

GUNMA UNIVERSITY

水源

群馬大学大学院医学系研究科  
Gunma University Graduate School of Medicine

## ウイルスベクター総特集

遺伝子治療薬 欧米で相次いで承認  
中核技術はウイルスベクター



日本一のウイルスベクター開発力  
群馬大学から反撃のメッセージです

## ● ウイルスベクターを利用した遺伝子治療

- ・ 遺伝子治療とは注射などによって外から体内に治療用（外来）遺伝子を入れ、外来遺伝子の遺伝情報が現れるようにすること。
- ・ ベクターは「運び屋」の意味。
- ・ 具体的にはウイルスのゲノム（遺伝情報を担うDNAやRNA）から、増殖や病原性に関わる部分を取り除き、空いたスペースに導入したい遺伝子を組み込む。そしてウイルスの感染力を活用して極めて効率的に外来遺伝子を標的の細胞まで運び、遺伝情報を発現させて治療する。

## CONTENTS

### ウイルスベクター特集でお伝えしたいこと ..... 01

#### Interview 1

#### 遺伝子治療薬、欧米で承認相次ぐ 長年の基礎研究成果花開く

未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センター長／  
大学院医学系研究科脳神経再生医学分野教授

平井 宏和 ..... 02

#### 開発力日本1

・ 未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター  
ウイルスベクターに特化は日本初 ..... 07

・ 国のウイルスベクター作製受託事業  
配布件数シェア50%超 日本の脳研究に貢献 ..... 08

・ トップジャーナルに多くの論文掲載  
創薬の基本＝特許も相次いで出願 ..... 10

#### Interview 2

#### 遺伝子治療薬開発

#### 欧米勢への巻き返し策 今なら間に合う

#### ウイルスベクター開発研究が不可欠

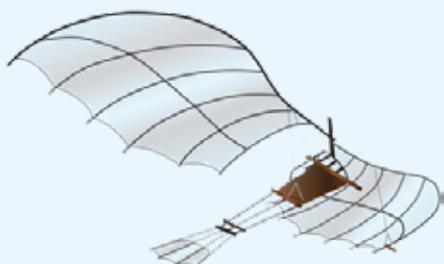
未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センター長／  
大学院医学系研究科脳神経再生医学分野教授

平井 宏和 ..... 11

# ウイルスベクター特集でお伝えしたいこと

- ① 遺伝子治療の時代。近い将来、医薬品の3分の1は遺伝子治療薬に置き換わると言われています。遺伝子治療の主要技術がウイルスベクターです。
- ② 欧米ではウイルスベクター研究が大きく進展。遺伝子治療薬が相次いで開発・承認されています。難病が治るようになりました。
- ③ 日本が欧米に引き離されているのは基礎研究不足が原因です。わが国の遺伝子治療細胞学会の会員は増えているとはいえ300人ほど。米国の同様の学会の会員は6,300人。
- ④ 群馬大学のウイルスベクター開発研究センターは、ウイルスベクターに特化したわが国初の研究機関です。
- ⑤ 世界最先端のウイルスベクターを開発し、他の大学・研究機関に供給する研究機関を「ウイルスベクターコア」といいますが、同センターはわが国最大のウイルスベクターコアです。同センター長で大学院医学系研究科の平井宏和教授の最先端ウイルスベクター開発力は日本一です。平井グループが他大学・研究機関に供給するウイルスベクターの件数は、年間200を超えており、わが国の生命科学・遺伝子治療研究に多大な貢献をしています。
- ⑥ わが国が遺伝子治療研究で巻き返しを図るには、研究のすそ野を広げるとともに研究を加速させる必要があります。医薬品開発の前提となるのは、新規ウイルスベクターを開発して特許を取得することです。
- ⑦ 欧米とは違った切り口で、わが国が独自のウイルスベクターを開発して遺伝子治療に結びつける余地は残されています、今なら間に合います。巻き返しは、新規ウイルスベクター開発力日本一の群馬大学が牽引しなければならないと考えており、全学をあげてウイルスベクター開発研究センターの取り組み、平井教授の研究を支えていきます。

## ウイルスベクター開発支援から日本の医療イノベーションを！





# 遺伝子治療薬、 欧米で承認相次ぐ

## 長年の基礎研究成果花開く

未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センター長  
大学院医学系研究科 脳神経再生医学分野 教授

# 平井 宏和

ひらい ひろかず

1989年神戸大学医学部医学科卒業、1994年神戸大学大学院医学研究科修了、1994年マックスプランク脳研究所(ドイツ・フランクフルト)フンボルト財団奨学研究員、1996年理化学研究所研究員(伊藤正男研究室)、2001年セントジュード小児研究病院(米国・テネシー州メンフィス)スペシャルフェロー、2004年金沢大学助教授、2006年群馬大学大学院医学系研究科・神経生理学分野(現・脳神経再生医学分野)教授、2009年生体調節研究所附属ゲノムリソースセンター長(兼任)、2019年未来先端研究機構・ウイルスベクター開発研究センター長(兼任)。日本学術会議連携会員、日本神経科学学会理事、日本生理学会シナプトロジストの会代表幹事、全国脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会医療顧問。

平井宏和教授の主要な研究テーマは脳の作動原理の解明に資する遺伝子導入技術の開発。国(日本医療研究開発機構)が進めてきた脳プロジェクト「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(令和5年度で終了)」で平井教授が担ったのは「新技術創出」だ。霊長類(マーモセット)の脳は多種多様な細胞で構成されるが、狙った細胞群に外から遺伝子を届けて働かせることができるようになった。研究に利用しているのがアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターだ。

こうした研究の成果が評価されて、2018年、国から国内初の「ウイルスベクターコア」運営資金を獲得、大きな成果を挙げてきた。わが国のウイルスベクター研究をけん引する第一人者である。

その平井教授が、複雑な思いで注視しているのが熱を帯びる欧米の遺伝子治療研究だ。ウイルスベクターは、遺伝子治療で使われる主要な遺伝子導入手法である。欧米では長年、この分野の基礎研究が続けられてきたが、研究者、企業が続々と参入して研究開発が加速し、脊髄性筋萎縮症や血友病など難病の治療薬が相次いで承認されている。

## Point

- ▶ 欧米の研究者、企業が続々と遺伝子治療分野に参入
- ▶ 遺伝子細胞治療学会員 米国6,300人 日本300人超

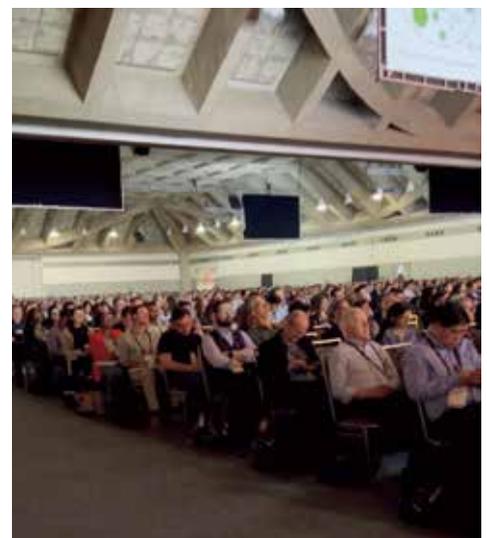
— 欧米の先進国では遺伝子治療薬の開発が進んでいると聞きます。

細胞に遺伝子を導入するという生命科学の技術開発は半世紀以上前から行われています。その一つがウイルスを使った遺伝子導入法であり、この技術を疾患の治療に使う遺伝子治療は、30年以上前から行われ、成功と失敗、挫折を何度も繰り返しながら、着実に進展してきました。

