

国内30万人、世界1,500万人 難治性てんかんの遺伝子治療法開発

群馬大学で医師主導治験目指す 年内にベンチャー設立

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]

【プロフィール】

1989年、神戸大学医学部卒業。附属病院での臨床研修を経て、1994年に博士課程を修了し、医学博士を取得。同年よりドイツ・マックスプランク脳研究所にてフンボルト財団研究員として研究に従事。1996年には理化学研究所(伊藤正男研究室)研究員、2001年には米国セントジュード小児研究病院スペシャルフェローを歴任。2004年、金沢大学(革新脳科学領域)助教授に就任。2006年より群馬大学教授を務め、2019年からは群馬大学ウイルスベクター開発研究センター長を兼任している。

主な受賞・役職等

- ・日本遺伝子細胞治療学会タカラバイオ研究奨励賞(2023年)
- ・Blue Flame Award(米国NPO)(2025年)
- ・日本遺伝子細胞治療学会認定医
- ・第15回日本マーモセット研究会大会長(2026年)
- ・第50回日本神経科学大会／第4回CJK国際会議大会長(2027年)



脳神経科学の研究者で、わが国のウイルスベクター開発の第一人者である平井宏和群馬大学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教授が、自身が開発したウイルスベクター／プロモーターを使って難治性てんかんの遺伝子治療法を開発、同大学医学部附属病院などで患者を対象にした臨床試験の準備を進めている。

てんかんの患者は日本に100万人、世界では5,000万人いて、その30%が既存の薬剤では抑えきれず、難治性てんかんと呼ばれている。外科的に、脳のなかの発作の焦点部位を切除する治療法もあるが、侵襲が大きく、焦点を除去しても発作が完全に消失しない例も少なくない。今回開発した遺伝子治療法は、安全かつ有効な長期的治療効果が期待できる。

研究成果をこうした患者さんに届けるため2026年中に製剤開発のためのベンチャー企業を設立する。

遺伝子治療を目的とする、わが国初の本格的なアデノ随伴ウイルスベクター創薬プロジェクトである。

欧米ではこの分野に研究者・企業が続々と参入して研究開発が加速、難病治療のウイルスベクター製剤が相次いで開発・承認されている。平井教授は「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開発をして遺伝子治療に結びつける余地は残されている」と語る。日本独自の切り口、創薬のストーリーとは？



本特集では、①ウイルスベクターを利用した遺伝子治療の基礎知識、②ウイルスベクター開発実績日本一、③開発した抑制性ニューロン特異的プロモーター、④最初の治療対象「難治性てんかん」、⑤医師主導治験目指す——の5つの記事で、本創薬プロジェクトの現状を紹介する。

総特集

世界と戦う遺伝子治療研究開発

日本初 本格的なアデノ随伴ウイルスベクター創薬プロジェクト

CONTENTS

国内30万人、世界1,500万人 難治性てんかんの遺伝子治療法開発 群馬大学で医師主導治験目指す 年内にベンチャー設立	01
本特集でお伝えしたいこと	02
5分で分かる「ウイルスベクターを利用した遺伝子治療」 ウイルスベクターが細胞内へ治療用遺伝子を運ぶ 近い将来、医薬品の3分の1は遺伝子治療薬に	04
ウイルスベクター開発実績日本一の平井研究室 ウイルスベクターに特化したわが国初の研究機関	06
革新的なプロモーターを開発 国際特許に 小さくてウイルスベクターに搭載可能、性能も強力	08
国内30万人、世界1,500万人 難治性てんかんが最初の治療対象	11
日本初 本格的なアデノ随伴ウイルスベクター創薬プロジェクト 群馬大学から始まる難治性てんかん治療への挑戦 医師主導治験目指す 年内にベンチャー設立	14

本特集でお伝えしたいこと

脳のしくみを生かした日本発遺伝子治療・創薬プロジェクト —— 難治性てんかん臨床試験に挑む群馬大学の新たな取り組み

1 群馬大学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)平井宏和教授のグループは「抑制性ニューロンでだけ働く遺伝子のスイッチ(cmGAD67プロモーター)」を開発し、日本、米国、欧州、中国で特許出願しています。

2 脳の中には、大きく分けて二種類の神経細胞があります。ひとつは、隣の神経細胞に「信号を送る」役割をもつ**興奮性ニューロン**、もうひとつは、周囲の神経細胞の働きに「ブレーキをかける」**抑制性ニューロン**です。

私たちの脳が正常に働くためには、興奮しすぎないようにバランスを取ることがとても重要で、その役割を担っているのが抑制性ニューロンです。抑制性ニューロンは、GABAやグリシンといった物質を放出し、興奮性ニューロンの働きを適切に抑えています。この抑制性ニューロンの働きに異常が生じると、てんかんや自閉症、統合失調症など、さまざまな病気の原因になることが知られています。

プロモーターとは、遺伝子を「いつ・どこで働かせるか」を決めるスイッチです。抑制性ニューロン特異的プロモーターは、そのスイッチが抑制性ニューロンの中でだけ入る仕組みです。

この仕組みを利用した治療は、次のような流れで行われます。

- ①治療に必要な遺伝子と、この特別なスイッチ(プロモーター)を組み込んだウイルスを脳に届けます。
- ②ウイルスは、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの両方に入ります。
- ③しかし、スイッチは抑制性ニューロンの中でだけ働くため、治療用の遺伝子は抑制性ニューロンでのみ「ON」になります。
- ④ その結果、治療用遺伝子が働き、症状の改善につながります。

3 【難治性てんかんに対する新しい治療法の開発】

平井教授らは、この特別な仕組み(プロモーター)を組み込んだウイルスを用いて、**薬が効きにくい「難治性てんかん」に対する新しい治療薬**の開発を進めています。現在、群馬大学などを中心に、将来的な臨床試験の実施を目指しています。

てんかんの患者さんは、世界で約5,000万人いるといわれており、そのうち約30%は、現在使われている薬では十分な効果が得られない「難治性てんかん」です。てんかんには、脳全体が一気に興奮するタイプ(全般性てんかん)と、脳の一部から発作が始まり、脳全体に広がるタイプ(焦点性てんかん)があります。難治性てんかんの約半数は、この**焦点性てんかん**に分類されます。

平井教授のグループはまず、焦点性てんかんを対象に臨床試験を行う計画です。その理由として、次の点が挙げられます。

- ①**患者数が多く**、臨床試験に参加する患者さんを比較的集めやすいこと
 - ② **発作が消失する、あるいは発作の間隔が長くなる**といった指標が明確で、治療効果を判断しやすいこと
 - ③**病変が脳の限られた部位にある**ため、少ない量のウイルスで治療でき、費用を抑えられること
 - ④使用する**ウイルス量が少ない分、副作用のリスクも低くできる**こと
- といった点が挙げられます。

これらの理由から、焦点性てんかんは本治療法の最初の臨床試験の対象として最も適した疾患だと考えています。

4 【脳を傷つけず、発作を抑える新しい治療の仕組み】

今回開発した新しい治療法では、**国際特許を出願している独自の技術**を用いています。この技術を組み込んだウイルスを使い、脳の中で発作が起こる原因となっている部位(てんかん焦点)に、神経の興奮を抑える働きをもつ物質(GABA)を作らせます。

