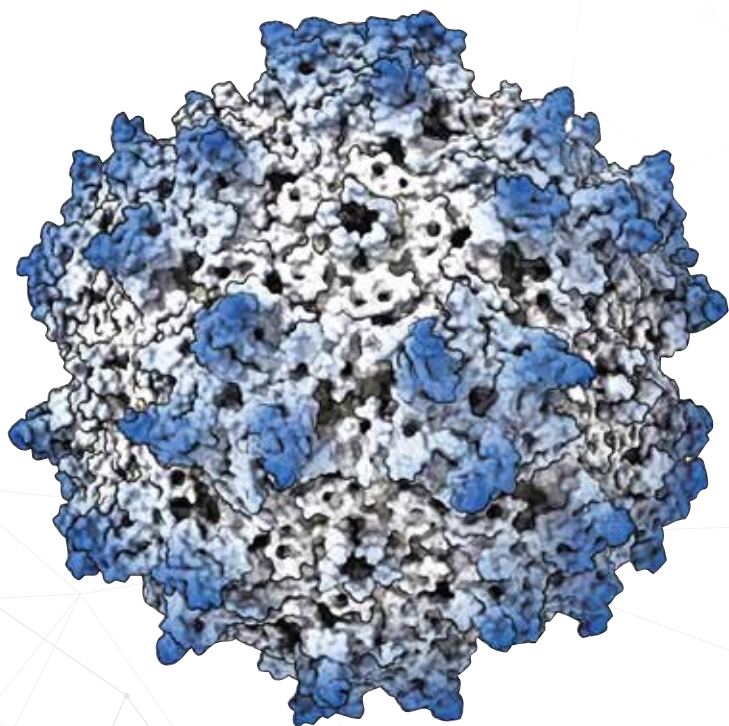


群馬大学未来先端研究機構
ウイルスベクター開発研究センター
開設5周年記念シンポジウム
報告書



GUNMA UNIVERSITY

水源

群馬大学研究活動報
特別号

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

開設5周年記念シンポジウム

「ウイルスベクター開発研究の最新成果と今後の展開」

主催：群馬大学未来先端研究機構

日時：2024年9月25日

会場：東京・虎ノ門グローバルスクエア コンファレンス

【プログラム】

- 開会挨拶 群馬大学長 石崎 泰樹
- 来賓挨拶 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課長 釜井 宏行 様

【講演：未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター】

- 「ウイルスベクター開発研究の最新成果と今後の展開」
ウイルスベクター開発研究センター長 平井 宏和
- 「新たな選択肢としてのエピゲノム編集療法」
ウイルスベクター開発研究センター教授 畑田 出穂

○ 招待講演

「第6期基本計画におけるSTI政策と地方国立大学への期待：群馬大学の現状に寄せて」

総合科学技術・イノベーション会議 常勤議員 上山 隆大 先生

○ パネルディスカッション

「トップ研究者の活躍に向けて地方国立大学が取り組むべきこと」

〈パネリスト〉

総合科学技術・イノベーション会議常勤議員 上山 隆大 先生

群馬大学長 石崎 泰樹

群馬大学理事(教育・評価担当) 林 邦彦

〈司会〉

群馬大学理事(研究・企画担当) 花屋 実

○ 閉会挨拶 理事(研究・企画担当)／未来先端研究機構長 花屋 実

○ 情報交換・ネットワーキング



CONTENTS

開会挨拶	群馬大学長 石崎 泰樹	02
来賓挨拶	文部科学省研究振興局ライフサイエンス課長 釜井 宏行 様	03
プレゼンテーション／進行	理事(研究・企画担当)／未来先端研究機構長 花屋 実	04
シンポジウム企画の背景		05
招待講演	総合科学技術・イノベーション会議 常勤議員 上山 隆大 先生	06
講演	ウイルスベクター開発研究センター長 平井 宏和	09
講演	ウイルスベクター開発研究センター教授 畑田 出穂	13

表紙図：アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(イラスト)。

遺伝子を細胞に運ぶために改良されたウイルスベクターの一種。

AAVは、カプシドという外殻とウイルスゲノムから成り立ち、これを基に様々な生命科学
研究や難病の遺伝子治療などで使用される。

最先端のベクターツール開発、 供給の拠点 国内外の生命科学研究の推進に寄与

群馬大学長 石崎 泰樹



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開設5周年記念シンポジウムに際し、本学を代表してご挨拶を申し上げます。

群馬大学未来先端研究機構は、群馬大学の強み、特色のある分野の研究力を世界最高水準に強化するための本学の研究プラットフォームであり、国内外のトップレベルの研究者と連携し、先進的な研究を推進しております。

その一環として、大学内の重点領域プロジェクトとして支援してきたウイルスベクター研究をさらに推進するため、2019年10月に、未来先端研究機構内にウイルスベクター開発研究センターを設置いたしました。

このセンターは、日本におけるウイルスベクター研究の拠点として、世界最先端のベクターツールの開発、供給、データの蓄積および情報発信、人材育成に取り組み、国内外のウイルスベクター研究の推進に寄与してきたと自負しております。この度、ウイルスベクター開発研究センター開設5周年を記念して、これまでの最新の研究成果を振り返り、合わせて今後の展開を考えるシンポジウムを開催できますことを誠に喜ばしく思います。

本日は、ご来賓として文部科学省研究振興局ライフサイエンス課から釜井宏行課長をお迎えするとともに、総合科学技術・イノベーション会議常勤議員上山隆大先生に、国際競争の激しい最先端研究を地方国立大学が推進するにあたり果たすべき役割についてお話をいただく機会を得ましたことに深く感謝申し上げます。

結びに、ご多忙の折、本シンポジウムにご出席をいただきました皆様に心から感謝申し上げますとともに、このシンポジウムが日本のウイルスベクター研究開発のさらなる発展の契機となりますことを祈念いたしまして、開会の挨拶とさせていただきます。

本日はどうぞよろしくお願い申し上げます。

光る研究を下支えし 国の研究力を高めていく

文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長

釜井 宏行 様



群馬大学未来先端研究機構のウイルスベクター開発研究センター5周年記念シンポジウム開催にあたり、ひとことお祝いの言葉を申し上げます。

私がライフサイエンス課長に就任したのは今年の7月でございます。以前にこの課の課長補佐を経験しております。ちょうど新型コロナウイルス感染症が広がり始めたところで、上山先生はこの対策、G7対応などをご尽力されておられたところでした。その後、私はAMED(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)に行き、2年間、創薬研究ですとか「ムーンショット型研究開発事業」の立ち上げなどをやってきたところでございます。

