産総研 ともに挑む。つぎを創る。
NCCJ National Cancer Center Japan
国立研究開発法人 国立がん研究センター
PRESS RELEASE 研究成果発表

2026 年 9 月 16 日

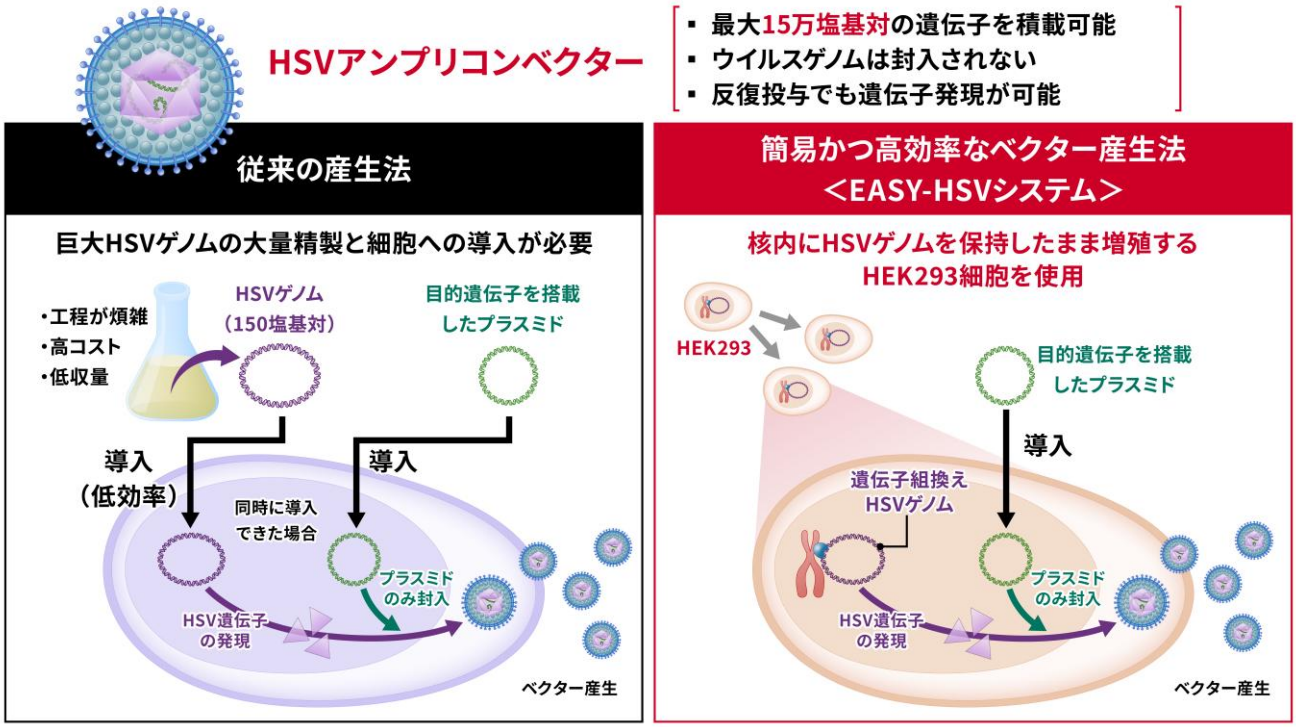
国立研究開発法人産業技術総合研究所／国立研究開発法人国立がん研究センター

# 遺伝子治療の可能性を広げる「HSV アンプリコンベクター」の高効率産生技術を開発

## 産生効率を 100 倍以上にして実用化を加速

### ポイント

- 安全性に配慮した大容量遺伝子搭載能力を持つウイルスベクター「HSV アンプリコンベクター」の新たな製造技術を開発
- HSV ゲノムを染色体外 DNA として長期安定的に保持しつつ、増殖可能なベクター産生細胞株を構築し、従来法と比較して 100 倍以上という高い産生効率を達成
- 大型遺伝子や複数遺伝子に起因する遺伝子治療法の開発を加速




## 概 要

国立研究開発法人産業技術総合研究所（以下「産総研」という）細胞分子工学研究部門 前田 史雄 主任研究員らと、国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 プロテオーム解析部門 足達 俊吾 部門長は共同で、単純ヘルペスウイルス（Herpes Simplex Virus, HSV）アンプリコンベクターの高効率産生技術「EASY-HSV」を開発しました。

