

20000385

厚生科学研究研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療研究事業

遺伝子導入技術を使った細胞・遺伝子の特異的修復法に関する研究

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 島田 隆

平成 13 (2001) 年 4 月

## 目次

I.総括研究報告 .....	1
遺伝子導入技術を使った細胞・遺伝子の特異的修復法に関する研究	
III.研究成果の刊行に関する一覧表 .....	11
IV.主な刊行物・別刷 .....	15

遺伝子導入技術を使った細胞・遺伝子の特異的修復法に関する研究

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

遺伝子導入技術の開発・改良を進めるとともに、組織幹細胞を標的とする遺伝子病の治療法を確立することを目標としている。我々の研究室では、これまで長期組込型のウイルスベクター（HIV、AAV）を開発し、各種疾患に対する臨床応用の可能性を検討してきた。本研究では、更に「遺伝子の治療」を行うための基盤技術の開発を行っている。具体的には、①遺伝子導入技術の開発、②多能性幹細胞の研究、③遺伝子修復技術の開発、の三つの課題について研究をすすめている。遺伝子導入技術については、染色体に組み込まれ長期発現が可能なウイルスベクター（HIV及びAAV）の開発と、その臨床応用のための動物実験を行っている。更に、安全に高率に遺伝子治療を行うために特定の細胞だけに遺伝子を導入する細胞ターゲティング技術の開発を行っている。最近その存在が明らかになった多能性幹細胞は、患者自身の細胞を調製することができるため、遺伝子治療のための標的細胞として理想的である。幹細胞の遺伝子の修復を目指した基礎研究を進めるとともに、遺伝子変異を起こさない遺伝子導入法の開発を行っている。これらの研究により患者本人の幹細胞の遺伝子を修復する技術が実用化できれば、究極の遺伝子治療である「遺伝子の治療」による遺伝子病の治療が可能になると考えている。

A. 研究目的

遺伝子導入技術の開発・改良を進めるとともに、組織幹細胞を標的とする遺伝子病の治療法を確立することを目標としている。遺伝子治療は、遺伝子の異常の修復を目的とする「遺伝子の治療」と、遺伝子を薬剤として投与する「遺伝子を使った治療」の二つの方向で発展してきている。「遺伝子

の治療」は現時点では先天性免疫不全症の治療でしか成功していないが、将来的には遺伝子病の唯一の原因療法として、ますます重要になってくると考えられる。一方、「遺伝子を使った治療」は、癌や生活習慣病などの幅広い疾患に対する応用が開始されており、今後重要な治療法の選択肢の一つとなると考えられる。我々の研究室では、

これまで長期組込型のウイルスペクター (HIV、AAV) を開発し、各種疾患に対する臨床応用の可能性を検討してきた。本研究では、更に「遺伝子の治療」を行うための基盤技術の整備を行う。具体的には、①遺伝子導入技術の開発、②多能性幹細胞の研究、③遺伝子修復技術の開発、の三つの課題について研究をすすめる。①では、ウイルスペクターの改良に加え、ハイブリッドベクターや非ウイルス合成ベクターの研究も進める。更に、安全性や効率の点で不可欠と考えられている細胞ターゲティング技術の確立を目指す。②では、遺伝子病の治療のための重要な標的細胞と考えられる、患者自身の骨髄中多能性幹細胞の分化能や遺伝子導入効率の検討を行う。③では、幹細胞の治療を行うために、遺伝子変異を起こさない遺伝子導入法の開発、及びミスマッチ修復技術を応用した遺伝子操作技術の基礎的研究を推進する。これらの研究により患者本人の幹細胞の遺伝子を修復することができるようになれば、究極の遺伝子治療である「遺伝子の治療」による遺伝子病の治療が可能になると考えている。

## B. 研究方法

①遺伝子導入技術の開発：アデノウイルスペクターの高い感染効率を組み込み型ベクターのパッケージングや遺伝子導入に利用するため、ハイブリッド・アデノウイルスペクターを作製した。NOD-SCID マウスや疾患モデルマウスを使って、HIV ベクター