◎ 重要な地域の視点

地方国立大学の研究は、ライフサイエンスにおきましても、地域の視点というのは非常に重要だと思っております。文科省内で私どもライフサイエンス課のカウンターパートは医学教育課になるんですが、これらの立場から大学の生命科学系の研究を見ますと、地域の大学にきらりと光る研究があり、そうした研究を下支えし、大学の研究経営を支援することによって国全体の研究力を高めていくのが私ども研究振興局のミッションだと考えております。

そういった中で、群馬大学さんが5年前にウイルスベクターに特化したセンターを設立して研究開発を推進してきたことは先駆的でありましたし、研究開発の成果を着実に積み上げてきたことは意義のあることだと思います。

◎ 一層の産学官連携が大事

本年度は、国の第2期の健康医療戦略の最終年度です。この戦略の中では、モダリティ等を軸とした6つの統合プロジェクトが定められていて、「再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト」はその一つです。遺伝子治療の位置づけは、来年度からの第3期健康医療戦略でも引き継がれると思いますが、一層、産学官の連携が大事になると思います。

脳科学研究には群馬大学にご尽力いただいています。国の複数の大型脳研究プロジェクトを発展的に改組する形で、令和6年度に、AMEDの事業でございますけれども、脳神経科学統合プログラムというものを創設し推進しております。

ウイルスベクターがないと遺伝子への薬剤等の送達できませんから、脳神経科学とウイルスベクター研究開発は融合が重要です。群馬大学の取り組みは非常に意義のあるものだと認識しております。

本日の上山先生、平井先生、畑田先生の講演、パネルディスカッションを心から楽しみにしております。最後になりましたが、シンポジウム開催に向けて準備をされてきた関係の皆様にご敬意を表します。今日はお招きくださりましてありがとうございました。

ウイルスベクター研究基盤を 強化して見えてくるもの

群馬大学理事(研究・企画担当) 未来先端研究機構長

花屋 実



本日はお忙しい中、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開設5周年記念シンポジウムにお越しいただきまして、誠にありがとうございます。

これから講演に入ります。

このシンポジウムの趣旨は学長の挨拶にあったとおりでありますが、研究担当理事としては、ウイルスベクター開発研究センターを中心としたウイルスベクターの研究がわが国の生命科学の研究に多大な貢献をしていること、さらに、弊学の研究のポテンシャルを、このシンポジウムを機に広く知っていただきたいという思いもございます。

大学の機能分化や、国の科学技術政策の「選択と集中」が進む中で、地方の国立大学が、学内の尖った研究分野を重点的に支援することで研究開発力を高め、わが国のイノベーション創出に貢献したい、というのは大学共通の願いです。

ウイルスベクター研究開発基盤強化を進める中で、日本の医療イノベーションに結び付ける道筋も見えてきました。これは地方国立大学の「研究経営」成功の一つのモデルだと思っています。

◎ 第6期基本計画のなかの地方国立大学

招待講演として、総合科学技術・イノベーション会議常勤議員の上山隆大先生に、第6期科学技術基本計画における科学技術・イノベーション政策と地方国立大学への期待という演題でお話していただきます。

私事でございますが、上山先生が5年ほど前になさっていた、国立大学トップマネジメントセミナーの第2期に参加させていただき、先生の薫陶を受けました。このセミナーは若手の経営者(理事クラス)やその予備軍を対象としたもので、現在は、内閣府の大学支援フォーラムPEAKSの研修(イェール大学プログラム)に引き継がれています。

地方国立大学のこれからの研究力に期待する、という趣旨のお話をしていただけませんか、無理なお願いをしましたところ、快く引き受けてくださいました。上山先生、ぜひよろしく願いいたします。

上山先生のご講演に続きましては、弊学の未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センターから2人の研究者が研究成果の発表を行います。

まず、ウイルスベクター開発研究センター長の平井宏和教授です。新規のウイルスベクターの研究開発実績日本一の文字通り第一人者で、わが国の遺伝子治療研究に多大な貢献をしています。欧米の研究陣と戦うにはどうすればいいかについても話していただきます。

もう一人は、遺伝子のスイッチであるエピゲノムの世界的な研究者である畑田出穂教授です。遺伝子治療におけるウイルスベクターの弱点をエピゲノムで補う方法などにも触れていただく予定です。

それでは、先生方、どうぞよろしく願いいたします。

シンポジウム企画の背景

なぜ今、ウイルスベクター強化戦略なのか

【背景】

- 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500人ほど。米国の同様の学会の会員は6,300人。

【群馬大学の強み】

- 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。

【日本が遺伝子治療で巻き返す戦略】

- 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できないと考えています。



第6期基本計画における STI政策と地方国立大学への期待 群馬大学の現状に寄せて

招待講演

総合科学技術・イノベーション会議 常勤議員

上山 隆大 先生

【講演の要旨】

今日は群馬大学の現状を知りたいという気持ちもあって参りました。先ほど花屋さんがおっしゃったように、われわれのトップマネジメント研修には63名ほどの卒業生がいて、そこから5人が学長になりました。最近で言うと東京医科歯科と東工大が統合した東京科学大学の初代理事長の大竹尚登さん。大竹さんは第1期生です。このネットワークが面白くて、皆さん、研修修了後も自主的にいろんな活動をしています。それで私もいろんな大学に出かけて行って、それぞれの大学の経営層の人たちと、今後の大学の研究、支援のあり方などについての議論を積み重ねています。この間は阪大に行きましたが、その時、花屋さんもおられて、「今度、東京でシンポジウムをやるので、お話をさせていただきませんか」と言われ、断れないなと思いついて出てきました。

科学技術振興のミッションを 明確にする

私が総合科学技術・イノベーション会議 (CSTI) の常勤議員になり政策作りに携わるようになったのは2016年です。当時、頭の痛い問題は、過去20から30年間、わが国のアカデミア、科学技術全体に対する国家投資がほとんど変わらない、つまりほとんど増えていないということでした。主要国は総じて増加していました。これに関わりますが、もう一つの大きな問題は、研究力の低下が明らかだったことです。

