
平成10年度厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業)
総括研究報告書

「遺伝子治療のための標的遺伝子導入技術の開発に関する研究」
日本医科大学 第二生化学教室 教授 島田 隆

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）

総括研究報告書

遺伝子治療のための標的遺伝子導入技術の開発に関する研究

主任研究者 島田 隆 日本医科大学第二生化学教室 教授

研究要旨 本研究は次世代の重要な遺伝子治療技術と考えられている、特定の細胞にだけ遺伝子を導入する技術（細胞標的技術あるいは細胞ターゲティング技術）の開発を目指している。エイズ遺伝子治療のためのリンパ球特異的遺伝子導入法として我々の開発した HIV ベクターの産生法を改良し、ヒト初代培養リンパ球にも高率に遺伝子導入できる高力価のベクターを調製することに成功した。レトロウイルスの受容体 (EcoRec) 遺伝子を持つ HIV ベクターとレトロウイルスベクターを組み合わせた二段階法により、HIV 感染細胞にだけ特異的に遺伝子導入する方法を開発した。二段階遺伝子導入法を更に発展させ、筋肉細胞特異的 Desmin プロモーターと EcoRec 遺伝子を持つアデノウイルスベクターとレトロウイルスベクターを組み合わせにより筋芽細胞への特異的遺伝子導入法を開発し、in vivo での筋肉細胞への遺伝子導入も可能であることを示した。非ウイルスベクターを使った細胞ターゲティング法としては、Galactosyl-D-lysine/D-serine copolymer (Gal-PLSP)を担体としてマウスの肝細胞に特異的に遺伝子を導入する方法を開発した。

島田 隆・日本医科大学第二生化学教室
教授

A. 研究目的

現在、臨床試験で使われているウイルスベクターは、細胞に対する特異性がなく、標的細胞以外の細胞にも遺伝子が導入されてしまう。従って in vivo でベクターを投与した場合、生殖細胞にも遺伝子が導入されてしまう可能性がある。又、自殺遺伝子などの毒性遺伝子を使ったガンやエイズの遺伝子治療では、正常細胞への遺伝子導入は重篤な副作用の原因となる。これらは遺伝子治療の重要な安全性の問題と考えられている。更に、他の細胞への感染でベクターが消費されてしまうことは、標的細胞へ

の導入効率を下げる大きな原因の一つとなっている。これらの問題点を解決するため、特定の組織にだけ遺伝子を導入し発現する標的遺伝子導入技術（細胞ターゲティング）の開発を行う。

B. 研究方法

1) HIV 感染細胞への特異的遺伝子導入

CD4+リンパ球特異的 HIV ベクターはプラスミドベクターを Cos 細胞にトランスフェクションして作製し、限外ろ過カラム (Centriprep) により遠心濃縮 (2000 x g, 30 min) した。二段階法を行うためレトロウ

イルス受容体(EcoRec)遺伝子を HIV-LTR 下流に組み込んだ HIV ベクター(HXEcoRec)を作製した。EcoRec 遺伝子の発現は RNaseprotection アッセイにより確認した。更に、細胞表面への発現は細胞に結合したレトロウイルス粒子に対する抗レトロウイルス抗体を使った FACS 解析により測定した。

2) 二段階法による組織特異的遺伝子導入

EcoRec 遺伝子に alpha fetoprotein(AFP)プロモーター或いは desmin(DES)プロモーターを連結した発現ユニットを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad.AFPEcoRec、Ad.DESEcoRec) を作製した。ヒト筋芽細胞は市販(BioWhittaker)のものを、線維芽細胞は同意を得た後健康者から採取した。in vivo 遺伝子導入実験では、BaCl₂ 処置により変性を起こさせたウサギ前脛骨筋に対し、アデノウイルスベクターとレトロウイルスベクターを直接注射した。

3) PLSP を使った肝細胞特異的遺伝子導入

アミノ酸ポリマー D-Lys/D-Ser (30:36 or 53:60) (PLSP)を合成し、C 末端にポリエチレングリコールを結合させ、更に Lysine の epsilon アミノ基にガラクトースを結合させた galactosyl PLSP を作製した。Luciferase 活性は Auto Lumat (EG&G Berthold)で、粒子サイズは Auto Sizer (Malvern)により測定した。