及び AAV ベクターの *in vivo* での治療実験を行った。受容体を組織特異的プロモーターで発現させるベクターを作製し、組織特異的に治療用ベクターを組み込む細胞ターゲティング法を *in vitro* 及び、*in vivo* の実験系で検討した。②多能性幹細胞の研究：マーカー遺伝子を導入した骨髄細胞をマウスに移植し、分化能を調べた。更に詳細な検討を行うためにグリーンマウスの骨髄を移植したマウスを作製した。③遺伝子修復技術の開発：レトロウイルスペクターで導入された遺伝子の変異頻度を調べた。AAV の Rep 蛋白の活性を利用した部位特異的組み込み法を開発した。ミスマッチ修復機構を遺伝子治療に応用するため、DNA とオリゴヌクレオチドの相互作用の研究を開始した。

### (倫理面への配慮)

現時点では直接ヒトを対象とした研究は行っていない。動物実験については日本医科大学実験動物倫理委員会の許可を得ている。本研究課題で目指している患者自身の骨髄中多能性幹細胞を標的とする遺伝子治療は、germline 細胞や ES 細胞と比べ倫理的問題は少ない。骨髄採取は手技として確立しており、患者への負担も比較的軽度である。遺伝子を修復した患者自身の骨髄多能性幹細胞を使った遺伝子治療は安全性の点でも倫理性の点でも極めて優れた方法であると考えている。

## C. 研究結果

①遺伝子導入技術の開発：ハイブリッド・アデノウイルスベクター及びカラム、限外ろ過法を組み合わせた精製濃縮法により、従来の方法より 10 倍以上力価の高い HIV ベクターの作製に成功した。HIV ベクターが *in vivo* でも、リンパ球特異的に遺伝子導入できることを明らかにし、エイズ及び ATL の遺伝子治療での有用性を示した。HIV ベクターは安全性が課題であるが、HIV ベクターによる HIV 感染症の治療は理論的にも、実際的にも最も実現可能なプロトコールであると考えられる。AAV ベクターが神経組織や筋肉組織に高率に感染し長期間発現できることを利用して、異染性ロイコジストロフィー (MLD) 及び Fabry 病のモデルマウスの治療実験を行った。これらのプロトコールを臨床で応用する準備をすすめている。受容体発現ベクターと組み合わせた二段階遺伝子導入法による肝癌細胞、筋肉細胞、HIV 感染細胞、オリゴデンドロ細胞への細胞ターゲティング法を開発した。

②多能性幹細胞の研究：マーカー遺伝子を導入したマウスの骨髄細胞の移植実験で、骨髄中にはグリア系細胞に分化できる幹細胞が存在することを明らかにした。neuron への分化は認められなかった。MyoD 或いは BMP-2 発現アデノウイルスベクターにより骨髄間葉系細胞が筋肉細胞或いは骨細胞に分化することを明らかにした。骨髄中の多能性幹細胞の実験を行うために、グリーンマウスの骨髄を移植したキメラマウス

を作製した。キメラマウスは幹細胞の実験を行うための重要な実験系になると考えられる。

③遺伝子修復技術の開発：レトロウイルスベクターによる遺伝子導入ではクローンにして 10%以上(1/10,000 塩基対以上)の頻度で変異が導入されていることが明らかになった。癌抑制遺伝子や幹細胞を使った遺伝子治療ではレトロウイルスによる変異頻度を考慮する必要がある。変異導入機構の解明とともに、変異頻度の低いベクターの開発を進めている。Cre-loxP 組換え系を応用して Rep 蛋白を一時的に発現させる方法を開発し、外来遺伝子を 19 番染色体 S1 領域に組み込むことに成功した。更に、精製 Rep 蛋白を直接細胞内に導入して遺伝子を組み込む方法も開発した。現在、その導入効率を上げるための改良を行っている。

#### D. 考察

遺伝子治療が開始されてから 10 年が経過し、一部の疾患では有効性が報告されているが、同時に遺伝子治療技術の問題点も明らかになっている。今後、遺伝子治療を進展させていくためには、遺伝子導入技術の開発・改良だけでなく、標的細胞や遺伝子の操作技術の革新的進歩が必要である。これまで遺伝子治療は遺伝子異常の修復を目的とする「遺伝子の治療」と、遺伝子を薬剤として使う「遺伝子による治療」の二つの方向で発展してきた。「遺伝子の治療」は現時点では先天性免疫不全症の治