そうした課題について内部で議論して、要するにこれは科学技術に対する国家のミッションの定義の仕方、考え方に大きな問題があるんだと思うようになりました。

た。つまり、科学技術立国についての議論で、科学技術を進展させることが中心なんだと言ってしまうと、財政などの制約があり大きなサポートが広がらない。

必要なのは、科学技術を進展させるのは一体何のためなのか、という議論。言い換えると、どんな価値を生み出すことが科学技術振興のミッションなのかを明確にすることだ、と確信するようになりました。

そのミッションを広く共有できれば、だから学術に対する支援、あるいは大学に対する支援がもっと必要だということになります。

ということで、科学技術を進展させることだけを目的とした政策の説明はもうやめよう、学術や論文の業績だけで科学技術を語ることもそろそろやめよう。そして、一体どのようなインパクトを科学技術が世界あるいは社会にもたらすのかという視点を大切にしよう——ということにしました。さらに言うと、20年、30年、50年という長期にわたる国家のあり方に関して科学技術がいかなる貢献をできるのか、ということです。

第6期の科学技術基本計画(令和3～7年度)では、こうした、価値志向型の科学技術政策を唱えました。結果は悪くなかったと思います。具体的に言うと、わが国における国のアカデミアに対する支援金は急速に伸びていて、年間10パーセントの勢いです。2024年現在の規模は2018年と比べるとほぼ倍になっているんですね。

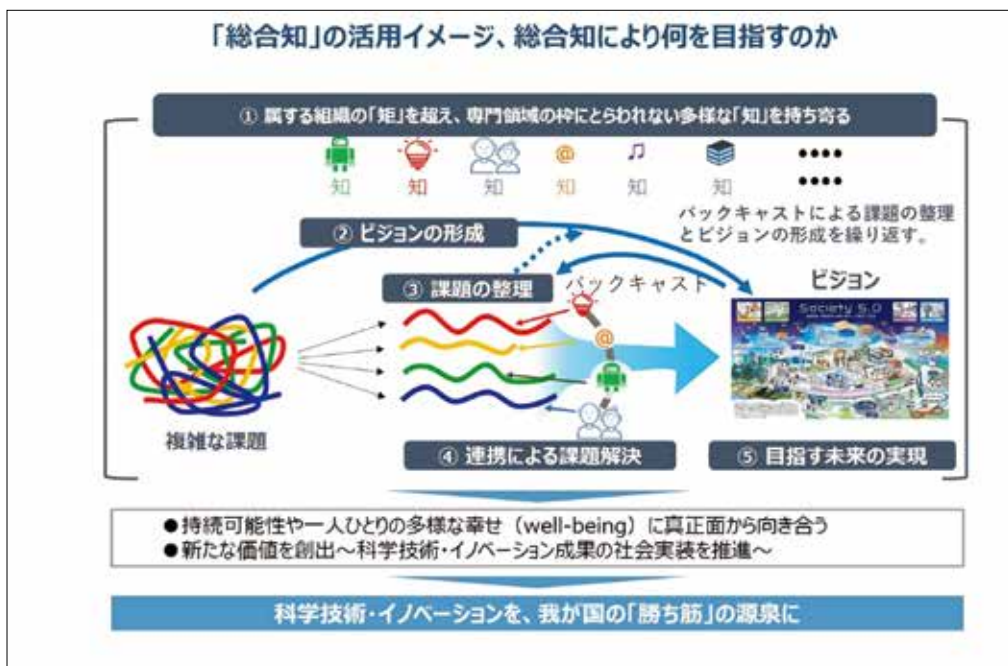
残念ながら補正予算でしか資金を取れないという課題はありますが、補正であつてもかなりのところを基金化しましたから、長期にわたって財政的な支援ができるような体制を作ってきたのが現状だと思います。

第6期の計画に「総合知」

第6期の計画の中に「総合知」という考え方を入れました。背景には、学問分野の境界が極めて融合的になってきているということがあります。米国のNSF(国立科学財団)が2016年に、未来に向けて投資すべき10大アイデアを発表し、この中で「コンバージェンス研究」という言葉を使っています。今日の大きな課題は一つの学問分野では解決できないため、イノベー

ション・発見を促進するためには、幅広く多様な知的領域のアイデア・アプローチ・技術の組み合わせが必要ということです。

「総合知」とは、分かりやすく言うと、多様な「知」が集まるような場をつくり、知の活力を生むことです。いわゆる学際研究を促し、社会科学も含めたオールディシプリンで大きな課題に立ち向かうということですが、求められる未来像を描くだけでなく、社会実装に向けて具体的な手段を見出して社会を変革するこ



地域中核・特色ある研究大学総合振興パッケージ

- ・「10兆円大学ファンド」と「地域中核・特色ある研究大学総合振興パッケージ」は密接に連動している。
- ・10兆円ファンドのトップ大学は、長期的には毎年数百億円が導入されるが、同時に自己資金の成長が求められる。
- ・これまでの大学政策でトップスクールに「偏在」していた資金は、それ以外の大学に移るべき。
- ・2004年から始まった運営費交付金の毎年1%の削減でトップスクール以外の大学が失った約1000億円程度の資金が、地域中核・特色ある研究大学総合振興パッケージで担保される。
- ・デジタル田園都市構想で目指す地域振興のハブとしての地域中核研究大学が果たすべきミッションを期待する。



とを目指しています。さらに、産学官でそうした考え方を共有し推進していくための方策として、場を築き、人材を育成し、その人材を新たな視点で登用していくということも含んでいます。

10兆円規模の大学ファンドを原資とする国際卓越研究大学の制度と、それとほぼ一体のものとして地域中核、特色ある研究大学総合振興パッケージを作りました。後者は、地域中核、特色ある研究大学強化促進事業という競争的資金プログラムだけでなく、特色のある研究を進める地域大学を支援するもろもろの政策群のことです。

地域中核の事業では2000億の基金を積んで、昨年12校を選び、今年度13校を選ぼうとしています。1校あたりで大体60億ぐらい入るんですが、それを使ってそれぞれの大学が10年後、20年後、30年後に世界と戦えるような大学になるのを期待しています。

