

20020839

厚生労働科学研究費補助金
基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

平成 14 年度 総括研究報告書

主任研究者 金田 安史

平成 15 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究	1
金田安史（大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学教授）	
II. 分担研究報告書	
1. 新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究	5
－遺伝子治療臨床研究－	
荻原俊男（大阪大学大学院医学系研究科加齢医学教授）	
2. 新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究	7
－遺伝子治療法の開発と臨床応用－	
森下竜一（大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学助教授）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	10
IV. 研究成果の刊行物	12

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

総括研究報告書

新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究

主任研究者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学教授

研究要旨 HGF 遺伝子導入による血管新生の誘発を世界で初めて見出し、遺伝子治療臨床研究を実施してきた。今年度は間歇性跛行を示す16例に対して Naked HGF 遺伝子による治療を施行した。また我々が独自に開発した NFkBdecoy オリゴを血管再狭窄予防のために用いることが承認された。さらに不活性化した HVJ に直接遺伝子を封入した HVJ エンベロープベクターの開発に成功し、このベクターの様々な有効性を動物実験で確認した。このベクターにより HGF 遺伝子導入による脳梗塞モデルラットでの予防と治療が可能になった

分担研究者

荻原俊男 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学教授

森下竜一 大阪大学医学系研究科遺伝子治療学助教授

A. 研究目的

難治性循環器疾患に対する我が国独自のかつ有効な遺伝子治療法の開発に向けて治療用遺伝子の探索、遺伝子導入法の開発とその実用化のための材料化、それらを組み合わせた遺伝子治療臨床研究を行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究については厚生労働大臣の許可を得た臨床プロトコールに則って施行した。動物実験については大阪大学医学系研究科で定める動物実験のガイドラインを遵守した。

B. 研究方法

臨床研究においては閉塞性動脈硬化症やバージャー病の患者16例に対し、ヒト HGF 遺伝子含む Naked plasmid DNA を血管閉塞部位の周囲の骨格筋に 2mg 注入し、これを4週後に再度行って経過観察した。遺伝子導入法については、HVJ envelope (HVJ-E) vector の安全性と有効性について各種動物で検討した。

C. 研究結果

1) 閉塞性動脈硬化症もしくはバージャー病で間歇性跛行を示す16例の患者に対して HGF 遺伝子導入を行い、平成14年11月までに全例を終了した。最終的な評価は今後詳細に審議される予定であるが、導入8週後の血管造影により血流改善、下肢の血圧の上昇、疼痛の改善も多くの患者で認められている。HGF の plasmid は

導入1日目には PCR によって患者血中に検出されたが、1週間以内に消失した。また HGF の血中濃度は変化がなかった。

2) HVJ-E は in vivo の遺伝子導入にもすぐれ、マウス肝臓、子宮、ラット肺、脳、イヌ静脈、サル関節腔などへの遺伝子導入において HVJ-liposome 以上の導入効率を示すことがわかった。またこれらの臓器は Naked DNA では遺伝子導入がほとんど不可能である。脳血管障害治療に向けてこのベクターをラット脳脊髄液内に注入すると脈絡叢や小脳、延髄の神経細胞やグリアに遺伝子発現が認められた。この方法が脳内への遺伝子導入では最も脳の実質傷害が少ないと考えられる。HGF 遺伝子封入の HVJ-E をラット脳脊髄液内に注入すると、ヒト HGF は約2週間発現し、同時にラット HGF の発現も誘導した。そこで中大脳動脈閉塞法により脳梗塞ラットを作成し、この方法で脳梗塞の予防や治療効果をみたところ、HGF 発現により明らかに有意な虚血部位の縮小、脳浮腫の抑制が認められた。虚血性脳疾患の遺伝子治療が可能になってきている。臨床応用のための HVJ-E の生産体制も整備され医療用材料化も進められている。