療でしか成功していないが、将来的には遺伝子病の究極の治療法として、ますます重要になってくると考えられる。遺伝子の治療を行うためには、現在のような正常遺伝子を導入するだけでなく、異常遺伝子を積極的に治療する必要がある。又、germline細胞やES細胞の治療は倫理的に問題があるが、各組織の幹細胞は遺伝子の治療のための理想的な標的細胞になると考えられる。患者自身の多能性幹細胞の遺伝子修復が可能になれば、倫理性や安全性の問題が一気に解決され、ほとんど全ての遺伝子病の治療ができるようになると思われる。

一方、「遺伝子による治療」は、癌や生活習慣病などの幅広い疾患に対する応用が開始されており、今後重要な治療法の選択肢の一つとなると考えられる。遺伝子による治療では基本的に *in vivo* で行われるため、標的細胞だけを治療できる細胞ターゲティング技術が不可欠である。細胞ターゲティングが実用化され、ベクターの全身投与による治療が安全に行えるようになれば、遺伝子治療の適応範囲は飛躍的に広がる事が期待できる。

今年度の研究では、ウイルスベクターの作製法や、モデル動物の治療実験において大きな進歩があった。新規のハイブリッドベクターや非ウイルスベクターについてもプロトタイプの作製を終わり、導入実験を開始している。新たにグリーンマウスから作製したキメラマウスは今後、幹細胞研究をすすめるうえで強力な実験系になると考

えられる。レトロウイルスベクターの高い変異頻度に関し重要な知見が得られた。部位特異的遺伝子導入について具体的進展があった。遺伝子修復については基礎研究を開始した。

遺伝子治療の、有効性については免疫不全症等の一部の疾患にしか認められていない。今後、遺伝子治療を発展させていくためには、本研究で進めているウイルスベクターの改良、細胞ターゲティング技術や遺伝子修復技術の開発が不可欠である。HIVベクターを使ったエイズ、ATLの治療、AAVベクターを使ったMLD、Fabry病の治療はいずれも我々の研究室が世界に先駆けて開始した研究である。又、多能性幹細胞の遺伝子修復は、多くの遺伝子病の根本的治療法になる可能性があり、将来の遺伝子治療の方向性を決める重要な研究課題である。

これまでの研究でHIV及びAAVベクターについての改良はほぼ完了している。唯一、大量生産法が残された問題である。生産技術や安全性の評価については今後、企業とも協力して研究を進めていきたい。一方、動物実験で有効性が示されたプロトコールについては臨床応用の準備を開始する。多能性幹細胞の遺伝子修復については、まだ多くの基礎研究が必要である。幹細胞生物学の進歩は極めて急速であるが、我々はキメラマウスや霊長類を使った実験により遺伝子治療の標的細胞としての観点から研究を進めていきたい。ゲノム遺伝子の塩基

レベルでの修復が可能かどうか現在議論になっている。我々が行ってきたミスマッチ修復蛋白質の研究成果を利用して究極の遺伝子の治療に迫っていきたい。

#### E. 結論

組み込み型ベクターとして注目されている HIV ベクターと AAV ベクターの産生法を改良し、これらのベクターを使って、エイズ、ATL、異染性ロイコジストロフィー、Fabry 病のモデル動物の治療実験を行った。動物実験により、骨髄中の多能性幹細胞が神経系細胞、肝細胞、骨細胞に分化することを明らかにするとともに、遺伝子治療の標的細胞としての有用性を示した。AAV の Rep 蛋白を利用して外来遺伝子を特定の染色体部位に組み込む方法を開発した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yaoita, H., Orimo, H., Shirai, Y., Shimada, T. (2000) Expression of bone morphogenetic proteins and rat distal-less homolog genes following rat femoral fracture. *J. Bone Minr. Metab.*, 18:63-7081.
- 2) Suzuki, S. and Shimada, T. (2000) A retroviral vector capable of targeted gene transfer into cells expressing HIV envelope glycoprotein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 271:672-676
- 3) Orimo, H., Nakajima, E., Yamamoto, M., Ikejima, M., Emi, M., and Shimada, T. (2000) Association between single nucleotide polymorphisms in the hMSH3 gene and sporadic colon cancer with microsatellite instability. *J. Hum. Genet.* 45:228-230
- 4) Ichikawa, M., Nakane, H., Marra, G., Corti, C., Jiricny, J., Fitch, M., Ford, J.M., Ikejima, M., Shimada, T., Yoshino, M., Takeuchi, S., Nakatsu, Y., and Tanaka, K. (2000) Decreased UV sensitivity, mismatch repair activity and abnormal cell cycle checkpoints in skin cancer cell lines derived from UVB-irradiated XPA-deficient mice. *Mutation Res.* 459:285-298
- 5) Fujii, I., Suzuki, S., Igarashi, T., Matsukura, M., Miike, T., and Shimada, T. (2000) Targeted and stable gene delivery into muscle cells by a two-step transfer system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 275:931-935
- 6) Satoh, W., Hirai, Y., Tamayose, K., and Shimada, T. (2000) Site-specific integration of an AAV vector plasmid mediated by regulated expression of Rep based on Cre/lox-P recombination. *J. Virol.* 74:10631-10638