この治療の大きな特徴は、**神経の活動が過剰に高まったときだけ作用する点**です。発作が起こりそうな状態になると、脳の興奮を抑えるGABA が作られ、発作を鎮める方向に働きます。

この方法は、外科手術のように脳を切除したり壊したりする必要がなく、**脳へのダメージを最小限に抑えられる治療法**です。必要なときにだけ働く仕組みのため、安全性が高く、長期間にわたる効果も期待されています。

5 このような研究の背景には、群馬大学が長年にわたって積み重ねてきたGABA研究の歴史があります。てんかん治療でも新しい手術の方法を切り開いてきました。

6 こうした研究成果を社会に届けるため、わが国初のウイルスベクター遺伝子治療薬の開発を加速させるべく、2026年中にベンチャー企業を設立する準備を進めています。

5分で分かる「ウイルスベクターを利用した遺伝子治療」

ウイルスベクターが細胞内へ治療用遺伝子を運ぶ 近い将来、医薬品の3分の1は遺伝子治療薬に

【概要】

- ・**遺伝子治療**とは、注射などの方法で体の中に**治療のための遺伝子**を入れ、その遺伝子の情報を体の中で働かせることで病気を治療しようとする方法です。
- ・遺伝子治療の中心となる技術が「ウイルスベクター」です。「ベクター」とは「運び屋」という意味で、もともと細胞に入り込む性質をもつウイルスを安全に改良し、**治療用の遺伝子を目的の細胞まで届けるための道具**として作られています。
- ・具体的な**仕組み**は次の通りです。
ウイルスが持つ遺伝情報のうち、増えたり病気を起こしたりする部分を取り除き、代わりに治療に必要な遺伝子を組み込みます。こうして作られたウイルスベクターは、ウイルス本来の「細胞に入る力」を利用して、治療用遺伝子を効率よく狙った細胞に運び、その遺伝情報を働かせることで治療効果を発揮します。
- ・ここで特に重要なのが「**プロモーター**」と呼ばれる**DNAの配列**です。
プロモーターは、遺伝子を「いつ・どこで働かせるか」を決めるスイッチの役割を果たします。治療用遺伝子を電気製品にたとえると、遺伝子そのものは「機械」、プロモーターは「電源スイッチ」にあたります。スイッチがなければ機械は動かず、またスイッチの種類によって「特定の場所だけで使える」「必要なときだけ動く」といった調整ができます。プロモーターは、**遺伝子を安全に、狙った細胞だけで働かせるための重要な仕組み**です。
- ・欧米では近年、難病を対象とした遺伝子治療薬(ウイルスベクターを用いた薬)が次々と開発され、実際に医薬品として承認・使用されています。
- ・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。

欧米で遺伝子治療薬が次々と開発されている

—— 欧米では遺伝子治療薬の開発が進んでいると聞きます。

平井 近年、難病が一回の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。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。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に成長できる例も報告されています。

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(ウイルスベクター製剤)の開発はその後も相次ぎ、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などが承認されています。

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。

—— 先生が執筆された脳科学辞典の「ウイルスベクター」の説明のなかに、「**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。

平井 ベクターとは運び屋という意味です。ウイルスを改良して、狙った細胞へ任意の遺伝子を運ぶツールとして開発したのがウイルスベクターです。2010年以降、アデノ随伴ウイルス(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で構成されています(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)。

治療用遺伝子をONにする

—— ウイルスベクターに搭載するプロモーターとは何ですか。

平井 プロモーターは、ウイルスベクターが狙った細胞に到達したあと、治療用遺伝子をONにする、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、ゲノム部分が細胞核に運ばれて、プロモーターのスイッチがON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。

医薬品開発には特許が必要

—— わが国における創薬イノベーション実現に向けて、なぜ、ウイルスベクター研究強化が必要なのでしょう。

平井 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。また、製薬企業が、医薬品として開発するにはウイルスベクターやプロモーターの特許が必要です。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みます。

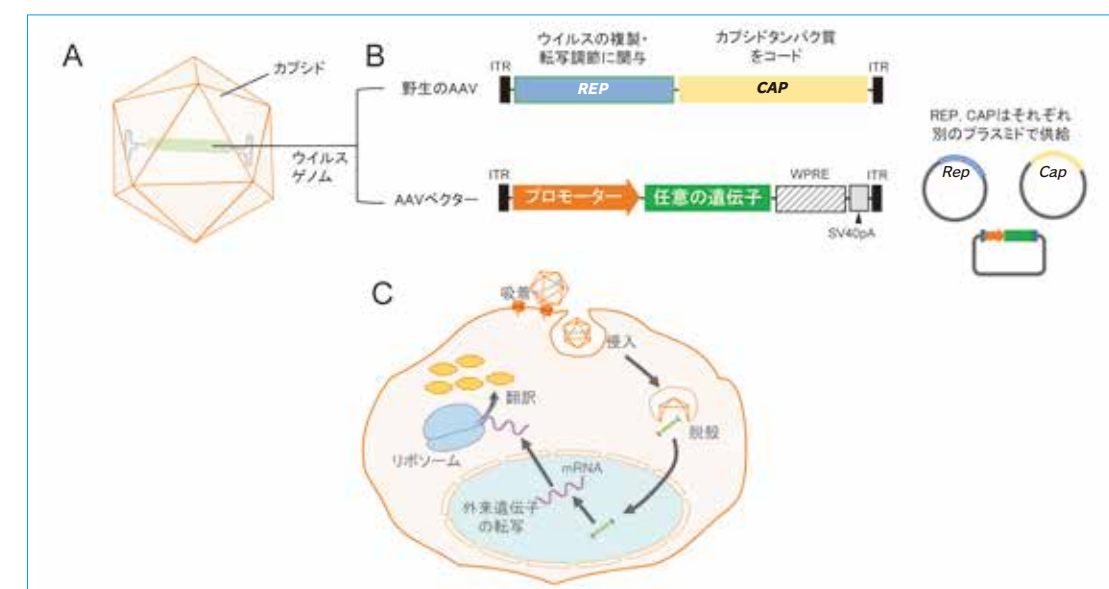


図1 AAVベクターの構造と、細胞への感染から遺伝子発現までを示す模式図



ウイルスベクター開発実績日本一の平井研究室

ウイルスベクターに特化したわが国初の研究機関

【概要】

- ・群馬大学のウイルスベクター開発研究センターは6年前に設立された、ウイルスベクターの研究・開発に特化した国内初の研究機関です。
- ・同センターでは、
 - ① 新しい性質をもつウイルスベクターや、遺伝子の働きを制御する仕組み(プロモーター)の開発
 - ② ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の研究や、難病に対する新しい薬の開発
 - ③ 開発したウイルスベクターを、国内外の研究者へ提供
 - ④ 他大学や研究機関から依頼を受けて行うウイルスベクターの作製支援など、幅広い取り組みを行っています。
- ・センターの目標は、
 - ① 脳科学研究に役立つ新しいウイルスベクターの開発
 - ② それらを国内の研究者に広く提供することで、日本の脳科学研究の国際競争力を高めること
 - ③ 副作用が少なく、より効果的な脳の難病治療につながるウイルスベクターの開発
 - ④ 日本発の遺伝子治療用ウイルス製剤を実用化することです。
- ・センター設立以来、センター長を務めているのは大学院医学系研究科の平井宏和教授です。平井教授は、35年以上にわたり日本および欧米の最先端研究機関で脳神経科学の研究を続けてきた、脳神経系に特化したウイルスベクター開発と遺伝子治療研究の第一人者です。
- ・国が推進する「ウイルスベクターコア」事業においては、新しいウイルスベクターの開発数や、他の研究機関へのベクター供給件数の半数以上を、平井研究室が担いました。