D. 考察

遺伝子治療臨床研究については最終的な評価を待っている状況であるが、HGF の血管新生効果は不明としても末梢血管病の治療薬としては安全かつ有効と感ぜられるが、今後は二重盲検試験が必須であり、導入局所での発現の証拠も提示する必要がある。HVJ

envelope vector はウイルス機能を持つ非ウイルスベクターとして従来にはなかった高効率・低侵襲ベクターとなりうると考えられる。

E. 結論

HGF は遺伝子医薬品となりうる分子であることが予想される。

また将来には HVJ envelope vector を用いた難治性循環器疾患の臨床研究が可能となり、それによってさらに遺伝子治療の対象疾患が拡大されるであろう。

F. 健康危険情報

特になし。HVJ envelope は完全に不活性化されており動物に対する感染性も全くないことがわかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Taniyama, Y., Tachibana, K., Hiraoka, K., Namba, T., Yamasaki, K., Hashiya, N., Aoki, M., Ogihara, T., **Kaneda, Y.**, and Morishita, R.: Local delivery of plasmid DNA into rat carotid artery using ultrasound. *Circulation* 105, 1233-1239, 2002.

Endoh, M., Koibuchi, N., Sato, M., Morishita, R., Kanzaki, T., Murata, Y. and **Kaneda, Y.**: Fetal gene transfer by intra-uterine injection with microbubble-enhanced ultrasound. *Molecular Therapy*, 5, 501-505, 2002.

Tomita, N., Morishita, R., Yamamoto, K., Higaki, J., Dzau, V.J., Ogihara, T., and **Kaneda, Y.**:

- Targeted Gene Therapy for Rat Glomerulonephritis using HVJ-immunoliposomes. *J. Gene Medicine* 4, 527-535, 2002.
- Mori, M., Nakagami, H., Morishita, R., Mitsuda, N., Yamamoto, K., Yoshimura, S., Ohkubo, N., Sato, N., Ogihara, T., and **Kaneda, Y.**: N141I mutant presenilin-2 gene enhances neuronal cell death and decreases bcl-2 expression. *Life Science* 70, 2567-2580, 2002.
- Tomita, N., Morishita, R., Koike, H., Hashizume, M., Notake, M., Fujitani, B., **Kaneda, Y.**, Horiuchi, M., and Ogihara, T.: Therapeutic approach to familial hypercholesterolemia by HVJ-liposomes in LDL receptor knockout mouse. *International Journal of Molecular Medicine* 10, 137-143, 2002.
- Taniyama, Y., Morishita, R., Aoki, M., Hiraoka, K., Yamasaki, K., Hashiya, N., Matsumoto, K., Nakamura, T., **Kaneda, Y.**, and Ogihara, T.: Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. *Hypertension* 40, 47-53, 2002.
- Yoshimura, S., Morishita, R., Hayashi, K., Kokuzawa, J., Aoki, M., Matsumoto, K., Nakamura, T., Ogihara, T., Sakai, N., and **Kaneda, Y.**: Gene transfer of hepatocyte growth factor to subarachnoid space in cerebral hypoperfusion model. *Hypertension* 39, 1028-1034, 2002.
- Morishita, R., Sakaki, M., Yamamoto, K., Iguchi, S., Aoki, M., Yamasaki, K., Matsumoto, K., Nakamura, T., Lawn, R., Ogihara, T., and Kaneda, Y.: Impairment of collateral formation in lipoprotein (a) transgenic mice; therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* 105, 1491-1496, 2002.
- Nakamura, T., Morishita, R., Asai, T., Tsuboniwa, N., Aoki, M., Sakonju, H., Yamasaki, K., Hashiya, N., Kaneda, Y., and Ogihara, T.: Molecular strategy using cis-element decoy of E2F binding site inhibits neointimal formation in porcine balloon-injured coronary artery model. *Gene Therapy* 9, 488-494, 2002.
- Taniyama, Y., tachibana, K., Hiraoka, K., Aoki, M., Yamamoto, S., Matsumoto, K., nakamura, T., Ogihara, T., Kaneda, Y., and Morishita, R.: Development of safe and efficient novel nonviral gene transfer using ultrasound; enhancement of transfection efficiency of naked plasmid DNA in skeletal muscle. *Gene Therapy* 9, 372-380, 2002.
- Yin, X., Yutani, C., Ikeda, Y., Enyoji, K., Ishibashi-Ueda, H., Yasuda, S., Tasukamoto, Y., Nonogi, H., Kaneda, Y., and Kato, H.: Tissue factor pathway inhibitor gene delivery using HVJ-AVE liposomes markedly reduces restenosis in atherosclerotic arteries. *Circulation Res.* 56, 454-463, 2002.