C. 研究結果

1) HIV 感染細胞への遺伝子導入

HIV ベクターは、プラスミドベクターを Cos 細胞にトランスフェクションして作られており、導入効率としては 10⁴ cfu/ml 程

度である。高力価の HIV ベクターを調整するため Centriprep カラムによる濃縮を試みた。ベクターを含む培養上清をカラムに添加し、低速遠心すると、90%以上の回収率で 10 倍以上濃縮することが可能であった。カラムによる遠心操作を 3 回繰り返して、力価にして約 10⁸ cfu/ml の HIV ベクターを調整した。この高力価のベクターを使うことで 80%以上のヒトの初代培養リンパ球への遺伝子導入が可能であった。

HIV 感受性の細胞に特異的かつ高率に遺伝子導入できる HIV ベクターはエイズ遺伝子治療のために理想的なベクターであると考えられる。しかし、HIV が既に感染してしまっている細胞では CD4 の発現が抑制されているため、HIV ベクターによる遺伝子導入効率は低下してしまう。我々は先に HIV 感染細胞に対する標的ベクターとして、CD4 を組み込んだキメラエンベロープを持つレトロウイルスベクターを開発したが、その力価は 100 cfu/ml 以下であった。導入効率の低さは、キメラエンベロープをもつベクターに共通した問題であり、エンベロープの構造を改変したことが原因と考えられている。そこで、ベクター側を改変するのではなく、細胞側を改変することにより細胞ターゲティングを行なう新しい二段階遺伝子導入法を開発した。

本来はヒト細胞には感染しない ecotropic レトロウイルス(eMLV)の受容体(EcoReco)遺伝子を組み込んだ HIV ベクター(HXEcoRec)を作製し、ヒト CD4⁺T リンパ球である CEM 細胞に導入した。RNase protection アッセイにより EcoRec 遺伝子の発現を調べると、CEM 細胞内では検出感度以下であったが、この細胞に HIV が感

染すると EcoRec の強い発現が認められた。これはプロモーターとして働いている HIV-LTR が、HIV 感染後に作られた Tat により活性化されたためと考えられた。更に、EcoRec の細胞表面への発現を調べるため、eMLV ベクター粒子を結合させ、抗 eMLV 抗体との反応を FACS で解析したところ、HIV 感染細胞のみに EcoRec の発現が認められた。beta-galactosidase 遺伝子を持つ eMLV ベクターを感染させると HIV 非感染細胞では遺伝子導入は起こらなかったが、HIV 感染細胞に対しては 30%以上の高い効率で遺伝子導入が認められた。従って、あらかじめ HIV ベクターを導入しておくことで、HIV に感染した細胞だけを eMLV ベクターで遺伝子治療することが可能になった。

2) 二段階法による組織特異的遺伝子導入

二段階遺伝子導入法の基本概念は、一段階目で導入しておいた受容体遺伝子が発現している細胞を二段階目のベクターで遺伝子導入しようとするものである。この方法を種々の組織に対するターゲティング技術として発展させた。一段目のベクターとしては、多くの種類の細胞に高い効率で感染し、遺伝子は一時的にしか発現されないアデノウイルスベクターを使い、組織特異的プロモーターと EcoRec 遺伝子を組み込んだ。最初のモデル実験として alpha fetoprotein (AFP) プロモーターと EcoRec 遺伝子を持つアデノウイルスベクター (Ad.AFPEcoRec) を作製した。このベクターは AFP+ の HepG2 細胞にも AFP- の HeLa 細胞にも感染できるが EcoRec の発現は HepG2 細胞でのみ認められた。Ad.AFPEcoRec と beta galactosidase と neoR

遺伝子を持つ eMLV ベクター (RE.G1bgSvNa) による二段階感染を行うと HepG2 細胞のみに beta galactosidase の発現が認められた。G418 選択による測定では約 2×10^5 cfu/ml の力価であった。