「革新脳ウイルスベクターコア」事業の中核担う

群馬大学のウイルスベクター開発研究センターの設立は2019年10月。ウイルスベクター開発に特化したわが国初の研究機関です。未来先端研究機構内の組織です。

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。

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、さまざまな分野で使用できる先端的ウイルスベクター開発が求められています。

革新脳ウイルスベクターコア

国のウイルスベクターコア事業が実施されました。その経過は以下のようなものです。

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)。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)。

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、順天堂大学の計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。

国内外65研究機関に供給

「革新脳ウイルスベクターコア」のなかで、4研究室が供給したウイルスベクターはアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを中心に、逆行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とそれらの変異体など29種類と多岐に渡っています (表1左)。供給した先は東京大学、群馬大学、理化学研究所、名古屋大学、京都大学、順天堂大学、大阪大学、生理学研究所、University of Copenhagen、University of Western Ontario など国内外65の研究機関です (表1中、右)。

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2)。

さまざまなウイルスベクターを開発し、主に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「予期していなかった成果」だと平井教授は言います。

脳統合ウイルスベクターコア

2023年度に終了したAMED「革新脳」に続き、2024年度から新たにAMEDの「脳神経科学統合プログラム (脳統合)」がスタートしました。この「脳統合」は、日本が国として進める大規模な脳研究プロジェクトで、これまでに築かれてきた脳科学研究の基盤をさらに発展させることを目的としています。

本プログラムでは、基礎研究、臨床研究、そして産業界の連携を強化し、

○認知症などの神経・精神疾患がこころの仕組みの解明

○脳の働きを数理的に再現する「デジタル脳」の構築

○これまでにない新しい診断法や治療法、創薬の種 (技術シーズ) の創出——を目指しています。

「脳統合」プログラムの中でも、ウイルスベクターコアが設置され、遺伝子を細胞に届けるためのウイルス技術の開発と提供を担っています。このコア事業には、平井研究室をはじめ、生理学研究所、順天堂大学、福島県立医科大学、名古屋市立大学が参加し、全国の研究者が活用できるウイルスベクターの開発と供給を行っています。

研究ネットワーク

平井研究室は、AMED ウイルスベクターコア事業以外にも、新規ウイルスベクター開発受託や共同研究で、国内外の研究機関・企業などとのネットワークを築いています (図3)

ウイルス種類	件数	組織名	件数	組織名	件数
AAV2/9	486	東京大学	293	国立循環器病研究センター	7
PHP.eB	322	群馬大学	136	川崎医科大学	6
AAV2/1	209	理化学研究所	132	大阪市立大学	6
AAV-DJ	91	名古屋大学	123	藤田医科大学	5
AAV2/2	86	京都大学	114	UCSF	5
AAV2-retro	83	順天堂大学	78	長浜バイオ大学	3
AAV2/8	61	大阪大学	66	北海道大学	3
AAV2/5	35	生理学研究所	53	同志社大学	3
CAP-B10	34	University of Copenhagen	50	岐阜大学	3
AAV2/6	20	国立精神・神経医療研究センター	37	金沢医科大学	3
AAV-F	19	神戸大学	33	金沢大学	2
レンチ (逆行性 HiRet)	17	熊本大学	30	National University of Singapore	2
AAV2.1	16	姫路獨協大学	24	国立成育医療研究センター	2
PHP.S	12	東北大学	20	鹿児島大学	2
レンチ (順行性 VSVG)	9	東京医科歯科大学	19	日本大学	2
PHP.B	8	防衛医科大学校	17	Stanford University	2
AAV2-BR1N	6	岡山大学	15	筑波大学	2
シンドビスウイルス	6	横浜市立大学	15	埼玉県立大学	1
レンチ (逆行性 NeuRet)	3	東京慈恵会医科大学	14	Emory University	1
AAV-MG1.2	3	琉球大学	14	Washington University	1
HiRet	2	山梨大学	13	東京理科大学	1
CPP.16	1	東京女子医科大学	13	国立遺伝学研究所	1
AAV9.2B	1	神奈川工科大学	12	東海大学	1
PHP.N	1	新潟大学	11	創価大学	1
AAV2/rh10	1	University of Western Ontario	11	富山大学	1
AAV2m	1	福井大学	11	Neurociencias HM CINAC Barcelona	1
AAV2-BR1	1	沖縄科学技術大学院大学	10	合計	1,536
BI30	1	自治医科大学	10		
NeuRet	1	関西医科大学	10		
合計	1,536	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		

