

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

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究
(H18-トランス-一般-001)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 米満 吉和

九州大学大学院医学研究院 特任教授

平成19年(2007) 4月

【 目 次 】

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	2
1. 研究要旨（概要）	2
2. 研究の必要性ならびに目的	4
3. 期待される効果	4
4. 本研究における国内外の状況 およびこの研究の独創的な点と特色	5
5. 研究計画の目標	6
6. 平成18年度の成果	7
7. 平成19年度以降の予定	9
8. 考察と将来構想	10
9. 健康危険情報	11
10. 研究発表	13
11. 知的財産権の出願・登録状況	13
III. 研究の成果の刊行に関する一覧表	14
IV. 研究成果の刊行物・別冊	22
V. 追補:健康危険情報に関する参考資料(4件)	
1. 被験薬（SeV/dF-hFGF2：コード DVC1-0101）の品質検査 （マイコプラズマ否定試験）に関する、BioReliance (BRL)社 からの通知について（報告書：添付資料は省略）	
2. 安全性情報：本遺伝子治療臨床研究に関して発生した 有害事象一覧	
3. 遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書 （省庁様式別紙様式第5の別添）	
4. 症例登録番号103切断肢に関する各種試験報告書	

I. 研究組織

主任研究者:

米満 吉和 九州大学大学院医学研究院・特任教授

(主たる役割: 臨床研究の現場指導、ベクター生体内動態解析)

分担研究者:

中西 洋一 九州大学病院高度先端医療センター・センター長

(主たる役割: 臨床研究の新 GCP 準拠実施とモニタリング)

小野原俊博 九州大学病院第2外科・講師

(主たる役割: 臨床研究の実施)

II. 総括研究報告書

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究(H18-トランス-一般-001)

主任研究者 米満 吉和

(九州大学大学院医学研究院・特任教授)

1. 研究要旨(概要)

【研究の目的と研究期間内の目標】

本研究では、全く新しい概念に基づく国産新規ウイルスベクター（組換えセンダイウイルス：SeV）による、慢性動脈閉塞症（重症虚血肢）に対する Phase I・IIa 相臨床研究（新 GCP 準拠医師主導型治験と同等の管理を実施）であり、本治療法の feasibility の確認および dose finding を行う。

本臨床研究では、具体的に以下を目的とする。

1. 国産ウイルスベクターSeV の臨床上の安全性の確認
2. SeV/dF-hFGF2 が効果を示すと考えられる用量の確認
3. 新 GCP 準拠医師主導型治験と同等のクオリティーの臨床研究による第 I・II 相臨床データの集積

本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了する予定であり、初年度である本年度は5例への実施を目標とする。本臨床研究の終了後は、以上のデータを使用して企業主導の後期相治験へ移行し、製剤化を目指す。

【当該分野の現状】

欧米を中心に進められてきた重症虚血肢に対する遺伝子治療では、第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果が見られないことが報告されているため、より有効な治療法の確立が望まれている。

【本研究の独創性とこれまでの成果】

この技術的壁を乗り越えるため、我々は高性能であるSeVを用いた臨床研究を計画、既に厚生科学審議会にて了承され、平成18年1月31日付けで大臣より正式答申を得た。これまでの基礎研究より、SeV/dF-FGF2による遺伝子治療は、我々の評価系全てにおいて、他の遺伝子や骨髄単核球移植と比較して高い治療効果を示すこと、またFGF-2は内因性血管新生関連遺伝子群を強力に誘導する機能があることを明らかにしており、それ

ぞれ単独因子による治療より高い治療効果が得られる可能性が高い。さらに、国産の全く新しい高性能ウイルスベクターを用いるという点で独創性が高い。本臨床研究を遂行するため、これまでベクター生産技術の海外移植（英国BioReliance社）、GMPレベルの治療用ベクターの大量生産が可能となった。

【期待される成果】

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が無い、ヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高いことが特徴であるが、これまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。またこれまで世界中が本疾患に対して第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られておらず、より有効な治療法の確立が望まれている。

従って本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールすることが出来る。また製剤化を前提とした臨床研究である。

2. 研究の必要性ならびに目的

【研究の目的と研究期間内の目標】

本研究は、現在有効な治療法のない重症虚血肢患者に対し、全く新しい概念に基づく国産遺伝子治療用ウイルスベクター（SeV）の製剤化を前提とした臨床研究である。

本臨床研究では、以下を目的とする。

1. 国産ウイルスベクターSeVの臨床上の安全性の確認
2. SeV/dF-hFGF2が効果を示すと考えられる用量の確認
3. 新GCP準拠医師主導治験と同等のクオリティーの臨床研究による第I・II相臨床データの集積

本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了する予定であり、初年度である本年度は5例への実施を目標とする。本臨床研究の終了後は、以上のデータを使用して企業主導の後期相治験へ移行し、製剤化を目指す。