基本となる問いは、まず“目指す大学像は何か”です。そして、その大学が持っているリソースを使って特色ある研究を大学の中で広げていくために、“どういう「研究のマネジメント」を行っているか”です。

学内における研究リソースの中で特色のあるものを基軸として、その大学の今後を作っていこうとされる場合、どれぐらいそのことを大学の中で認識して、大学経営をされているのか。大学の中だけでは課題に対応できない場合、どのような大学と連携して新たな価値を作り出そうとしているのか。また、地域の大学は地域の問題を背負わなければいけないということもあり、これも地域振興パッケージの大きな柱です。自治体などと連携し、大学は地域にどのような貢献をしようとしているのか。こうしたことが、この地域振興パッケージのメルクマールになると考えております。

地方大学の特色のある研究

CSTIは研究に関してのデータは網羅しています。群馬大学は医学部附病院を持っている中規模総合大学のグループに属しています。この中には多くの地方国立大学がありますが、附属病院を持っているということは、地域におけるヘルスケアを支えないといけないというミッションもあります。このグループの大学は、特色あるライフサイエンスの基礎研究が強いことがわかります。

そうしたことを念頭に置いて、今日、平井先生、畑田先生のお話を聞かせていただきました。ウイルスベクター開発研究のような取り組みは、地方大学の特色のある研究ではないかと思いました。畑田先生の世界的なエピゲノム研究を含め、群馬大学においてライフサイエンス研究の大きな芽が出ていることを感じさせられ、意を強くしました。

一方で、産学連携をさらに進め、国際的な共同研究を展開するような拠点になることも期待されている大学ではないかなと判断しました。

大学の共同研究、受託研究の件数、金額をみると、群馬大学は研究の金額、件数がずっと増加している大学の1つであることもわかりました。地方の大学の中で、非常にきらりと光る特色があり、企業との共同研究も含めて今後の伸び代のある大学だと思います。

今日は群馬大学の学長をはじめ先生方ともお話しする機会を得られました。いろいろと学ばせていただくとともに、今後の政策に活かしたいと思います。どうぞ群馬大学の皆様方、本当に頑張っていたきたいと思います。



ウイルスを使って治療薬を脳に送り、狙った細胞種だけで効果発現

ウイルスベクター開発・供給実績は日本一

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

平井 宏和

本日は、お忙しい中お越しいただきまして、誠にありがとうございます。

アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus)、AAVと略しますが、このAAVを使う遺伝子治療の現状とわれわれの取り組みについてお話します。

1回の点滴治療で難病を治す

群馬大学医学部では、毎年、夏休みに入った7月下旬に小中学生体験教室を開催しています。今年、私たちの研究室にやってきた10名の小中学生に図1を示して、こんな質問をしてみました。「寝たきりの病気の子供が、これから1と2のどちらになるのかいいですか」。

中学2年生ぐらいになると何か裏があるんじゃないかと考えてすぐに答えないのですが、小学生は「それはねえ、さすがに2でしょう」とすぐに答えてくれました。

難病の子供を2のように元気にすることは研究者、医師の悲願ですが、現実には甘くありません。遺伝性難病、脊髄性筋萎縮症は運動ニューロンの維持に重要なSMN1遺伝子の変異で起こる病気です。最も重篤な1型の患者は、人工呼吸器をつけないと2歳までに死亡します。

米国オハイオ州のエベリンさんも、2歳までで死亡するか、人工呼吸器をつけて寝たきりになるはずでした。2015年、米国で行われたAAVベクター治療薬(商品名：ゾルゲンスマ)の臨床試験に彼女が参加しまして、1回だけこの薬の点滴治療を受けました。

その結果、これは3歳の時点ですが(図2)、ほぼ完全に同年齢の子供と変わらないほどに成長し、その効果は生涯続くと考えられています。この病気から完全に回復した人類初の症例であります。



AAVベクター遺伝子治療製剤

この表(表1)は、現在欧米で承認されているウイルスベクターでつくられた遺伝子治療製剤をまとめたものです。2017年に遺伝性網膜ジストロフィの治療薬、ルクスターナ、2019年に先ほどの脊髄性筋萎縮症の治療薬、ゾルゲンスマが承認され、それ以降も次々に承認、販売されています。日本でもルクスターナとゾルゲンスマは承認され使用されています。驚くべきは薬価です。

基本的にこれら遺伝子治療製剤は1回の投与しか行



図1

商品名	対象疾患	製薬会社	承認年月	薬価*
Luxturna	遺伝性網膜ジストロフィー	ノバルティス (スイス)	2017年12月	85万ドル 約1.2億円
Zolgensma	脊髄性筋萎縮症	ノバルティス (スイス)	2019年5月	210万ドル 約3億円
Hemgenix**	血友病B	GSLベアリング (米國)	2022年11月	340万ドル 約4.8億円
Elevidys**	デュシャン型筋ジストロフィー	ロッシュ (スイス)	2023年6月	320万ドル 約4.5億円
Roctavian**	血友病A	バイオマリン (米國)	2023年6月	240万ドル 約3.4億円
Beqvez**	血友病B	ファイザー (米國)	2024年4月	350万ドル 約5億円

表1 上市されている AAV 遺伝子治療製剤 *日本円薬価は1ドル142円で計算 **日本未承認



えないのですが、最近のAAV製剤の薬価は4億円から5億円と極めて高額です。今も多くの臨床試験が進んでいますので、今後も高額なウイルスベクター遺伝子治療薬の発売が増えていくのは間違いありませんが、全て欧米のメガファーマが発売するので、現状が続けば日本から莫大な医療費代が欧米へと流れ続けることとなります。

高用量投与の問題点

現在のAAV治療薬には問題点があります。

脊髄性筋縮症の治療薬の臨床試験は、低用量グループと高用量グループの2つに分けて行われました。低用量グループはほとんど回復しませんでした。高用量グループでは著しい回復が見られました。しかし、生まれてから投与までの期間が長くなると回復が不十分でした。生後、早ければ早いほど良いということですね。

血流中のウイルスなど有害物質は、通常は脳に入りません。これは血液脳関門という構造があるからです。なぜ早期にゾルゲンスマを投与する必要があるかという点、生まれてすぐの血液脳関門は未熟で、AAVが脳に入っていけるからです。