表1 革新脳ウイルスベクターコアで供給したウイルスベクターの種類と配布先

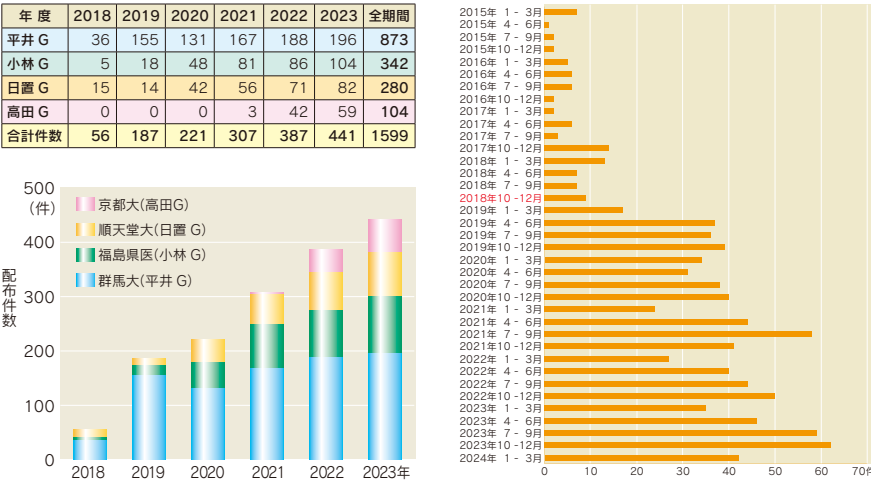


図2 革新脳ウイルスベクターコアの各年度配付実績

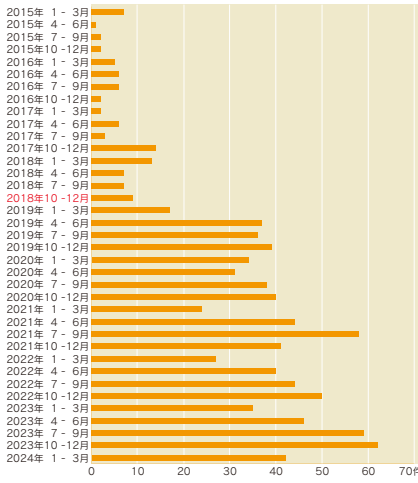


図3 平井グループのAAVベクター配付件数の推移

革新的なプロモーターを開発 国際特許に

小さくてウイルスベクターに搭載可能、性能も強力

【概要】

- ・ウイルスベクターを使って治療用の遺伝子を狙った細胞に届ける際、重要な役割を果たすのが「プロモーター」です。プロモーターは、ウイルスが目的の細胞に到達したあと、治療用遺伝子のスイッチを入れて動かせる役割を担っています。
- ・一方で、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは、ウイルスの中でも非常に小さいため、大きなプロモーターを載せることができません。また、たとえ搭載できても、スイッチの力が弱いと、治療用遺伝子が十分に働かないという課題がありました。
- ・平井教授の研究チームは、従来と同じように抑制性ニューロンでだけ働く特性を保ちながら、大きさは6分の1以下、動きは3倍という、非常に高性能な新しいプロモーター (cmGAD67プロモーター) を開発しました。
- ・このプロモーターの優れた点は、
 - ① 小さく、AAVベクターに無理なく搭載できること
 - ② 遺伝子を強く動かせることができること
 - ③ 抑制性ニューロンでだけ働く高い特異性をもつこと
 の3点です。小さくて、強くて、狙いが正確という点で、非常に性能の高い技術です。
- ・脳の中には、神経の動きを高める興奮性ニューロンと、それを抑える抑制性ニューロンがあります。抑制性ニューロンは、GABAなどの物質を放出して興奮を抑え、脳が過剰に興奮しないようバランスを取っています。この動きが乱れると、てんかんや自閉症、統合失調症などの病気につながる可能性があります。
- ・抑制性ニューロンでだけスイッチが入るプロモーターと、抑制性ニューロンの動きを高める治療用遺伝子を組み合わせたウイルスベクターを使うことで、標的となる抑制性ニューロンだけの機能を高める治療が可能になります。これにより、てんかんなどの病気の治療につながる事が期待されています。
- ・この技術については日本で特許を出願しており、さらに科学技術振興機構 (JST) の海外特許出願支援制度を利用して、米国、欧州、中国でも特許出願を行い、審査が進められています。

従来の6分の1以下のサイズ

— 開発したプロモーターは？

平井 私たちが開発したのは、抑制性ニューロン特異的 cmGAD67 というプロモーターです。従来のプロモーターと同様、抑制性ニューロン特異性は保ちつつ、サイズは6分の1以下で、プロモーター活性も強いものです (図4)。

ニューロンは神経細胞のこと。抑制性ニューロンは、神経ネットワークの興奮性を抑え、過剰な活動を防ぐ働きをします。具体的には、神経伝達物質の GABA やグリシンを放出して、他の神経細胞の興奮を抑制する信号を送ります。この信号が情報の同期性を制御したり、不必要な情報をブロックしたりするなどして、脳が正常に機能します。

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、今回の発明をまず、難治性てんかんの治療に使うことにしています。

— プロモーターの役割は？

平井 ウイルスベクターを開発する際には、まずどの細胞を狙うのかを決め、その細胞に入りやすいウイルスを選びます。AAVでは、ウイルスの外側の殻 (カプシド) が、どの細胞に入りやすいかを決定する重要な役割を持っています。

これまでによく研究されている自然由来の AAV は約13種類あり、それぞれ感染しやすい臓器や細胞の種類が異なります。そのため、目的とする細胞に入りやすいタイプを選ぶか、必要に応じて性質を変えた新しいタイプを作る必要があります。

私たちも新しいカプシドの開発を進めていますが、カプシドだけで感染する細胞の種類を完全に限定することは難しいのが現状です。

そこで次に重要になるのが、ウイルスの中に組み込むプロモーターです。プロモーターは、運ばれてきた遺伝子を実際に動かせるためのスイッチの役割を果たします (図5B)。

もし、特定の細胞でだけスイッチ

が入る「細胞特異的プロモーター」を使えば、たとえウイルスが別の細胞に入ったとしても、遺伝子は働きません (図5C)。つまり、狙った細胞でだけ治療の効果を発揮させることができます。このとき重要になるのが、プロモーターの大きさと強さです。