【研究の必要性】

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々と共同開発企業であるディナベック社が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、染色体との相互作用を行わない（悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が理論的に無い）点、及びヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高い。しかし本ベクターはこれまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。

また欧米では重症虚血肢に対しVEGFなどが用いられており、第I相試験では有望を示唆する成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られていない（例：米国GenVec社）。これは本疾患によく見られるプラセボ効果によるものと考えられており、より有効な治療法の確立が望まれている。

以上から、本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールする、という意味からも、社会への貢献に対する意義が大きい。

本研究は九州大学病院が独自に実施する「臨床研究」であるが、試験終了後は企業（ディナベック社あるいは契約製薬企業）による製剤開発が前提でありそのために新GCP準拠試験となっている。また中国では本製剤に関する企業治験が2007年中に開始され、米国では2007年にIND申請を実施する。

3. 期待される効果

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が無い、ヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高いことが特徴であるが、これまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。またこれまで世界中が本疾患に対して第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試

験での効果は見られておらず、より有効な治療法の確立が望まれている。

従って本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールすることが出来る。また本研究は製剤化を前提とした臨床研究である。

4. 本研究における国内外の状況およびこの研究の独創的な点と特色

【国内外における研究状況】

下肢慢性動脈閉塞症に対しタンパクや遺伝子、さらに骨髄細胞などを用いた血管新生療法に関する臨床研究が多数行われている。早くから評価が始まったタンパクや遺伝子治療の一部のプロトコールについては、初期試験の段階で有効性が示唆されたが、欧米を中心に終了した多施設二重盲検試験の成績に関して、現時点で終了したものは全て無効であった（*Circulation* 2001など）。このような現状の中、我国では肝細胞増殖因子などを用いた第III相試験が進められており、その成果が期待されている。一方でこれらでは導入効率が低いplasmidを用いているため、一部の症例では効果に限界がある可能性を残している。

本疾患はプラセボ効果を高頻度を示す疾患であることが明記されており、特に重症虚血肢（CLI）に対しエビデンスが明らかになった薬物は全くない（日本脈管学会編：日本語版下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針）。

【この研究の特色と独創的な点】

本被験薬は我々の評価系全てにおいて、従来の遺伝子や骨髄単核球移植と比較して高い治療効果を示す。また FGF-2 は内因性血管新生関連遺伝子群を強力に誘導し、単独因子による治療より高い治療効果が得られる。さらに、国産の高性能ウイルスベクターを用いるという点で独創性が高く、後期相試験で有効性を示すことができれば、本疾患の標準薬となる可能性を秘めている。

本被験薬は本年より中国でも治験が開始されるため、我国と中国の臨床試験を同時に進めることにより、より正確な臨床データ収集が可能となる。

【知的財産について】

SeV の基盤技術については、共同研究開発を推進しているディナベック社により日本の他、世界各国で成立している。血管新生療法に関する用途特許も国際特許出願済みである（特願 2000-359374、PCT/J2001/010323）。

5. 研究計画の目標

【全体の研究計画】

研究全体の指揮を米満が行い、現場での治療の実施は小野原が行う。ベクターの管理、活性測定、血液など生体材料の解析は米満と所属大学院生、そして雇用予定のリサーチレジデントが行う。

臨床研究の実施にあたって、九州大学病院臨床研究センターが新 GCP 準拠のモニタリング（指揮：センター長 中西）を行う。新 GCP に必要な書類整備や報告書作成、データマネジメントについては、外部 CRO である EPS 株式会社へ委託し担当する。

【研究方法】

研究期間内に臨床研究の全てのプログラムを終了することを目標とする。

臨床研究はオープンラベル、用量漸増式試験であり、第 I、IIa 相に相当する（図参照）。試験デザインは米国 FDA が遺伝子治療初期試験として推奨するデザインを基に構成されており、4 段階の投与量を設定、投与後 1 ヶ月の経過観察において 3 人の患者に有害事象が認められなかったことを確認した後、九州大学病院先進医療適応評価委員会の了承の後厚生労働省へ報告し、以後ステージアップする。

使用予定の GMP グレードベクターは英国 BioReliance 社において生産・検定が終了、第 1 種使用規程のもと輸入されており、九州大学病院旧外来棟 3 階 P 2 セル・プロセッシングルームにて保管・管理されている。

患者治療室（P2）は九州大学病院新館（南棟）に設置済みである。

臨床研究実施期間中の生体材料（血液、尿、生検組織、他）による、一般検査以外のベクターゲノム検出、抗体レベル測定、ベクター活性測定、各種血管新生因子測定などは、九州大学病院病理部で行い、その他一般検査などは中央検査部、第 2 外科、放射線科、眼科など、各診療科が実施する。