ウイルスベクターは、ウイルスが遺伝子を細胞へ運ぶ能力を利用し、治療用遺伝子を目的細胞へ送り込むことが可能で、遺伝子疾患の治療に用いられています。HSV アンプリコンベクターはレンチウイルスベクターやアデノ随

伴ウイルス（AAV）ベクターなど他のウイルスベクターでは搭載しきれない巨大な遺伝子や複数遺伝子を運ぶことができるため、複雑な遺伝子治療やゲノム編集ツールの一括送達を可能とするプラットフォームとして注目されています。しかし、培養細胞からウイルスベクターを得る「ベクター産生」に必要な HSV ゲノムが巨大であるため細胞への導入効率が極めて低く、研究室レベルでの少量産生はできても産業向けの大量製造が困難であったことから、臨床応用には至っていません。

本研究では、HSV ゲノムを細胞内に染色体外 DNA として安定的に保持したまま増殖可能な HEK293 細胞株の樹立に成功し、この細胞株を用いたベクター産生技術「EASY-HSV（Efficient And Simple high-Yield Herpes Simplex Virus）ベクターシステム」を開発しました。従来法では導入効率が低い巨大 HSV ゲノムがすでに保持された細胞株を用いるため、細胞あたりのベクター産生量（産生効率）は従来法の約 100 倍に向上しました。本成果は、HSV アンプリコンベクターの大量製造を可能にし、将来的な臨床応用や新たな遺伝子治療法の開発を加速する重要な基盤技術となりうるものです。

なお、この技術の詳細は、2026 年 8 月 31 日に「*Molecular Therapy Advances*」にオンライン掲載されました。

**下線部は【用語解説】参照**

## 研究の社会的背景

先天性の遺伝子異常によって生じる希少疾患の多くは現在でも有効な治療法が存在しません。こうした疾患では、病気の原因となる遺伝子異常が明確であることから、根本的な治療を目指して、正常な遺伝子を細胞へ届けて失われた機能を補う遺伝子治療が期待されています。

遺伝子治療では、正常な遺伝子を細胞へ届ける 1 つの方法として、「ウイルスベクター」と呼ばれる遺伝子運搬体が用いられます。ウイルスは、自身の遺伝子を効率よく細胞内に送り込む能力を持っており、ウイルスベクターはその仕組みを利用して治療用遺伝子を目的の細胞へ届けます。近年では、脊髄性筋萎縮症などに対する遺伝子治療薬が実用化されています。一方で、現在実用化されているウイルスベクターにはいくつか課題があります。搭載できる遺伝子サイズが小さいため巨大な遺伝子を運ぶのが難しいこと、ウイルスに対する免疫が獲得されることで再投与時の遺伝子発現が著しく抑制されるなどの課題があります。さらに染色体への遺伝子挿入に伴うがん化のために安全上の懸念があることなどから、適用できる疾患はまだ限定的です。

こうした課題を解決すると期待されているのが HSV アンプリコンベクターです。HSV アンプリコンベクターは、ヒト最大の遺伝子であるジストロフィンを 10 コピー以上搭載できる、最大 15 万塩基対（150 kb）という遺伝子積載容量を有し、これまで治療対象とすることが難しかった大型の遺伝子が関与する疾患に適用可能です。また、HSV は免疫回避能が高く、反復投与した場合においても遺伝子発現が期待できることから、長期的な反復投与が必要となる慢性疾患、がん治療などにも応用できる可能性があります。

## 研究の経緯

従来の HSV アンプリコンベクター産生法では、ベクター産生に必要な HSV ゲノムの調製に高コストかつ煩雑な工程を要するうえ、収量も低いという課題がありました。また、HSV ゲノムは約 150 kb と極めて巨大であるため、ベクター産生時にゲノムを産生細胞へ導入することが難しく、医薬品製造プロセスの開発において大きな障壁とな