抑制性ニューロン特異的 cmGAD67 プロモーター

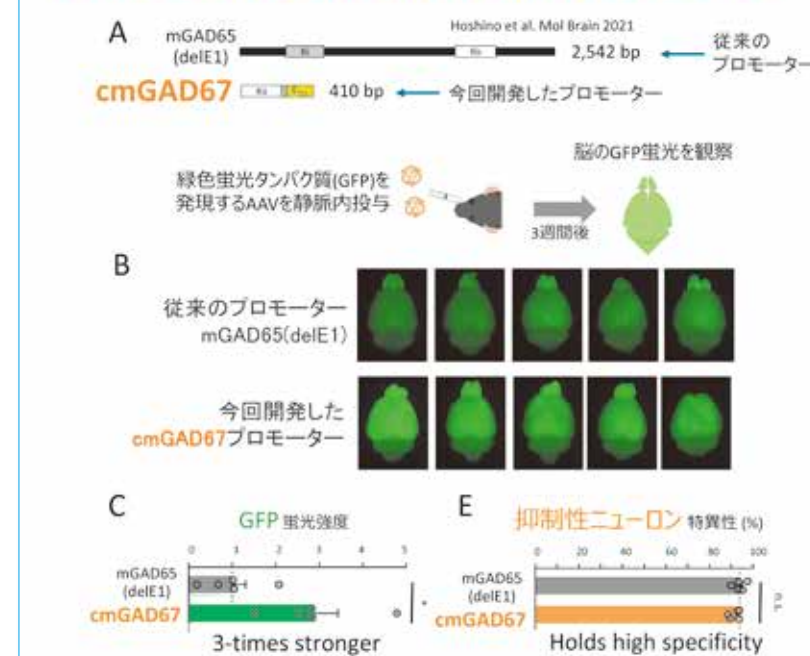


図4

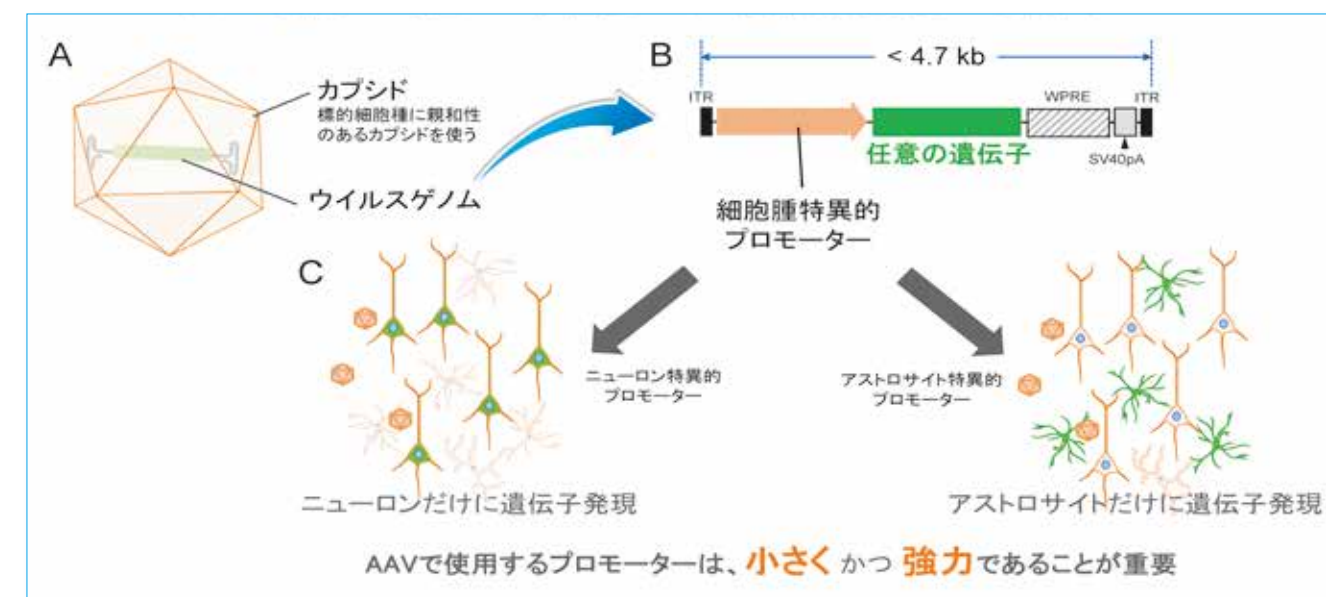


図5



プロモーター活性が強い

—— ウイルスベクターに組み込める外来遺伝子の容量の問題ですね。

平井 AAVは、ウイルスの中でもとても小さい種類のため、中に入れられる遺伝情報の量に4.7kbまでという限りがあります※。そのため、あまり大きなプロモーター(遺伝子のスイッチ)を組み込むことはできません(図5B)。また、スイッチの力が弱いと、運ばれた遺伝子が十分に働かないという問題もあります。

一方で、特定の細胞でだけ働く「細胞特異的なプロモーター」は、一般に長くて働きが弱いことが知られています。このため、小さくても強く、しかも狙った細胞でだけ働くプロモーターを開発することが、大きな課題となっていました。

※ kb(キロベース)とは、遺伝子の長さや情報量を表す単位です。AAVというウイルスはとても小さいため、中に入れられる遺伝情報の量が「約4.7kb(4,700文字分)」までと決まっています。

—— 「小さいこと」と「強さ」がポイントになるわけですね。

平井 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なプロモーターを開発してきました(表2)。2021年には抑制性ニューロン特異的な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。

さらに研究を続けた結果、今回の大きな発明に至りました。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なcmGAD67プロモーターです(図4)。

このプロモーターについて、まず日本で特許を出願しました。

JSTの支援受ける

—— この抑制性ニューロン特異的なプロモーターの特許について教えてください。

平井 まず、日本で特許を出願した後、科学技術振興機構(JST)が実施している「海外特許出願支援制度」に申請しました。この制度では、書類審査やプレゼンテーションによる審査を経て採択されると、海外で特許を出願するための費用を支援してもらうことができます。また、出願する国や地域の数も、審査を踏まえて決められます。

私たちが開発したcmGAD67プロモーターについての申請は無事に採択され、米国、欧州、中国への特許出願を支援してもらえることになりました。この特許は、日本での審査において、新しさ(新規性)や技術的な進歩性が認められており、海外でも特許として成立する可能性が高いと考えています。

今回、この特許技術を基盤として、薬が効きにくい難治性てんかんに対する遺伝子治療用ウイルスベクター製剤の開発に挑戦していきます。

国内30万人、世界1,500万人 難治性てんかんが最初の治療対象

【概要】

平井宏和教授は、独自に開発した抑制性ニューロンでだけ働く遺伝子のスイッチ(抑制性ニューロン特異的なプロモーター)を用いて、薬が効きにくい難治性てんかんを対象とした新しい遺伝子治療の開発に取り組んでいます。

■ てんかんが患者さんの生活に与える影響

てんかんの患者さんは、発作を繰り返すことで脳の神経細胞が傷つきやすくなり、記憶や判断力などの認知機能の低下や、精神的な不調を引き起こすリスクが高まります。

また、発作がいつ起こるか予測しにくいいため、自動車の運転が制限されることが多く、外出や仕事など、日常生活にもさまざまな制約を受けます。

■ なぜ「てんかん」を治療対象に選んだのか

抑制性ニューロン特異的なプロモーターは、さまざまな脳の病気への応用が期待されています。その中で、まずてんかんを治療の対象とした理由は、患者数が多く、治療効果を比較評価しやすいからです。

てんかんには、脳の広い範囲で発作が起こる全般性てんかんと、脳の一部分から始まる焦点性てんかんがあります。今回対象とする焦点性てんかんは、治療すべき領域が限られているため、使用するウイルス量を抑えられ、副作用や治療費の負担も軽減できます。

■ 遺伝子治療という新しい選択肢

てんかんに対しては、発作の原因となる脳の一部分を切除する外科的治療が行われる場合もあります。しかし、体への負担が大きく、発作が完全に治まらないケースや、言語や感覚などの正常な脳機能に影響が出るリスクもあります。

今回開発されている遺伝子治療は、脳の焦点部位を直接標的としながらも、脳組織を切除することなく、必要なときにだけ抑制の働きを強めるという新しい方法です。このため、安全性が高く、長期的な治療効果が期待できます。

てんかんは「抑制のしくみ」の異常から起こる病気

—— 先生はこれまで、脳の特定の細胞でだけ働くプロモーターを数多く開発してきました。今回のプロモーターはどのように活用されるのでしょうか。

平井 抑制性ニューロンの働きに異常が起こると、てんかんや自閉症、統合失調症など、さまざまな脳の病気につながるということが分かっています。

私たちは、今回開発した抑制性ニューロンでだけ働く遺伝子が働くプロモーターを、まずは難治性てんかんの治療に活用することを考えています。

—— てんかんとはどのような病気ですか。

平井 てんかんは、てんかん発作を繰り返す慢性的な脳の病気です。脳の神経細胞の活動のリズムが乱れ、

標的細胞種	プロモーター	サイズ (kb)	由来	論文
小脳プルキンエ細胞	L7-6	0.8	マウス	Nitta, Hirai* et al. <i>Mol Ther Methods Clin Dev.</i> 2017 Addgene: Plasmid #126462
興奮性ニューロン	rNSE	1.2	ラット	Shinohara, Hirai* et al. <i>Cerebellum.</i> 2017
	rSynI-mCMV	1.2	ラット	Matsuzaki, Hirai* et al. <i>J Neurosci Methods.</i> 2014
抑制性ニューロン	mGAD65(delE1)	2.5	マウス	Hoshino, Hirai* et al. <i>Mol Brain.</i> 2021 . Addgene: Plasmid #177316
	cmGAD67	0.4	マウス	Fukai, Konno, Hirai* et al. <i>BioRxiv.</i> 2025 Addgene: Plasmid #245935
アストロサイト	gfa2	0.3, 0.6	マウス マーマゼット	Shinohara, Hirai* et al. <i>PLoS One.</i> 2016
ミクログリア	Iba1 (WPRES-miR.T.)	1.7	マウス	Okada, Hirai* et al. <i>Commun Biol.</i> 2022 Addgene: Plasmid #190163
	Iba1 (miR.T.-WPRES-miR.T.)	1.7	マウス	Aoki, Hirai* et al. <i>Cell Rep Methods.</i> 2025 Addgene: Plasmid #226475