- 7) Miyake, K., Iijima, O., Suzuki, N., Matsukura, M., and Shimada, T. (2001) Selective killing of HIV infected cells by targeted gene transfer and inducible gene expression using a recombinant HIV vector. *Hum. Gene Ther.* 12:227-233
- 8) Nakano, K., Migita, M., Mochizuki, H., and Shimada, T. (2001) Differentiation of transplanted bone marrow cells in the adult mouse brain. *Transplantation* 71:1735-1740
- 9) Sakai, N., Miyake, K., Suzuki, N., and Shimada, T. (2001) Selective transduction of HIV-1 infected cells by the combination of HIV and MLV vectors. *Inter. J. Hematol.* 73:476-482
- 10) Shimizu, H., Akasaka, S., Suzuki, S., Akimoto, M., and Shimada, T. (2001) Preferential gene transfer to BBN-induced rat bladder tumor by simple instillation of adenoviral vector. *Urology* 57:579-584
- 11) Akasaka, S., Suzuki, S., Shimizu, H., Igarashi, T., Akimoto, M., and Shimada, T. (2001) Suicide gene therapy for chemically induced rat bladder tumors entailing instillation of adenoviral vectors. *Jpn. J. Cancer Res.* 92:568-575
- 12) Goseki-Sone, M., Orimo, H., Watanabe, A., Hamatani, R., Yokozeki, M., Ohyama, K., Kuroda, T., Watanabe, H., Shimada, T., and Oida, S. (2001) Identification of a novel frameshift mutation (383insT) in the RUNX2 (PEBP2 alpha/CBFA1/AML3) gene in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia. *J. Bone Miner. Metab. J. Bone Miner. Metab.*, 19: 263-266, 2001.
- 13) Nishiyama, Y., Nejima, L., Watanabe, A., Kotani, E., Sakai, N., Hatamachi, A., Shinkai, H., Kikuchi, K., Tamura, K., Shimada, T., Takano, T., and Katayama, Y. (2001) Ehlers-Danlos syndrome type IV with a unique point mutation in COL3A1 and familial phenotype of myocardial infarction without organic coronary stenosis. *J. Intern. Med.* 249:103-108
- 14) Okino, T., Onda, M., Matsukura, N., Inada, K., Tatematsu, M., Suzuki, S., Shimada, T. (2001) Sequential histopathological changes in vivo after suicide gene therapy of gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 92:673-679
- 15) Orimo, H., Girschick, H. J., Goseki-Sone, M., Ito, M., Oda, K., and Shimada, T. (2001) Mutational analysis and functional correlation with phenotype in German patients