近年、難病が一回の遺伝子治療で治るという驚異

的な遺伝子治療薬が報告されました。この治療薬は現在では50カ国以上で使われるようになり、その治療効果が研究者、臨床医、患者家族を含む多くの人に実感されています。遺伝子治療薬の時代を迎えており、近い将来、医薬品の3分の1は遺伝子治療薬に置き換わるだろうと言われています。

このような状況のもと、続々と研究者、企業が遺伝子治療分野に参入しています。しかし、欧米と日本とでは研究環境が著しく異なります。日本遺伝子



米国遺伝子細胞治療学会大会2024(5月7～11日、メリーランド州ボルティモア)

細胞治療学会の会員がようやく300名を超えた程度であるのに対し、米国遺伝子細胞治療学会は急拡大

を続けており、今年の会員数は約6,300名、学会参加者は8,000名に迫ります。

Point	▶ 脊髄性筋萎縮症……治療薬一回の点滴で大きな治療効果
	▶ 日本での1回の投与費用は1億7,000万円

— 難病を1回の点滴で治すことができるのは、どのような薬ですか。

ノバルティスファーマから販売されているゾルゲンスマ(一般名:オナセムノゲン アベパルボベク)というウイルスベクター製剤で、脊髄性筋萎縮症の治療薬です。脊髄性筋萎縮症は遺伝性の難病で、重症のI型は人工呼吸器なしでは2歳までにほぼ全例死亡します。私が学生のときの1980年代後半に小児科の授業でこの病気を知りましたが、当時は治るなどということは想像すらできませんでした。

それが、2015年に開始された治験で状況が一変しました。1回の点滴で大きな治療効果が見られるようになり、普通の子供と変わりなく成長できる例も報告されています。

その後も、2022年11月に欧州で血友病B治療薬ヘムジェニックス、2023年6月に米国でデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬Elevidys、血友病Aの治療薬ロクタビアン、2024年4月に米国で血友病B治療薬Beqvezなどの遺伝子治療薬(ウイルスベクター製剤)の承認が相次いでいます。(表1)

商品名	対象疾患	製薬会社	承認年月	日本での薬価
Luxturna	遺伝性網膜ジストロフィー	ノバルティス	2017年12月	約1億円
Zolgensma	脊髄性筋萎縮症	ノバルティス	2019年 5月	約1億7,000万円
Hemgenix	血友病B	CSL ベーリング	2022年11月	日本未承認
Elevidys	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	ロッシュ	2023年 6月	日本未承認
Roctavian	血友病A	バイオマリン	2023年 6月	日本未承認
Beqvez	血友病B	ファイザー	2024年 4月	日本未承認

表1 AAVベクター遺伝子治療製剤

— そうした薬は日本でも、承認されて使えるのですか。

ゾルゲンスマは2020年に日本でも製造販売が承認されて使えるようになりました。ただし、1回の投与費用は1億7,000万円ときわめて高額です。ロクタビアンやヘムジェニックスなどは、まだ日本で承認されていませんが、欧米では邦貨に換算して4~5億円とさらに高額となっています。

— なぜ、欧米で遺伝子治療薬が次々と開発されているのですか。

欧米、とくに米国ですが、遺伝子治療薬の土台となるウイルスベクターに関する基礎研究の積み重ねがあるからです。ウイルスベクターという基礎研究成果があつて、初めて遺伝子治療が可能になります。近年の遺伝子治療薬の相次ぐ承認は、ウイルスベクターに関する長年の基礎研究成果が花開いた結果と言えます。

## Point

- ▶ ウイルスベクターで任意の遺伝子を、狙った細胞に運ぶ
- ▶ ウイルスベクターは生命科学の基礎研究、疾患のメカニズム解明、ワクチン、難病に対する遺伝子治療など、さまざまな用途で用いられている

— 基本的なことを伺います。脳科学辞典で、先生が執筆された「ウイルスベクター」のなかに、「遺伝子操作により、複製および増殖能を欠損させたウイルスや、複製・増殖能の一部を保持したウイルスに外来遺伝子を組み込み、効率的に目的の遺伝子を細胞に導入し発現させる能力を利用したもの」とあります。

ベクターとは運び屋という意味で、ウイルスを改良して作られた、細胞へ任意の遺伝子を運ぶツールがウイルスベクターです。1990年代はアデノウイルス、2000年前後はレトロウイルス、その後、レンチウイルス、さらに2010年以降、AAV由来のウイルスベクターが広く使われるようになりました。

AAVは殻に相当するカプシドと内部のウイルスゲノムからなります(図1A)。野生のAAVゲノムに

は、ウイルスの増殖や複製を担う部分(*REP*, *CAP*)がありますが、これを取り除いてプロモーターと任意の遺伝子を挿入したものがAAVベクターです(図1B)。

プロモーターとは、治療用遺伝子をONにするもので、いわばスイッチです。

AAVベクターは増殖や複製を担う部分が欠損しているため、感染しても増えることはできません。AAVベクターは細胞に感染後、ゲノム部分が細胞の核に運ばれて、プロモーターのスイッチがオンになり、導入した遺伝子が転写(翻訳)されます(図1C)。

ウイルスベクターは生命科学の基礎研究や疾患のメカニズム解明、ワクチン、難病に対する遺伝子治療など、さまざまな用途で用いられています。

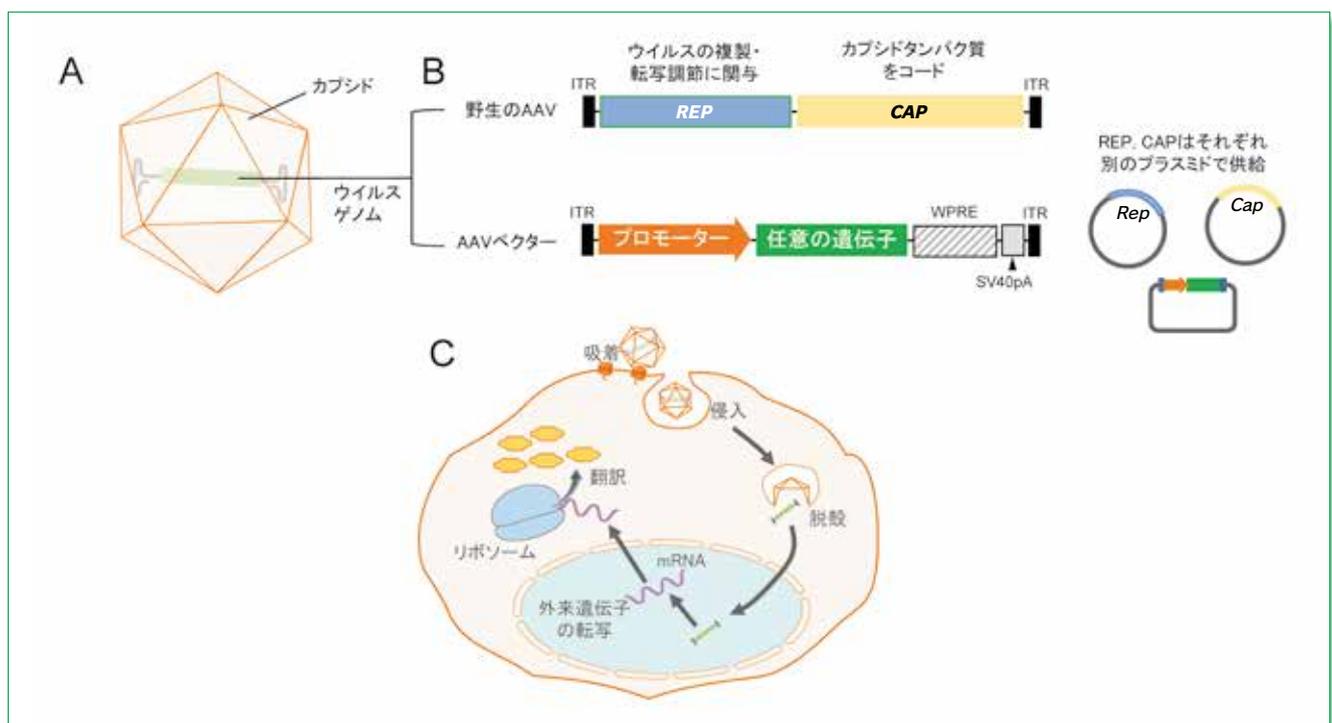


図1 AAVベクターの構造と、細胞への感染から遺伝子発現までを示す模式図

## Point

## ▶ 治療薬開発の元となる、優れたウイルスベクター開発とその特許化が重要

— ウイルスベクターを使った遺伝子治療というのはどういうものですか。また、「新しいウイルスベクターの開発」から「遺伝子治療薬の製品化」までどういう工程ですすむのですか。