次に、筋肉系細胞に特異的に発現している中間系フィラメントの一つである desmin のプロモーターと EcoRec 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクター (Ad.DESEcoRec) を作製した。このアデノウイルスベクターと RE.G1bgSvNa により、ヒトの初代培養筋芽細胞と線維芽細胞に二段階遺伝子導入法を行ったところ約 30%の筋芽細胞に beta gal 遺伝子が導入された。線維芽細胞への遺伝子導入は認められなかった。筋芽細胞を筋管細胞に分化させると、細胞の融合が起るため beta gal 遺伝子が導入された細胞の比率は 70%まで上昇した。

In vivo での筋肉系細胞への二段階遺伝子導入を、動物実験でも確認した。eMLV ベクターはマウス細胞に感染してしまうため、ウサギへの遺伝子導入を試みた。ウサギの前脛骨筋を BaCl₂ 処理により部分的に変成させ、筋肉の再生が起こっている状態で、Ad.DESEcoRec と RE.G1bgSvNa を直接注射し二段階遺伝子導入を行った。2 週間後に注射部位を組織学的に検討したところ筋線維にのみ beta gal 遺伝子の発現を認めた。これは二段階遺伝子導入法が in vivo でも応用できることを示している。

3) PLSP を使った肝細胞特異的遺伝子導入

非ウイルスベクターによる細胞ターゲティング技術としては、アジアロ糖蛋白 (AGP) と DNA を polyLysine で結合させた複合体を、AGP の受容体の特異的に発

現している肝細胞に導入する方法が知られている。しかし、これまでの方法では複合体の溶解度が低く、in vivo の実験では肝細胞への遺伝子導入効率は極めて低かった。我々は poly Lysine の代わりに Lysine と Serine の co-polymer を使うことで水溶性の DNA 複合体を作ることを試みた。

水溶性を高めるため Lysine だけではなく Serine を挿入した。又、免疫原性を低くするため D 体のアミノ酸を使いアミノ酸ポリマー D-Lys/D-Ser (30:36 or 53:60) (PLSP) を合成した。ポリマーの C 末端にはファゴサイトシスを抑制し、安定性を増強する目的でポリエチレングリコールを結合させた。AGP の代わりに AGP の受容体に結合できるガラクトースを Lysine の epsilon アミノ基に結合させ galactosyl-D-lysine/D-serine copolymer (Gal-PLSP) を作製した。

Gal-PLSP とプラスミド DNA との複合体は溶解度が高く 50ug/ml のプラスミド DNA を含む複合体溶液は透明であったが、従来の poly Lysine により作製した場合には乳濁状で沈殿となった。複合体のサイズを AutoSizer で測定したところ DNA/PLSP は $207.5 \pm 124.2 \text{ nm}$ であったが、DNA/polyLysine では沈殿が大きく測定不能であった。

Luciferase 遺伝子を含むプラスミド DNA と PLSP との複合体をマウスの尾静脈から静注すると、肝臓でのみ高い luciferase 活性を認めた。腎臓、脾臓、肺、心臓などでは luciferase 活性は認められなかった。同様な方法で GFP 発現プラスミドを注射したところ肝細胞で特異的に GFP の蛍光が確認された。

D. 考察

現在、臨床試験で使われているベクターは、細胞に対する特異性がなく、標的細胞以外の細胞にも遺伝子が導入されてしまう。従って in vivo 投与した場合、生殖細胞に遺伝子が導入されてしまう可能性がある。又、自殺遺伝子などの毒性遺伝子を使ったガンやエイズの遺伝子治療では、正常細胞への遺伝子導入は重篤な副作用の原因となる。これらは遺伝子治療の安全性に関する重要な問題点と考えられている。更に、他の細胞への感染でベクターが消費されてしまうことは、標的細胞への導入効率を下げる大きな原因の一つとなっている。これらの問題点を解決するためには、特定の組織にだけ遺伝子を導入し、発現する細胞標的技術（細胞ターゲティング）が必要である。

