

2008/7001A

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-002)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 米満 吉和

平成21年(2009) 4月

別添1

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-002)

平成20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21年(2009) 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20年度の成果	8
7. 考察	13
8. 健康危険情報	13
9. 研究発表	14
10. 知的財産権の出願・登録状況	14
III. 研究の成果の刊行に関する一覧表	15
IV. 研究成果の刊行物・別冊	20

1. 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)

伊東 啓行 九州大学病院第2外科・講師

(主たる役割: 臨床研究の実施)

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)

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-002)

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 準拠医師主導治験と同等のクオリティ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審査中であり、米国では既にpre-INDとRAC公聴会が終了。2009年中にIND申請を実施する。従ってこれらにおいては、2009年には試験が開始されることが見込まれている。

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

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に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】

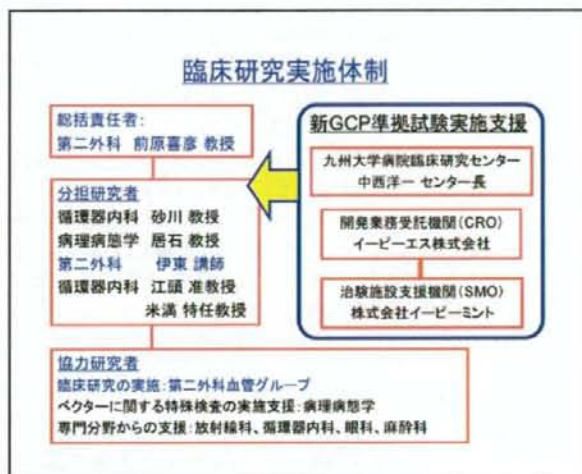
SeVの基盤技術については、共同研究開発を推進しているディナベック社により日本の他、世界各国で成立している。血管新生療法に関する用途特許も国際特許出願済みである（特願 2000-359374、PCT/J2001/010323：既に日本、カナダ、中国、欧州、香港、韓国、アメリカで成立）。

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伊東が行う。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。

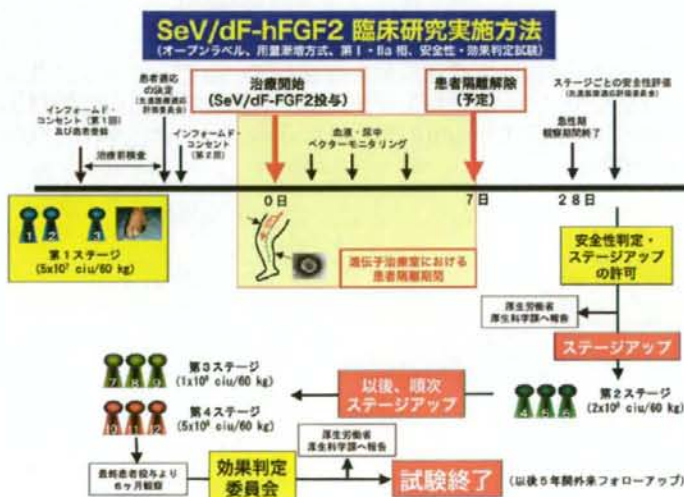
臨床研究の実施にあたって、九州大学病院臨床研究センターが新GCP準拠のモニタリング（指揮：センター長 中西）を行う。新GCPに必要な書類整備や報告書作成、データマネージメントについては、外部CROであるEPS株式会社へ委託し担当する。（右図）



【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（下図）。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。



図：臨床研究の実施方法

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 (北棟 11 階無菌病棟) 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、病理病態学 P2 実験室で行い、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。

ベクター溶液調製風景
(セル・プロセッシングルーム)



ベクター溶液輸送
(2重密閉コンテナ)



遺伝子治療室
(北棟 11F 無菌病棟)



治療風景

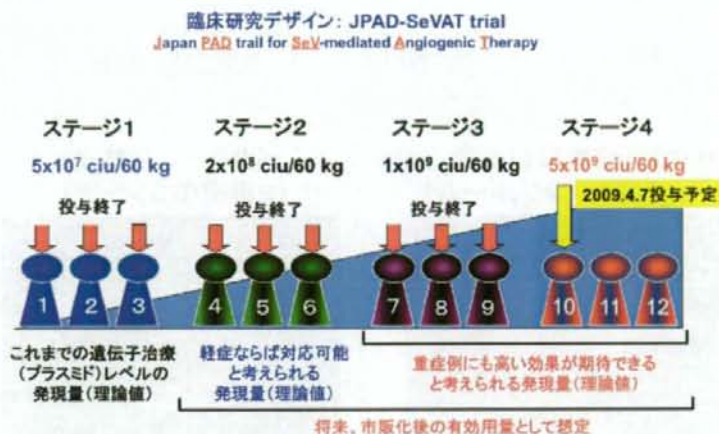


6. 平成20年度の成果

【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、3 年間で全予定症例数 12 例を完了する予定。

平成 20 年度は 6 名の候補患者を登録、3 例の投与が終了（第 3 ステージの投与終了）している（下図）。



平成 20 年 (2008) 9 月 12 日にステージアップ判定委員会（第三者委員会）にて第 3 ステージの急性期安全性が審議され、ステージアップが許可された。