ウイルスベクターを使って、治療効果のある遺伝子を細胞に届けることで病気を治すのが遺伝子治療です。まずは疾患モデルの培養細胞やマウスを使って有効性に関する研究が行われ(図2B)、次にサルなどのヒト以外の霊長類(図2C)、そして患者を対象とする臨床治験(図2D)に進み、この一連の過程で検証されたウイルスベクターが遺伝子治療薬となります(図2E)。

培養細胞やマウスを使った研究(図2B)は大学などのアカデミアやベンチャー企業で、非ヒト霊長類を用いる前臨床試験(図2C)はベンチャー企業やメガファーマを中心に行われます。重要なことは、この一連の遺伝子治療研究は、大元となるウイルスベクターの開発無くしてありえないということです。

優れた性質をもつウイルスベクターが開発されると、それを使った遺伝子治療研究が加速し、ゾルゲンスマのような難病に対する遺伝子治療薬の誕生につな

がります。欧米では、ウイルスベクターの基礎研究が盛んに行われていますが、日本ではウイルスベクターの基礎研究に携わる研究者も研究費もごくわずかです。現状の日米の研究レベルを野球で例えると、大リーグと地域の野球チームほどの違いがあります。

— そうすると日本発の遺伝子治療薬開発には、その元となるウイルスベクターの開発が重要なわけですね。

その通りです。開発されたウイルスベクターが最終的な遺伝子治療薬の基本となるわけですから、海外で開発されたウイルスベクターを使い、疾患モデル動物を使って難病が治ることを証明しても、大元の特許は海外で押さえられているということになります。したがって、これまでにない性質のウイルスベクターをわが国で開発し、特許を取っていくことが重要です。これをミッションとするのが群馬大学のウイルスベクター開発研究センターです。開発したウイルスベクターは国内の研究機関、企業にいち早く供給することで、わが国の遺伝子治療研究を強力にバックアップすることを目指しています。

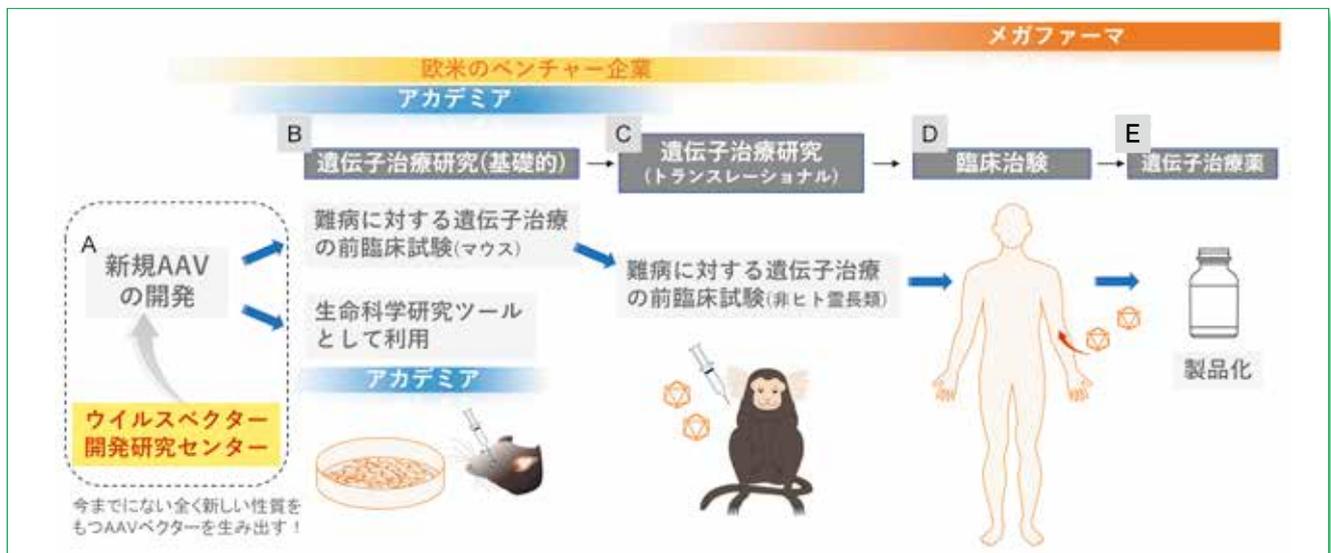


図2 新規AAVベクター開発から遺伝子治療薬製品化までのプロセス

# 未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター ウイルスベクターに特化は日本初

## ❖ 20年以上前から研究推進 ❖

群馬大学のウイルスベクター開発研究センターは2019年10月、未来先端研究機構に設置されました。ウイルスベクターは遺伝子治療だけでなく生命科学のあらゆる分野の研究で重要なツールになっており、様々な分野で使用できる先端的ウイルスベクターを開発することが目的です。ウイルスベクター開発に特化した研究機関の設置はわが国で初めてです。

現在、3名の常勤技術員が毎週6バッチの高力価アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus; AAV) ベクターを作成しています。

同センター長で大学院医学系研究科の平井宏和教授のグループは、20年以上前からウイルスベクターを用いた遺伝子治療研究を行い、多くの成果を発表してきました。この間、同グループの研究はレンチウイルスベクターからAAVベクターに変わり、細胞種特異的発現ベクターを開発し、血液脳関門透過型のベクターの開発を進め、さらにゲノム編集も取り入れて研究を発展させてきました。

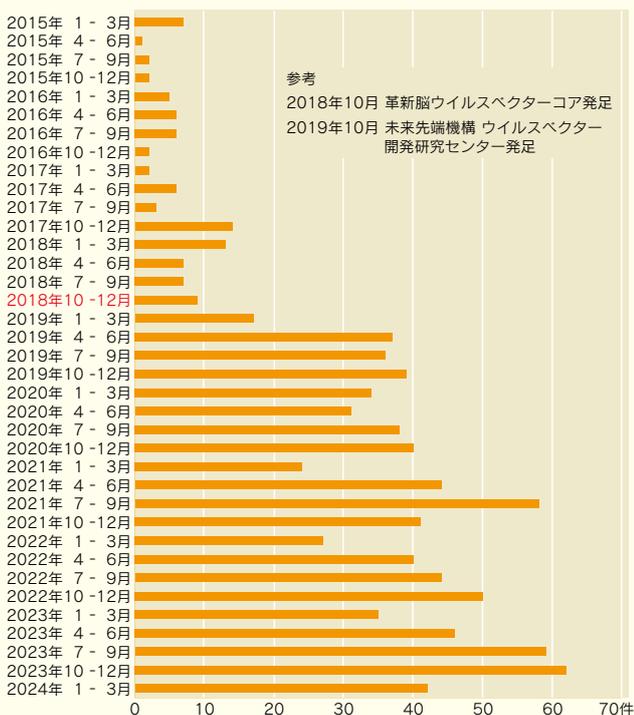


図1 平井グループのAAVベクター配付件数の推移

## ❖ 他の研究機関から製作を受託 ❖

同センターはわが国最大の「ウイルスベクターコア」に発展してきました。ウイルスベクターコアとは、ウイルスベクターを使用したい他の大学・研究機関の研究室からウイルスベクター作製を受託し、平行して新規のウイルスベクターの開発を行う研究施設です。

