専任講師）として赴任後は、糖尿病に対する遺伝子治療法の開発に取り組みました。糖尿病の病態解明において、身体に蓄積された脂質の量・種類が注目されていることから、脂質に関連する遺伝子や糖尿病感受性遺伝子を、糖・脂質代謝の中心臓器「肝臓」において高発現させることで糖および脂質代謝を制御するこ

とができれば、糖尿病治療につながると考えました。そこで、開発した Ad-E4-122aT を用いて着目した遺伝子をマウスの肝臓に高発現させ、糖尿病に対する遺伝子治療を行いました。まず、脂質の量を制御する遺伝子として、リポタンパク質リパーゼ (lipoprotein lipase; LPL) に着目しました。LPL は、トリアシルグリセロールをグリセロールと脂肪酸に分解する酵素です。Ad-E4-122aT に LPL を搭載した Ad-LPL を作製し、マウスに投与したところ、コントロール群よりも肝臓への脂肪蓄積が抑制されるとともに、空腹時血糖値およびインスリン値が低値を示したことから、糖代謝異常が改善したことが示されました (Shimizu et al., *PLOS ONE*, 2022)。次に、脂質の種類を制御する遺伝子として、リゾリン脂質アシル転移酵素 10 (lysophospholipid acyltransferase; LPLAT10) に注目しました。LPLAT10 は、リゾリン脂質に脂肪酸を組込むことでリン脂質の多様性を形成する酵素ですが、これまで十分に機能が解明されていませんでした。そこで、Ad-E4-122aT に LPLAT10 を搭載した Ad-LPLAT10 を作製し、マウスに投与したところ、肝臓内のリン脂質の種類の変化を介して、糖負荷後のインスリン分泌が上昇することで、食後高血糖が抑制されることが示されました (Shimizu et al., *FASEB J.*, 2024)。さらに、東アジア人特有の 2 型糖尿病感受性遺伝子として同定されながらも、糖尿病に対する機能が解明されていなかった「Zinc finger AN1-type domain 3 (ZFAND3)」に注目しました。そして、ZFAND3 をマウス肝臓において高発現させることで、耐糖能およびインスリン抵抗性が改善することを明らかにしました (Shimizu et al., *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2022)。以上より、Ad-E4-122aT を用いた LPL、LPLAT10、ZFAND3 の肝臓における高発現が、糖および脂質代謝異常を改善することを示し、糖尿病に対する遺伝子治療法の開発の一助となることを見出しました。

私はこの 4 月より、遺伝子治療研究を始めました大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野に准教授として戻ってまいりました。本受賞を励みに、次の世代を担う学生とともにより一層遺伝子治療研究に邁進したいと考えております。私を育ててくださった本学会の多くの先生方に深く感謝申し上げますとともに、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

## 【アンジェス賞】

Graduate School of Medicine, Nagoya University.

Mohamed Abdelmoneim Ahmed Ali Mohamed



It is truly an honor to be bestowed with the Excellence Award of the Anges Young Researcher Encouragement Award at the prestigious JSGCT conference held in Osaka in

2023. I am deeply grateful to those who support and encourage young researchers, fostering their dedication to the betterment of gene and cell therapy research.

We would like to present our research titled 'Novel armed oncolytic HSV exhibits strong antitumor effects that lead to complete tumor regression' at the 29th Annual Meeting of the JSGCT.