- with childhood-type hypophosphatasia. *J. Bone Miner. Res.* 16: 2313-2319
- 16) Mochizuki, M., Hayakawa, H., Migita, M., Shibata, M., Tanaka, R., Suzuki, A., Shimo-Nakanishi, Y., Urabe, T., Yamada, M., Tamayose, K., Shimada, T., Miura, M. and Mizuno, Y. (2001) An AAV-derived Apaf-1 dominant negative inhibitor prevents MPTP toxicity as anti-apoptotic gene therapy for Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98:10918-10923
- 17) 島田隆：遺伝子治療の現状と展望. よくわかる遺伝子工学 (村松正實編) p145-160 (2000) 羊土社
- 18) 中島英逸、島田隆：遺伝子の組換えと修復. 臨床遺伝子医学ガイドンス (小澤敬也編) p26
- 19) 島田隆：新しい遺伝子導入/遺伝子治療技術の開発. (特集・遺伝子医療の発展) 最新医学 55: 51-58 (2000)
- 20) 島田隆：遺伝子治療—21世紀への展望. (特集：21世紀に期待される医学・医療) 医学のあゆみ 195: 889-892 (2000)
- 21) 島田隆：遺伝子治療の現状と問題点. 日本臨床免疫学会会誌 23: 519-522 (2000)
- 22) 島田隆、渡辺淳、平沼多加志：遺伝病の治療. 新女性医学大系「遺伝の基礎と臨床」武谷雄二総編集 p395-413 (2000) 中山書店
- 23) 島田隆：遺伝子治療のためのウイルスベクター「バイオメテイクスハンドブック」長田義仁編 p846-854 (2000) エヌティーエス
- 24) 松倉則夫、恩田昌彦、沖野哲也、鈴木聡、島田隆：進行がんに対する遺伝子治療・現状と見通し. 総合臨床 49: 2437-2440, 2000.
- 25) 島田隆：遺伝子治療の基礎と応用. 「絵で見る整形外科疾患」Ortho
- 26) 島田隆：カラー図説：遺伝子修復技術の進歩. 日本臨床 59: 2-5 (2001)
- 27) 島田隆：レトロウイルスベクター. (第2部第1章第1節 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性評価法)「バイオ医薬品の品質・安全性評価」早川、山崎、延原編集 p351-363 (2001) LIFE-SCIENCE INFORMATION CENTER
- 28) 島田隆：癌遺伝子治療の現況. (特集：遺伝子医療・現況と将来) 臨床婦人科産科 55:918-921 (2001)
- 29) 島田隆：遺伝子治療に使われるベクター. (特集：遺伝子治療とVector) 細胞 33:208-212 (2001)
- 30) 塙秀樹、島田隆：臨床で有望な新規ベクター開発研究の現状 (特集：遺伝子治療研究の新たな展開) 分子細胞治療 2:223-229 (2001)
- 31) 島田隆：遺伝子治療の現状と将来. 東日本整形災害外科学会雑誌

- 13:127-130 (2001)
- 32) 島田隆: 遺伝子治療技術の新しい展開. 分子呼吸器病 5:75-77 (2001)
- 33) 島田隆: 遺伝子治療の現状と将来. (卒後研修講座) 整形外科
- 34) 島田隆: 遺伝子治療の現状と展望. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 19:1-6 (2001)
- 35) 島田隆: 遺伝子を治療する遺伝子治療. 「先天性代謝異常症・最新の治療」小児内科 33:1021-1024 (2001)
- 36) 島田隆、中島英逸: レトロウイルスベクターゲノムの安定性. 「遺伝子治療の最前線」細胞工学 20:1243-1249 (2001)
- 37) 島田隆: 遺伝子治療の現状と展望. 東京小児科医会報 20:6-10 (2001)
- 38) 島田隆: 遺伝子医療の倫理的課題. 日本医大誌 68:430-434 (2001)
- 39) 池島三与子、島田隆: ミスマッチ修復の分子機構. 蛋白質・核酸・酵素 46:1124-1129 (2001)
- 40) 島田隆: 遺伝子治療の将来. 「癌治療の先端にせまる」実験医学 19:255-2556 (2001)
2. 学会発表
- 1) Miyake, K., Suzuki, N., Koyanagi, Y., Shimada, T.: In vivo gene transfer into CD4 positive T-cells by high titer recombinant HIV vectors. The 3rd annual meeting of the American Society of Gene Therapy (Denver) 2000. 5.
- 2) Takahashi, H., Hirai, Y., Takahashi, K., Sakuraba, H., Kase, R., Shimada, T. Enzymatic correction of fibroblasts from Fabry patients by adeno-associated virus mediated gene transfer of the alpha-galactosidase A gene. The 3rd annual meeting of the American Society of Gene Therapy (Denver) 2000. 5.
- 3) Okino T, Matsukura N, Onda M, Shimada T: In situ gene transfer and suicide gene therapy of gastric cancer induced by MNNG in rats. The 17th congress of pan-pacific surgical association Japan chapter (Bali, Indonesia), 2000.11.
- 4) Miyake, K., Suzuki, N., Hirai, Y., Shimada, T.: A new strategy for large scale preparation of high-titer HIV vectors using adenovirus-based expression vectors. 42nd annual meeting of the American Society of Hematology (San Francisco) 2000.12.
- 5) Suzuki, N., Miyake, K., Inokuchi, K., Shimada, T.: In vivo gene therapy for adult T-cell leukemia using HIV vectors: a model of ATL gene therapy. 42nd annual meeting of the American Society of Hematology (San Francisco) 2000.12.
- 6) 島田隆: 米国とわが国における遺伝子治療の現状と問題点. 第73回日本整形外科学会学術集会 (神戸) 2000.4

