

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書**

**家族性 LCAT 欠損症患者に対する細胞加工医薬品
「LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞」の早期実用化にむけた非臨床試験
研究代表者 武城 英明（東邦大学医療センター佐倉病院 教授）
分担研究者 黒田 正幸（千葉大学医学部附属病院 特任准教授）**

研究要旨 本研究は根本的治療法のない難治性血清蛋白欠損症である家族性LCAT欠損症に持続的蛋白補充に基づく細胞医薬品を患者へ早期に提供することを目指し、遺伝子治療技術の有効性と安全性にかかわる臨床研究、臨床試験（治験）を経て、国内での医薬品製造・販売承認（薬事承認）へ円滑に繋げる非臨床試験成績を収集することを目的とする。今年度、厚生労働省より、これまでの一連の研究成果をもとに患者さんへの遺伝子治療臨床研究が認可された。このことにより初めて患者を対象とした移植治療研究と患者脂肪組織を用いた非臨床試験を行うこととなった。本年度、LCAT遺伝子導入前脂肪細胞の品質に関するPMDA相談を受け、今後の検討事項が定められた。H26年度は、千葉大学に新たに設置される細胞調製室（CPC）におけるGMP製造体制を構築し、各種品質・特性試験を改善し、確立する予定である。

本年度、非臨床動物試験の遂行に向けた検討を行った。薬効・薬理試験用の病態モデルマウスとしてLCAT遺伝子欠損とヒトApoAI遺伝子を有するマウスを作出した。薬効・薬理試験に必要な個体数を確保するための繁殖を実施している。また安全性試験のモデルとして、免疫不全マウスとイヌ（ビーグル）を評価した。免疫不全マウスとしてNOD/SCIDマウスを使用し、LCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の移植によりhLCATの血中への持続分泌が認められた。これまで大動物としてカニクイザルやミニブタを評価してきたが、細胞の増殖性が悪く十分量の移植細胞数が得られていなかった。一方、イヌ前脂肪細胞は獲得細胞数や増殖特性がヒト前脂肪細胞と類似し、自家移植個体で少なくとも移植14日目まで血中にhLCAT蛋白が検出された。このことから安全性をイヌで評価することが適当であると考えられた。さらに、LCAT蛋白のELISA試験と、細胞移植後のクローナリティー試験（LAM-PCR法）を確立するための試験結果を得た。H26年度は本年度の予備試験成果に基づきPMDA相談を行い、非臨床動物試験を実施する予定である。

武城 英明（東邦大学医療センター佐倉病院）、石橋 俊（自治医科大学）、佐藤 兼重（千葉大学大学院医学研究院）、花岡 英紀（千葉大学医学部附属病院）、黒田 正幸（千葉大学医学部附属病院）

A．研究目的

難治性遺伝病は根本的な治療法がなく欠損蛋白質を持続的に補充する新規治療法を開発することが求められてきた。申請者らは、このような医学的課題を克服することを目的に、患者脂肪組織由来の初代培養

細胞（前脂肪細胞）に治療目的遺伝子を導入しこれを自家移植する遺伝子細胞治療法の開発し、これを実用化するための研究に着手してきた。このような背景をもとに、家族性 LCAT 欠損症を対象とする LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の調製に成功し、移植細胞の GMP 製造法、品質試験法を確立し、更にがん化否定試験など細胞の安全性も示した。千葉大学医学部附属病院で承認された遺伝子治療臨床研究実施計画書を厚生労働省へ申請し、厚生科学審議会における審議・指導のもとで、持続的 LCAT 産生と本細胞医薬品の有効性を確認し、現在、遺伝子治療臨床研究を実施する現況である。

本課題研究は、家族性 LCAT 欠損症患者の予後を向上するための医療技術を迅速に確立し、本細胞医薬品を患者さんへ早期に提供することを目指し、遺伝子治療技術の有効性と安全性にかかわる臨床研究、臨床試験（治験）そして国内での医薬品製造・販売承認（薬事承認）へ円滑に繋げることを目的とした非臨床試験を実施する。