Canerpatrev (C-REV) is an attenuated oncolytic herpes simplex virus-1, which demonstrated a potent antitumor effect in various preclinical models. For enhancing C-REV antitumor efficacy, we generated two triple-cytokine armed-C-REVs: one is IL-7-CCL19-

IL-21 armed-CREV, and another is IL-15-CCL19-IL-21 armed-C-REV. The cytokines were selected among various combinations for the induction of a more potent antitumor effect. Intratumoral administration of cytokine viruses led to a dose-dependent antitumor effect in SCC-VII and Pan02 murine tumor models. In the SCC-VII model, three of six mice treated with IL-7-CCL19-IL-21 armed-C-REV and two of six mice treated with IL-15-CCL19-IL-21 armed-C-REV achieved complete tumor regression, whereas only one of six mice achieved complete tumor regression after treatment with C-REV. In the bilateral tumor models, the growth of the contralateral tumor was suppressed, suggesting that the antitumor response is due to immune responses caused by tumor-infiltrating lymphocytes. Infiltration of cytotoxic T cells and cDC-1 was increased on both tumor sides, whereas T-regulatory activity was decreased in the tumor. Furthermore, no increase in blood cytokine levels was observed after cytokine virus treatment. In conclusion, cytokine-armed C-REVs are safe oncolytic viruses with a strong antitumor effect.

## タカラバイオ研究奨励賞を受賞して

群馬大学未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター

群馬大学大学院医学系研究科・脳神経再生医学分野

平井 宏和



このたびは第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会において、第一回のタカラバイオ研究奨励賞を賜りましたこと、選考委員の先生、並びに本賞設立に御貢献いた

いただきましたタカラバイオ株式会社の皆様に心より感謝申し上げます。

大学卒業後、私は放射線科に入局し、大学院も内科学系放射線医学に進学、途中から神経生理学講座で脳スライスを用いた電気生理実験で学位取得しましたので、細胞に遺伝子導入するという概念が全くありませんでした。なぜAAVベクターの研究をするようになったのかについて、誌面をお借りし簡単に紹介させていただきます。

### 遺伝子導入との出会い

1990年代前半、グルタミン酸受容体のクローニングした論文が相次いでNatureに掲載されるのを見て、これからは分子生物学の時代だと思い、学位を取得した1994年にドイツ・フランクフルトのマックスプランク脳研究所に留学しました。ここでリン酸カルシウム法によるHEK293細胞への遺伝子導入、アフリカツメガエルの卵母細胞へのmRNA注入を介する遺伝子発現を学び、「これはすごい！」と思いました。細胞に遺伝子導入できるのであれば、酵素欠損などの様々な疾患の遺伝子治療に繋がると思ったからです。

### アデノウイルスベクターとの出会い

1996年に帰国し、理化学研究所で小脳運動学習の分子機構について研究を開始しました。このとき小脳プルキンエ細胞のグルタミン酸受容体リン酸化が運動学習の鍵であることを発見しました。次にリン酸化部位を壊したグルタミン酸受容体を発現させ

ると運動学習が起こらないことを生体マウスで証明したいと考え、生体マウスのプルキンエ細胞に遺伝子導入する研究に取り掛かりました。当時、理化学研究所でアデノウイルスを使っている人がいたので、作り方を教えてもらい、マウス小脳に注入してみましたが、アデノウイルスはプルキンエ細胞にはほとんど感染せず、周りのバグマンングリアばかりに遺伝子発現が観察されました。余談ですが、タカラバイオ様の制限酵素が非常に優れていたのがこの頃から「タカラバイオ」は私にとってブランドであり、ほぼ全てタカラバイオ製品を使っていました。

### レンチウイルスベクターとの出会い

2001年から米国テネシー州メンフィスのセントジュード小児研究病院に勤務しましたが、そこでArthur W Nienhuis先生がレンチウイルスベクターを使っているのを知りました。Nienhuis先生のラボには日本医大の島田隆教授の研究室出身の埴秀樹先生がいて、埴先生を介してレンチウイルスベクターを手に入れました。当時、脳への遺伝子導入にレンチウイルスを使用している人は皆無でしたが、マウスの小脳に注射したところ、見事にプルキンエ細胞に遺伝子発現できることがわかりました。

米国から帰国し、神戸大学、金沢大学、その後、2006年に群馬大学に異動しましたが、その間、小脳の細胞種特異的プロモーターを開発し、レンチウイルスに組み込んで研究を続けました。