平成 21 年 (2009) 4 月 2 日に第 4 ステージ第 1 例目（症例登録番号）への投与が許可され、同 4 月 7 日に投与（通算 10 例目）が実施される。

JPAD-SeVAT Study 進行状況(2)

Stage 3	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 301	2008/ 4/28	胃粘膜下腫瘍の手術・確定診断後、Case 304として再登録		
Case 302	2008/ 5/19	スクリーニング検査にて食道がんが発見され、登録解除。		
Case 303	2008/ 5/26	2008/ 7/ 8	観察期間終了（6ヶ月）	生存・8ヶ月経過・改善維持
Case 304	2008/ 6/ 4	2008/ 6/24	観察期間終了（6ヶ月）	生存・9ヶ月経過・改善維持
Case 305	2008/ 7/ 1	2008/ 7/29	観察期間終了（6ヶ月）	生存中・安静時疼痛消失～再発

*2008/9/12 先進医療適応委員会にて第 4 ステージへのステージアップ許可

Stage 2	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 401	2008/12/10	2009/ 4/ 7		

2009/ 4/ 6 現在

本年度（平成20年度）は第3ステージの投与が実施された

<ステージ3の進行状況>

第3ステージでは、1例目（症例番号304）の投与が平成20年6月24日に、2例目（症例番号303）の投与が平成20年7月8日に、3例目（症例番号305）の投与が平成20年7月29日に実施された。これらの症例は、報告書作成時点（2009.3末日）で6ヶ月の観察期間を終了した。

「ステージ3：各症例の経過」

（注意）ここでは効能評価に使用されている指標について一部言及するが、効能判定は臨床研究終了時に第三者委員会により検討され、最終的に判定されるものである。従って、ここでは「有効」という用語を用いず、「改善（被験者の主観的所見ならびに担当医の判断を指す）」を用いることに留意されたい。
また外部CROが仮固定した症例データは、2008年9月9日のものが最新であるため、本報告書ではこれを提示する。

1 例目 (症例番号 304、通算 7 例目)

1 例目 (症例番号 304) の被験者 (Fontaine III 度: 安静時疼痛) においては、全観察期間において重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の消失ならびに歩行距離の延長、趾尖脈波の出現などが観察されている。

これらの改善項目は、9ヶ月経過した現在も維持されている。

症例番号304(投与第7例目) 59歳 男性

臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢)

- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:1998年より間歇性跛行出現。症状の強い右下肢に対し、ステント留置1回、バイパス術2回(2006,2008)施行されるも、グラフトは閉塞。以後、安静時疼痛、右足関節に潰瘍性病変(びらん)を認めたため、遺伝子治療の適応評価のため紹介となった。

既往歴・生活歴:

手術歴:右外腸骨動脈ステント留置術(2004年3月)
右大腿-膝上膝窩動脈バイパス術(2006年2月)
右大腿-膝下膝窩動脈バイパス術(2008年1月)

喫煙歴:30本/日、38年

現投薬(対象疾患):バイアスピリン、ドルナー、アンブラーグ

併存疾患:胃粘膜下腫瘍(GIST):摘出済み

血管造影:右大腿は、浅大腿動脈起始部から膝下膝窩動脈にかけて完全閉塞。大腿深動脈からの側副血行路を介して、前脛骨動脈及び後脛骨動脈が描出。



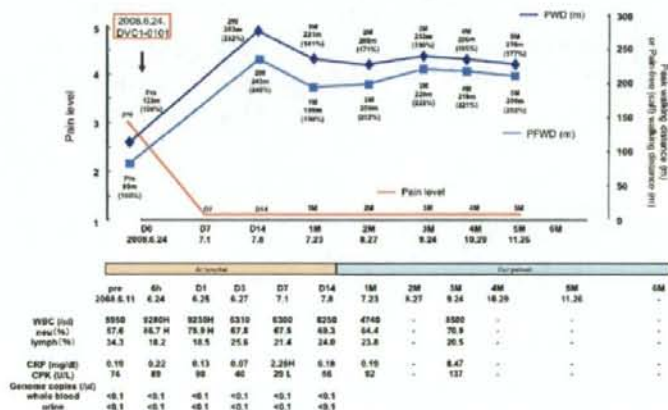
右下肢(投与予定肢)のびらん



症例登録番号 304 の臨床所見の概要

Case No.304: Clinical course (Stage-3)