B．研究方法

< 遺伝子治療臨床研究状況 >

平成 25 年度は、本課題とともに遂行する予定である「LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞」医薬品の患者自家移植による遺伝子治療臨床研究（課題名：家族性 LCAT（レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）欠損症を対象とした LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究）実施承認に向け、第 2 回遺伝子治療作業委員会（H24.12.6）での指摘を受けて改訂した実施申請資料の提出し第 77 回厚生科学審議会科学技術部会（H25.4.18）での審議を受けた。

< 薬事戦略相談 >

薬事戦略相談については、H25 年 10 月 11 日に移植用細胞の品質に関する相談申込みを行い、書面での審査を受けた。相談資料の内容に関するやり取りの中で、医薬品機器総合機構（PMDA）との間で大

きな意見・解釈・理解等の隔たりがなく、書面審査のみで相談を終了した。相談結果については以下の項で記載する。

< 非臨床試験 >

1) 薬効・薬理試験

昨年度導入したヒト ApoAI 遺伝子のトランスジェニックマウスと LCAT 欠損マウスの交配を実施し、両方のジェノタイプをホモで有するマウスの作出を試みた。

2) 安全性・体内動態試験、毒性試験

昨年度の検討において代替えの大動物における移植試験の可能性を検討するためイヌ、ミニブタから採取した脂肪組織を用いた細胞培養、遺伝子導入検討を行った。その結果、イヌ（ビーグル）由来の前脂肪細胞が、ヒト前脂肪細胞と同様の特性を持っていることが明らかになった。その結果を受けて H25 年度は、少数のイヌ個体での自家移植探索試験を実施した。

（倫理面への配慮）

移植細胞の薬効薬理、生着性、毒性に関する研究は、国で定められている、ヒト生体由来細胞を用いた実験、組み換え DNA 実験、動物取り扱いに関する指針ならびに千葉大学大学院医学研究院の規定に従い、千葉大学で開催される各委員会で実験許可を受けて実施した。

移植細胞の調製は、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」、「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づく「治験薬の製造管理及び品質管理基準および治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬 GMP)について」を満たす製造設備及び手順に遵守し製造した。

遺伝子治療臨床研究実施に向けて、「臨床研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び「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」に基づく第一種使用規程を遵守し、また「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」および「その一部を改正する省令ならびにそれらの関連通知」に準拠し研究を実施した。

C & D (研究結果と考察)

< 遺伝子治療臨床研究状況 >

平成 25 年度は、本課題とともに遂行する予定である「LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞」医薬品の患者自家移植による遺伝子治療臨床研究(課題名: 家族性 LCAT (レシチン: コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 欠損症を対象とした LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究) 実施承認に向け、第 2 回遺伝子治療作業委員会 (H24.12.6) での指摘を受けて改訂した実施申請資料の提出し第 77 回厚生科学審議会科学技術部会 (H25.4.18) での審議を受けた。その結果、H25.5.13 付で遺伝子治療臨床研究の実施が承認された(厚生労働省発科 0513 第 1 号)。今後は本遺伝子治療臨床研究を本非臨床試験と並行して可能な限り GCP 準拠で実施し、治験に向けた (first in human の) 臨床 DATA を取得する予定である。

< 薬事戦略相談 >

LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の品質に関して、平成 25 年 10 月 11 日付で相談申込みをし、書面審査の後、平成 26 年 1 月 22 日付で PMDA より意見を受理した。申請資料のやり取りの中で PMDA からの意見等に意見や考え方の相違がなかったため、PMDA と相談者(千葉大学)との間で、対面助言は実施する必要がないと判断し、書面審査のみとなった。

1) LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞の規格の設定方針

規格決定の方針として、これまでの研究で得られている成果に基づく暫定規格値、今後 GMP 製造を行う 3 ロットの規格試験結果、遺伝子治療臨床研究

で製造する家族性 LCAT 欠損症患者 3 ロットの規格試験結果、の 3 者を総合的に検討し、最終的な規格決定を行う方針について、PMDA からは特に異論はなかった。今後はこの方針に従って研究を進めていく予定である。