っていました。このため、HSV アンプリコンベクターは優れた特性を有しながらも、実用化や普及が進んでいませんでした。

産総研ではこれまで HSV アンプリコンベクターを利用した遺伝子導入技術や遺伝子治療への応用研究を進めてきました。今回、国立がん研究センターと共同で HSV アンプリコンベクターの高効率な産生を可能にする新たな製造基盤の開発に取り組みました。

なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託事業「大学発医療系スタートアップ支援プログラム（シーズ S2）」（2026～2027 年度）による支援を受けています。また、本研究は JSPS 科研費 JP24K21113、JP22H02225、JP25K03224 の助成を受けたものです。

## 研究の内容

今回、研究チームは HSV ゲノムを核内に安定的に保持できる HEK293 細胞（293/HSV 細胞）を樹立しました。細胞株樹立においては、導入された HSV ゲノム由来の遺伝子が発現することによる細胞毒性と導入された HSV ゲノムの細胞分裂に伴う減少という 2 つの課題がありました。HSV ゲノムから HSV 遺伝子群の発現制御を担う ICP0、ICP27 等を除くとともに、エプスタイン・バーウイルス（EBV）由来の自動複製機構を組み込みました。EBV 自動複製機構により染色体に結合された染色体外 DNA も染色体複製時に複製されることが知られています。これにより、HSV 遺伝子発現によって細胞死が引き起こされることがなく、また、HSV ゲノムが細胞分裂後も失われにくくなり、細胞内で安定的に維持されることを確認しました（図 1）。

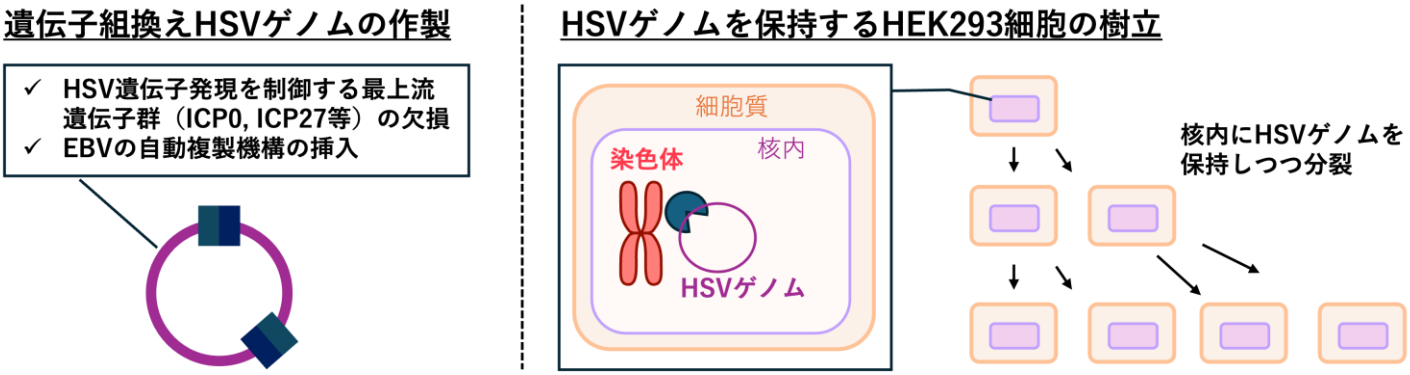



**図 1　細胞増殖が可能な HSV ゲノムの作製および HSV ゲノムを保持する HEK293 細胞**

さらに、この 293/HSV 細胞に目的遺伝子と HSV ゲノムから除いた遺伝子発現制御遺伝子である ICP0 遺伝子を搭載したプラスミドと ICP27 遺伝子を搭載した補助プラスミドの 2 種類のみを導入することで、HSV 遺伝子群の発現が開始され、HSV アンプリコンベクターが産生される新しい産生法を構築しました。研究チームはこの方法を「EASY-HSV（Efficient And Simple high-Yield HSV）システム」と名付けました。

従来法では HSV ゲノム DNA の大量調製、細胞への導入が必要でしたが、EASY-HSV システムではこれらの工程が不要になります。あらかじめ HSV ゲノムを保持した 293/HSV 細胞を利用するため、研究者は目的遺伝子を搭載したプラスミドを導入するだけでベクターを産生することが可能です。EASY-HSV システムの産生効率を検証した結果、従来法と比較してベクター産生量が約 100 倍に向上することが分かりました（図 2）。