近年、細胞内の信号伝達を薬剤や光で活性化したり、可視化したりする最先端技術の開発が進んでいます。またゲノム編集やエピゲノム編集の進展にも目覚ましいものがあります。世界中で開発が進む最先端技術をウイルスベクターに組み入れて使用することで、世界をリードする優れた研究が可能になります。ウイルスベクターコアでは、これら最先端技術を可能にするDNA断片の提供を受けてウイルスベクターを作製し、研究者が使った結果のフィードバックを受けてさらに新しいベクターの開発につなげています。

ウイルスベクターのなかでも特にAAVベクターはこの10年余りで急速な発展を遂げています。図1は、平井教授のグループがこれまで他の大学・研究機関に配布してきたAAVベクターの件数の推移です(「革新脳ウイルスベクターコア」(後述)の実績も含む)。

## ❖ マーモセット飼育繁殖施設も強み ❖

一方、霊長類のマーモセットを利用した研究環境も本学の強みの一つです。ウイルスベクター開発研究センターでは3名のマーモセット専属技術員が、生物資源センターにおいて80頭以上のコモンマーモセットの飼育繁殖を行っており、開発したAAVベクターの感染特性の評価や新規カプシドのスクリーニングに使用しています(図2)。

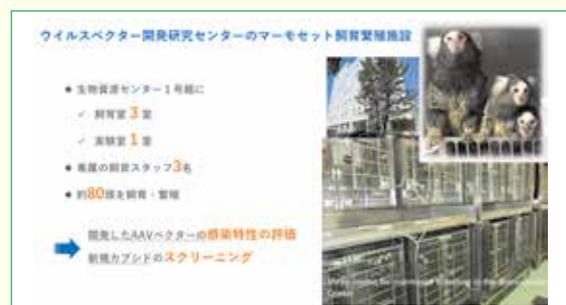


図2

# 国のウイルスベクター作製受託事業 配布件数シェア50%超 日本の脳研究に貢献

平井宏和教授は国の脳研究プロジェクトに長年参画してきました。2018年半ばからは同プロジェクトのなかで推進された官製の「ウイルスベクターコア」の中心的な研究者として活躍しました。

ウイルスベクターコアは7ページで述べたように、ウイルスベクターを研究で使いたい他の研究機関研究室から作製を受託し、平行して新規の革新的ウイルスベクターを開発する研究機関のことです。

ウイルスベクターコアが求められているのは、ウイルスベクターの技術が急速に進んでいるため、個々の研究室が独自の研究テーマを進めながらウイルスベクターの進歩についていく、あるいは最先端のウイルスベクターを開発していくのは容易でないからです。

## ❖ 4大学で「革新脳ウイルスベクターコア」❖

順に説明します。平井教授が関わってきた脳研究プロジェクトは「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明」で、通称は「革新脳」です。実施機関は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)。霊長類(マーモセット)の高次脳機能を担う神経回路の全容をニューロンレベルで解明することにより、ヒトの精神・神経疾患の克服や情報処理技術の高度化に貢献することを目的に、2014年度から10年計画で開始された大型国家プロジェクトです(2024年3月に終了)。

この研究の成果が評価され、2018年10月に、革新脳プロジェクトの中でウイルスベクターの開発に携わる群馬大学、福島県立医科大学、順天堂大学の3研究室で、AMEDの支援を得て「革新脳ウイルスベクターコア」が作られました(2021年度末から京都大学が加わりました)。「官」の資金で実施したわが国初の「ウイルスベクターコア」事業でした。

## ❖ さまざまな脳の難病に使用できる可能性 ❖

革新脳ウイルスベクターコアでは、さまざまなウイ

ルスベクターを開発し、わが国の脳研究者に供給することで、脳神経科学研究の発展に大きく貢献しました。特に、さまざまな脳の難病の遺伝子治療にウイルスベクターが使用できる可能性が出てきたことは「予想していなかった成果」だと平井教授は言います(本特集16ページ参照)。

平井教授をはじめ4人の研究室が、革新脳プロジェクトの終了までの5年半で作製し配布してきたウイルスベクターは合わせて約1,600件に上り、このうち半分以上の873件を群馬大学が供給しました(図3)。

## ❖ 供給したウイルスベクターは多岐に渡る ❖

「革新脳ウイルスベクターコア」が供給したウイルスベクターはAAVベクターを中心に、逆光性レンチウイルスベクター、シンドビスウイルスベクター、狂犬病ウイルスベクターなど多岐に渡っています(表1)。

年度	2018	2019	2020	2021	2022	2023	全期間
平井 G	36	155	131	167	188	196	873
小林 G	5	18	48	81	86	104	342
日置 G	15	14	42	56	71	82	280
高田 G	0	0	0	3	42	59	104
合計件数	56	187	221	307	387	441	1599



図3 各年度の配布実績件数(配布依頼件数ベースでの集計)

❖ 配布先は東大、理研、名古屋大など57機関 ❖

配布先は東京大学が293件と最も多く、群馬大学、理化学研究所、名古屋大学、京都大学(以上、各100件以上配布)と続きます(表2)。北海道(北海道大学)から沖縄(琉球大学と沖縄科学技術大学院大学)まで全国57機関に上ります。海外の日本人研究者から要望があった8機関にも配布しました(表2)。

供給したウイルスベクターの用途では「蛍光」が409件で最も多く、以下、「イメージング」253件、「Cre,Flp」145件、「オプトジェネティクス」126件、「DREADD」90件、「ゲノム編集」63件と続く。

このようにわが国の脳研究の発展に平井教授らのウイルスベクター開発力は欠かせないものになっています。

配布先

ウイルス種類	件数
AAV2/9	486
PHP.eB	322
AAV2/1	209
AAV-DJ	91
AAV2/2	86
AAV2-retro	83
AAV2/8	61
AAV2/5	35
CAP-B10	34
AAV2/6	20
AAV-F	19
レンチ(逆行性 HiRet)	17
AAV2.1	16
PHP.S	12
レンチ(順行性 VSVG)	9
PHP.B	8
AAV2-BR1N	6
シンドビスウイルス	6
レンチ(逆行性 NeuRet)	3
AAV-MG1.2	3
HiRet	2
CPP.16	1
AAV9.2B	1
PHP.N	1
AAV2/rh10	1
AAV2m	1
AAV2-BR1	1
BI30	1
NeuRet	1
合計	1,536

表1 革新脳ウイルスベクターコアで配布したウイルスベクターの種類

組織名	件数
東京大学	293
群馬大学	136
理化学研究所	132
名古屋大学	123
京都大学	114
順天堂大学	78
大阪大学	66
生理学研究所	53
University of Copenhagen	50
国立精神・神経医療研究センター	37
神戸大学	33
熊本大学	30
姫路獨協大学	24
東北大学	20
東京医科歯科大学	19
防衛医科大学校	17
岡山大学	15
横浜市立大学	15
東京慈恵会医科大学	14
琉球大学	14
山梨大学	13
東京女子医科大学	13
神奈川工科大学	12
新潟大学	11
University of Western Ontario	11
福井大学	11
沖縄科学技術大学院大学	10
自治医科大学	10
関西医科大学	10
量子科学技術研究開発機構	10
広島大学	9
生命創成探究センター	9
慶應義塾大学	9
九州大学	9
University of Manitoba	9
東京都医学総合研究所	8
東京薬科大学	8
University of California, Irvine	7
名古屋市立大学	7