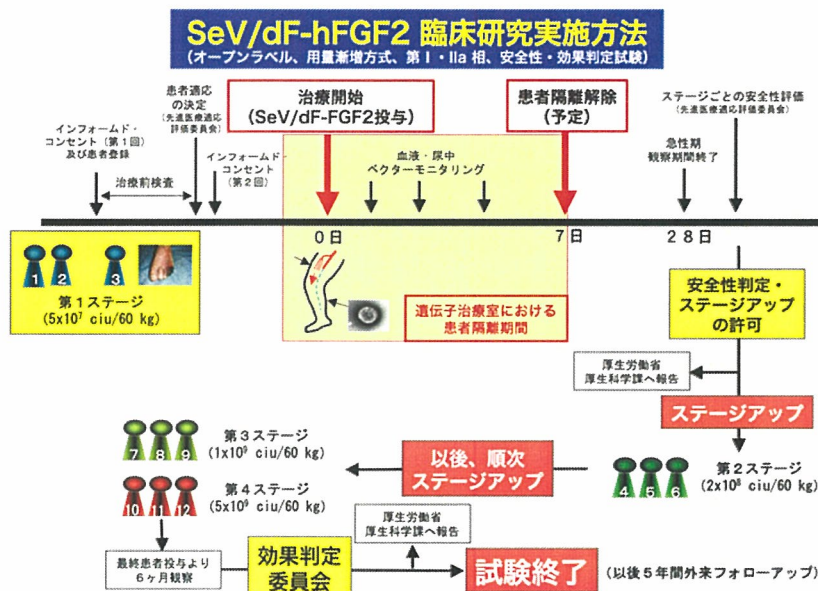


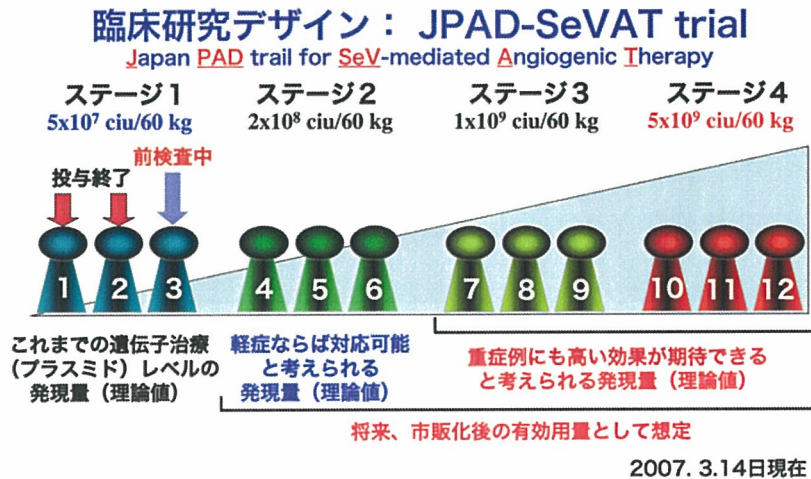
図: 臨床研究の実施方法

6. 平成18年度の成果

【臨床研究の進捗状況】

平成18年4月よりリクルートを開始し、全予定症例数12例に対し、初年度（平成18年度）は5例の被験者へ投与を完了する当初計画である。

1例目（登録番号102）の投与が平成18年7月4日に、2例目（登録番号103）の投与が平成19年1月9日に実施された。外来フォロー中の登録予定患者は5例である。



図：臨床研究全体のデザイン

1例目（症例登録番号102）の被験者（Fontaine III度：安静時疼痛）において重篤な有害事象は認められず、極少量投与（予定最大投与量の1/100）にも関わらず、**仮データ固定が終了した時点で、10種の効能評価項目中4項目で改善が認められている。**（但し、これは複数の臨床医による共通した見解であるものの、効果判定委員会の正式見解は経ていないため、有効性を示唆するものではない。）

2例目（症例登録番号103）の被験者（Fontaine IV度：多発性の虚血性潰瘍および壊疽）は、紹介時より患肢（右第5趾）の乾性壊疽を認めており、遺伝子治療後の血行回復条件下で適当な時期に趾切断を予定していた。しかし投与直前頃より足関節以下の虚血症状が急速に悪化し始め、また踵部の虚血性潰瘍より治療前に認めなかったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出された。さらに全身炎症反応が見られるようになったことから、複数の専門医が総合的に判断した結果、**遺伝子治療後15日目に下腿部での切断が最も安全であると判断され、右下腿切断術が施行された。**下腿切断後、全身炎症反応は速やかに正常化し、現在はリハビリ中である。

切断された右下腿は詳細な病理組織学的・分子生物学的解析に供した。その結果、解釈には慎重であるべきであるが、巣状の骨格筋再生像など被験薬から発現される治療遺伝子産物の生理活性を示唆する所見を得た。

本重大事態は遺伝子治療臨床研究のガイドライン、ならびに実施計画書と臨床研究の標準業務手順書に則り、当日に所轄官庁、病院長、関連学内委員会へ周知がなされた。以後各委員会にて慎重に検討された結果、被験薬との因果関係は「可能性は否定できないが、比較的低い」と判断され、臨床研究の進行に何ら影響を及ぼす事態でないことが確認された。