特定の細胞だけを治療する方法としては、組織特異的プロモーター/エンハンサーを使って、特定の細胞で遺伝子を発現させる方法が試みられてきた。しかし、遺伝子発現レベルで調節する方法では遺伝子導入については特異性がないため、標的細胞にも、それ以外の細胞にも遺伝子が導入される。例えば遺伝子の発現は起こらなくても、標的細胞以外の細胞に遺伝子が導入されてしまうことは安全性や導入効率の点では不利である。より安全に効率よく遺伝子治療を行うためには、遺伝子導入レベルでの細胞ターゲティングが不可欠である。

ウイルスの宿主域は一義的にはウイルス粒子と細胞膜との結合により決定されている。従ってウイルスベクターを使った細胞ターゲティング技術としては、ウイルス本来の組織親和性を利用する方法と、ウイルスのエンベロープ構造を改造して特定の

細胞にのみ結合できるようにする方法が考えられている。ウイルス本来の親和性を利用する代表的な例として、我々が開発した HIV ベクターによる CD4+細胞への遺伝子導入がある。HIV ベクターは HIV に感染する可能性がある細胞に遺伝子を導入できるため、エイズ遺伝子治療のためのベクターとして期待されている。しかし、Cos 細胞を使う方法では大量生産が難しく、又、力価も 10^4 cfu/ml 程度と低いことが問題となっている。HIV ベクターの濃縮法は、これまでもいくつか検討されているが、HIV は構造的に脆弱であり、高い倍率の濃縮は困難であった。我々は Centriprep カラムを用い、ほぼ 100% の回収率で濃縮する方法を確立した。Centriprep カラムによる濃縮は、低速遠心 ($2000 \times g$, 30 min) で行うため、機械的な負荷が少なく、高い回収率が得られたものと考えられる。しかも、Centriprep カラムによる濃縮手技は単純であり、繰り返し行うことができる。本実験では 3 回のカラム操作により数時間以内に 90% 以上の回収率で 1000 倍以上濃縮したベクターの調整を行っている。簡単な濃縮法が開発されたことで、HIV ベクターの実用化は大きく前進したと考えている。

HIV と同じ細胞特異性を持つ HIV ベクターはエイズ遺伝子治療の理想的なベクターと考えられるが、HIV が既に感染してしまった細胞は CD4 の発現が抑制されるため HIV ベクターに対する感受性は低下してしまう。このような HIV 感染細胞に対するターゲティングベクターとして、CD4 を組み込んだキメラエンベロープを持つレトロウイルスベクターを開発した。しかし、エンベロープを改変したベクターの

導入効率は低く、100 cfu/ml の力価であった。

細胞膜受容体に対応したりガンドや、細胞膜蛋白に対する抗体をエンベロープに組み込んだキメラエンベロープは細胞ターゲティング法として広く試みられているが、遺伝子導入効率が低い点は共通の問題点となっている。レトロウイルスの細胞への侵入過程ではエンベロープ糖蛋白と細胞膜上の受容体との〈結合〉が起こり、これが引き金となりエンベロープ蛋白の三次構造が変化し、融合活性を持つペプチド領域が直接細胞膜と反応できるようになり、エンベロープと細胞膜との〈融合〉が起こる。キメラエンベロープは細胞膜との結合が起こっても、エンベロープの二次構造が変化しているため、融合に必要な三次構造の変化が誘導され難くなっていると考えられる。高い結合活性と融合活性を保持したキメラエンベロープをデザインすることは現時点では困難である。

これらの問題点を解決するため新たに二段階法による細胞ターゲティング技術を開発した。この方法はエンベロープの二次構造を変化させず、細胞側のレセプターの発現を操作することで特異的遺伝子導入を行おうとするものである。HIV 感染細胞への特異的遺伝子導入法としては、HIV ベクターと eMLV ベクターによる二段階法を行った。HXEcoRec は高い効率で CD4+細胞に EcoRec 遺伝子を導入することができる。しかし、HIV 蛋白である活性化因子 Tat に依存性の IV-LTR をプロモーターとしているため、HIV に未感染の細胞内では発現は起こらない。しかし、HIV が細胞に感染すると Tat が作られるため HIV-LTR が活性