小さい隙間なので、大量に投与しないと十分な量が脳に到達しませんが、大量に投与すると、肝臓の障害とか血小板減少などの副作用が出てきます。死亡例も報告されています。また、AAV治療薬を作るのに非常にコストがかかるので大量に投与するには莫大な医療費がかかります。これが、第一の問題です。

関係のない細胞でも AAV 治療薬が働くという問題

脳には様々な種類の細胞があります(図3)。わずかな隙間を通過してようやく脳に到達したAAVベクターは、本当は狙った一部の細胞、例えばニューロンだけに到達してほしいのですが、実際にはいろんな細胞と吸着して感染することになります。

ここでカギを握るのがプロモーターです。

ウイルスベクターにはプロモーターと治療用遺伝子がセットで入っています。プロモーターはスイッチのようなもので、ONになると治療用遺伝子が転写・翻訳されて(治療効果のある)タンパク質が作られます。

今使われているプロモーターはどの細胞でも働きますので、必要のない細胞でも治療用タンパク質が作られ、それにより副作用が起こる可能性があります(図3)。これが第二の問題です。

現状の AAV 遺伝子治療薬の課題を解決

我々が開発しているAAVベクターは、成熟した大人の、もう閉じてしまった血液脳関門を通り抜け、脳に入った後は、標的——ニューロンとかグリア細胞——だけに指向性を持って感染し、たとえ標的以外の細胞種に感染しても搭載した遺伝子は発現せず、標的細胞種だけで発現するというウイルスベクターです。

これにより、投与量を大幅に少なくすることができ、その結果、生命を危険に及ぼす副作用を抑えることができます。また、費用も大きく抑えることができるので、多くの人に使えるようになります。

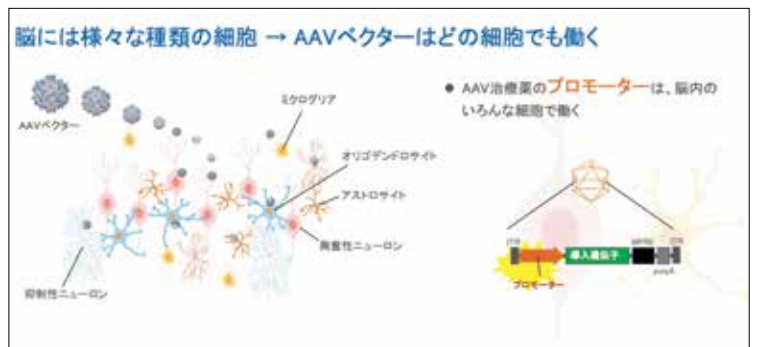


図3 必要のない細胞で遺伝子発現することによる副作用

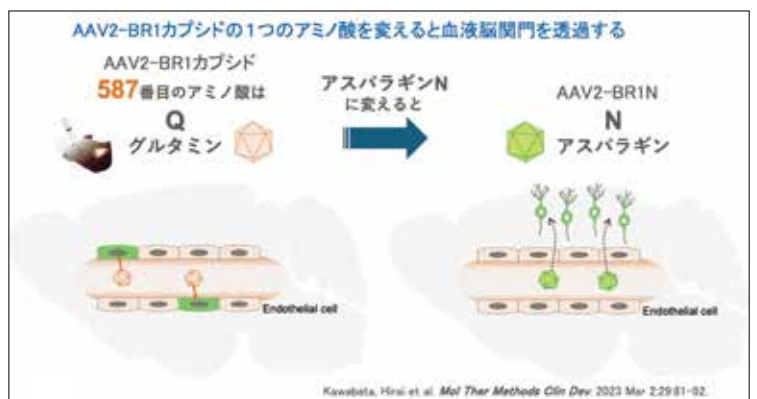


図4 ウイルスベクターが血管壁を通り抜けて脳に入る仕組み

これが実際の研究成果です(図4)。

AAVカプシド(2型)の変異体BR1というのは、静脈内投与すると脳血管の壁を作る血管内皮細胞に感染して遺伝子発現します。すなわち脳内には入っていきません(図4左)。

ウイルスの殻であるカプシドはアミノ酸が連なったタンパク質でできていて、587番目のアミノ酸はグルタミンです。このグルタミンをアスパラギンに変えると、AAVベクターが血管から脳内に入ることを発見しました(図4右)。すなわち、カプシドの一つのアミノ酸を変えるだけで、血流中のAAVが脳へ入ることがわかりました。これは昨年論文発表しています。

これに加えて、我々は特定の細胞種だけで働くプロモーターを開発してきました(プロモーターとは、遺伝子の転写の起点となるゲノム配列で、この部分に転写因子複合体が結合すると、RNAへの転写がはじまります)。その結果、今ではマウス脳内のほぼすべての細胞種において、(狙った細胞種だけに)遺伝子発現できるようになっています。

新しく開発したプロモーターは特許出願しています。例えば、抑制性ニューロン特異的プロモーターは、国内出願したのちに科学技術振興機構(JST)の指定国移行支援制度に採択され、日本だけでなくアメリカ、イギリス、ドイツ、中国で権利行使できるように手続きが進んでいます。

細胞種特異的プロモーターを 脳神経疾患の治療に応用

細胞種特異的プロモーターを開発している理由は、脳疾患の発症や病態の進行に特定の細胞種が重要な役割を果たしているからです。例えば、ミクログリアという細胞は脳の免疫細胞であり、脳内の不要タンパク質を細胞内に取り込んで分解(貪食)したり、炎症を弱める因子を放出したりします。ところがアルツハイマー病の脳では、ミクログリアの機能が変化し、アミロイドベータを貪食しなくなり、炎症を強める因子を放出します。アルツハイマー病以外にも、ミクログリアは様々な神経、精神疾患の発症、病態進行に深く関与しています。

そのようなことから、ミクログリアは治療のターゲッ

トとなり得るため、近年世界中の研究者から注目されています。しかし、ミクログリアはウイルスが脳に侵入するとすぐに気づいて増殖し、ウイルスを貪食して分解しますので、ウイルスベクターを使ってミクログリアに遺伝子発現させるのは極めて難しいと思われていました。例えば、警察官に泥棒が向かっていくようなものです。