### AAVベクターとの出会い

レンチウイルスを用いる遺伝子発現はマウスでは非常にうまく行ったのですが、マカクザルでは遺伝子発現範囲が極めて限局していました。近い将来、小脳変性疾患の遺伝子治療ベクターとしてレンチウイルスを使いたいと考えていましたが、マカクザルよりずっと大きな脳をもつヒトに使うのは難しいと考え、2008年ごろからAAVベクターを使用することにしました。作製法については島田隆教授の研究室の三宅先生にご指導いただきました。

### 血液脳関門透過型 AAV

2016年にCalTechのViviana Gradinaruのラボからマウスの血液脳関門を効率的に透過するAAV9の

カプシド変異体、PHP.B が報告されました。私たちはすぐにマウスとマーモセットを使って検証したところ、マウスでは確かに血液脳関門を透過したのに対し、マーモセットでは AAV9 と変わらないことがわかりました。またマウスでも strain によって通り抜けるものと通り抜けないものがあることも報告しました。続いてマーモセットの血液脳関門を透過する AAV カプシド変異体のスクリーニングに取り掛かりました。この過程でマウスの血液脳関門を透過する AAV2 カプシド変異体、BR1N を見出しましたが、マーモセットの血液脳関門を透過する AAV カプシド変異体はまだ得られておらず、現在もスクリーニングを継続しています。

マーモセットの脳で働く細胞種特異的プロモーター  
小脳プルキンエ細胞特異的 L7-6 プロモーターを

皮切りに、アストロサイト特異的 cjGFAP プロモーター、抑制性ニューロン特異的 cmGAD67 プロモーターなどを開発しました。これらのプロモーターは標的細胞種に指向性をもつカプシドと組み合わせることで、特異性に加えて発現効率も上げることが可能になります。そのため現在、マーモセットの脳の種々の細胞種に指向性の高いカプシドを系統的に調べています。

以上、30 年余りにわたる種々のウイルスベクターと私の関わりについて述べて参りましたが、まだまだ志半ばであり、今回、タカラバイオ研究奨励賞をいただいたことはこれからの大きな励みになりました。改めて心より感謝申し上げます。さらに前に進めるよう精進して参りますので、本学会の皆様のご指導ご鞭撻をいただければ幸いです。

## 【男女参画委員会企画（研究室の紹介）】

東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター  
分子遺伝医学分野

喜納（早下） 裕美  
岡田 尚巳

今回、所属している研究室での男女参画という視点でテーマをいただきましたので、現在所属している東大医科研の岡田ラボでの状況、子育て中にこれまで所属していた研究室での状況、自己紹介と昔話など、ご笑覧いただければと思います。

私は広島大学理学部生物科学科（吉里勝利研究室）で修士課程を修了、進学は他の研究室に所属して視野を広げるとよいのでは、との先生方からの勧めもあり、東大医科研で博士課程を過ごしました。医科研では癌細胞社会学研究部 清木元治教授のもと、膜型メタロプロテアーゼの研究をしました。思い返すと半数は女性研究者、技術者が活躍しているラボで、特に男女差を感じたことはありません。医学博士課程四年の在学中に結婚、早期流産を1回経験、博士論文をなんとか四年生のうちに提出して翌4月から順天堂大学の老人性疾患・病態治療研究センター（老研センター）にポスドクとして雇っていただきました。教授は神経内科の水野美邦先生、直属は望月秀樹先生でした。テーマはAAVベクターを用いたパーキンソン病の治療技術開発、で、ウイルスベクター、AAVベクターを用いた遺伝子治療はそれ以来のテーマになります。