化され EcoRec が細胞表面に発現される。このように EcoRec 陽性となった HIV 感染細胞は、eMLV ベクターにより特異的に治療することが可能である。具体的な遺伝子治療法としては、自殺遺伝子などの毒性遺伝子を使った方法が考えられる。HIV 感染患者の CD4+細胞に *in vivo* 或いは *ex vivo* で HXEcoRec を導入しておく。この段階では EcoRec 遺伝子は発現しないが、HIV に感染すると EcoRec が細胞表面に発現するため、感染細胞のみに eMLV ベクターで毒性遺伝子を導入し、殺傷することができると考えられる。

更に、二段階法の概念を応用して、種々の組織に特異的に遺伝子を導入する方法を確立した。先ず、一段階目としては、多くの種類の細胞に高い効率で感染し、遺伝子は一時的にしか発現されないアデノウイルスベクターを使い、組織特異的プロモーターと EcoRec 遺伝子を導入する。アデノウイルスベクターには組織特異性が無いため全ての種類の細胞に EcoRec 遺伝子が導入されることになるが、プロモーターの特異性のため標的細胞でのみ EcoRec が発現されることになる。本研究では AFP プロモーターと DES プロモーターを使ったが、何れも EcoRec の組織特異的な発現と、これに伴う eMLV ベクターの組織特異的導入が確認できた。特に、DES プロモーターを使った例では、ヒト初代培養筋芽細胞や、*in vivo* での筋芽細胞への遺伝子導入が確認されており、二段階遺伝子導入法の臨床応用の可能性が示唆された。

最後に、非ウイルスベクターとして、アミノ酸ポリマーを担体とする肝細胞特異的遺伝子導入法を検討した。肝臓は多くの代

謝性疾患の治療のための重要な標的臓器である。肝細胞への特異的遺伝子導入法として、アシアロ糖蛋白 (AGP) と DNA を polyLysine で結合させた複合体を、AGP の受容体の特異的に発現している肝細胞に導入する方法が知られている。しかし、これまでの方法では複合体の溶解度が悪く、肝細胞への遺伝子導入効率も極めて低かった。我々は poly Lysine の代わりに Lysine と Serine の co-polymer を使うことで水溶性の DNA 複合体を作ること成功した。この Gal-PLSP-DNA 複合体を尾静脈か静注することで肝細胞への特異的な遺伝子導入を認めた。これまでの AGP-polyLysine-DNA 複合体では、肝臓を部分切除した再生肝の状態ではしか遺伝子導入が認められなかったが、Gal-PLSP-DNA 複合体では非分裂期の正常の肝細胞にも遺伝子導入が起こることが確認された。非ウイルスベクターの問題点は、染色体に組み込まれないため発現が持続しない点である。PLSP 法においても約 4 週間までしか発現は認められなかった。染色体への組み込み活性を持つ AAV の Rep 蛋白や、エピソームに複製が可能な EBV の発現系を応用した非ウイルスベクターの長期発現系の開発が必要であると考えられた。

E. 結論

HIV ベクターの産生法を改良し、ヒト初代培養リンパ球にも高率に遺伝子導入できる高力価のベクターを調製することに成功した。レトロウイルスの受容体 (EcoRec) 遺伝子を持つ HIV ベクターとレトロウイルスベクターを組み合わせた二段階法により、HIV 感染細胞にだけ特異的に遺伝子導

入する方法を開発した。二段階遺伝子導入法を更に発展させ、筋肉細胞特異的 Desmin プロモーターと EcoRec 遺伝子を持つアデノウイルスベクターとレトロウイルスベクターを組み合わせにより筋芽細胞への特異的遺伝子導入法を開発し、in vivo での筋肉細胞への遺伝子導入も可能であることを示した。Galactosyl-D-lysine/D-serine copolymer (PLSP)を担体として肝細胞に特異的に遺伝子を導入する方法を開発した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyake, K., Suzuki, N., Matsuoka, H., Tohyama, T., and Shimada, T. (1998) Stable integration of HIV-based retroviral vectors into the chromosomes of non-dividing cells. *Hum. Gene Ther.* 9:467-475
- 2) Matsuoka, H., Miyake, K., and Shimada, T. (1998) An improved methods of HIV vector mediated gene transfer. *Inter. J. Hematol.* 67:267-273
- 3) Shimada, T. and Miyake, K. (1998) HIV vector mediated gene transfer into CD4 positive cells. *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects.* (Nagai, K. and Wachi, M., eds.) p.313-317, Kluwer Academic Publishers
- 4) Igarashi, T., Suzuki, S., Takahashi, M., Tamaoki, T., and Shimada, T. (1998) A novel strategy of cell targeting based on tissue specific expression of the ecotropic retrovirus receptor gene. *Human Gene Ther.* 9:2691-2698
- 5) Shimizu, T., Ando, K., Kimura, M., Miyatake, H., Inokuchi, S., Takakura, I.,