- 7) 松倉則夫、恩田昌彦、沖野哲也、長谷川博一、徳永 昭、鈴木 聡、島田 隆、稲田健一、立松正衛：胃癌遺伝子治療の戦略。第 100 回日本外科学会総会、2000.4.
- 8) 沖野哲也、恩田昌彦、松倉則夫、長谷川博一、徳永 昭、五十嵐健人、鈴木 聡、島田 隆、稲田健一、立松正衛：MNNG 誘発ラット胃癌モデルを用いた遺伝子治療。第 100 回日本外科学会総会、2000.4.
- 9) 島田隆：遺伝子治療の現状と未来。第 19 回日本歯科医学会総会（東京）2000.5
- 10) Takahashi, H., Hirai, Y., Takahashi, K., Sakuraba, H., Kase, R., Shimada, T. Efficient enzymatic cross-correction of Fabry patient's fibroblasts by adeno-associated virus vector mediated transfer of the  $\alpha$ -galactosidase A gene. The 6th annual meeting of Japan Society of Gene Therapy. (Tokyo) 2000.6.
- 11) Miyake, K., Suzuki, N., Koyanagi, Y., Shimada, T. In vivo targeted gene transfer into CD4 positive T-cells by high titer recombinant HIV vectors. The 6th annual meeting of Japan Society of Gene Therapy. (Tokyo) 2000.6.
- 12) Igarashi, T., Miyake, K., Suzuki, N., Takahashi, H., Shimada, T. In vivo gene transfer into corneal stem cells by lentiviral vectors. The 6th annual meeting of Japan Society of Gene Therapy. (Tokyo) 2000.6.
- 13) Nakajima, E., Sakai, N., Yamamoto, M., Tanabe, H., Miyake, K., Shimada, T.: Mutation rate and spectrum of HIV and MLV vectors. The 6th annual meeting of Japan Society of Gene Therapy (Tokyo) 2000.6.
- 14) 島田隆：遺伝子治療技術・最近の進歩。第 2 回血液治療研究会（東京）2000.6
- 15) 松倉則夫、恩田昌彦、沖野哲也、長谷川博一、徳永 昭、鈴木 聡、島田 隆、稲田健一、立松正衛：胃癌の遺伝子治療の展望と問題点。第 55 回日本消化器外科学会総会、2000.7.
- 16) 江見充、島田隆：遺伝子解析研究の倫理対応—遺伝子診断と遺伝子研究の区分化。第 10 回 Medical Genetics 研究会プログラム（東京）2000.9
- 17) 池島三与子、島田隆：ミスマッチ修復を利用した遺伝子治療技術の基礎的研究、Workshop on "DNA Repair and Mutagenesis 2000" (仙台)2000.9.
- 18) 島田隆：Overview：遺伝子治療のための遺伝子導入技術の課題。第 59 回日本癌学会（横浜）2000.9
- 19) 中島英逸、堺 則康、田辺浩子、三宅弘一、島田 隆：ウイルスベクターの不安定性の検討。第 59 回日本癌学会総会（横浜）2000.9
- 20) 高橋 啓、平井幸彦、高橋久美、右田真、桜庭 均、加瀬良一、島田 隆：AAV ベクターによる Fabry 病遺伝子治療の基礎的検討。日本先天代謝異常学