表2 平井研究室で開発された、AAVベクターに搭載して使用できる細胞種特異的なプロモーター



異常な興奮が過剰に広がることで発作が起こります。

患者さんの数は、日本で約100万人、世界では約5,000万人にのぼります。そのうち約3割は、現在使われている抗てんかん薬では発作を十分に抑えられない「難治性てんかん」とされています。

世界保健機関(WHO)は、てんかんに対する理解を深め、医療や社会的支援を進めることを目的として、1997年に「世界てんかんの日(International Epilepsy Day)」を制定しました。毎年2月の第2月曜日には、世界各地で啓発活動が行われています。

—— てんかんが患者さんの生活に与える影響は大きいんですね。

平井 はい。てんかんの大きな問題は、いつ発作が起こるか分からないという点です。

大人の場合、車の運転が制限されることが多く、外出や仕事、就職にも影響が出る場合があります。子どもの場合は、学校生活や友人関係など、子ども社会ならではの悩みを抱えることも少なくありません。

さらに深刻なのは、発作が頻繁に起こることで、脳の機能が徐々に低下してしまう可能性があることです。特に子どもでは、生まれつきの病気が原因でてんかんを発症するケースも多く、発作を抑えられるようになるだけで、本人だけでなく保護者の負担も大きく軽減されます。

だからこそ、薬が効きにくい難治性てんかんに対して、新しい治療の選択肢をつくることが重要だと考えています。

発作が「いつ起こるか分からない」病気

—— てんかんは、脳の中で何が起きている病気なのでしょう。

平井 脳の中では常に、「興奮」とそれを抑える「抑制」がバランスを取りながら働いています(図6A)。このバランスを支えているのが抑制性ニューロンです。

抑制性ニューロンは、GABAやグリ

シンといった神経伝達物質を放出し、ほかの神経細胞の過剰な興奮を抑える役割を果たしています。これによって、不要な情報がブロックされ、脳は正常に機能します。

ところが、この抑制の働きが弱くなり、興奮のほう相対的に強くなって制御できなくなると、てんかん発作が起こります。つまり、てんかんは「興奮と抑制のバランスが崩れた状態」なのです(図6B,C)。

私たちが開発した抑制性ニューロン特異的プロモーターを使うと、抑制の仕組みを狙って強めることができます。このプロモーターを搭載したウイルスベクターでは、抑制性ニューロンでだけ治療用遺伝子が働くため、異常の原因となっている部分をピンポイントで補正できる、というわけです。

発作によって興奮が非常に強くなったときに、抑制を強めて再びバランスを取り戻す(図7)——。この考え方が、新しいてんかん治療につながります。

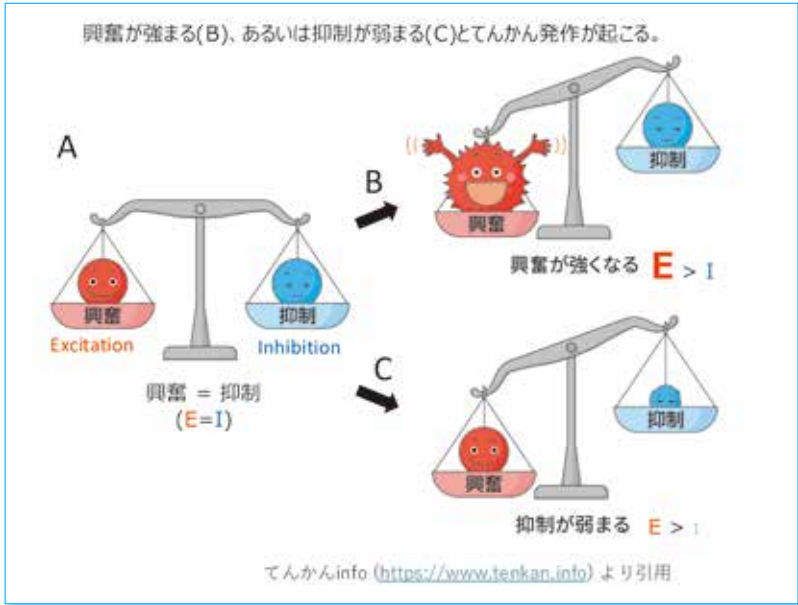


図6 てんかん発作が起こるメカニズム

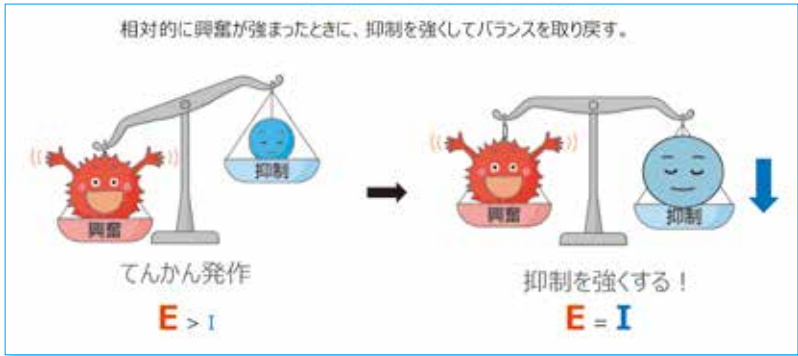


図7 てんかん発作を抑える戦略

なぜ、最初の治療対象が「てんかん」なのか

平井 治療の対象としててんかんを選んだ理由はいくつかあります。

一つ目は、患者数が多いことです。日本だけでも、薬が効きにくい難治性てんかんの患者さんは約30万人います。

二つ目は、治療の標的が比較的是っきりしていること、そして治療効果を判断しやすいことです。てんかんの場合、発作の回数や間隔が明確な指標になります。発作が長期にわたって消失、あるいは完全に消失しなくとも、治療後にその間隔が延びたかどうかを見ることで、効果を比較的短期間で評価できます。

他の病気と比べて、なぜ効果を判断しやすいのか

—— ほかの神経の病気と比べて、ということですね。

平井 はい。遺伝子治療の対象となりうる病気には、アルツハイマー病や脊髄小脳失調症などもあります。アルツハイマー病は患者数が多い一方で、脳の非常に広い範囲に遺伝子を導入する必要があります。これはリスクが高く、かつ技術的にも簡単ではありません。

脊髄小脳失調症のような病気は、進行が非常にゆっくりです。そのため、薬が効いているのかどうかを判断するまでに、長い時間がかかります。加えて、患者数が少ないため、臨床試験そのものが難しいという課