我々はマウスの大脳皮質のミクログリアに特異的かつ効率的に遺伝子発現させることに世界で初めて成功し特許出願しました。開発したAAVを大脳皮質に投与することで、ミクログリアの性質を変えることができるようになりました。すなわち病気を悪化させるミクログリアから病気と戦うミクログリアへと変化させることが可能になったわけです。

米国の研究開発の現状

米国のウイルスベクターの遺伝子治療薬開発の現状についてお話いたします。

ペンシルベニア大学のウイルスベクターコアは、最先端のベクター技術を提供している世界最大かつ極めて優れたベクターコアで、200人のスタッフで構成されています。

既成のウイルスベクターの供給だけでなく、技術サポート、依頼に応じたカスタムベクターの開発も行っており、しかも厳密な品質管理で安全性と有効性が担保されています。ペンシルベニア大学のウイルスベクターコアは、先ほど言いました遺伝性網膜ジストロフィーの治療薬のルクスターナや脊髄性筋縮症の治療薬であるゾルゲンスマなど、画期的な遺伝子治療薬の開発に貢献するなど、遺伝治療の最先端をリードする存在となっています。

ペンシルベニア大学のウイルスベクターコアからAAVベクターの提供を受けて、アメリカの多くの研究者は最先端の研究を展開しています。例えば、カリフォルニア工科大学のViviana Gradinaruは、この数年、新規AAVベクター開発に関する基礎研究でネイチャー姉妹紙にもものすごい勢いで論文を発表しています。彼女のラボ出身者はMIT・ハーバード大学ブロード研究所など超一流の研究機関で独立したり、博士号を取得



新たな選択肢としての エピゲノム編集療法

未来先端研究機構 ウイルスベクター開発研究センター 教授

畑田 出穂

新たな選択肢としてのエピゲノム編集療法についてお話しさせていただきます。はじめにエピゲノム編集についてご説明し、その後、エピゲノム編集がいかんとして、平井先生がお話しされたアデノ随伴ウイルスベクターの弱点、または課題を補うことができるかについてお話しいたします。

エピゲノムとは

エピゲノムというのは遺伝子のスイッチのようなものです。

ヒトには約2万個の遺伝子がありますが、細胞によって遺伝子のオンとオフが微妙に調整され、必要な遺伝子だけが機能しているわけです。これによってヒトは複雑な生命活動を営むことができます。

このように遺伝子配列はそのままの状態、遺伝子のオン/オフが制御されることをエピゲノムといいます(図1)。

DNAのメチル化

エピゲノム、すなわちオン/オフの仕組みには、DNAのメチル化というものとヒストンの修飾という

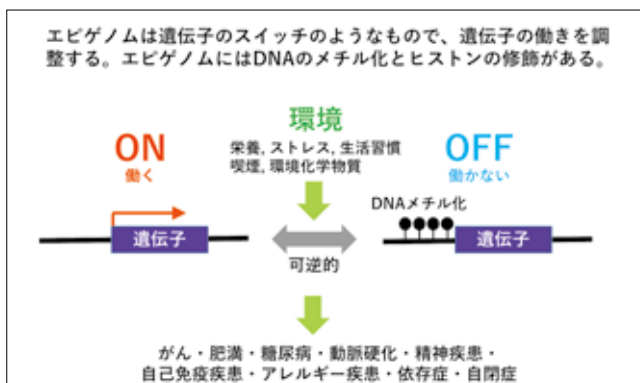


図1 エピゲノムとは

ものがあります。

まず、DNAのメチル化について説明します。DNAのメチル化とは、DNAの塩基のうちシトシン(C)に「メチル基」という化学基が結合した状態のことです。「メチル基」はスイッチ調節のいわば目印です。

生物において遺伝情報はDNA→(転写)→RNA→(翻訳)→タンパク質と伝達されますが、メチル化されると転写できなくなります。つまりスイッチがオフになるわけです。逆に、メチル基が外れる(脱メチル化)と転写できるようになる、すなわち遺伝子のスイッチがオンになります。

エピゲノムは栄養やストレスなど様々な環境の影響を受けて変化をするため、それによってがんや生活習慣病をはじめ様々な疾患を引き起こします(図1)。

双子の間でもメチル化の差

図2は一卵性双生児のメチル化の違いを示しています。双子のペアのメチル化の差がなければ黄色に見え、違いがあれば赤か緑に見えます。

3歳の時点ではほとんどのところが黄色に見えて、メチル化のパターンが非常に似ているということがわかります。しかし50歳になると緑や赤の部分が増えていきます。このように年齢とともに異なる環境に長期間さらされると、双子の間でもメチル化の差が広がっていくことがわかります。

これは、一卵性双生児のうち、一方が健康で、もう一方がSLEという自己免疫疾患を発症した例です。DNAのメチル化の違いを調べると、赤で示したところがSLEの患者で外れています。また、これらの遺伝子には免疫に関連するものが多いことがわかりました。



エピゲノムの異常はがんでも見られます。このように発がんを抑える働きを持つがん抑制遺伝子は、がんによってメチル化されオフになっていることが知られております。

エピゲノム編集法を開発

エピゲノムを操作することができれば、患者の治療に利用できます。

従来、エピゲノムの操作にはアザシチジンなどのDNAメチル化酵素の阻害剤が使われていました。しかし、阻害剤は特異性がないため、標的だけではなく、標的以外のすべての遺伝子のメチル化を外す、すなわちスイッチをオンにしてしまいます。その結果、副作用が生じる問題がありました(図3)。