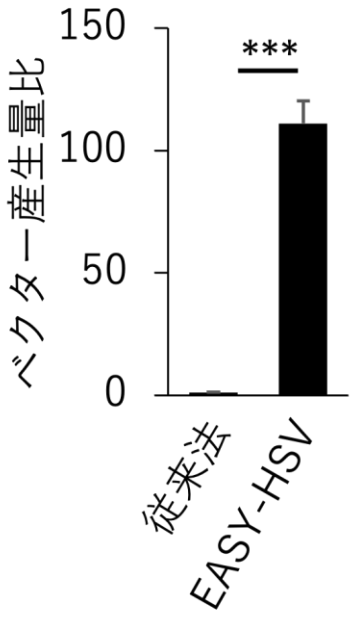



**図２　EASY-HSV 法と従来法の比較（***, p<0.001）**

**同細胞スケールで HSV アンプリコンベクターを産生し、得られたベクター量を比較。ベクター量は従来法での産生量を１とした場合の相対値で表す。**

また、高価な導入試薬（Lipofectamine 2000, 3000）を用いなくても、安価なポリエチレンイミン（PEI）を利用して高力価のベクターを作製できることを確認しました（図 3)。

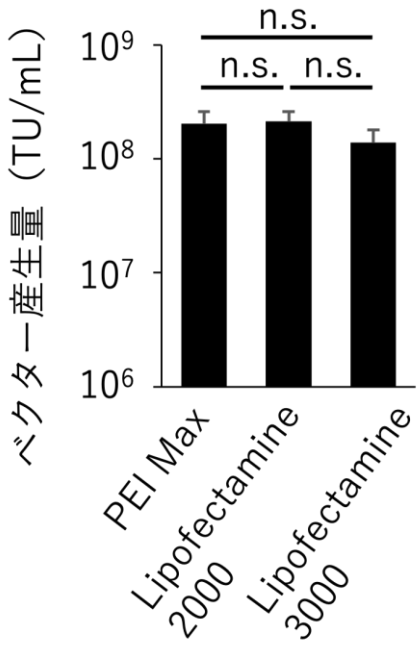



**図 3 異なる遺伝子導入試薬を用いた場合における HSV アンプリコンベクター産生量の比較。**

**n.s.は有意差がないことを示す。**

※原論文の図を引用・改変したものを使用しています。

さらに、HSV ゲノムが誤ってウイルス粒子に取り込まれた場合、感染細胞に悪影響を及ぼす危険性があるため、HSV ゲノム封入リスクを評価しました。HEK293 細胞に保持させた HSV ゲノムには赤色蛍光タンパク質（RFP）遺伝子が組み込まれているため、HSV ゲノムがウイルス粒子に封入されている場合には、HSV アンプリコンベクター溶液を添加された細胞において RFP の蛍光が検出されると考えられます。実験の結果、RFP の蛍光を示す細胞は検出されませんでした。この結果から、HSV ゲノムがウイルス粒子に封入される可能性は極めて低いことが示唆されました（図 4）。