組織名	件数
国立循環器病研究センター	7
川崎医科大学	6
大阪市立大学	6
藤田医科大学	5
UCSF	5
長浜バイオ大学	3
北海道大学	3
同志社大学	3
岐阜大学	3
金沢医科大学	3
金沢大学	2
National University of Singapore	2
国立成育医療研究センター	2
鹿児島大学	2
日本大学	2
Stanford University	2
筑波大学	2
埼玉県立大学	1
Emory University	1
Washington University	1
東京理科大学	1
国立遺伝学研究所	1
東海大学	1
創価大学	1
富山大学	1
Neurociencias HM CINAC Barcelona	1
合計	1,536

表2 革新脳ウイルスベクターコアにおけるウイルスベクター配布先

# トップジャーナルに多くの論文掲載 創薬の基本=特許も相次いで出願

「革新脳ウイルスベクターコア」のなかで群馬大学が配布したアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いて、nature、nature biomedical engineering、nature neuroscience、Neuronなどトップジャーナルに数多くの論文が掲載されました(図4)。平井教授のグループが配布したAAVを使った論文は合計で58報に上り、このうち23報は平井教授が責任著者のオリジナル論

文です。

特許も出願しています。遺伝子治療薬開発において欧米諸国と最前線で競うことを目標とするなら、これまでにない性質のウイルスベクターをわが国で開発し、特許を取っていくことが重要です。これをミッションとするのが群馬大学のウイルスベクター開発研究センターです。

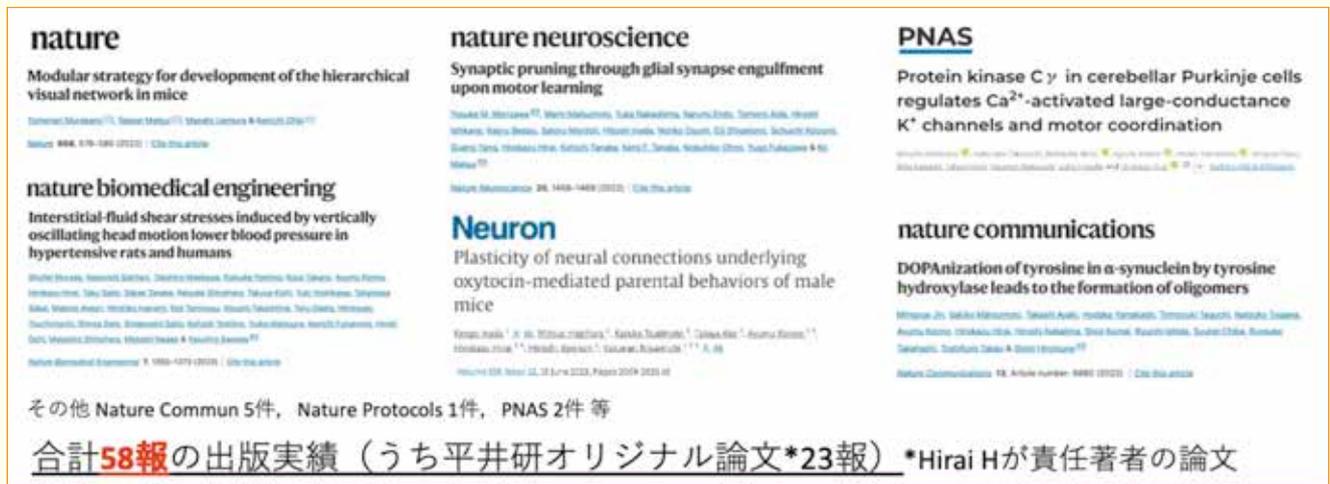


図4 平井G(群馬大学)が供給したAAVベクターを用いた論文

## 特許権等知的財産権

- ① ●出願番号：PCT/JP2021/006921  
出願日：2021年2月24日  
発明の名称：マイクログリア選択的遺伝子発現ベクター  
発明者：平井宏和、岡田如弘  
特許出願人：国立大学法人群馬大学
- ② ●出願番号：JST 海外特許出願支援制度採択:PCT/JP2023/017785  
出願日：2023年5月11日  
発明の名称：抑制性ニューロン特異的プロモーター  
発明者：平井宏和、今野 歩、松崎泰教、深井悠貴  
特許出願人：国立大学法人群馬大学
- ③ ●出願番号：特願2024-013394  
出願日：令和6年1月31日  
発明の名称：改良型マイクログリア標的AAVベクター  
発明者：平井宏和、今野 歩、青木 遼  
特許出願人：国立大学法人群馬大学

## 【遺伝子導入実験ガイド】

革新脳ウイルスベクターコアの平井、日置、小林の3教授が編集した「ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド」が2020年11月に羊土社から出版されました。

現在、小林、平井、日置の3教授が編集するレンチウイルスベクターの実験書をSpringerから出版する準備が進んでいます。

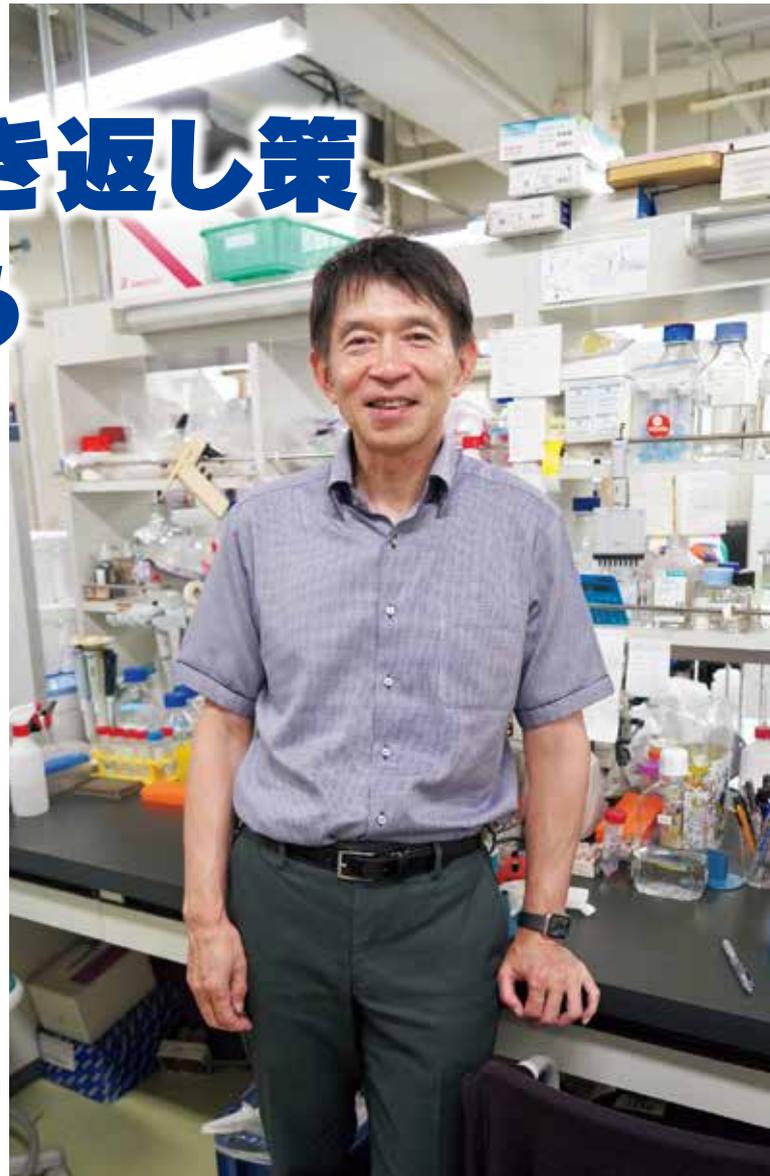
- 実験医学別冊 決定版 ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド. 2020年11月02日発行 ISBN 978-4-7581-2247-4. 平井宏和, 日置寛之, 小林和人/編