新しい遺伝子治療とは

—— どのような治療法なのでしょう。

平井 私たちが開発した治療法は、国際特許を出願している抑制性ニューロン特異的プロモーター(cmGAD67プロモーター)を搭載したAAVベクターを用いるものです。このベクターを、てんかん発作の原因となる脳の焦点部位に投与すると、神経の活動が高まったときにだけ働くGABA合成酵素(GAD65)が、抑制性ニューロンで作られます。その結果、GABAの産生が増え、過剰な興奮が抑えられ、てんかん発作を防ぐことが期待されます。

この治療は、脳の焦点部位を直接狙いますが、組織を切除するような手術は行わず、脳へのダメージを最

小限に抑えられます。

また、発作が起きていないときには余計に働かないため、安全性の面でも利点があります。

それに對して難治性てんかんは、患者数が比較的多く、効果が短期間で分かりやすい。

医薬品開発として「最初の一步」に最適

—— そのほかにも理由があるんですね。

平井 もう一つ大きな理由があります。てんかんには大きく分けて、全般性てんかんと焦点性てんかんの2種類があります。

全般性てんかんは、脳の広い範囲が原因となるため、治療のためには広い領域に遺伝子を届ける必要があります。一方、焦点性てんかんは、脳の限られた一部分が原因となって起こります。たとえば、脳出血の跡や、生まれつきの脳の構造異常などが原因になる場合です。この場合、治療すべき場所はその原因となっている部分だけです。その部分の働きを調整できれば、発作を抑えられる可能性があります。つまり、ターゲットが限局しているのです。

そのため、私たちの遺伝子治療ウイルスベクター製剤の開発において、最初の取り組みとしては、焦点性てんかんが最も適していると判断しました。医薬品開発としてのハードルが、相対的に低いのです。

社会的な意義

平井 もしこの治療によって、1回の治療で長期間にわたり発作を抑えられるようになれば、患者さんの生活の質(QOL)は大きく向上します。

家族の負担軽減、医療費の削減、就労や就学の機会拡大など、医学的・社会的・経済的にも大きな波及効果が期待されます。



日本初 本格的なアデノ随伴ウイルスベクター創薬プロジェクト

群馬大学から始まる難治性てんかん治療への挑戦
医師主導治験目指す 年内にベンチャー設立

【概要】

欧米の研究者のスタイルとは異なる独自のアプローチ

- ・薬が効きにくい難治性てんかんに対し、群馬大学で新しい遺伝子治療の開発が進められています。平井宏和教授らは、アデノ随伴ウイルス (AAV) というウイルスのベクターを使い、脳のさまざまな細胞に遺伝子を届けたいので、標的とする神経細胞でだけその遺伝子が働くように制御する治療法を開発を進めています。
- ・この研究の特徴は、単に「ウイルスを改良する」ことではなく、**神経科学の視点から「どの細胞で、いつ、どう遺伝子を働かせるか」までを設計している点**にあります。
- ・欧米では、ウイルス学の研究者を中心に、ウイルスの外側(カプシド)を改変して性能を高める研究が盛んに行われてきました。一方、平井教授らは、**遺伝子が細胞に入った“その先”で何が起ころのか**に着目し、まったく異なる切り口から遺伝子治療に挑んでいるのです。
- ・2026年中には、この治療を社会に届けるための**創薬ベンチャー企業の設立**も計画されています。
- ・基礎研究の成果を直接、患者さんの治療へとつなげるこの取り組みは、日本では初めての本格的な AAV 創薬プロジェクトであり、日本発の遺伝子治療の新たな道を切り開く挑戦として注目されています。

対話で読む ― 研究の背景と治療の仕組み

「基礎研究の成果を、患者さんのもとへ」

― 群馬大学で、難治性てんかんに対する新しい治療の準備が進んでいるそうですね。

平井 はい。薬が効きにくい難治性てんかんに対して、AAV というウイルスを使った**遺伝子治療**を開発しています。現在は、群馬大学医学部附属病院などと連携し、**医師主導の臨床試験**を開始するための準備を進めている段階です。

私たちの目標は、「Bench to Bedside」、つまり基

礎研究の成果を、実際の患者さんの治療につなげることです。

「カプシドを変える」研究と、 「遺伝子の働き方を制御する」研究

― 欧米ではウイルスベクター研究が非常に進んでいます。先生の研究は、どこが違うのでしょうか。

平井 米国を中心としたウイルスベクター研究は、これまで主にウイルス学の研究者が牽引してきました。彼らの関心は、ウイルスの外側の殻、いわゆるカプシ



日本初 本格的なアデノ随伴ウイルスベクター創薬プロジェクト

ドを改変することで、

- どの細胞に入りやすくなるか
- 体のどこに届きやすくなるか
- 血液脳関門を通過できるか

といった点を改善することにあります。

実際、このアプローチによって、多くの優れたウイルスベクターが開発されてきました。

― 先生は、そこに別の視点を持ち込んだと。

平井 はい。私はウイルス学者ではなく、神経科学者です。私の関心は、「ウイルスが細胞に入ったあと、その遺伝子がどの細胞で、どのように働くか」という点にあります。

どれほど優れたウイルスであっても、

- 本来働かせたくない細胞で遺伝子が動いてしまう
- 常に遺伝子が働き続けてしまう

― といったことが起これば、治療としては不十分、あるいは危険になる可能性があります。

発想の違いは「入口」か 「その先」か

平井 欧米の主流の研究は、言わば「どうやって細胞に到達し、その中に入るか」を徹底的に突き詰めてきました。

それに対して私たちは、「入ったあと、脳の働きはどう変えるか」を出発点にしています。

そのため私たちが力を入れてきたのは、ウイルスの殻ではなく、遺伝子のスイッチ(プロモーター)です。このスイッチを工夫することで、抑制性ニューロンでだけ遺伝子を働かせるといった、脳の仕組みに即した精密な制御が可能になります。

神経科学者だから描けた治療設計

― その違いが、今回のてんかん治療にどう生きているのですか。

平井 てんかんは、脳の中で興奮と抑制のバランスが崩れることで起こります。私は電気生理学を通して、このバランスがどのように保たれ、どのように崩れるのかを研究してきました。その経験があるからこそ、「抑制性ニューロンだけで、GABAを増やす」という治療の設計にたどり着いたのです。

これは、単にウイルスを改変する発想からは、な

かなか生まれにくいアプローチだと思います。

日本独自の切り口として

平井 欧米が進めてきたカプシド改変の研究と、私たちのプロモーターを軸にした研究は、対立するものではありません。むしろ、補完し合う関係にあります。

ただ、日本が独自に世界と戦うとすれば、「神経科学の深い理解に基づいて、遺伝子の働き方そのものを設計する」というこの切り口には、大きな可能性があると考えています。

群馬大学に受け継がれてきた GABA 研究

― 今回の治療では、GABA が重要な役割を果たすそうですね。

平井 はい。GABA は、脳の興奮を抑える働きをもつ神経伝達物質です。

この GABA が抑制性の神経伝達物質であることを明らかにしたのが、群馬大学薬理学の**小幡邦彦先生**でした。

さらに、小幡先生の弟子である**柳川右千夫先生**は、GABA を作る酵素である GAD65 を研究し、この酵素が減ると、脳の興奮が抑えられず、**てんかん発作が起こりやすくなる**ことを示しました。