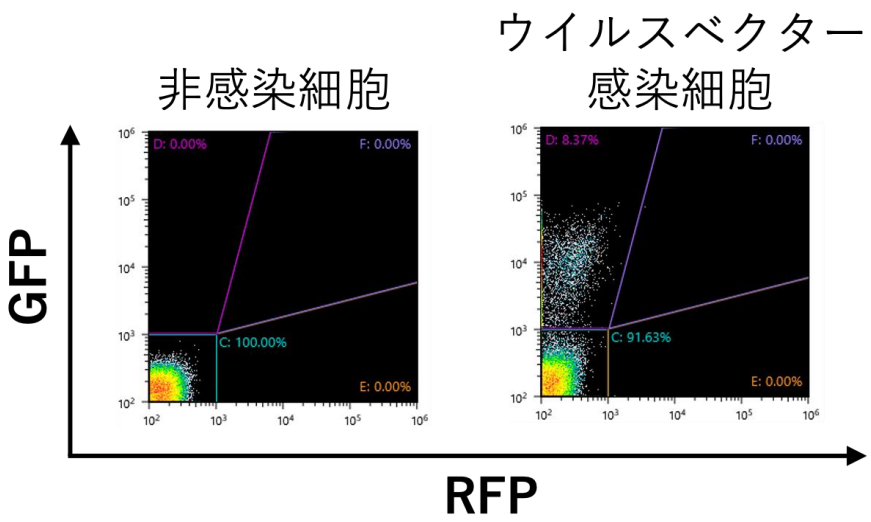



**図 4　HSV ゲノムの HSV 粒子への取り込みに関する検証**

**HSV アンプリコンベクターには緑色蛍光タンパク質（GFP）遺伝子が搭載されており、HSV ゲノムには赤色蛍光タンパク質（RFP）遺伝子が積載されている。従って、HSV ゲノムが HSV 粒子に封入され、HSV 粒子が細胞に感染した場合、その細胞は RFP を発する。図 4 のグラフでは各点が 1 つの 1 つ細胞を表しており、GFP の輝度が高いほど上に位置し、RFP の輝度が高いほど右に位置している。この解析において HSV アンプリコンベクター溶液を添加された細胞では、RFP を発現する細胞が検出限界下であったことから、HSV ゲノムが封入される可能性は極めて低いことが分かる。**

※原論文の図を引用・改変したものを使用しています。

以上の結果は、EASY-HSV システムが HSV アンプリコンベクターの産生工程を大幅に簡略化するとともに、高効率かつ低コストなベクター産生を可能にする実用化に資する基盤技術であることを示しています。

## 今後の予定

今後は、EASY-HSV システムのさらなる高効率化と低コスト化を進め、より多くの研究者が利用できる技術基盤として整備していきます。また、HSV アンプリコンベクターの大容量遺伝子搭載能力を活かせる疾患領域の探索を進め、本技術を利用した遺伝子治療薬の実用化を目指します。

## 論文情報

掲載誌：*Molecular Therapy Advances*
論文タイトル：Development of the “EASY-HSV (Efficient And Simple high-Yield Herpes Simplex Virus) system” based on HSV-1 genome-maintaining 293 cells
著者：Fumio Maeda, Moeka Nobe, Kenichiro Imai, Shungo Adachi and Tohru Natsume
DOI：https://doi.org/10.1016/j.omta.2026.201829

## 用語解説

**単純ヘルペスウイルス（Herpes simplex virus, HSV）アンプリコンベクター**

HSV の粒子を利用して目的遺伝子（DNA）を細胞へ運ぶ遺伝子導入ベクター。ベクター自身はほとんどウイルス遺伝子を持たないため病原性を示さず、高い安全性と約 150 kb の大容量遺伝子搭載能を併せ持つ。

**ウイルスベクター**

ウイルスの中に目的の遺伝子を積載しており、ウイルスが遺伝子を細胞へ運ぶ能力を利用することで治療用遺伝子を目的細胞へ送り込むことが可能。

**レンチウイルスベクター**

積載された遺伝子を感染した細胞の染色体に挿入する形式の RNA ウイルスベクターで、最大積載容量は 10 kb 程。

**アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター**

HSV アンプリコンベクターと同様、DNA を運ぶウイルスベクター。毒性が低いと考えられていたこともあり、AAV ベクターを利用した多くの臨床試験が進んできたが、積載遺伝子容量は 4.7 kb と小さく、HSV ベクターの 1/30 程であるため、搭載できる遺伝子が制限される点が特徴。

**HSV ゲノム**

約 150 kb の DNA で、HSV ゲノム自身を複製する酵素や HSV の粒子を構成するタンパク質の遺伝子等がコードされている。HSV ゲノムを細胞に導入すると HSV 遺伝子が発現し、HSV が産生される。

**kb（キロベース）**

DNA や RNA の長さを表す単位で、1 kb = 1,000 塩基（base）を意味する。遺伝子や DNA 断片の大きさを示す際によく用いられる。

## 機関情報

**国立研究開発法人産業技術総合研究所**

https://www.aist.go.jp/

ブランディング・広報部　報道室　hodo-ml@aist.go.jp

**国立研究開発法人国立がん研究センター**

企画戦略局　広報企画室　ncc-admin@ncc.go.jp