表紙▶



## 遺伝子治療薬開発

# 欧米勢への巻き返し策 今なら間に合う



### 決意

難病に対する新規の遺伝子治療製剤をわが国から生み出すには、遺伝子治療の研究と並行して、あるいは先んじてウイルスベクターの開発研究が不可欠です。新規のウイルスベクター開発と特許出願が増えてくると、必然的にアカデミアや製薬企業からの遺伝子治療研究への参入が進むからです。

欧米とは違った切り口で、わが国が独自のウイルスベクターツール開発を切り開く余地は十分に残されています。

どう頑張っても追いつけないほど差が開く前に、独創的な目標設定で欧米を上回る成果を出したいと思っています。

未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センター長  
大学院医学系研究科脳神経再生医学分野 教授

## 平井 宏和

ひらい ひろかず

## ウイルスベクター開発研究が不可欠

— 前半のインタビュー(2~6ページ)において、欧米で難病の遺伝子治療薬が相次いで開発、承認されていること、その背景に長年の地道な基礎研究があること、さらに、近年、遺伝子治療分野に研究者、企業が続々と参入していることなどを紹介していただきました。わが国が出遅れてい

る一つの例として、米国遺伝子細胞治療学会の会員が約6,300人なのに対し、日本遺伝子細胞治療学会の会員がようやく300人を超えた程度であることに衝撃を受けました。遺伝子治療の主要な方法の一つがウイルスベクターを使った遺伝子導入法ですが、わが国でウイルスベクター

開発に取り組む研究者の数が欧米に比べて圧倒的に少ないことを考えると、すそ野を広くすることも重要だと思いますが…。

全くその通りだと思います。アメリカの遺伝子細胞治療学会の大会では、ウイルスベクターの開発に関する発表があふれるようにあります。そしてその数は年々増えています。

アカデミアでウイルスベクター開発が進むと、そこ

からスピンアウトしたベンチャーが立ち上がります。たとえばAAVのカプシド開発に特化するアメリカのベンチャーとしては、Voyager Therapeutics、Dyno Therapeutics、Capsida Therapeuticsなどがあり、今年の学会でも先端的な成果をこれでもかというくらいに発表していました。これらの中から近い将来、革新的な遺伝子治療製剤が生まれるのは間違いないと思います。

## ウイルスベクター開発に特化した支援強化を！

— 欧米に追い付き、最前線で競うためには何が必要ですか。わが国における創薬イノベーション実現の策はありますか。

難病に対する新規の遺伝子治療製剤をわが国から生み出すには、遺伝子治療の研究と並行して、あるいは先んじてウイルスベクターの開発研究が不可欠です。新規のウイルスベクター開発と特許出願が増えてくると、必然的にアカデミアや製薬企業からの遺伝子治療研究への参入が進むからです。

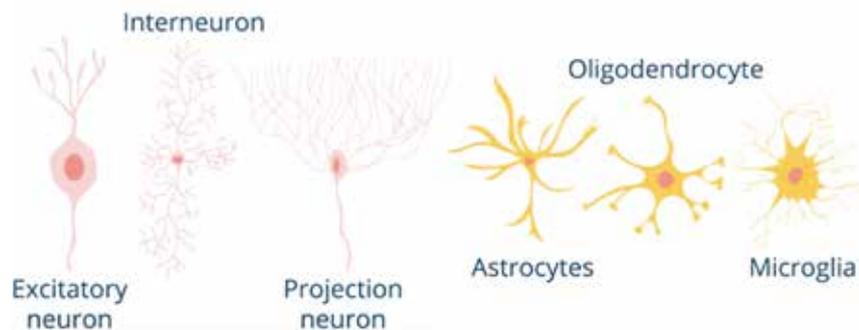
そのため、ウイルスベクター開発に特化した支援強化が望まれます。幸いなことに、先ほど上げたアメリカのベンチャー企業を含めて、欧米の研究チームの多くは同様の「流行の」研究テーマで競っています。

そこで、欧米とは違った切り口で、わが国が独自のウイルスベクターツール開発を切り開く余地は十分に残されています。ただしそれほど時間があるわけではありません。どう頑張っても追いつけないほど差が開く前に、欧米とは違う角度から独創的な目標設定で欧

### 【平井教授の研究の歩み】特定の細胞群だけに、外から遺伝子を届けて働かせる

静脈注射1回で脳の難病が治癒！ 平井宏和教授はこうした夢のような治療法の実現に挑戦している。研究テーマは、① 脳内の狙った細胞種に効率よく遺伝子を運び、その細胞種だけで導入遺伝子を働かせるウイルスベクターの開発、② ウイルスベクターを用いた脳の難病に対する遺伝子治療法の実現—の2つである。

平井教授の研究の大きな成果は、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って霊長類 (マーマセツ) 脳内のニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど特定の細胞群だけに、外から遺伝子を届けて働かせることができるようにしたこと。この技術で脳の難病を治療できることを証明するのが次の課題である。血管内腔と脳の間にあるバリア (血液脳関門) を透過する AAV ベクターの開発も進めている。霊長類の血液脳関門を通り抜け、脳内で狙った細胞に優先的に感染し、目的とする種類の細胞だけで導入遺伝子が働く AAV ベクターの開発が完成すれば、世界中のさまざまな基礎・臨床研究が大きく加速する、という。



米を上回る成果を出したいと思っています。

#### — 脳の研究をはじめたきっかけは何ですか？

私はもともと臨床医で、難病の治療法研究を行いたくて内科学系大学院に進みました。しかし大学院の生活は研修医の頃と変わらず、空いた時間に研究するというスタイルでした。難病の根本的な治療法の開発研究に専念したいという思いが次第に強くなり、博士課程2年目から神経生理学講座へ移動し、電気生理学を使って脳の研究をはじめました。

1994年に博士号を取得後、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、ここではじめて細胞へ遺伝子導入する技術があるのを知りました。リン酸カルシウムとプラスミドDNAを混ぜて細胞にふりかけたり、アフリカツメガエルの卵にガラス針でmRNAを注入したりと、当時は物理化学的な遺伝子導入でしたが、将来の大きな可能性を感じました。

#### — ウイルスベクターの研究はどういった経緯で始められたのですか。

ドイツから帰国して理化学研究所の伊藤正男先生

のラボに所属しました。伊藤先生は小脳研究の世界的権威で、私は小脳が制御する運動学習の分子メカニズムを明らかにする研究を開始しました。この過程で、プルキンエ細胞という小脳の大型のニューロンに遺伝子導入したいと考え、当時の理研で使える様々な方法を試しましたが、うまく行きませんでした。

2001年に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留学し、ここで後に遺伝子治療の父と呼ばれるArthur W. Nienhuis先生が、レンチウイルスベクターを血液疾患の遺伝子治療研究に使っているのを知りました。また、私の所属していた発達神経生物学部門の部長であったJames I Morgan先生は、プルキンエ細胞だけで働くL7プロモーターを発見していました。そこで2003年に米国から科学技術振興機構(JST)の「さきがけ」研究者として帰国し、金沢大学でレンチウイルスベクターとプルキンエ細胞特異的L7プロモーターを組み合わせ、プルキンエ細胞だけに遺伝子発現させる研究、その技術をプルキンエ細胞が変性する脊髄小脳失調症の遺伝子治療に応用する研究を開始しました。

## AAVは様々な脳疾患の治療に使える可能性

#### — AAVベクターはいつから使われているのですか。

改良を重ね、L7プロモーターを搭載したレンチウイルスベクターで、マウスのプルキンエ細胞だけに極めて効率的に遺伝子発現できるようになりました。そこでヒトへの臨床応用を考えて、マウスよりはるかに大型のマカクザルで実験を2007年ごろに行いました。小脳変性症で治療効果を得るには小脳の広い領域のプルキンエ細胞に遺伝子発現させる必要があります。