(9. 健康危険情報に詳細を記載)

3 例目 (症例登録番号 104) は本報告書作成時点 (平成 19 年 3 月末日) で、全身検査がほぼ終了、研究者側は適格と判断しているが、症例登録番号 103 の委員会と厚生科学審議会への報告書作成プロセスに時間を要しており、現在待期中である。



図: 遺伝子治療風景 (症例登録番号 102)

【基礎研究】

本臨床研究の効能に関する基礎検討を実施し、今後の本被験薬の適応を考える上で重要な、以下の知見を得た。

1. PDGF-AA/PDGFR α システムは血管新生の initiation signal であり、血管の成熟性を規定する maturation signal に関わる諸因子については、全貌が不明であった。我々はこの点に着眼点を移し、リンパ管新生因子である VEGF-C によるリンパ管形成が重要であること、VEGF-C は PDGF-BB を誘導することにより、リンパ管新生だけでなく血管の成熟性を規定する因子であることを証明した。さらにこのシステムは FGF-2 の過剰発現により効率よく誘導されるため、FGF-2 は成熟性の高い新生血管を誘導し得ることを明らかにした (投稿中)。

2. 本研究で使用する血管新生因子 FGF-2 は急性の虚血再灌流障害にも有効とされるが、重症虚血肢における虚血再灌流障害 (myoneuropathic metabolic syndrome: MNMS) に対する効能は不明である。従って MNMS に対する効能を評価する目的で、free radical scavenger MCI-186 との直接比較試験を行った。FGF-2 は重症虚血には有効であるが再灌流が重なる治療効果を示さないことが明らかとなり、血管新生療法の適応には慎重さが必要であることが明らかになった (Kaneko K, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006)。

3. 本臨床研究では除外しているが、糖尿病性下肢壊疽は重症虚血肢において最も高頻度かつ重要な合併症であり、今後遺伝子治療の適応となる疾患である。血管新生反応が減弱しているとの報告はあるが、その分子メカニズムは明らかにされていない。ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウス (STZ-DM マウス) において、SeV-FGF2 は極めて高い治療効果を示すが、本マウスでは血管新生反応は全く障害されていないこと、血管の成熟性が阻害されており、その責任分子として PDGF-BB が重要であること、PDGF-BB の発現調節に PKC が一義的に関与しており、さらにその上流に advanced glycation endproduct (AGE) 産生亢進が必須であること、これらの反応に高血糖状態と HbA1c 上昇は全く関与しないこと、を明らかにした (Tanii M, et al. Circ Res, 2006)。この論文は Circulation Research 2006 年巻頭で

注目論文として Editorial に取り上げられた。

4. 炎症性ケモカインである MCP-1 は血流回復に重要な arteriogenic factor としても知られているが、血管新生過程での役割は不明であった。我々は FGF-2 誘導性血管新生において、FGF-2 が間葉系細胞のみをターゲットとして作用して MCP-1 の発現を強力に誘導し、またこの制御機構が VEGF と全く独立で行われていることを、中和抗体、dominant negative inhibitor、そしてノックアウトマウスの解析により明らかにした。即ち、VEGF は angiogenesis のみを、MCP-1 は arteriogenesis のみを、そして FGF-2 は VEGF と MCP-1 を独立して発現増強し、angiogenesis+arteriogenesis 双方を誘導することにより還流効果の高い新生血管を誘導していることを明らかにした (Fujii T, et al. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2006)。

【周辺状況】

(本研究補助金と直接的な関連はないが、本研究と密接に関わる周辺状況)

1. 名古屋大学医学部附属病院において、本臨床研究と同様の臨床研究を実施する準備が進行している。
2. 本臨床研究で使用する被験薬 (SeV/dF-hFGF2) を用いた糖尿病性下肢壊疽に対する治験申請を、中華人民共和国 SFDA へ提出した (提携先: 北京医薬集団による)。2007 年秋頃より治験開始を想定して準備を進めている。

7. 平成19年度以降の予定

関連医療施設からの被験者候補者の紹介は月 2-3 例、約半数が適格患者と考えられ、ほぼ当初予定通りであるが、除外項目スクリーニング中に胃癌や造影剤へのアナフェラキシーなどが検出された患者が相次いだため、当初予定より 3 ヶ月ほど遅延している。

当該年度以降は特に大きな変更の予定はないが、さらに症例を効率よく収集するため、北部九州のみならず四国、中国地方、九州南部まで積極的に働きかけて、より効率よく速やかに試験を進めたい。