そこで、特定の遺伝子のエピゲノムだけを操作する技術の開発が必要になるわけです。

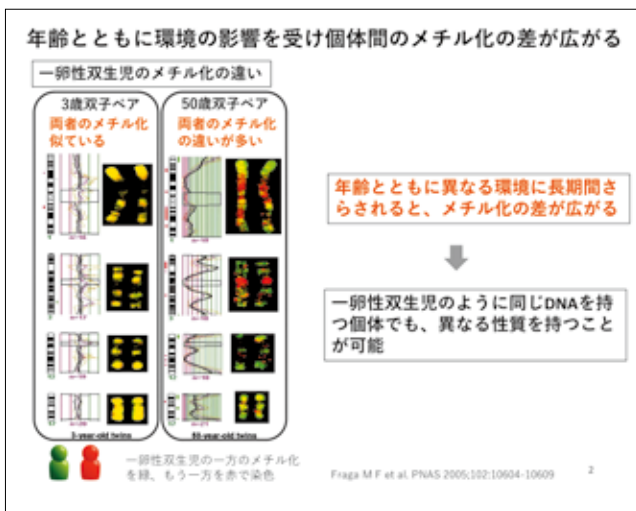


図2 一卵性双生児のメチル化の違い

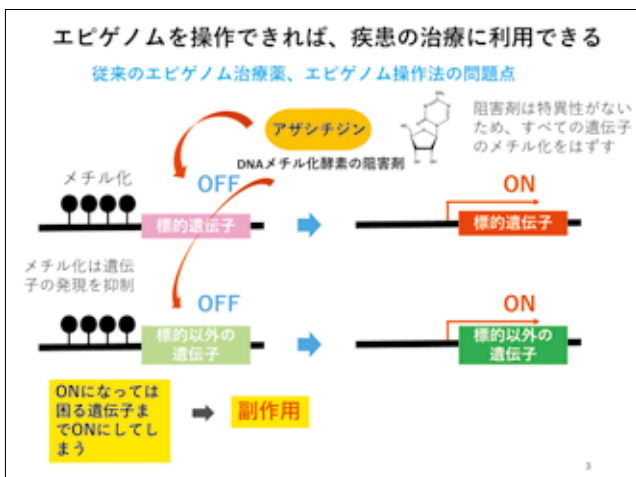


図3 従来のエピゲノム治療薬・操作法の問題点

私たちは、ゲノム編集技術のCRISPR/Cas9(クリスパー キラスナイン)を応用して、特定領域(狙った遺伝子)を脱メチル化して遺伝子をオンにするエピゲノム操作法、すなわちエピゲノム編集法というものを開発いたしました。

私たちはCas9という酵素の変異型、dCas9を使っています。これは狙ったところをはさみで切る代わりにDNAメチル化を外す酵素を呼びこみ、その遺伝子のスイッチをオンにできるのです。非常に便利な技術です。

dCas9はガイドRNAというものを使って標的配列に特異的に結合することができます。そこで、dCas9と脱メチル化酵素であるTETというものを結合させて、それを細胞に導入しました(図4)。

しかし、TETが1つしかないためか、あまり効率が良くありませんでしたので、多くのTETを標的にリクルートする方法を開発いたしました(図4)。そのために、GCN4という非常に短いペプチドと、それにそれを特異的に認識する一本鎖抗体(scFv)を利用しました。scFvは抗体を小型化したミニ抗体のようなものです。

私たちは、dCas9の後ろに複数のGCN4をつけたものと、TETとscFvを融合したものを使い、このように標的に多くのTETをリクルートすることによって、効率的に脱メチル化して遺伝子をオンにすることに成功いたしました。

ではこの方法は本当に特異的に標的のみを脱メチル化しているかということを検証する必要があります。そのことを検証したのがこのスライド(図5)でございます。

脱メチル化は、この標的の近傍の500ベースの範囲でのみ特異的に見られ、周囲では変化は見られませんでした。

また、ゲノム全体を調べてみたところ、この標的、ピンクで示しました標的以外ではほとんど変化がないということがわかり、非常に特異性が高いということが分かりました。

トップ1%論文

以上のことから、先ほどのアザシチジンと違い、エピゲノム編集は治療における安全性が非常に高いと考えられます。

このエピゲノム編集技術に関するわれわれの論文は、インパクトファクター54.9のNature Biotechnology誌に掲載されており、トップ1パーセントの引用論文となっております。

さらに、この技術は日本、米国でも特許をすでに取得しており、EUでも現在出願中でございます。

また、このシステムのプラスミドは世界の547の研究室に分与しております。

エピゲノム編集による疾患の原因の特定

さて、このエピゲノム編集技術は何に用いることができるのでしょうか。この技術を使ってエピゲノムを操作することで、疾患の原因を特定したり、逆方向にスイッチを動かして疾患の治療に利用することが可能です。

エピゲノム編集による疾患の原因の特定についてお話しいたします。

シルバーラッセル症候群という疾患があり、その症状は低出生体重、成長障害、体の非対称性、低血糖などがございます。その原因は、H19という遺伝子が脱メチル化されることが原因だと考えられていました。しかし、これは状況証拠だけで実証されていたわけではございません。