2) 品質試験、工程内管理試験について

PMDA からの意見を製造・品質管理工程に沿って、図 1 にまとめた。それぞれについて以下に記載する。

(1) 脂肪幹細胞混入のリスク評価

細胞は未分化であればあるほどリスクが高いと考えられることから、未分化であると考えられる脂肪組織幹細胞の混入を評価する必要がある。

(2) 過継代細胞のリスク評価

患者さんに移植する細胞の品質を確保するため、過継代細胞の評価をし、移植用細胞との比較検討を実施する必要がある。

(3) 工程由来不純物の設定と評価系の確立

コラゲナーゼ、トリプシン、BSA、ゲンタマイシンに加えて、培地由来の増殖因子などの最終製剤への残存のリスクを評価するための試験系の確立が必要である。

(4) 過剰導入細胞のリスク評価

平均 1 コピー、陽性率 30%程度であることから、3~5 コピー/細胞の混在があった時のリスク評価が必要である。

(5) RCR 出現のリスク評価

RCR が混在することを否定する評価系の確立において、ウイルス粒子からの核酸抽出効率に関する評価が必要である。

(6) LCAT 力価試験法の変更

現状の力価測定法はアイソトープを使い、またステップが多いアッセイ系であり、バリデーションが取りづらい。このような現状のため力価試験を LCAT 蛋白定量試験に移行することに関して助言を受けた。

(7) 細菌混入のリスク評価

最初の摘出脂肪組織に菌が含まれてくることの

回避が必須である。その上で、工程内管理試験として無菌試験を考慮すべきである。

- (8) マイコプラズマ混入のリスク評価
 マイコプラズマ否定のための評価検体の再検討と複数の試験の採用を考慮すべきである。

3) 移植用製剤の組成について

これまでの検討から医療用組織接着剤であるフィブリンゲルを細胞と混和して患者皮下に注入移植するプロトコルを考えている。そこで、認可されている用途以外でのフィブリンゲルの使用について意見を伺った。

- (1) フィブリンゲル(フィブリノゲンとトロンピン)の使用について
 臨床での適用とは異なるため、細胞製剤キットのコンポーネントとして扱い、注射剤としての要件を満たすような検討が必要である。

< 非臨床動物試験 >

治験に向けた GLP 準拠ないしは信頼性基準対応非臨床動物試験を実施する目的で、以下の検討を進めた。

1) 薬効・薬理試験

LCAT の活性発現の共役因子として ApoAI が知られている。LCAT と ApoAI との相互作用には種差があることが知られており、ヒト LCAT の機能の評価するには ApoAI もヒト型であることが必要であると考えられる。そこでこれまで薬効試験モデルとして考えていた LCAT-KO マウスにさらにヒト ApoAI (hApoAI) を保有するマウスを薬効・薬理作用のモデルとして作出することとした。

昨年度導入したヒト ApoAI 遺伝子のトランスジェニックマウス (hApoAI-Tg マウス) と LCAT 欠損マウス (LCAT-KO マウス) の交配を実施し、両方のジェノタイプをホモで有するマウスの作出を試みた。今年度は hApoAI-Tg マウスと LCAT-KO マウスの交配、で作出される両遺伝子型をヘテロ (Ht) で保有するマウス (hApoAI-Tg-Ht/LCAT-KO-Ht マウス) の交配、を行い、両方の遺伝子型をホモ (Ho) で保有

するマウス (hApoAI-Tg-Ho/LCAT-KO-Ho マウス) の作出を進めた。

の交配で得られた産仔マウス 147 匹の内、飼育途中で死亡したマウス 4 匹を除き、産仔として 72 匹、71 匹についてジェノタイピングを行った (表 1)。その結果 hApoAI-Tg-Ho/LCAT-KO-Ho マウスが 3 匹、6 匹得られた。hApoAI-Tg マウスにおける hApoAI 遺伝子領域の挿入部位は明らかとはなっていないため、hApoAI 遺伝子の挿入箇所に基づいた通常の PCR によるジェノタイピングができず、Real-time PCR によるコピー数測定が必要でありかなり煩雑な作業が必要であった。一方 LCAT-KO は PCR によるジェノタイピングが可能となっており、判定は容易であった。このような理由から産仔の内、明らかに hApoAI-Tg-Ho のみ (表 1 . 黄色ハイライト) をそれ以降の繁殖に用いることとした。現在、薬効・薬理試験実施に向けて繁殖を行っている。