Nakamura, H., Morishita, R., and Kaneda, Y.: Molecular therapy via transcriptional regulation with double-stranded oligodeoxynucleotides as decoys. *In Vivo* 16, 45-48, 2002.

Kaneda, Y., Nakajima, T., Nishikawa, T., Yamamoto, S., Ikegami, H., Suzuki, N., Nakamura, H., Morishita, R., and Kotani, H.: HVJ (hemagglutinating virus of Japan) envelope vector as a versatile gene delivery system. *Molecular Therapy* 6, 219-226, 2002.

Shimamura, M., Morishita, R., Endoh, M., Oshima, K., Aoki, M., Waguri, S., Uchiyama, Y., and Kaneda, Y.: HVJ-envelope vector for gene transfer into central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 300, 464-471, 2003.

2. 学会発表

Y. Kaneda: Invited Lecture: Development of technologies toward cardiovascular gene therapy. The 10th congress of the international society for rotary blood pumps.. September 12, 2002. Osaka

金田安史：遺伝子治療の現状

日本循環器学会 トピックス1 遺伝子診断と遺伝子治療 平成14年4月24日 札幌

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

金田安史、山本誠司、小谷均 “化学療法剤を封入した医薬製剤” 特願 2002-320577

金田安史、西川智之 “ゲノムライブラリーの迅速スクリーニングおよび高効率遺伝子機能解析方法” 特願 2002-337545

森下竜一、中村敏一、荻原俊男、富田哲也、越智隆弘 “HGF 遺伝子からなる医薬品” 特願 2002-261616

森下竜一、荻原俊男、杉本聡子、前田和宏、川村郁夫、千葉敏行 “NF- κ B に起因する疾患の治療および予防” 特願 2002-263431

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

分担研究報告書

新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究

分担研究者 荻原俊男 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学教授

研究要旨 Naked HGF 遺伝子による閉塞性動脈硬化症及びバージャー病の遺伝子治療臨床研究計画を作成、今年度は間歇性跛行を示す 16 例に対して遺伝子治療臨床試験を施行した。約 3 ヶ月が経過し、血流改善、疼痛軽減、潰瘍改善などが認められたが、大きな副作用は認められていない。

A. 研究目的

難治性循環器疾患に対する我が国独自のかつ有効な遺伝子治療法の開発を行う。

B. 研究方法

臨床研究においてはヒト HGF 遺伝子含む Naked plasmid DNA を閉塞性動脈硬化症やバージャー病の患者の血管閉塞部位の周囲の骨格筋に 2mg 注入し、これを 4 週後に再度行って経過観察した。

（倫理面への配慮）

臨床研究については厚生労働大臣の許可を得た臨床プロトコールに則って施行した。

C. 研究結果

間歇性跛行を示す 16 例の患者に対して HGF 遺伝子導入を行い、平成 14 年 11 月までに全例を終了した。導入 8 週後の血管造影により血流改善、下肢の血圧の上昇、疼痛の改善も多くの患者で認められている。HGF の plasmid は導入 1 日目には PCR によって患者血中に検出されたが、1 週間以内に消失した。また

HGF の血中濃度は変化がなかった。

D. 考察

最終的な評価を待っている状況であるが、今後は二重盲検試験が必須であり、導入局所での発現の証拠の提示も必要である。

E. 結論

HGF の血管新生効果は不明としても末梢血管病の治療薬としては安全かつ有効と考えられる。

F.健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

Tomita, N., Morishita, R., Koike, H., Hashizume, M., Notake, M., Fujitani, B., Kaneda, Y., Horiuchi, M., and Ogihara, T.: Therapeutic approach to familial hypercholesterolemia by HVJ-liposomes in LDL receptor knockout mouse. International Journal of Molecular Medicine 10, 137-143,

2002.