(Fontaine III, Rutherford II-4)
1x10⁸ clu/99 kg=1.2x10⁸ clu/patient



症例登録番号 304 の臨床経過

2例目 (症例番号 303、通算 8例目)

2例目 (症例番号 303) の被験者 (Fontaine III 度; 安静時疼痛) は、以前壊疽のため患肢 (右下肢) 第 3・5 趾を 2002 年の切断後、次第に安静時疼痛が増強してきた症例である。本症例においては、全観察期間において重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の消失が観察されている。本症例は不全麻痺 (陳旧性脳梗塞後遺症) のために歩行機能評価はできていないが、サーモグラフィ上の温度上昇などが観察されている。

これらの改善項目は、8ヶ月経過した現在も維持されている。

症例番号303(投与第8例目) 82歳 男性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢)
- Fontaine III度, Rutherford II度4群

現病歴:2002年より右第3・5趾壊疽にて切断。
2003年5月、右大腿-膝窩動脈バイパス術施行するも、以後閉塞し、
安静時疼痛と予アノーゼが持続。バイパス術再施行困難と判断され、
遺伝子治療の適応評価のため紹介となった。

既往歴・生活歴:

手術歴:右大腿-膝窩動脈バイパス術
(2003年5月8日;現在は閉塞)
右第3, 5趾切断(2002年10月28)
喫煙歴:15本/日、64年

現投薬(対象疾患):ワーファリン、ドルナー内服

併存疾患:陳旧性脳梗塞(中等度の片麻痺あり)
Warthin腫瘍(組織診にて悪性所見なし)

血管造影:右浅大腿動脈は分節上に狭窄しており、
遠位部で閉塞。側副血行路にて右膝窩動脈が描出。
右膝窩動脈は膝関節レベルで完全に閉塞しており、
下腿三分枝は描出されず。



右下肢(投与予定肢)の状態

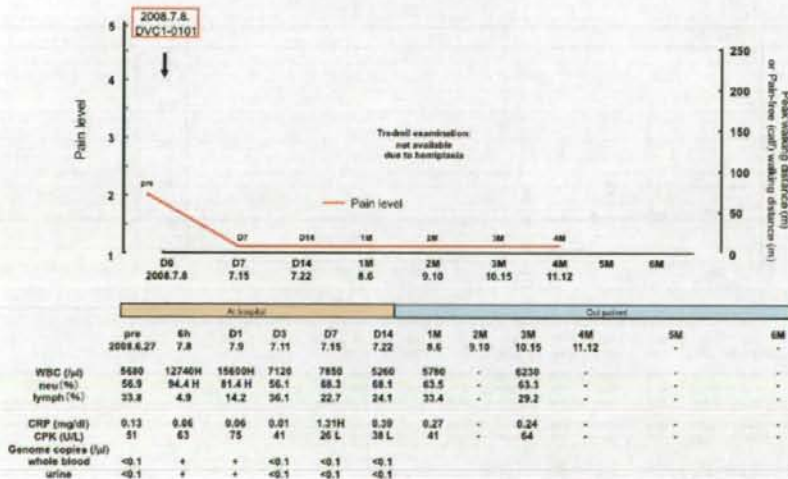


症例登録番号 303 の臨床所見の概要

Case No.303: Clinical course (Stage-3)

(Fontaine III, Rutherford II-4)

1x10⁸ cIU/60 kg=8.74x10⁸ cIU/patient



症例登録番号 303 の臨床経過

3 例目 (症例番号 305、通算 9 例目)

3 例目 (症例番号 305) の被験者 (Fontaine III 度: 安静時疼痛) は、全観察期間において重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の消失が速やかかつ一過性に観察されたが、投与後 3 ヶ月後より疼痛が再発した。以後、保存的に経過観察されているが、6 ヶ月後の現時点で潰瘍などの新たな病変は見られていない。

症例番号305(投与第9例目) 83歳 男性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢)
- Fontaine III度, Rutherford II度4群

現病歴:2007年8月、左下肢の安静時疼痛、チアノーゼ出現。両側の閉塞性動脈硬化症と診断され、症状の強い左下肢に対し、大腿-後脛骨動脈バイパス術施行されるも、2008年4月にグラフトは閉塞。以後、夜間の安静時疼痛を認めたため、遺伝子治療の適応評価のため紹介となった。