- 会(東京)2000.10.
- 21) 折茂英生、Girschnick Hermann、五関  
・曾根正江、島田隆：ドイツ人小児型低  
ホスファターゼ症の遺伝子診断と機能  
解析. 第73回日本生化学会大会(横浜)  
2000.10.
- 22) 松倉則夫、恩田昌彦、沖野哲也、長谷川  
博一、徳永 昭、鈴木 聡 1)、島田 隆  
1) (1) 第2生化)：胃癌の遺伝子治療  
の現状と見通し. 第62回日本臨床外科  
学会総会、2000.11.
- 23) 高橋 啓, 平井幸彦, 高橋久美, 右田  
真, 桜庭 均, 加瀬良一, 島田 隆：  
AAV ベクターによる Fabry 病遺伝子  
治療の基礎的検討. リピドーシス研究会  
(東京) 2000.11.
- 24) 高橋 啓, 平井幸彦, 高橋久美, 右田  
真, 桜庭 均, 加瀬良一, 島田 隆：  
AAV ベクターによる Fabry 病遺伝子  
治療の基礎的検討. 第45回日本人類遺  
伝学会(福岡) 2000.11.
- 25) 内木場庸子、右田真、松本多恵、福永慶  
隆、島田隆、斎藤真紀子：  
Werdnig-Hoffmann 病 (spinal  
muscular atrophy ; SMAI 型) に  
Klinefelter 症候群を合併した1例. 第  
45回日本人類遺伝学会(福岡)  
2000.11.
- 26) 鈴木紀子、三宅弘一、島田隆：HIV-LTR  
の遺伝子導入法によるプロモーター活  
性の検討. 第23回日本分子生物学会年  
会(神戸) 2000.12.
- 27) 池島三与子、中島英逸、渡辺淳、島田隆：  
ヘアピン構造を持つ RNA/DNA キメラ  
オリゴヌクレオチドと相同塩基配列を  
持つ二本鎖 DNA との複合体の形成.  
第23回日本分子生物学会年会.(神  
戸) 2000.12
- 28) 五関・曾根正江、折茂英生、渡辺淳、濱  
谷亮子、横関雅彦、大山紀美栄、黒辺久、  
宮崎秀隆、島田隆、大井田新一郎：鎖骨・  
頭蓋骨形成症における PCR-SSCP 法に  
よる遺伝子診断. 第23回日本分子生物  
学会年会(神戸) 2000.12.
- 29) 田辺浩子、中島英逸、山本基子、堺 則  
康、島田 隆：レトロウイルスベクター  
ゲノムの遺伝子変異. 第23回日本分  
子生物学会年会(神戸) 2000.12
- 30) 高橋 啓、平井幸彦, 高橋久美, 右田  
真, 桜庭 均, 加瀬良一, 島田 隆：  
AAV ベクターによる Fabry 病遺伝子  
治療の基礎的検討. 千駄木脈管カンファ  
レンス(東京) 2000.12.
- 31) 五十嵐 勉、三宅 弘一、鈴木 紀子、  
加藤 興、高橋 浩、大原 國俊、島田  
隆：角膜上皮幹細胞, TA 細胞への遺伝子  
導入. 角膜カンファレンス(大阪)  
2001.2.
- 32) 島田 隆：遺伝子医学の現状と将来. 第  
53回東海地区歯科医学大会(名古屋)  
2001.2.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
島田隆	遺伝子治療の現状と展望	村松正實編	よくわかる遺伝子工学	羊土社	東京	2000	p145 -160
中島英逸、 島田隆	遺伝子の組換えと修復	小澤敬也編	臨床遺伝子医学 ガイダンス	南山堂	東京	2000	p26 -33
島田隆、渡 辺淳、平沼 多加志	遺伝病の治療	武谷雄二総 編集	新女性医学大系 「遺伝の基礎と 臨床」	中山書店	東京	2000	p395 -413
島田隆	遺伝子治療のためのウイ ルスベクター	長田義仁編	「バイオミメテ イクスハンドブ ック」	エヌティー エス	東京	2000	p846 -854
島田隆	レトロウイルスベクタ ー. 遺伝子治療用医薬品 の品質・安全性評価法	早川、山崎、 延原編集	「バイオ医薬品 の品質・安全性評 価」	LIFE-SCI ENCE INFORMAT ION CENTER	東京	2001	p351 -363

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yaoita, H., et al.	Expression of bone morphogenetic proteins and rat distal-less homolog genes following rat femoral fracture.	J. Bone Minr. Metab.	18	63-70	2000
Suzuki, S., Shimada, T.	A retroviral vector capable of targeted gene transfer into cells expressing HIV envelope glycoprotein.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	271	672-676	2000
Orimo, H., et al.	Association between single nucleotide polymorphisms in the hMSH3 gene and sporadic colon cancer with microsatellite instability.	J. Hum. Genet.	45	228-230	2000
Ichikawa, M., et al.	Decreased UV sensitivity, mismatch repair activity and abnormal cell cycle checkpoints in skin cancer cell lines derived from UVB-irradiated XPA-deficient mice.	Mutation Res.	459	285-298	2000
Fujii, I., et al.	Targeted and stable gene delivery into muscle cells by a two-step transfer system.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	275	931-935	2000
Satoh, W., et al.	Site-specific integration of an AAV vector plasmid mediated by regulated expression of Rep based on Cre/lox-P recombination.	J. Virol.	74	10631-10638	2000
Miyake, K., et al.	Selective killing of HIV infected cells by targeted gene transfer and inducible gene expression using a recombinant HIV vector.	Hum. Gene Ther.	12	227-233	2001
Nakano, K., et al.	Differentiation of transplanted bone marrow cells in the adult mouse brain.	Transplantation	71	1735-1740	2001