そこで、エピゲノム編集技術を使って、マウスのH19遺伝子を脱メチル化して、シルバーラッセル症候群で見られる症状が再現されるかどうかを検証してみました。

まず、出生体重と成長を見ました。その結果、このように出生体重は非常に低出生体重となり、成長障害も起こっていることがわかります(図6)。

次に、体の非対称性と血糖値を調べました。その結果、エピゲノム編集を行ったマウスでも、左右の手足の長さが違い、体の非対称性が見られることが分かり

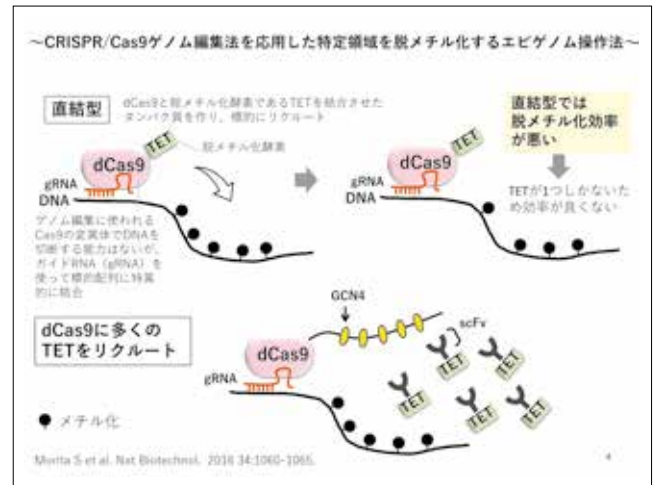


図4 特定領域のエピゲノムを操作して遺伝子をONにする技術の開発

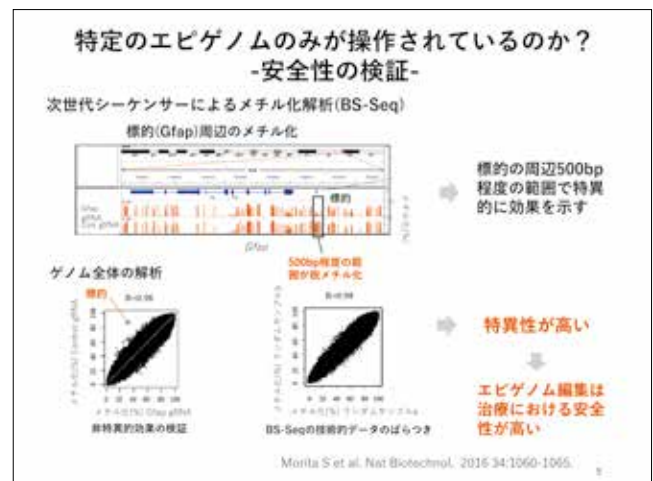


図5 特異的に標的のみを脱メチル化しているかの検証

ました。また、頭負荷試験を行ったところ、エピゲノム編集マウスでは低血糖を示すことが分かりました。

このように、エピゲノム編集マウスでシルバーラッセル症候群の症状が再現できることから、H19遺伝子の脱メチル化がこの疾患の原因であることが証明されました。つまり、エピゲノム編集は疾患の原因遺伝子を特定するために利用することができることがわかりました。

シルバーラッセル症候群はH19遺伝子の脱メチル化により発症することが証明されましたが、現在は逆にこのH19遺伝子のエピゲノム編集でメチル化して治療ができるかどうかということを検証しております。

エピゲノムを利用した治療の利点

このように、エピゲノム編集技術は遺伝病も含め様々な疾患の治療に利用できます。



エピゲノム編集治療は、ゲノム編集治療、核酸医薬、抗体薬と比べていくつかの利点がございます。

ゲノム編集治療はゲノムを直接操作するため効果が永続しますが、ゲノム切断に伴うリスクがあります。特に標的以外の遺伝子を切断するオフターゲット効果による遺伝子変異が懸念されます。

一方、エピゲノム編集はゲノムを切断しないため安全です。

また、アンチセンスやsiRNAなど核酸医薬や抗体薬は、標的のメッセンジャーRNAやタンパク質を抑制することができますが、体内で分解されてしまうために効果が一時的です。そのため、定期的な治療が必要で、医療費の負担や患者のQOLが問題です。それに対して、エピゲノム編集は一度の治療で長く効果を発揮するため、患者のQOLが改善し、医療費負担の軽減が見込まれます。

このように、エピゲノム編集治療は、安全で医療費軽減し、患者のQOLを改善する新たな治療法として注目されております。

AAVベクターを用いた エピゲノム編集

家族性高コレステロール血漿のアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いたエピゲノム編集治療の例についてご紹介いたします。

PCSK9というタンパクがございますが、これはコレステロール受容体に結合して分解を促進するため、血中コレステロールを上げる働きがあります。

この遺伝子をオフにすることで血中コレステロール量を下げ、家族性高コレステロール血症の治療につながります。

エピゲノム編集システムを搭載したAAVベクターを静脈注射することにより、24週間にわたりPCSK9の量を減らすことができます。

また、血中LDLコレステロール値も70日間にわたって低下していることが確認されました。このように、エピゲノム編集は長期間効果が持続することが証明されました。

遺伝子治療は、遺伝病などにより損傷を受けて不足

しているタンパク質を補うために、ウイルスベクターを使って遺伝子を補充します。

しかし、現在主流のAAVベクターには大きな遺伝子を運べないという問題がございます。

このような場合でも、エピゲノム編集システムを搭載したベクターを使えば、患者の体内に残っている損傷していない遺伝子やオフになっている似た働きをする遺伝子をオンにすることで治療が可能です。

「似た遺伝子」をオンにする エピゲノム編集

似た遺伝子をオンにするエピゲノム編集で治療できる例として、デュシャン型筋ジストロフィーがございます。この疾患は、ジストロフィンという非常に巨大な遺伝子の変異によって引き起こされます。

しかし、筋肉では眠っている、似た働きをするウトロフィンという遺伝子がございますので、それをエピゲノム編集でオンにすることによって治療につながります。

実は、私たち脊椎動物のゲノムには基本的に似た働きをする遺伝子が4つずつあることが分かっておりますので、この戦略は多くの遺伝子に適用可能です。

最後に、まとめでございます。エピゲノム編集治療は安全で医療費削減、患者のQOLを改善する新たな治療法です。エピゲノム編集システムでAAVベクターの弱点を克服できます。

ご清聴ありがとうございました。

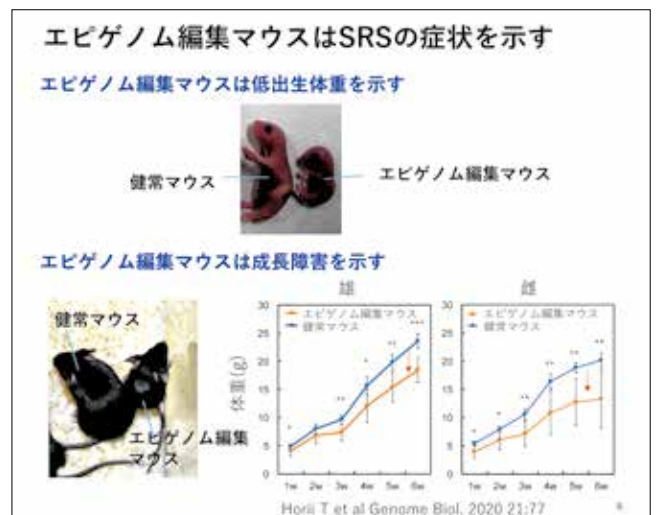


図6 エピゲノム編集マウスの出生体重と成長

■ 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9号はウイルスベクター総特集

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
- 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
- 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

■ 未来先端研究機構

部局の垣根を越えて設置された組織で、世界トップレベルの研究を推進。

<https://www.giar.gunma-u.ac.jp/>



■ ウイルスベクター開発研究センター

世界最先端のベクターツール開発と供給を行う研究拠点の構築を目指す。

<https://synapse.dept.med.gunma-u.ac.jp/vvcenter/>



水源 SUIGEN 特別号

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
開設5周年記念シンポジウム 報告書

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
連携 未来先端研究機構
企画・構成 登坂和洋
印刷 上武印刷株式会社
発行日 2024年12月20日

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

(1～9号、特別号)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