既往歴・生活歴:

手術歴:右大腿-後脛骨動脈バイパス術(2007年8月)
他、前立腺摘出など

喫煙歴:10本/日、40年

現投薬(対象疾患):バイアスピリン、プロサイリン

併存疾患:陳旧性脳梗塞など

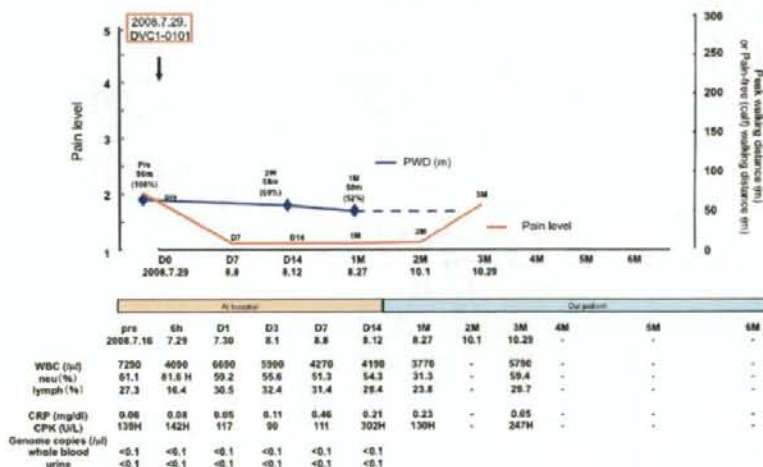
血管造影:左浅大腿動脈は分岐後まもなく閉塞して膝窩動脈の描出はなく、下腿3分枝以下は側副血行路により後脛骨動脈は描出されるが、グラフトは閉塞している。



症例登録番号 305 の臨床所見の概要

Case No.305: Clinical course (Stage-3)

(Fontaine III, Rutherford II-4)
1x10⁹ ciu/60 kg=1.07x10⁹ ciu/patient



症例登録番号 305 の臨床経過

7. 考察

これまでのステージ1～2、そして本年度実施したステージ3の結果から、本臨床研究は技術的に安全に実施することが可能であること、また第3ステージで使用された臨床研究薬 DVC1-0101 の量 (1×10^9 ciu/60kg) であれば、耐容性も高く安全に使用可能であると考えられた。

今後症例を積み重ね、最終ステージであるステージ4も同様の結果であれば、本臨床研究薬の効能と安全性が、より明確になると思われる。

8. 健康危険情報

【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】

資料作成時点において CRO により認知・記録された有害事象は、ステージ1～3において全89件(2008年9月9日現在)であり、うち12件(10件は追跡重複のため実質2件)が重篤な有害事象であった。

2件の内訳は、下腿切断1件(症例番号103:一昨年度本報告書にて報告済み、記録上5回重複)、趾切断(症例番号105、記録上5回重複)であった。

また症例番号105は、臨床研究薬投与後1年9ヶ月である2009年1月19日に骨髓異形成症候群の発生が確認されている。

いずれも第三者委員会である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、ならびに九州大学医学研究院等倫理委員会にて、臨床研究薬との因果関係が議論されたが、結論としていずれの重大事態においても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あるいは偶発症である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、厚生科学審議会へ報告されている。

本年度発生した重大事態(症例番号105の骨髓異形成症候群)に関し、発生時速やかに所轄官庁へ速報し、以後施設内の第三者委員会にて審議が終了。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)は、現在最終報告書のプロセス中であるため、省略する。