この準備のため、情報提供のためのホームページ開設の準備を進めており、また医師がより説明をしやすいように、パンフレットを準備した。

また効能に関わる基礎研究は、随時進めていく。

8. 考察と将来構想

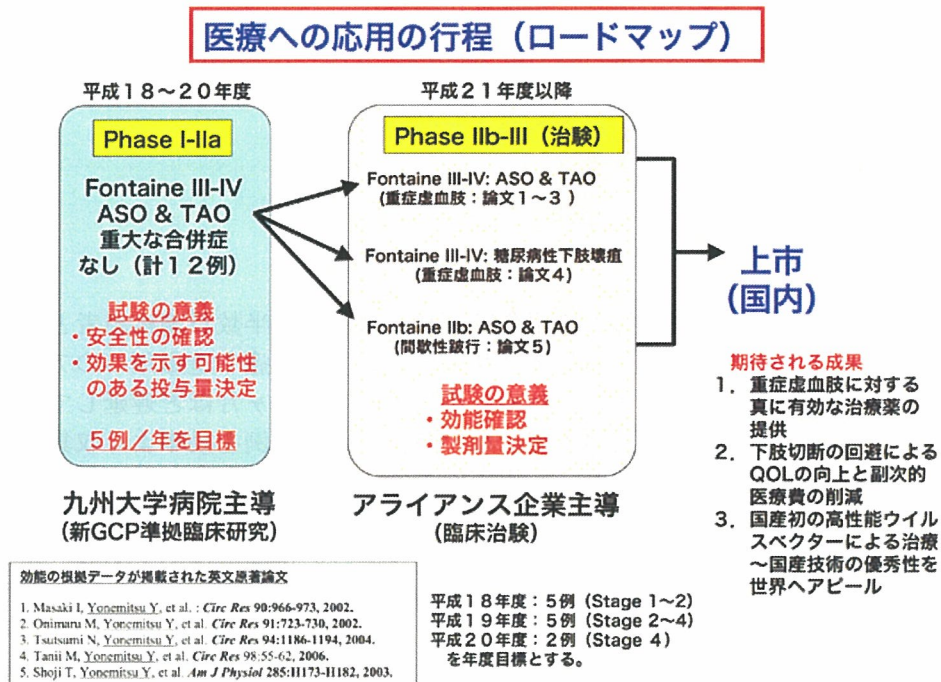
【考察】

現時点で第1ステージは終了していないため明確な言及は不可能だが、既に投与を実施した2例の結果から、少量（理論的にプラスミドDNAと同等の発現レベル）の投与量であれば、被験薬に直接的に関係する副作用等の危険性は低いと示唆された。またうち一例では、一部の効能評価データにおける改善を認めた。

今後症例を積み重ねることにより、本被験薬の効能と安全性が、より明確になるとと思われる。

【将来構想】

下図に国内における本臨床研究から、将来の製剤化へのロードマップを示す。



本研究は九州大学病院が独自に実施する「臨床研究」であるが、試験終了後は企業（ディナベック社あるいは契約製薬企業）による製剤開発が前提でありそのために新GCP準拠試験となっている。

また中国では本製剤に関する企業治験（北京医薬集団による）が、糖尿病性下肢壊疽を対象に2007年中に開始される予定であり、米国では2007年中にIND申請を実施する計画である。

このように国際的に多極同時の開発戦略により、より迅速かつ正確に、本被験薬の安全性と効能が明らかになっていくものと考えられる。

9. 健康危険情報

【1. 被験薬の生物多様性に関する情報】

本臨床研究に使用されている、「ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子を発現する非伝搬型組換えセンダイウイルスベクター (SeV/dF-hFGF2)」は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(いわゆるカルタヘナ法)の定める遺伝子組換え生物等の使用等について、第一種使用規程を遵守して使用する限り自然界の生物の多様性に与える影響はないと判断されており、本臨床研究における使用が厚生労働大臣、環境大臣より許可されているものである。

(参考：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/s1012-10.html>)

【2. 被験薬の品質に関して新たに入手した安全性情報】

本臨床研究実施中に、被験薬を受託生産した BioReliance 社より、被験薬の品質に関する研究者側へ周知書類が送られてきた(英国時間 2006 年 10 月 31 日付)。

研究者は内容を詳細に吟味した結果、本件は被験薬の信頼性を損なう情報ではなく、本臨床研究の進行に影響しないと判断し、その経緯と判断根拠について学内各委員会(九州大学医系学部等倫理委員会、九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会、九州大学病院先進医療適応評価委員会)へ 2006 年 12 月 11 日付文書にて周知・報告した。これら委員会において研究者の判断は妥当であると結論され、その後所轄官庁へ報告された。

本件に関する報告書(添付資料は省略)を参考資料1として、末尾に添付する。

【3. 本臨床研究の実施中に発生した有害事象等に関する情報】

本臨床研究実施中に、被験薬投与に関わらず発生した有害事象について、CRO によるデータ仮固定終了後の報告書からまとめた表を、参考資料2として添付する。

資料作成時点において、

症例登録番号 102 (投与 1 例目)

有害事象の発生	0 件
うち重篤な有害事象の発生	0 件

症例登録番号 103 (投与 2 例目)