老研センターには神経内科の先生方が主に所属しており、一緒に実験をさせていただいていた霜田里絵先生、平澤恵理先生、秘書の島田さん、と、子育てでも非常に頼りになる先生方・先輩方に囲まれて妊娠・出産後、半年で復職しました。保育園は待機なしで入れていただけたものの、長男はかなり重度の食物アレルギーを持っており、卵・乳・小麦・蕎麦は離乳食でも避けてもらうこと、母乳育児だったので私も食べない方針で、何を食べさせるのか、食べても大丈夫なのかと、実験はそっちのけで食事のことばかり考えていました。また、発熱や様々な感染症も一通り罹患、常磐線で御茶ノ水まで着いたら

すぐ保育園から電話でとんぼ返り、も多々あり、長い目で見てくださった望月先生やほか先生方には感謝しかありません。

順天堂で5年過ぎた頃、広島大医学部でポスドクを探しているというので、実家も近いことだしというので横崎恭之先生のもとで2回目のポスドクを始めました。少しテーマは変わって、インテグリンの解析を行いました。実家は近くて非常に助かったのですが、主人は単身赴任、となりました。イタリアでの学会（Fibronectin & Integrin Gordon Research Conference）に後学のため参加して欲しいとのことで、実家に長男を預けて参加したり、といったこともありました。3ヶ月後くらいに大学の官舎が空いたので実家から官舎に引っ越し、そうすると保育園が大学構内（研究室まで歩いて5分）で、保育園の終わる時間まで実験、ご飯を食べさせてお風呂入れて寝かせて実験、みたいな離れ業の出来る、なかなか得がたい環境でした。

2年後、諸事情からNCNPに異動し、武田先生と岡田先生のもと再びAAVのテーマをいただきました。疾患モデルのイヌを用いた研究だったので、週末に急に実験の予定が入るなどで、長男をNCNPに連れて行って、同僚の先生やスタッフの皆さんに遊んでいただいたり、といったこともありました。当時から岡田先生には、こども関連でのお休みや学校行事に多大なるご理解をいただいていた。

小学校までは様々なアレルギー反応が出ていて、給食用に米粉パンを焼いて持参したり、修学旅行の食事が大変、なこともあったのですが、長男も社会人となり、あんなに大変だった食事もジャンクフードを食べ過ぎるのが心配、な状態まで育ちました。現在所属の医科研の岡田ラボでは、スタッフは子育て中の先生がほとんどで、時にお子さんの不調や学校都合で急な休み、が発生しつつも、zoomやslack、メールを駆使して乗り越えていらっやいます。新年度から産休明けの先生や技術員さんもメンバーとして増える予定です。

お子さんがまだ小さく、かつ実家が遠くて日々が大変だという先生方、周囲の皆さんが助けてくださいます。日々を誠実に過ごしていれば、なんとかなりますよ。あと、子育ての時期って振り返ってみると短いです。お子さんとの日々をどうぞ大切に。

またPIの先生方、どうかどうか、一時の不在を“あいつはまた居ないのか”という言葉をいったん引っ込めていただくと、どれだけ助かるかわかりません。不定期に不在だと頼りにならない、よくわかります。でも、その時期を乗り越えたときには、(自分のことは棚に上げてですが)きっと時間配分の上手な研

究者が育っているのでは、と思います。

JSGCTの学術総会にも託児室が設けられるようになりました。学生さんや子育て中の先生方、皆にとってより働きやすい環境が整っていくことを期待しています。



## 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〉

オンコリスバイオファーマ株式会社    ファイザー株式会社

### 〈ブロンズ〉

アステラス製薬株式会社    アッヴィ合同会社    株式会社遺伝子治療研究所    C4U 株式会社  
株式会社ステムリム    株式会社ダイセル    ノバルティスファーマ株式会社

(五十音順)

一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT)  
News Letter - 2024 編集局

---

広報委員長 中沢 洋三 (信州大学医学部小児医学教室)  
連絡先 〒100-0003  
東京都千代田区一ツ橋 1-1-1 パレスサイドビル  
(株) 毎日学術フォーラム内  
TEL : 03-6267-4550 / FAX : 03-6267-4555  
Email : maf-jsgct@mynavi.jp