		♂ 72匹		
		LCAT		
		Homo	Hetero	Wild
hApoAI	Homo	3	7	3
	Hetero	11	20	9
	なし	3	9	7

		♀ 71匹		
		LCAT		
		Homo	Hetero	Wild
hApoAI	Homo	6	9	2
	Hetero	7	22	2
	なし	4	8	11

表 1. 産仔獲得状況とジェノタイピング結果
 での繁殖後の産仔数とジェノタイピング結果を示す。

得られた産仔について血清を採取し、ApoAI の血中濃度を測定した (図 2)。家族性 LCAT 欠損症では、ApoAI の血中濃度が減少していることが知られている。実際に野生型 B6 マウスと比較するとマウス ApoAI (mApoAI) の濃度が低下していることが確認された。また、hApoAI-Tg のジェノタイプを持つマウ

スでは hApoAI が検出され、mApoAI はほとんど検出されなくなっていた。hApoAI 遺伝子領域の染色体挿入部位が作出の原著論文からは不明であるため、mApoAI 遺伝子が破壊されているかどうか不明であるが、作出したマウスの血中では hApoAI が優位に存在することが分かり、また LCAT-KO のジェノタイプを持つマウスが LCAT-WT のジェノタイプを持つマウスより hApoAI の血中濃度が低下していたことから、家族性 LCAT 欠損症患者に類似した ApoAI の動態を示していると考えられた。

LCAT-KO のジェノタイプを持つマウスでは hApoAI-Tg-Ht と hApoAI-Tg-Ho のジェノタイプを有する群間で hApoAI の血中濃度に大きな差はなく、hApoAI-Tg-Ht/LCAT-KO-Ho マウスが薬効薬理試験実施前の予備試験に使えるのではないかと考え、現在移植実験を進めている。その結果を評価し、hApoAI-Tg が薬効評価に有利であるかどうかを評価したうえで、hApoAI-Tg-Ho/LCAT-KO-Ho マウスによる本試験に移行する予定である。

2) 安全性・体内動態試験、毒性試験

この試験に向けて、免疫不全マウスとイヌを動物として用いる方針の下検討を行った。

以前の研究から LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞を移植した Nude マウスで移植 14 日目以降血中への hLCAT 分泌が消失したことから、さらに重度免疫不全のマウスである NOD/SCID マウスを用いて検討することとした。実際に移植し、血中への hLCAT 分泌を検討したところ、NOD/SCID マウスにおいて Nude マウスよりも長期に hLCAT 分泌が確認された(図3)。

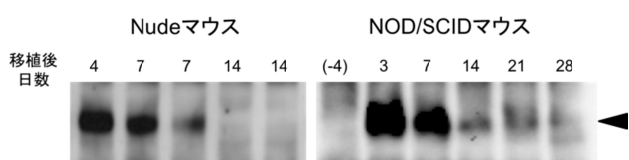


図3. Nude マウス、NOD/SCID マウスへの LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の移植による LCAT 分泌

Nude マウスでは移植 14 日目に LCAT 蛋白が消失したが、NOD/SCID マウスでは持続した。

PMDA からの指摘に対応するため、ヒト前脂肪細胞で LCAT 遺伝子を過剰に導入した細胞の調製を行った。遺伝子導入補助試薬として今後予定する GMP 製造では承認薬である硫酸プロタミン(PS)を使う予定である。それに対して、現在の血球系細胞を用いた遺伝子治療で遺伝子導入補助試薬として使われているレトロネクチン(RN、タカラバイオ)を使用して、遺伝子導入様式を検討した(図4)。その結果、RN で PS に比べて3倍程度の平均導入コピー数が得られた。また分泌される LCAT タンパク量も増加した(図5)。