Taniyama, Y., Morishita, R., Aoki, M., Hiraoka, K., Yamasaki, K., Hashiya, N., Matsumoto, K., Nakamura, T., Kaneda, Y., and Ogihara, T.: Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. Hypertension 40, 47-53, 2002.

Nakamura, T., Morishita, R., Asai, T., Tsuboniwa, N., Aoki, M., Sakonju, H., Yamasaki, K., Hashiya, N., Kaneda, Y., and Ogihara, T.: Molecular strategy using cis-element decoy of E2F binding site inhibits neointimal formation in porcine balloon-injured coronary artery model. Gene Therapy 9, 488-494, 2002.

2. 学会発表

青木元邦、森下竜一、金田安史、荻原俊男
末梢性血管疾患に対する遺伝子治療臨床研究
の試みシンポジウム 第 17 回日本糖尿病合
併症学会 2002.10.12 千葉
青木元邦、森下竜一、荻原俊男 末梢性血管
疾患に対する遺伝子治療臨床研究 (TREAT-
HGF) シンポジウム 第 6 回日本心血管内分
泌代謝学会総会 2002.11.22 大阪

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

エンドセリン 1 遺伝子中の多型を利用した高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子

神出 計、万波俊文、河野雄平、宮田敏行、荻原俊男、友池仁暢

2002 年 9 月 9 日

13790601

日本

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

分担研究報告書

新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究

分担研究者 森下竜一 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学助教授

研究要旨 HVJ envelope vector を用いてラット脳脊髄液内に HGF 遺伝子導入を行うことにより脳梗塞の予防や治療が可能であることが示された。また転写因子活性を生体内で直接制御できる二重鎖核酸化合物であるデコイを用い、ミニプタ冠動脈擦過再狭窄モデルにおいて炎症性サイトカインや接着因子の発現調節に必須な NFκB の活性を抑制することによる冠動脈擦過による再狭窄に及ぼす影響について検討を行い、臨床応用の可能性を示した。

A. 研究目的

難治性循環器疾患に対する我が国独自のかつ有効な遺伝子治療法の開発のための前臨床試験を行う。

B. 研究方法

ラットの中大脳動脈の閉塞により脳梗塞モデルを作成した。このラットの脳脊髄液内にヒト HGF 遺伝子を封入した HVJ envelope vector を大槽より投与した。血管再狭窄モデルとしては約 20 kg のミニプタを全身麻酔下において大腿動脈よりカテーテルを挿入し冠状動脈前下行枝に IVUS（血管内超音波）ガイド下で PTCA 用バルーンカテーテルにて B/A ratio 1.2、6 atm、3 回の擦過を行って作成した。これに NFκB デコイをハイドロゲルバルーンカテーテルにて血管壁に投与した。

（倫理面への配慮）

ラットの実験は大阪大学医学系研究科の動物実験ガイドラインに沿って動物実験を行った。プタの実験は環境バイリス社で、極力動物に

苦痛を与えない方法で行った。

C. 研究結果

HVJ envelope vector を脳脊髄液内に投与すると延髄、小脳、脈絡叢の細胞に遺伝子発現を認めた。HGF 遺伝子は約 2 週間にわたって脳脊髄液内に検出された。ヒト HGF によりラット HGF の誘導も起こった。HGF を導入して 4 日後に脳梗塞を作成すると脳の各部位において梗塞巣の縮小が認められた。次に脳梗塞を作成してすぐに遺伝子導入を行っても梗塞巣の抑制が認められた。