しかし、マカクザルの小脳に注入したレンチウイルスは脳実質内で広がらず、遺伝子発現は小脳の一部に留まっていました。この結果を見て、マカクザルよりさらに大きな小脳をもつヒト(脊髄小脳失調症患者)の遺伝子治療には使えないと考えました。

そこでウイルス径がレンチウイルスの5分の1で、

ウイルスの中でも最小クラスのAAVベクターを2008年ごろから使用するようになりました。AAVベクターを小型の新世界ザルであるマーモセットの脳脊髄液内に投与すると、小脳から大脳皮質にかけて広い脳領域で遺伝子発現が観察できました。AAVを使うと小脳に限らず、様々な脳疾患の治療に使える可能性が出てきました。

#### — 今後、遺伝子治療の対象となり得る脳の難病にはどのようなものがありますか。

神経変性疾患、難治性てんかん、自閉症、統合失調症などがあります。神経変性疾患にはアルツハイマー型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症などが含まれます。いずれも根本的な治

療法が見つかっていません。

— これらの難病が発症する原因はわかっているのですか。

例えばアルツハイマー型認知症ではβアミロイドの蓄積など、毒性のあるタンパク質が加齢とともに少しずつ溜まってくることで、それにより細胞死へと至ることが原因であると言われています。

疾患ごとに傷害を受ける部位や細胞の種類が異なります。たとえば、アルツハイマー型認知症では大脳皮質や海馬のニューロン、筋萎縮性側索硬化症では脊髄の運動ニューロン、てんかんや自閉症では(脳の興奮を抑える)抑制性ニューロンなどです。アルツハイマー病では、不良品タンパク質を取り込んで分解するミクログリアの性質が変化し、βアミロイドを貪食しなくなるだけでなく、有害因子も放出して病状を進めることもわかっています。てんかんでは抑制性ニューロンの働きが相対的に落ちて、脳が過剰興奮の状態になることで発作が起きます。

アルツハイマー型認知症	ミクログリア
パーキンソン病	ミクログリア
脳卒中	ミクログリア・アストロサイト
多系統萎縮症	オリゴデンドロサイト
脊髄小脳変性症	プルキンエ細胞
てんかん	抑制性ニューロン
自閉症	抑制性ニューロン

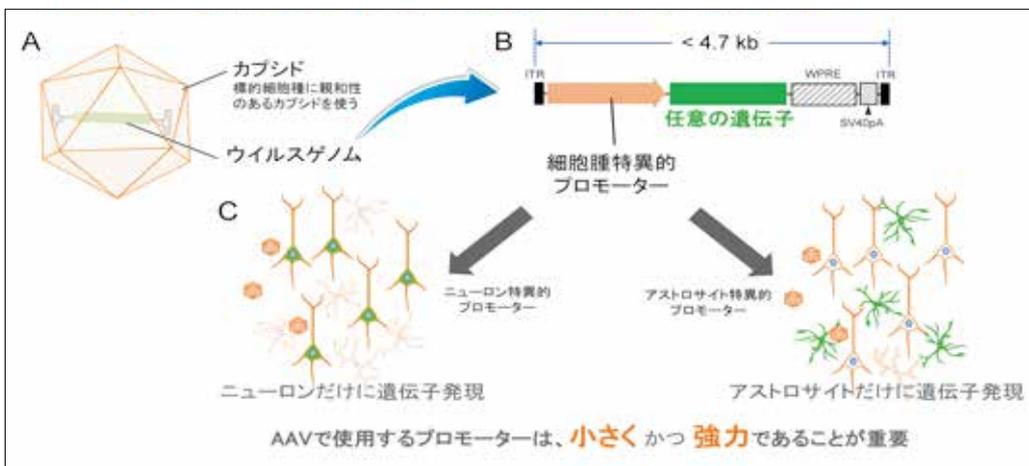
表1 脳疾患の発症・進行に関与し、治療の鍵となり得る細胞種

そこで、疾患の発症、病態に関与する細胞種に外から治療効果のある遺伝子を導入して、変化した細胞の状態を元に戻すことで病気を治療できる可能性があります(表1)。

— それで脳の特定の細胞種に外から遺伝子を導入し働かせるという研究につながるのですか。研究のポイントはこういったところですか。

まず、狙った細胞種(標的細胞種)によく感染するカプシド(AAVの殻)を使うことです。よく研究されている野生のAAVは13種類ありますが、それぞれ感染しやすい組織や細胞種が異なります。標的細胞種に感染しやすいカプシドを選ぶか、自分で変異を導入して作る必要があります。我々もカプシド開発は行なっていますが、カプシドだけで感染する細胞種を限定するのは困難です。

そこで次に重要なのがゲノムに組み込むプロモーターです。プロモーターの働きで導入遺伝子が転写され、機能するようになります(図1B)。標的細胞種だけで働くプロモーター(細胞種特異的プロモーター)があれば、AAVが標的細胞種以外に感染しても導入遺伝子は働きません(図1C)。ここで問題になるのが、プロモーターの大きさと強さです。AAVはウイルスの中でも最小クラスであるため、ゲノムは4.7kb以下という制限があり、あまり大きなプロモーターは搭載できません(図1B)。弱いプロモーターだと、導入遺伝子も十分に機能しません。



しかし、一般的に細胞種特異的プロモーターは非常に長く、プロモーター活性も弱いことが知られており、これを改良して短く、強い細胞種特異的プロモーターを作り出すことが課題となります。

図1 AAVベクターを使って、狙った細胞種だけに遺伝子を発現させる方法

## 将来はアルツハイマー型認知症治療へ

研究  
成果

- ▶ 抑制性ニューロン特異的プロモーターを発明
- ▶ てんかん、自閉症、統合失調症の治療を目指す

— ウイルスベクターを用いた研究の成果、論文などについてお聞きします。

私たちの研究室ではAAVに搭載可能で、アストロサイト、小脳プルキンエ細胞、ミクログリアで働く細胞種特異的プロモーターを開発してきました(図2)。2021年には抑制性ニューロン特異的GAD65プロモーターを報告しました。ただし、これは2.5kbと大きく、またプロモーター活性も弱いものでした。

私たちは最近、従来のプロモーターの6分の1以下のサイズで、プロモーター活性も強い抑制性ニューロン特異的cmGAD67プロモーターを開発しました(図3)。

抑制性ニューロンの異常はてんかん、自閉症、統合失調症の原因となりますが、私たちは、今回の発明を難治性てんかんの治療に使うことを考えています。てんかんの患者は日本に100万人程度いますが、そのうちの30万人以上は薬で発作を抑えきれいていません。てんかん発作は抑制性ニューロンの機能が相対的に弱まり、興奮が過剰になることで起こります(図4)。

そこで今回の発明である抑制性ニューロン特異的プロモーターを利用し、抑制性ニューロンの機能を強めるAAVベクターをてんかんモデルマウスに静脈投与したところ、てんかんの症