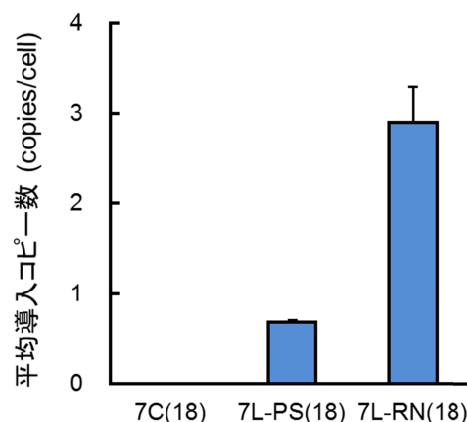


図4. レトロネクチンによる遺伝子導入効率の上昇

天井培養 7 日目の細胞に PS と RN で遺伝子導入を行い抽出 18 日目の細胞について平均導入コピー数を Real-time PCR 法により定量した。7C: 非導入細胞、7L-PS: PS で LCAT 遺伝子を導入した細胞、7L-RN: RN で LCAT 遺伝子を導入した細胞

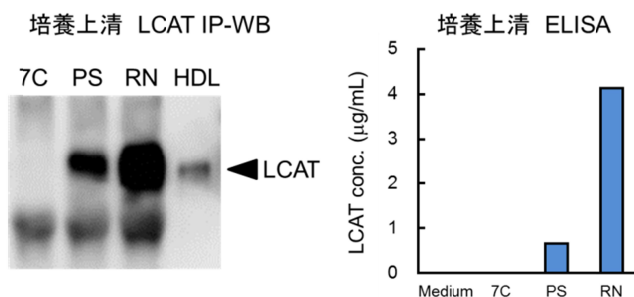


図5. レトロネクチンにより遺伝子導入したヒト前脂

肪細胞の LCAT 分泌能

図4で作製した細胞の培養上清について免疫沈降ウェスタンブロット、ELISA により LCAT 蛋白を検出した。7C: 非導入細胞、PS: PS で LCAT 遺伝子を導入した細胞、RN: RN で LCAT 遺伝子を導入した細胞、の培養上清を検出に用いた。

次に PS、RN で遺伝子導入したヒト前脂肪細胞を NOD/SCID マウスに移植し、安全性評価試験として LAM-PCR 法によるクローナリティー評価試験が可能かどうかを検討した。移植時の細胞と移植7日目の移植部位から抽出した細胞について LAM-PCR 解析を実施したところ、PS、RN による導入細胞いずれについてもシグナルが検出され、RN による遺伝子導入細胞を過剰導入細胞として評価できることが明らかとなった(図6)。現在、移植28日後までの移植部位から抽出した細胞について LAM-PCR による解析を実施している。

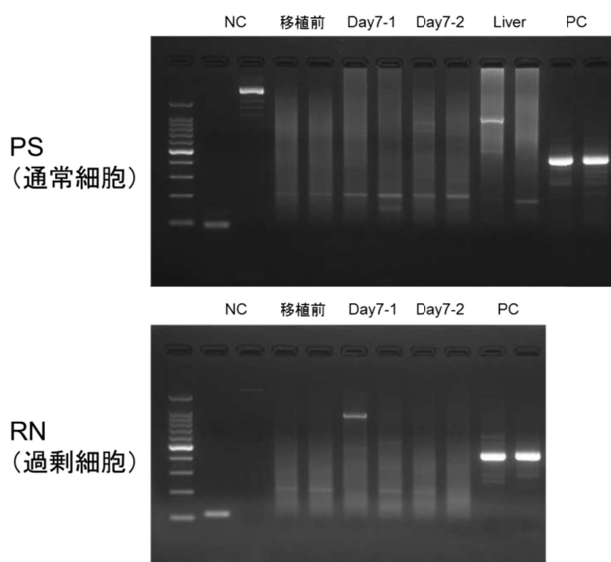


図6. NOD/SCID マウスに移植された LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞を用いたクローナリティー解析
PS または RN を用いて遺伝子導入した細胞について、移植前と、移植7日後の移植部位より抽出した細胞 (Day7-1、Day7-2、各々2個体より抽出) についてゲノム DNA を調製し、LAM-PCR 解析を行った。NC: 陰性コントロール、PC: 陽性コントロール、Liver: NOD/SCID マウス肝臓由来 DNA