Migita, M., Shimada, T., and Kato, S. (1998) A simple and efficient purification of transduced cells by using green fluorescent protein (GFP) gene as a selectable marker. *Acta Paediatr. Jpn.* 40:586-592

- 6) Hisayasu, S., Miyauchi, M., Akiyama, K., Gotoh, T., Satoh, S., and Shimada, T. (1998) In vivo targeted gene transfer into liver cells mediated by a novel galactosyl-D-lysine/D-serine copolymer. *Gene Ther.* in press
- 7) Kitamura, Y., Ishikawa, T., Okuni, N., Kobayashi, N., Kanda, T., Shimada, T., Miyake, K., and Yoshiike, K. (1999) Intracellular expression of a single-chain antibody against integrase of human immunodeficiency virus type I inhibited the viral replication at both early and late steps of the viral life cycle. *J. AIDS Hum. Retrovirol.* 20:105-114
- 8) Koseki, S., Tanabe, T., Tani, K., Asano, S., Shioda, T., Nagai, Y., Shimada, T., Ohkawa, J., and Taira, K. (1999) Factors governing the activity in vivo of ribozymes transcribed by RNA polymerase III. *J. Virol.* 73:1868-1877

2. 学会発表

Shimada, T., Igarashi, T., Fujii, I., and Suzuki, S. A novel targeting strategy by two step gene transfer. *The American Society of Gene Therapy 1st Annual Meeting.* Seattle. Washington. May. 1998

Miyake, K., Suzuki, N., and Shimada, T. Targeted gene transfer into hematopoietic cells by HIV vectors. *The American Society of Gene*