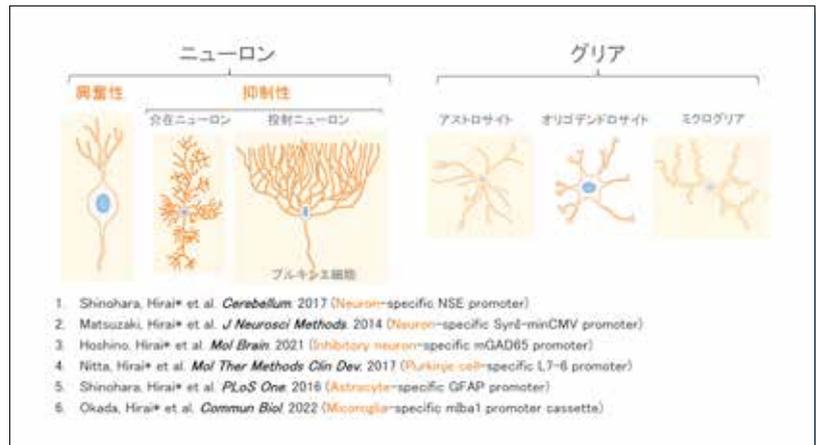


図2 AAVベクターで使える細胞種特異的プロモーターの開発

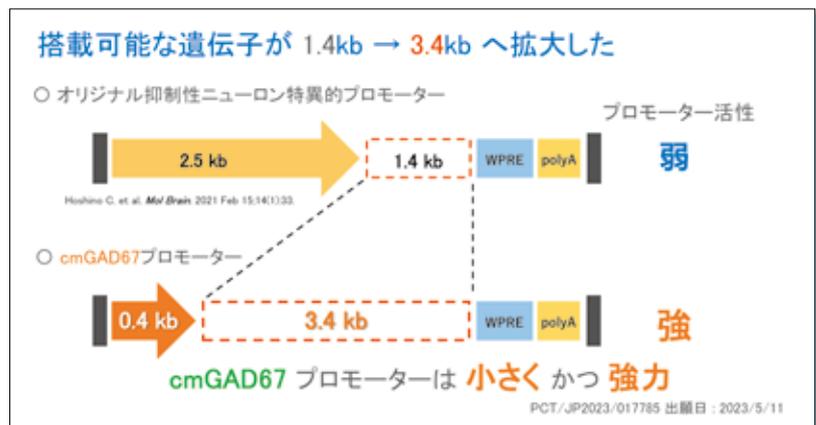


図3 cmGAD67 プロモーター

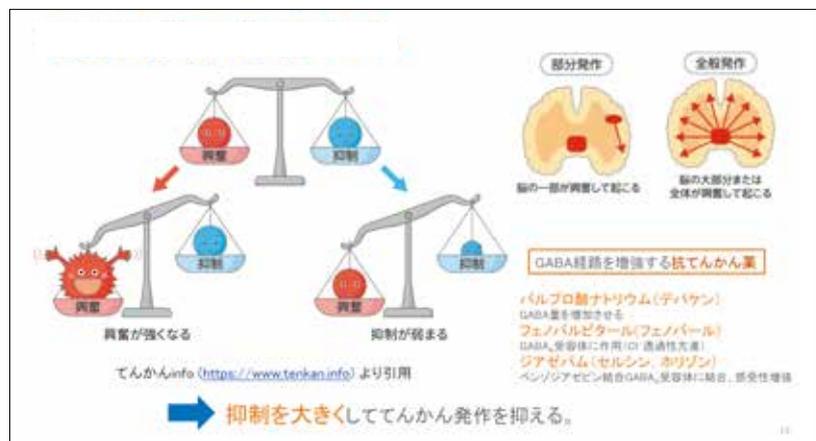


図4 てんかんが起こるメカニズム

状を顕著に抑えることに成功しました。現在、この遺伝子治療法が霊長類のマーマセットでも有効であることを証明する実験を行なっています。てんかんで

うまく行けば、次に自閉症や統合失調症、さらに開発済みのミクログリア特異的AAVを使ってアルツハイマー型認知症の治療などへ進めたいと考えています。

## AMED 革新脳で日本の研究に貢献

### 国の脳プロジェクト／ウイルスベクターコアの大きな成果

- ▶ **ベクター開発通じ研究対象が脳全体に拡大**
- ▶ **アルツハイマー病、難治性てんかん遺伝子治療法開発も視野に**

— 先生はウイルスベクターに関する研究ではJST「さきがけ」の後、様々な外部研究資金を受けています。助成額5,000万円以上の大型のものでは、JST「SORST」、科学研究費補助金・若手研究(S)、内閣府「最先端・次世代研究開発支援プログラムNEXT」、日本医療研究開発機構(AMED)「国家課題対応型研究開発推進事業—革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(革新脳)」があります。AMEDの「革新脳」プロジェクトでは、2014～16年に支援を受けたのに続き、2017年から「アデノ随伴ウイルスベクターを用いた生体マーマセット中枢神経系の細胞種特異的遺伝子ノックダウン／ノックアウト法の開発」という課題に取り組んできました。そして2018年からはこの革新脳のプログラム遂行のなかで、「革新脳ウイルスベクターコア」の資金も獲得されています。

言い換えると、世界トップレベルの先生ご自身の研究を進めながら、一方で、他の大学・研究機関からウイルスベクター開発を受託されてわが国の脳神経科学研究に貢献されました。革新脳ウイルスベクターコアに携わって先生の研究は変わりましたか。

AAVベクターが脳科学研究において、インパクトある成果を生み出す強力なツールであることを改めて実感しました。群馬大学の平井研が供給したウイ

ルスベクターを使って、革新脳から nature、nature neuroscience、nature biomedical engineering、Neuron など超一流ジャーナルに多くの論文が採択されました。共同研究も広がり、58報の論文が出版されました。

以前は私の研究は小脳にとどまっていたのですが、さまざまなAAVベクターの開発を通じて、研究対象が脳全体に広がり、アルツハイマー病や難治性てんかんなど患者数の多い疾患をターゲットとする遺伝子治療法の開発も視野に入るようになりました。

— 脳機能ネットワーク全容解明プロジェクトのなかで、先生の研究の意義は？

最先端のウイルスベクターツールを日本の多くの神経科学研究者に届けたこと、それによりわが国の脳神経科学研究の発展に研究ツールの面から大きく貢献できたことです。さらに開発したウイルスベクターが、生命科学研究に留まらず、さまざまな脳の難病に対する遺伝子治療ベクターとして使用できる可能性が出て来たことは、予期していなかった成果だと思っています。

日本のアカデミアには遺伝子治療用のAAVベクターの開発を専門とする研究者がほとんどいないため、日本の遺伝子治療を支えるしっかりした土台はありませんでした。AMED革新脳の研究を通して、少しでも土台作りに貢献できたと思います。

■ お問い合わせ先

研究・産学連携推進機構

産学連携ワンストップサービスオフィス

TEL：0277-30-1105

(受付時間 9：00～16：00)

E-mail：onestop@ml.gunma-u.ac.jp



## 水源 SUIGEN vol.9

発行	群馬大学研究・産学連携推進機構
制作	研究・産学連携推進機構、研究推進部
企画・構成	登坂和洋
表紙制作連携	総務部総務課
写真撮影	吉野慎一(研究推進部)
印刷	上武印刷株式会社
発行日	2024年7月31日

Copyright ©2024  
Organization to Promote Research and University-industry Collaboration, Gunma University Printed in Japan  
本書の収録内容の無断転載、複写、引用等を禁じます。

# 水源

## 「知」の水源でありたい

日本一の流域面積を有する利根川の源は、群馬県北部にある三国山脈の1つ、大水上山です。この山岳地帯から県のほぼ中央を通過して関東平野に流れています。生活、産業用の水供給に限りません。上流にある森林には多様な小さな生き物がいます。洪水を防いだり、水を蓄えたりするダムのような役割も果たしています。そして何よりも豊かな森林が作り出す水が、海の魚介を育てます。

群馬大学は知の水源でありたいと思っています。森林—河川—海が循環しているように、研究・教育—地域・産業連携—社会貢献(社会的課題の解決、イノベーションの創出)を循環させていきます。

## 水源 (1～9号) 掲載サイト

日本語版

<https://research.opric.gunma-u.ac.jp/public/suigen/>



英語版 English ver.

<https://research.opric.gunma-u.ac.jp/suigen/>



群馬大学  
GUNMA UNIVERSITY