血管再狭窄についてはハイドロゲルバルーンカテーテルに塗布した蛍光オリゴヌクレオチドはその 5%程度しか導入されないが、導入部位は血管平滑筋であり、ほぼ全周の細胞に導入が認められた。IVUS にて NFκB デコイ群はスクランブルデコイ群に比べて有意な% plaque area の抑制を認め ($p < 0.01$)、また HE 染色にて NFκB デコイ群はスクランブルデコイ群に比べて有意に neointima / media ratio の

抑制を認めた ($p<0.05$)。また、免疫染色の結果より NF κ B デコイ群はスクランブルデコイ群に比べて有意に ICAM-1、マクロファージ、PCNA 染色陽性細胞数が抑制されていた ($p<0.01$)。すべての検討においてコントロール群とスクランブルデコイ群間には有意差は認められなかった。またこの方法によるミニブタへの副作用は特に認めなかった。

D. 考察

HGF 遺伝子導入により内在性の HGF の誘導がかかるのはおそらく転写因子の ets を介したものであるが、この誘導による治療効果が大きいのではないだろうか。

血管再狭窄に NF κ B decoy オリゴが有効であることは炎症反応の関与を示唆している。

E. 結論

HVJ envelope vector による脳脊髄液内への HGF 遺伝子導入は脳梗塞の治療と予防に有効であり、NF κ B decoy オリゴのハイドロゲルカテーテルによる導入は血管再狭窄の治療に応用可能である。

F.健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

Taniyama, Y., Tachibana, K., Hiraoka, K., Namba, T., Yamasaki, K., Hashiya, N., Aoki, M., Ogihara, T., Kaneda, Y., and **Morishita, R.**: Local delivery of plasmid DNA into rat carotid artery using ultrasound. *Circulation* 105, 1233-1239, 2002.

Tomita, N., **Morishita, R.**, Koike, H., Hashizume, M., Notake, M., Fujitani, B., Kaneda, Y., Horiuchi, M., and Ogihara, T.: Therapeutic approach to familial hypercholesterolemia by HVJ-liposomes in LDL receptor knockout mouse. *International Journal of Molecular Medicine* 10, 137-143, 2002.

Morishita, R., Sakaki, M., Yamamoto, K., Iguchi, S., Aoki, M., Yamasaki, K., Matsumoto, K., Nakamura, T., Lawn, R., Ogihara, T., and Kaneda, Y.: Impairment of collateral formation in lipoprotein (a) transgenic mice; therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* 105, 1491-1496, 2002.

Nakamura, T., **Morishita, R.**, Asai, T., Tsuboniwa, N., Aoki, M., Sakonju, H., Yamasaki, K., Hashiya, N., Kaneda, Y., and Ogihara, T.: Molecular strategy using cis-element decoy of E2F binding site inhibits neointimal formation in porcine balloon-injured coronary artery model. *Gene Therapy* 9, 488-494, 2002.

Taniyama, Y., tachibana, K., Hiraoka, K., Aoki, M., Yamamoto, S., Matsumoto, K., nakamura, T., Ogihara, T., Kaneda, Y., and **Morishita, R.**: Development of safe and efficient novel nonviral gene transfer using ultrasound; enhancement of transfection efficiency of naked plasmid DNA in skeletal muscle. *Gene Therapy* 9, 372-380, 2002.

Shimamura, M., Morishita, R., Endoh, M., Oshima, K., Aoki, M., Waguri, S., Uchiyama, Y., and Kaneda, Y.: HVJ-envelope vector for gene transfer into central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 300, 464-471, 2003.

森下竜一、荻原俊男、杉本聡子、前田和宏、川村郁夫、千葉敏行 “NF- κ B に起因する疾患の治療および予防” 特願 2002-263431

2. 学会発表

森下竜一：血管新生療法と遺伝子治療の新展開 第66回日本循環器学会総会・学術集会

2002年4月26日（札幌）

森下竜一：難治性循環器疾患の遺伝子治療の開発 第66回日本循環器学会総会・学術集会

日本心臓財団佐藤賞受賞記念講演

2002年4月26日（札幌）

森下竜一：21世紀の医療；遺伝子は命を救う 第26回日本医学会総会プレシンポジウム 2002年7月27日（福岡）

森下竜一：血管新生療法 第50回日本心臓病学会学術集会 2002年9月10日（名古屋）

森下竜一：末梢性血管疾患のポストゲノム時代の治療（教育講演） 第43回日本脈管学会総会 2002年11月7日（東京）

R. Morishita: Gene Therapy using therapeutic angiogenesis to treat cardiovascular disease

2002 Human Gene Therapy Symposium

2002年4月2日（ソウル）

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

森下竜一、中村敏一、荻原俊男、富田哲也、越智隆弘 “HGF 遺伝子からなる医薬品” 特願 2002-261616

研究成果の刊行に関する一覧（雑誌）

Taniyama, Y., Ogihara, T., Kaneda, Y., Morishita, R.: Local delivery of plasmid DNA into rat carotid artery using ultrasound. *Circulation* 105, 1233-1239, 2002.

Endoh, M., Morishita, R., Kaneda, Y.: Fetal gene transfer by intra-uterine injection with microbubble-enhanced ultrasound. *Molecular Therapy*, 5, 501-505, 2002.

Tomita, N., Morishita, R., Ogihara, T., Kaneda, Y.: Targeted Gene Therapy for Rat Glomerulonephritis using HVJ-immunoliposomes. *J. Gene Medicine* 4, 527-535, 2002.

Mori, M., Morishita, R., Ogihara, T., Kaneda, Y.: N141I mutant presenilin-2 gene enhances neuronal cell death and decreases bcl-2 expression. *Life Science* 70, 2567-2580, 2002.

Tomita, N., Morishita, R., Kaneda, Y., Ogihara, T.: Therapeutic approach to familial hypercholesterolemia by HVJ-liposomes in LDL receptor knockout mouse. *International Journal of Molecular Medicine* 10, 137-143, 2002.

Taniyama, Y., Morishita, R., Kaneda, Y., Ogihara, T.: Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. *Hypertension* 40, 47-53, 2002.

Yoshimura, S., Morishita, R., Ogihara, T., Kaneda, Y.: Gene transfer of hepatocyte growth factor to subarachnoid space in cerebral hypoperfusion model. *Hypertension* 39, 1028-1034, 2002.

Morishita, R., Ogihara, T., Kaneda, Y.: Impairment of collateral formation in lipoprotein (a) transgenic mice; therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* 105, 1491-1496, 2002.

Nakamura, T., Morishita, R., Kaneda, Y., Ogihara, T.: Molecular strategy using cis-element decoy of E2F binding site inhibits neointimal formation in porcine balloon-injured coronary artery model. *Gene Therapy* 9, 488-494, 2002.

Taniyama, Y., Ogihara, T., Kaneda, Y., Morishita, R.: Development of safe and efficient novel nonviral gene transfer using ultrasound; enhancement of transfection efficiency of naked plasmid DNA in skeletal muscle. *Gene Therapy* 9, 372-380, 2002.

Yin, X., Kaneda, Y.: Tissue factor pathway inhibitor gene delivery using HVJ-AVE liposomes markedly reduces restenosis in atherosclerotic arteries. *Circulation Res.* 56, 454-463, 2002.

Nakamura, H., Morishita, R., Kaneda, Y.: Molecular therapy via transcriptional regulation with double-stranded oligodeoxynucleotides as decoys. *In Vivo* 16, 45-48, 2002.

Kaneda, Y., Morishita, R.: HVJ (hemagglutinating virus of Japan) envelope vector as a versatile gene delivery system. *Molecular Therapy* 6, 219-226, 2002.

Shimamura, M., Morishita, R., Kaneda, Y.: HVJ-envelope vector for gene transfer into central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 300, 464-471, 2003.

20020839

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.10- P.11の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。