有害事象の発生	8 件
うち重篤な有害事象の発生	1 件

であった。

以上のうち症例登録番号 103 (投与 2 例目)に発生した重篤な有害事象は、疾患の自然経過と考えられる下腿切断であり、発生後 2 4 時間以内に「重大事態」として九州大学病院長、九州大学医系学部等倫理委員会、九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会、九州大学病院先進医療適応評価委員会、ならびに所轄官庁へ報告された。

被験者の臨床データや経過をもとに、九州大学病院先進医療適応評価委員会、九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会にて、被験薬との因果関係が議論された。結論として被験薬との因果関係は完全には否定できないものの、臨床的には原疾患の増悪と考えることが妥当であり、臨床研究の進行に影響を与えるものではないとされた。

ただし本症例では被験薬投与後に感染所見の増悪を認めているため、本臨床研究が世界的に投与例のない新規のウイルスベクターによる、安全性を主眼とした臨床研究であることを鑑み、被験者に対するより詳細かつ正確な情報の提供、そしてそれを踏まえた同意取得を行うため、九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会では具体的に以下の点について改善するように、研究者への勧告が行われた。

(1) 安全第一の試験であることを鑑み、特に Fontaine IV 度の症例については治療前、治療中、治療後の検討を先進適応評価委員会を実施すること。現行プロトコールでは、各ステージごとに3症例の1ヶ月までのデータを総合して先進適応評価委員会にてステージでの安全性を判断することになっているが、今後は Fontaine IV 度の症例の場合については、それ以外に少なくとも投与後1ヶ月経過し症例ごとの症例報告書へのデータ仮固定が行われた時点、そしてそれ以降は重大事態の内容と程度にて判断して適宜、先進適応評価委員会での症例検討を実施すること。

(2) インフォームド・コンセント取得時に現在までの症例の経過を追加説明すること。新たな病態に対する説明については、記録を文書として残すこと。

(3) 九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の結論を医学研究院等倫理委員会で討議し、了承後に第3例目をスタートすること。

(4) 症例経過を適宜、当委員会においても説明すること。現在は研究者の自主的な判断で半年に一度、データ仮固定された症例報告書を基にした臨床研究の経過報告が倫理委員会、当委員会、先進適応評価委員会にてなされている。今後はそれ以外にも、先進適応評価委員会での症例検討内容などを含め、被験者の治療経過などについては、適宜当委員会への周知がなされるよう、研究者は十分に配慮すること。

以上を踏まえて、臨床研究の継続が可とされた。

本件の所轄官庁への報告書（遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書）を、参考資料3として、症例登録番号103切断肢に関する各種試験報告書を参考資料4として、末尾に添付する。

10. 研究発表

【1. 国内】

口頭発表：	18件
原著論文による発表：	0件
それ以外（レビュー）などによる発表：	10件

【2. 国外】

口頭発表：	9件
原著論文による発表：	13件
それ以外（レビュー）などによる発表：	0件

11. 知的財産の出願・登録状況

本研究に直接該当するもの無し。

III. 研究の成果の刊行に関する一覧表

【1. 学会誌等発表】

<総説>

なし。

<原著>

1. Tanaka S, Yonemitsu Y, Yoshida K, Okano S, Kondo H, Inoue M, Hasegawa M, Matsumoto K, Suita S, Taguchi T, Sueishi K.
Impact of deletion of membranous genes of recombinant Sendai viruses on immune responses following pulmonary gene transfer of neonatal mice
Gene Ther 2007 (in press)
2. Takeuchi K, Itoh H, Yonemitsu Y, Matsumoto T, Kume M, Komori K, Maehara Y.
In vivo reduction of nuclear factor- κ B activity using synthetic cis-element decoy oligonucleotides suppresses intimal hyperplasia of injured rabbit carotid arteries.
Surgery Today 2007 (in press)
3. Yoneyama Y, Ueda Y, Akutsu Y, Matsunaga A, Shimada H, Kato T, Kubota-Akizawa M, Okano S, Shibata S, Sueishi K, Hasegawa M, Ochiai T, Yonemitsu Y.
Development of immunostimulatory virotherapy using non-transmissible Sendai virus-activated dendritic cells..
Biochem Biophys Res Commun 355:129-135, 2007.
4. Taniguchi K, Ayada T, Ichiyama K, Kohno R, Yonemitsu Y, Minami Y, Kikuchi A, Maehara Y, Yoshimura A.
Sprouty2 and Sprouty4 are essential for embryonic morphogenesis and regulation of FGF signaling.
Biochem Biophys Res Commun 352:896-902, 2007.
5. Fujii T, Yonemitsu Y, Tanii M, Nakano T, Egashira K, Takehara T, Inoue M, Hasegawa M, Kuwano H, Sueishi K.
Non-endothelial mesenchymal cell-derived MCP-1 is required for FGF-2-mediated therapeutic neovascularization - critical role of the inflammatory/arteriogenic pathway
Arterioscler Thromb Vasc Biol 26: 2483-2489, 2006.
6. Aishima M, Tomoda T, Yunoki T, Nakano T, Seki N, Yonemitsu Y, Sueishi K, Naito S, Ito Y, Teramoto N.
Actions of ZD0947, a novel ATP-sensitive K⁺ channel opener, on membrane currents in human detrusor myocytes.
Br J Pharmacol 149:542-550, 2006.
7. Shibata S, Okano S, Yonemitsu Y, Onimaru M, Sata S, Nagata-Takeshita H, Inoue M, Hasegawa M, Moroi Y, Furue M, Sueishi K.
Induction of efficient antitumor immunity using dendritic cells activated by Sendai virus and its modulation of exogenous interferon- β gene.
The Journal of Immunology 177:3564-3576, 2006.

8. Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakano T, Miyazaki M, Kohno R, Nakagawa K, Ueno A, Sueishi K, Ishibashi T.
The regulation of vascular endothelial growth factors (VEGF-A, -C, and -D) expression in the retinal pigment epithelium.
Experimental Eye Research 83:1031-1040, 2006.
9. Kohno RI, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Hisatomi T, Yamaguchi M, Miyazaki M, Ishibashi T, Sueishi K.
Sphere formation of ocular epithelial cells in ciliary body is a reprogramming system for neural differentiation
Brain Research 1093:54-70, 2006.
10. Nagata S, Okano S, Yonemitsu Y, Nakagawa K, Shoji F, Hashimoto R, Tomita Y, Yoshikai Y, Shimada M, Maehara Y, Sueishi K.
Critical Roles of memory T-cells and anti-donor immunoglobulin in rejection of allogenic bone marrow cells in sensitized recipient mice.
Transplantation 82:689-698, 2006.
11. Yoshizumi T, Yonemitsu Y, Ikeda Y, Kaneda Y, Yanaga K, Sugimachi K, Sueishi K.
Tumor necrosis factor- α antisense transfer remarkably improves hepatic graft viability.
Liver International. 26:451-456, 2006.
12. Kaneko K, Yonemitsu Y, Fujii T, Onimaru M, Inoue M, Hasegawa M, Onohara T, Maehara Y, Sueishi K.
A free radical scavenger but not FGF-2-mediated angiogenic therapy rescues myonephropathic metabolic syndrome in severe hind limb ischemia.
Am J Physiol, Heart Circ Physiol 290:H1484-92, 2006.
13. Tanii M, Yonemitsu Y, Shikada Y, Kohno R, Fujii T, Onimaru M, Okano S, Hasegawa M, Onohara T, Maehara Y, Sueishi K.
Diabetic microangiopathy in ischemic limb is a disease of disturbance of the PDGF-BB/PKC axis, but not of impaired expression of angiogenic factors.
Circulation Research 98:55-62, 2006.

【2. 口頭発表】

<国内学会>

1. 米満吉和
ラウンドテーブルディスカッション：重症虚血肢に対する新しい治療選択
指定演題：「Critical Limb Ischemia as a Target of Angiogenic Therapy」
第 71 回 日本循環器学会総会・学術集会（神戸） 2007. 3. 15-17.
2. 米満吉和
ワークショップ II-2：再生医学
指定演題：「機能を持つ血管再生の分子メカニズム」
第 96 回 日本病理学会総会（大阪） 2007. 3. 13-15.
3. 米満吉和
教育講演：「国産ベクター技術による遺伝子医薬品開発」
第 587 回 日本泌尿器科学会東京地方会（東京） 2007. 2. 15.
4. 米満吉和
シンポジウムテーマ：“遺伝子医薬品の実用化に向けて”～開発状況とその戦略～
指定講演：「センダイウイルス組換え技術による創薬とバイオプラットフォームの創成」
第 5 回 遺伝子治療シンポジウム（大阪） 2007. 2. 2.
5. 米満吉和
特別講演：「血管新生因子群による血管再生の分子機構」
第 8 回 分子病態制御研究会（大阪） 2007. 1. 31.
6. 米満吉和
講演：「ウイルスでがんを治す！ -センダイウイルスの挑戦」
放射線総合医学研究所/千葉大学 COE 合同市民公開講座（東京） 2007. 1. 26.
7. 米満吉和
シンポジウムテーマ：トランスレーショナル・リサーチ
講演：「遺伝子医薬品開発～そのモデル策定と我々の開発戦略」
名古屋大学 21 世紀 COE プログラム「神経疾患・腫瘍の統合分子医学の拠点形成」
第 4 回 シンポジウム（名古屋） 2006. 10. 26.
8. 米満吉和
レクチャー：「末梢動脈閉塞性疾患に対する血管新生療法：その現状と将来」
九州中央病院モーニングレクチャー（福岡） 2006. 10. 23.
9. 米満吉和
シンポジウム 5：心血管病に対する再生医療
指定講演：「サイトカインによる末梢動脈閉塞性疾患に対する血管新生療法：その現状と将来」
第 47 回 日本脈管学会総会（神戸） 2006. 10. 20-22.