血球系の細胞を標的とした *ex vivo* 遺伝子治療では患者の末梢血から遺伝子導入細胞が継時的に採取できるため、マウスへの移植においても継時的な採血によるクローナリティー解析で安全性評価が可能である。一方、本 *ex vivo* 遺伝子治療では継時的な経過観察には biopsy が必要と考えられる。患者を対象とした場合、有効成分が biopsy によって取り除かれる可能性があること、また侵襲性があることが考慮されるべきであり、さらにマウスでの移植安全性試験において、biopsy は技術的に困難であると考えられる。これらの問題点については今後 PMDA と相談の上、安全性試験の計画を決める予定である。

本研究では大動物における安全性評価が重要な課題である。昨年度までの検討結果から、カニクイザル、ミニブタでの評価は脂肪細胞の培養に問題があることが分かっており、その一方イヌの脂肪細胞がヒトの脂肪細胞と類似した培養特性を示すことを確認した。またイヌ血清中に添加した hLCAT がイヌ由来の LCAT の存在下特異的に検出可能であることも確認した。H25 年度はイヌを用いて自家移植試験が可能かどうかを検討した。

ヒト前脂肪細胞と同様の方法により hLCAT 遺伝子導入イヌ前脂肪細胞を調製し、イヌ (ビーグル、雌、約 10 か月齢、約 10kg) を用い、日本バイオリサーチセンターで自家移植試験を実施した。脂肪組織からの脂肪細胞培養、hLCAT 遺伝子導入は千葉大学で実施し、移植用細胞の調製、移植、その後の経過観察を日本バイオリサーチセンターで実施した。移植用細胞の調製は現地で千葉大学担当者が実施した。

この試験では3頭のイヌを用い、投与細胞数として、個体1はヒトで想定している臨床投与量 (5×10^8 個 ~ 1×10^9 個) から体重換算で同等と考えられる 1×10^8 個/個体、個体2はその10倍量の 1×10^9 個/個体で自家移植を行った。残りの1頭は未処置の対照個体とした。イヌのフィブリンゲル製剤はないため、クエン酸

加自家血漿と 1%自家血清、トロンピンを含むリンゲル液で懸濁した細胞懸濁液を二筒性シリンジに充填し、臨床で使用されているフィブリンゲル製剤と同様の方法で鼠蹊部に注入移植した。

2 頭の個体から 7 日間の天井培養により、脂肪組織 1g あたりそれぞれ 3.87×10^6 個、 3.95×10^6 個の前脂肪細胞が調製され、また 2 頭の個体由来細胞間で、増殖性、表面抗原マーカーに著しい相違は認められなかった (図 7、8)。

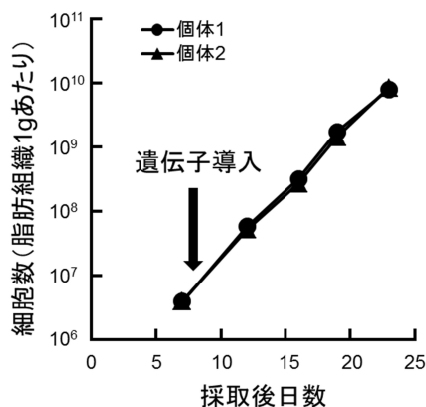


図 7. hLCAT 遺伝子導入イヌ前脂肪細胞の増殖
個体 1、2 由来の細胞間で増殖性に違いは認められなかった。

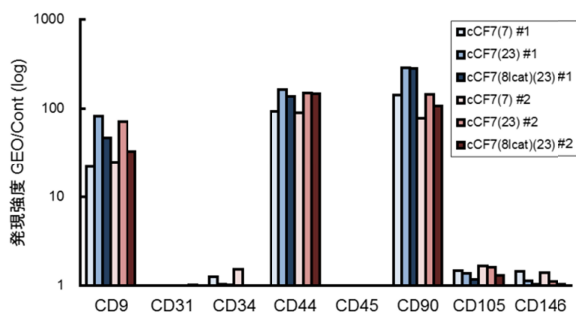


図 8. イヌ前脂肪細胞、hLCAT 遺伝子導入イヌ前脂肪細胞の表面抗原プロファイル

個体 1、2 間で大きな違いはなく、遺伝子導入による影響は認められなかった。cCF7: イヌ前脂肪細胞、cCF7(8lcat): hLCAT 遺伝子導入イヌ前脂肪細胞、()内は脂肪組織摘出後の日数を表す。