9. 研究発表

【1. 国内】

口頭発表：	8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：	4件

【2. 国外】

口頭発表：	3件
原著論文による発表：	10件
それ以外（レビュー）などによる発表：	5件

10. 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>

1. Yonemitsu Y, Ueda Y, Kinoh H, Hasegawa M.
Immunostimulatory virotherapy using recombinant Sendai virus as a new cancer therapeutic regimen.
Frontiers in Bioscience 13:1892-1898, 2008.
2. Kato T, Ueda Y, Kinoh H, Ichikawa T, Yonemitsu Y.
Pathogen-Related Signal Transduction Pathways of Dendritic Cells: perspectives for cancer immunotherapy. (review)
Current Signal Transduction Therapy 3:133-137, 2008.
3. Furuya M, Yonemitsu Y.
Cancer Neovascularization and Proinflammatory Microenvironments (review)
Current Cancer Drug Targets 8:253-265, 2008.
4. 米満吉和
遺伝子治療：センダイウイルスの挑戦
Neuroinfection 2008 (in press)
5. 米満吉和、伊東啓行、福永亮太、吉田久美、井口博之、前原喜彦
重症虚血肢に対する血管新生治療の役割
Angiology Frontier 7:47-54, 2008.
6. Celec P, Yonemitsu Y.
Vascular endothelial growth factor targeted RNA interference as a modulator of angiogenesis.
Biomedicine and Pharmacotherapy 62:349-351, 2008.
7. 米満吉和、居石克夫
臨時増刊「病理学と社会」
第3部 社会における病理学<新しい治療> 11. 遺伝子治療と病理学
病理と臨床 2009 (印刷中)
8. 伊東啓行、米満吉和、井口博之、福永亮太、吉田久美、居石克夫、前原喜彦
シンポジウム：血管新生療法
慢性重症虚血肢に対する FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告
脈管学 J Jpn Coll Angiol 2009 (印刷中)
9. Furuya M, Yonemitsu Y, Aoki I.
Angiogenesis: Complexity of Tumor Vasculature and Microenvironment (review)
Current Pharmaceutical Design 2008 (in press).

<原著>

1. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Tanaka S, Kondo H, Okano S, Kohno RI, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K.
Newly developed Sendai virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes.
The Journal of Gene Medicine 10:165-176, 2008.
2. Fujii T, Yonemitsu Y, Onimaru M, Inoue M, Hasegawa M, Kuwano H, Sueishi K.
VEGF Function for Upregulation of Endogenous PlGF Expression during FGF-2-mediated Therapeutic Angiogenesis.
Atherosclerosis 200:51-57, 2008.
3. Fujii T, Onimaru M, Yonemitsu Y, Kuwano H, Sueishi K.
Statins restore blood flow of ischemic limb in diabetic microangiopathy via upregulation of eNOS/NO, but not via PDGF-BB expression.
Am J Physiol, Heart Circ Physiol 294:H2785-H2791, 2008.
4. Miyazaki M, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Goto Y, Kohno RI, Murakami Y, Sakamoto T, Inoue M, Ueda Y, Hasegawa M, Tobimatsu S, Ishibashi T.
Synergistic neuroprotective effect via simian lentivirus-mediated simultaneous gene transfer of PEDF and FGF-2 in rodent models of retinitis pigmentosa.
The Journal of Gene Medicine 10:1273-1281, 2008.
5. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakagawa K, Kohno R-I, Miyazaki M, Nakamura M, Yabe T, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K.
Inhibition of nuclear translocation of apoptosis-inducing factor is an essential mechanism for pigment epithelium-derived factor-mediated neuroprotection in retinal degeneration
The American Journal of Pathology 173:1326-1338, 2008.
6. Inoue H, Iga M, Xin M, Asai S, Nabeta H, Kurita R, Nakayama M, Suehiro Y, Okano S, Inoue M, Katagiri T, Takayama K, Yonemitsu Y, Hasegawa M, Nakamura Y, Nakanishi Y, Tani K.
Non-transmissible SeV encoding GM-CSF is a novel and potent vector system to produce autologous tumor vaccines.
Cancer Science 99:2315-2326, 2008.
7. Tatsuta K, Tanaka S, Tajiri T, Shibata S, Inoue M, Hasegawa M, Ueda Y, Suita S, Sueishi K, Taguchi T, Yonemitsu Y.
Complete elimination of established neuroblastoma by synergistic action of γ -irradiation and DCs treated with rSeV expressing interferon- β gene.
Gene Therapy 16: 240-251, 2009.
8. Kinoh H, Inoue M, Komaru A, Ueda Y, Hasegawa M, Yonemitsu Y.
Generation of optimized and urokinase-targeted oncolytic Sendai virus vectors applicable for various human malignancies.
Gene Therapy 16: 392-403, 2009.
9. Ikeda Y, Yonemitsu Y, Miyazaki M, Kohno RI, Murakami Y, Murata T, Tabata T, Ueda Y, Ono F, Suzuki T, Ageyama N, Terao K, Hasegawa M, Sueishi K, Ishibashi T.
Stable retinal gene expression in nonhuman primates via subretinal injection of SIVagm-based lentiviral vectors.
Human Gene Therapy (in press)
10. Komaru A, Ueda Y, Tanaka S, Yoshida K, Kato T, Kinoh H, Furuya A, Harada Y, Suzuki H,

Inoue M, Hasegawa M, Ichikawa T, Yonemitsu Y.
Sustained and NK/CD4+T-cell-dependent highly efficient prevention of lung metastasis
induced by dendritic cells harboring recombinant Sendai virus.
The Journal of Immunology (conditionally accepted)