10. 米満吉和
招待講演：「ウイルスベクターならここまで出来る：非ウイルスベクターが目標とすべきデリバリーレベルとは？」
第6回 遺伝子デリバリー研究会夏期セミナー（大阪府箕面市） 2006. 9. 7-9.
11. 米満吉和
特別講演：「サイトカインによる末梢動脈閉塞性疾患に対する血管新生療法：その現状と将来」
第10回 心筋・血管新生療法研究会（福岡） 2006. 7. 14.
12. 米満吉和
特別講演：「機能的血管新生過程における非内皮系間葉系細胞の役割」
第5回 Circulation Forum（広島） 2006. 6. 17.
13. 米満吉和
シンポジウム基調講演：「遺伝子治療の展望－基礎から臨床応用へ－」
第110回日本眼科学会総会（大阪） 2006. 4. 13-16.
14. 米満吉和
講演：「How to design the Translational Research：遺伝子治療技術開発の現状と展望」
平成17年度 第5回九大病院臨床研究センター研究会（福岡） 2006. 3. 24.
15. 米満吉和
指定講演：「サイトカインによる血管新生療法：その現状と将来」
抗血栓症シンポジウム（東京） 2006. 3. 11.
16. 米満吉和
指定講演：「医療領域におけるビジネスモデル策定：遺伝子医薬品を例として」
バイオインダストリー協会：医療関連ビジネス支援セミナー（東京） 2006. 3. 7.
17. 米満吉和
特別講演「組換えセンダイウイルスを用いた悪性腫瘍治療技術の開発」
小児固形がん研究会（福岡） 2006. 2. 18.
18. 米満吉和
指定講演：「血管新生過程における非内皮系間葉系細胞の役割」
分子血管病研究会（東京） 2006. 1. 9-10.

<国際学会>

1. Kato T, Ueda Y, Kinoh H, Yoneyama Y, Matsunaga A, Komaru A, Harada Y, Suzuki H, Komiya A, Ishida K, Shibata S, Inoue M, Hasegawa M, Hayashi H, Ochiai T, Ichikawa T, Yonemitsu Y.
Effective prevention of lung metastasis of AT6.3 rat prostate cancer by Sendai virus/dendritic cell-mediated immunostimulatory virotherapy: crucial role of RIG-I-independent pathway.
Keystone Symposia: Intracellular and Intercellular Signalling in Dendritic Cell Function
(Keystone Resort, Keystone, Colorado, USA) 2007. 2.25-3.2.
2. Yonemitsu Y.
Invited Speaker (Corporate Lecture)
'Immunostimulatory virotherapy' using dendritic cells activated by Sendai virus-
its efficacy and potential mechanisms for antitumor immunity
2006 International Society of Cell and Gene Therapy of Cancer
(Makuhari, Chiba, Japan) 2006. 10.13-15.
3. Kato T, Ueda Y, Yoneyama Y, Matsunaga A, Akizawa M, Komiya A, Suzuki H, Inoue M, Hasegawa M, Ichikawa T, Yonemitsu Y.
Effective Prevention of Spontaneous Lung Metastasis of AT6.3 Prostate Cancer by Intravenous Administration of Dendritic cells.
8th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy
(Baltimore, MD, USA) 2006. 5.31-6.4.
4. Matsunaga A, Ueda Y, Yoneyama Y, Akutsu A, Shimada H, Kato T, Okano S, Shibata S, Hasegawa M, Sueishi K, Ochiai T, Yonemitsu Y.
Cancer Immunotherapy against Murine Squamous Cell Carcinoma with Dendritic Cells Activated by Sendai Virus.
8th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy
(Baltimore, MD, USA) 2006. 5.31-6.4.
5. Yoneyama, Y. Ueda, Y, Matsunaga, AY. Akutsu, A. Shimada, H. Kato, T, Okano, S. Shibata, S, Hasegawa M, Sueishi K, Ochiai, T, Yonemitsu Y.
Development and Characterization of Immunotherapy Using SeV/dF-Activated Dendritic Cells against Squamous Cell Carcinoma
8th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy
(Baltimore, MD, USA) 2006. 5.31-6.4.
6. Tanaka S, Yonemitsu Y., Hasegawa M, Taguchi T, Sueishi K.
Deletion of All Membranous Genes of Recombinant Sendai Virus Results in the Dramatic Reduction of Toxicity for Pulmonary Gene Transfer in Neonatal Mice.
8th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy
(Baltimore, MD, USA) 2006. 5.31-6.4.
7. Yoshida Y, Yonemitsu Y., Hasugawa M, Sueishi K.
In Vivo Repopulation of Syngenic Hematopoietic Cells Expressing GFP Transfected by Recombinant Sendai Virus Toward Development of Cytoplasmic Gene Therapy for Hematopoietic Disorders.
8th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy
(Baltimore, MD, USA) 2006. 5.31-6.4.