Sakai, N., et al.	Selective transduction of HIV-1 infected cells by the combination of HIV and MLV vectors.	Inter. J. Hematol.	73	476 -482	2001
Shimizu, H., et al.	Preferential gene transfer to BBN-induced rat bladder tumor by simple instillation of adenoviral vector.	Urology	57	579 -584	2001
Akasaka, S., et al.	Suicide gene therapy for chemically induced rat bladder tumors entailing instillation of adenoviral vectors.	Jpn. J. Cancer Res.	92	568 -575	2001
Goseki-So ne, M., et al.	Identification of a novel frameshift mutation (383insT) in the RUNX2 (PEBP2 alpha/CBFA1/AML3) gene in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia.	J. Bone Miner. Metab.	19	263 -266	2001
Nishiyama , Y., et al.	Ehlers-Danlos syndrome type IV with a unique point mutation in COL3A1 and familial phenotype of myocardial infarction without organic coronary stenosis.	J. Intern. Med.	249	103 -108	2001
Okino, T., et al.	Sequential histopathological changes in vivo after suicide gene therapy of gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats.	Jpn. J. Cancer Res.	92	673 -679	2001
Orimo, H., et al.	Mutational analysis and functional correlation with phenotype in German patients with childhood-type hypophosphatasia.	J. Bone Miner. Res.	16	2313 -2319	2001
Mochizuki , M., et al.	An AAV-derived Apaf-1 dominant negative inhibitor prevents MPTP toxicity as anti-apoptotic gene therapy for Parkinson's disease.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	98	10918 -10923	2001
島田隆	新しい遺伝子導入/遺伝子治療技術の開発。(特集-遺伝子医療の発展)	最新医学	55	51-58	2000

島田隆	遺伝子治療—21世紀への展望。(特集:21世紀に期待される医学・医療)	医学のあゆみ	195	889 -892	2000
島田隆	遺伝子治療の現状と問題点.	日本臨床免疫学会誌	23	519 -522	2000
松倉則夫、恩田昌彦、沖野哲也、鈴木聡、島田隆	進行がんに対する遺伝子治療-現状と見通し-	総合臨床	49	2437 -2440	2000
島田隆	カラー図説:遺伝子修復技術の進歩	日本臨床	59	2-5	2001
島田隆	癌遺伝子治療の現況。(特集:遺伝子医療-現状と将来)	臨床婦人科産科	55	918 -921	2001
島田隆	遺伝子治療に使われるベクター。(特集:遺伝子治療とVector)	細胞	33	208 -212	2001
塙秀樹、島田隆	臨床で有望な新規ベクター開発研究の現状(特集:遺伝子治療研究の新たな展開)	分子細胞治療	2	223 -229	2001
島田隆	遺伝子治療の現状と将来.	東日本整形災害外科学会雑誌	13	127 -130	2001
島田隆	遺伝子治療技術の新しい展開	分子呼吸器病	5	75-77	2001
島田隆	遺伝子治療の現状と将来。(卒後研修講座)	整形外科			
島田隆	遺伝子治療の現状と展望.	耳鼻咽喉科免疫アレルギー	19	1-6	2001
島田隆	遺伝子を治療する遺伝子治療。「先天性代謝異常症-最新の治療」	小児内科	33	1021 -1024	2001
島田隆、中島英逸	レトロウイルスベクターゲノムの安定性。「遺伝子治療の最前線」	細胞工学	20	1243 -1249	2001
島田隆	遺伝子治療の現状と展望.	東京小児科医会報	20	6-10	2001
島田隆	遺伝子医療の倫理的課題.	日本医大誌	68	430 -434	2001
池島三与子、島田隆	ミスマッチ修復の分子機構.	蛋白質・核酸・酵素	46	1124 -1129	2001
島田隆	遺伝子治療の将来。「癌治療の先端にせまる」	実験医学	19	2552 -2556	2001



20000385

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
P.11-14の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