- Therapy 1st Annual Meeting. Seattle. Washington. May. 1998
- Miyake, K., Suzuki, N., and Shimada, T. TARGETED AND EFFICIENT GENE TRANSFER INTO HEMATOPOIETIC CELLS BY HIGH-TITRER RECOMBINANT HIV VECTORS. International Society of Hematology. Amsterdam. July. 1998
- Fujii, I., Igarashi, T., Suzuki, S., and Shimada, T. Muscle specific gene transfer and persisted gene expression for genetic correction of Duchorne muscle dystrophy. Keystone Symposium-Molecular and Cellular Biology of Gene Therapy. Salt Lake City. January. 1999
- 島田 隆. 遺伝子治療とその技術開発. 第10回他移動輸血シンポジウム“セルセラピー”. 札幌, 6月, 1998
- 渡辺 淳, 右田 真, 山本基子, 高橋久美, 浜田久光, 榑崎秀彦, 山本正生, 島田 隆. 遺伝子変異か移籍を用いた Gaucher 病の確定診断法開発の検討. 第5回日本遺伝子診療学会大会. 福岡, 7月, 1998
- 渡辺 淳, 武田和久, Ploplis B. 橘 正芳. Waardenburg 症候群に関わる2つの転写因子 PAX3, MITF の遺伝子変異による症状惹起メカニズム. 第38回日本先天異常学会. 名古屋市, 7月, 1998
- 八百板仁志, 折茂英生, 島田 隆, 白井康正. ラット大腿骨骨折モデルにおける BMP および Dlx 遺伝子の発現の変化について. 第16回日本骨代謝学会. 東京, 8月, 1998
- 右田 真, 高橋久美, 島田 隆, 桜川宣男. 治療用遺伝子を導入した羊膜細胞をキャリアーとする酸素欠損症に対する移植治療の検討. 日本人類遺伝学会第43回大会. 甲府, 10月, 1998
- 高橋久美, 右田 真, 平井幸彦, 島田 隆. AAV ベクターを用いた異染性白質ジストロフィーに対する遺伝子治療に向けて. 日本人類遺伝学会第43回大会. 甲府, 10月, 1998
- 渡辺 淳, 武田和久, Ploplis B. 橘 正芳. Waardenburg 症候群に関わる2つの転写因子 PAX3, MITF の遺伝子変異による症状惹起メカニズム. 日本人類遺伝学会第43回大会. 甲府, 10月, 1998
- 渡辺 淳, 右田 真, 山本基子, 高橋久美, 浜田久光, 榑崎秀彦, 山本正生, 島田 隆. 遺伝子変異か移籍を用いた Gaucher 病の確定診断法開発の検討. 日本人類遺伝学会第43回大会. 甲府, 10月, 1998
- 島田 隆, 鈴木 聡, 五十嵐健人, 藤井 績. 特定の細胞に遺伝子を導入するための標的技術の開発. 第71回日本生化学会大会. 名古屋, 10月, 1998
- 池島三与子, 渡辺 淳, 中島英逸, 折茂英生, 島田 隆. ミスマッチ修復における hMSH3 の役割. 第71回日本生化学会大会. 名古屋, 10月, 1998
- 右田 真, 高橋久美, 島田 隆, 桜川宣男. 治療用遺伝子を導入した羊膜細胞をキャリアーとする酸素欠損症に対する移植治療の検討. 第41回日本先天代謝異常学会. 東京, 11月, 1998
- 渡辺 淳, 武田和久, Ploplis B. 橘 正芳. ホメオドメインを有する転写因子 PAX3 の遺伝子変異による Waardenburg 症候群症状惹起のメカニズム. 第41回日本先天代謝異常学会. 東京, 11月, 1998
- 渡辺 淳, 右田 真, 山本基子, 高橋久美, 浜田久光, 榑崎秀彦, 山本正生, 島

田 隆. 遺伝子変異か移籍を用いた Gaucher 病の確定診断法開発の検討. 第 4 1 回日本先天代謝異常学会. 東京, 1 1 月, 1998

鈴木 聡, 島田 隆. DEVELOPMENT OF A RETROVIRAL VECTOR CAPABLE OF TARGETED GENE TRANSFER INTO HIV-INFECTED CELLS. 第 1 1 回日本エイズ学会総会. 熊本, 12 月, 1998

三宅弘一, 鈴木紀子, 島田 隆. AIDS の遺伝子治療を目的としたリンパ球及びマクロファージへの遺伝子導入. 第 1 1 回日本エイズ学会総会. 熊本, 12 月, 1998

折茂英生, 中島英逸, 山本基子, 池島三与子, 江美 充, 島田 隆. Microsatellite instability を示す大腸癌におけるミスマッチ修復蛋白質 hMSH3 遺伝子の変異と多型の解析. 第 2 1 回日本分子生物学会年会. 横浜, 1 2 月, 1998

中島英逸, 池島三与子, 折茂英生, 渡辺 淳,

島田 隆. Shift-Western assay による、ヒトミスマッチ結合蛋白複合体 hMutS α 及び hMutS β の同定および、メソトレキセート耐性 hMSH3 遺伝子増幅細胞における塩基置換ミスマッチ復活活性の減少. 第 2 1 回日本分子生物学会年会. 横浜, 1 2 月, 1998

渡辺 淳, 武田和久, Ploplis B. 橘 正芳. Waardenburg 症候群のメラノサイト欠損による症状はどのように惹起されるか—1 型責任遺伝子 PAX3 による 2 型責任遺伝子 MITF の転写制御— 第 2 1 回日本分子生物学会年会. 横浜, 1 2 月, 1998

堺 則康, 鈴木紀子, 飯島 修, 三宅弘一, 島田 隆. HIV 感染細胞特異的遺伝子導入法の開発. 第 2 1 回日本分子生物学会年会. 横浜, 1 2 月, 1998