私は、この研究の流れを受け継ぎ、GAD65 を遺伝子治療として脳に届けるという新しいアプローチに挑戦しています。

新しい治療の仕組み ― 必要なときにだけ働く

― 実際には、どのように治療するのですか。

平井 てんかん発作が始まる**脳の焦点部位**に、AAV ベクターを注入します。このウイルスは脳のさまざまな細胞に入りますが、私たちが開発した**抑制性ニューロン専用のスイッチ(cmGAD67プロモーター)**によって、GAD65 は**抑制性神経細胞**でだけ作られます。

GAD65 は、神経の活動が高まったときにだけ GABA を作る性質をもっています。

そのため、発作が起こり始めると GABA が増えて

興奮を抑え、発作がないときには余計に働かない。「必要なときに、必要な場所だけで作用する」ことが、この治療の大きな特長です(図8)。

脳神経外科の伝統が支える挑戦

——群馬大学ならではの強みは、ほかにもありますか。

平井 もう一つ大きいのが、**脳神経外科の伝統**です。1980年代から1990年代にかけて、大江千廣先生が「**神経科学としての脳神経外科**」を掲げ、**定位脳手術を**発展させてきました。

脳の限られた場所を正確に狙って治療する技術は、現在も群馬県内の医療機関に受け継がれています。今回の遺伝子治療も、こうした伝統を背景に、**脳神経外科と連携した医師主導治験**として進めていきます。

基礎から臨床、そして社会へ

——今後の見通しは。

平井 マウスでの実験はすでに完了し、現在は論文審査中です。

今後は霊長類モデルでの検証を経て、**最短で2年後の臨床試験開始**を目指しています(図9)。

並行して、治療を社会に安定的に届けるため、**創薬ベンチャーの設立**も進めています。基礎研究、臨床、創薬——この流れを一つにつなげることが、私の長年の目標です。

日本発の遺伝子治療へ

群馬大学に積み重ねられてきた研究の歴史と臨床の経験が、いま一つの治療として結実しようとしている。

この挑戦は、難治性てんかんの治療にとどまらず、日本の遺伝子治療研究全体を前進させる試金石となるかもしれない。

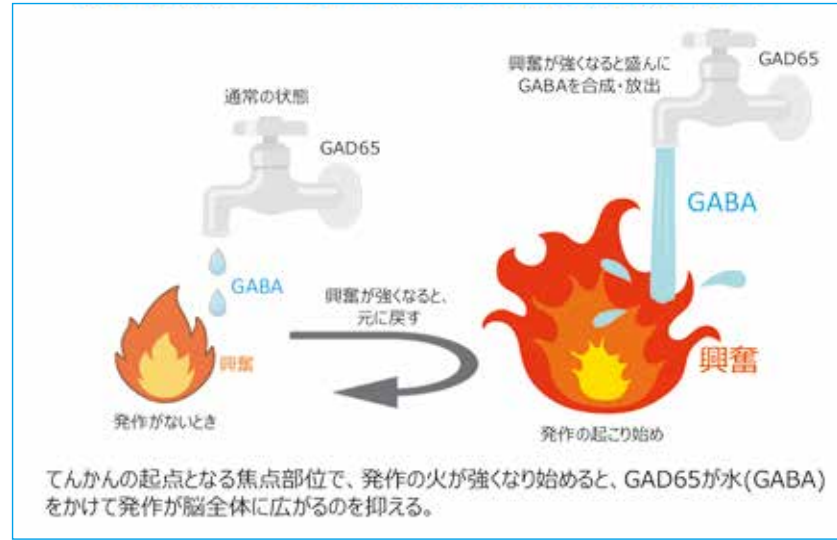


図8 興奮が強くなるとGAD65が活発に働き出す

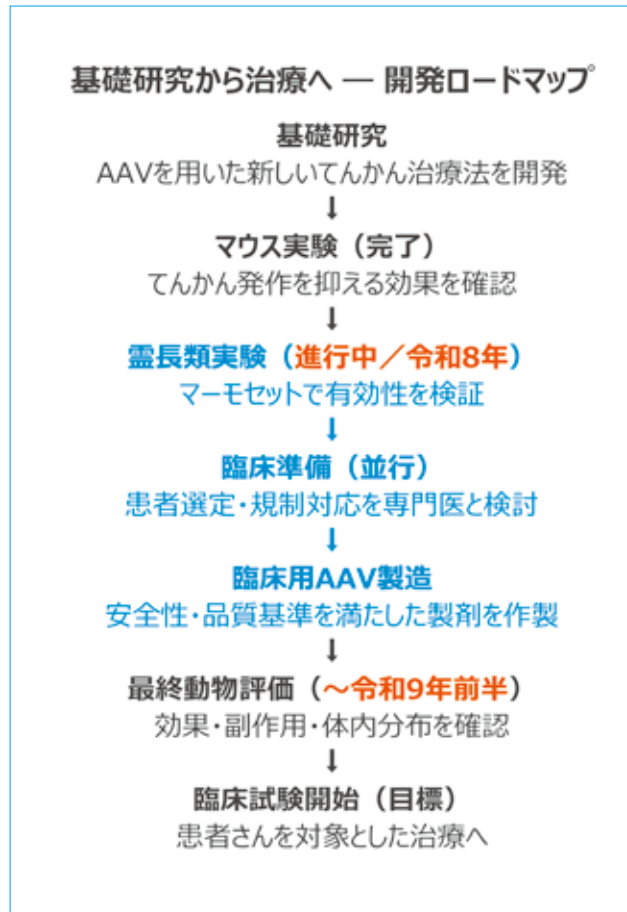


図9 基礎研究から治療へ — 開発ロードマップ

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シンポジウム

難治性てんかんに対する遺伝子治療の実現を目指して

2026年
2月26日 13:30-18:00

主催 群馬大学未来先端研究機構

会場 東京国際フォーラム ホールD5

【参加費】無料

【事前登録】必須〈事前登録フォーム〉<https://forms.gle/bChRnUykDyGuM7nG7>

||||| 講演者 |||||

◆ 村松 一洋

[自治医科大学医学部 小児科学講座 教授]

◆ 内山 進

[大阪大学大学院工学研究科 生物工学専攻 教授]

◆ 小山 隆太

[国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疫病研究第二部 部長]

◆ 大宅 宗一

[群馬大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 教授]

◆ 板橋 悠太郎

[群馬大学医学部附属病院 脳神経外科 助教]

◆ 平井 宏和

[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長]

以下の記事は「水源」9号の関連記事を再編集しました。

- ・5分で分かる「ウイルスベクターを利用した遺伝子治療」
- ・ウイルスベクター開発実績日本一の平井研究室

■ お問合せ先

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.12

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・編集	登坂和洋
連携	未来先端研究機構
印刷	上武印刷株式会社
発行日	2026年2月1日

Copyright ©2026
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っ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 (1～12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

総特集

世界と戦う遺伝子治療研究開発

日本初 本格的なアデノ随伴ウイルスベクター

創薬プロジェクト

GUNMA UNIVERSITY

水源

群馬大学研究活動報 Vol.12

国内30万人、世界1,500万人 難治性てんかんの遺伝子治療法開発
群馬大学で医師主導治験目指す 年内にベンチャー設立

……ウイルスベクター開発研究センター長 平井宏和