移植個体から経時的に血清を採取し、免疫沈降ウェスタンブロットにより hLCAT 蛋白を検出したところ、個体 2 においてかなり明瞭な hLCAT のバンドが移植

14 日まで観察された (図 9)。個体 1 ではシグナルは弱いものの hLCAT 特異的なバンドが観察された。この試験は移植 28 日後まで観察を予定しており、移植 28 日目の検体が得られ次第、hLCAT 蛋白の検出を行う予定である。

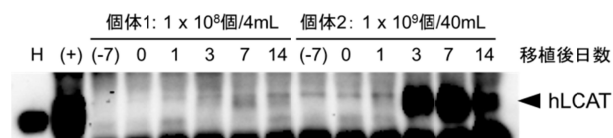


図 9. hLCAT 遺伝子導入前脂肪細胞の自家移植イヌモデルにおける血清中 hLCAT の検出

これらの結果から、イヌ (雌) が LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞の安全性評価のみならず、用量反応性を解析することが可能な大動物であることが示唆された。今後イヌでの持続分泌が可能かどうか、もしくは抗体が出現しているかどうかを精査し、GLP 試験へと進める予定である。

E. 結論

本年度 LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞の品質に関する PMDA 相談を受けたことで、治験を開始するための問題点や細胞の品質にかかわる検討事項が明らかになった。来年度はこれらの検討事項を一つ一つ解決し、千葉大学で新規に設置される細胞調製室 (CPC) で GMP 製造試験を進める予定である。

本年度の PMDA 相談で、製造にかかわる生物由来原料についてさらに相談を受けるように指示を受け、来年度、これに対する相談を予定している。

本年度の検討から、薬効・薬理試験を目指したモデルマウスの作出が完了した。作出した個体は ApoAI の血中動態が家族性 LCAT 欠損症患者と類似していた。今後の試験に必要な個体数の繁殖を実施中である。安全性評価試験に関しては NOD/SCID マウス、イヌを評価した。それぞれの動物が今後の GLP 試験に使用できることが示唆された。来年度はこれらの予備探索試験の結果に基づき非臨床試験デザインに関する PMDA 相談を行い、順次 GLP 試験へ移行する予定で

ある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naito S, Kamata M, Furuya M, Hayashi M, Kuroda M, Bujo H, Kamata K. Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis* 2013, 228; 193-197.

2. 総説

- 1) 黒田正幸、武城英明. 家族性 LCAT 欠損症, 日本臨牀増刊、2013, 71; 275-279.
- 2) 麻生雅是、黒田正幸. ヒト脂肪細胞の初代分離・培養と臨床応用, *Organ Biology*、2014, 21; 60-65.

3. 学会発表等

- 1) Kuroda M, Aso M, Saito Y, and Bujo H. Self-transplantation using therapeutic-enzyme secreting adipocytes for familial LCAT deficiency syndrome. 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム. H25.7.18-19 (東京)
- 2) 黒田正幸、浅田咲世、青柳靖之、石橋俊、山下静也、鎌田貢壽、AG. Holleboom、武城英明. LCAT 欠損症の腎不全に関わる異常リポ蛋白の同定と酵素添加による改善. 日本小児脂質研究会. H25.11.9-10 (福井)
- 3) 青柳靖之、黒田正幸、浅田咲世、麻生雅是、横手幸太郎. 遺伝子導入脂肪細胞のファブリー病治療への展開. 日本小児脂質研究会. H25.11.9-10 (福井)
- 4) 黒田正幸. 分泌型タンパク質の欠損による先天性遺伝病を対象とした脂肪細胞による *ex vivo*

遺伝子治療の実用化. 立命館大学薬学部セミナー. H25.11.11.

- 5) Kuroda M, Bujo H, Yokote K, Asada S, Aoyagi Y, Aso M, and Saito Y. Novel enzyme replacement therapy for LCAT deficiency syndromes through transplantation of *ex vivo* gene-transduced autologous adipocytes. 3rd Chiba-Uppsala Academia Joint Workshop. H26.2.20-21.

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし