

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

アデノシン・デアミナーゼ欠損症の診療ガイドライン

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部
研究協力者 内山 徹 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部

研究要旨

アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症はプリン代謝・サルベージ経路において重要な酵素である ADA の欠損によって発症する。ADA の欠損により、細胞分裂の際に生じるアデノシン・デオキシアデノシンが蓄積し、これらのリンパ球毒性から T 細胞、B 細胞、NK 細胞が欠損し、重症複合免疫不全症 (SCID) となる。また、ADA は様々な臓器において発現していることから、免疫系以外の臓器症状も引き起こす。ADA 活性が大きく低下 (欠損) する場合には重症 (乳児期の発症) となるが、ADA 活性が残存する症例では、治療反応性の感染症や自己免疫疾患などを主な症状とする delayed onset/late-onset の病態をとる。根治的治療は造血幹細胞移植となるが、他の SCID と異なり、酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) が存在する。ERT の開始は感染症の予防に極めて有効であることから、遺伝子解析、ADA 酵素活性などから、速やかに診断および治療を開始することが重要である。

A. 研究目的

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) は、おおよそ 4-7 万人に 1 人の割合で出生するとされ、その中でもアデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症は、全 SCID の 10-15% を占めるとされている¹⁾。ADA は、細胞分裂の際に生じる核酸代謝物であるアデノシン、デオキシアデノシンを、イノシン、デオキシイノシンへ変換し、ADA の欠損によりアデノシン、デオキシアデノシンが蓄積することで、これらがリンパ球毒性を引き起こす。また、ADA は様々な臓器に発現していることから、免疫系以外の全身症状も引き起こす²⁾。治療においては、酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) が存在することから、迅速な診断と ERT の開始により全身状態の改善が見込まれる。このように、他の SCID と比べて、ADA 欠損症特有の症状や治療が存在することから、本研究ではこれらを踏まえた ADA 欠損症の診療ガイドラインの作成を目的とする。

B. 研究方法

1. 原因と病態

アデノシン・デアミナーゼをコードする ADA 遺伝子は 20 番染色体上の q13.11 に存在する。発症は常染色体潜性遺伝形式をとり、ADA 遺伝子におけるホモ接合性変異もしくは複合ヘ

テロ接合性変異を認める。ADA は、プリンヌクレオシドホスホリラーゼとともにプリン・サルベージ経路における重要な構成要素であり、アデノシンやデオキシアデノシンの脱アミノ化によるイノシン、デオキシイノシンへの不可逆的な変換を触媒している。ADA はさまざまな組織に発現しており、免疫システムの分化や成熟においても重要な役割を果たしている。発現レベルは各臓器や組織で異なるが、胸腺における ADA 活性は他の器官に比べて極めて高い。ADA の欠損・低下は、結果として細胞内、細胞外におけるアデノシンやデオキシアデノシンの蓄積につながり、これらが免疫系やそれ以外の症状を引き起こす²⁾。

患者の変異は ADA 遺伝子内に幅広く存在するが、その位置や変異の種類によって残存する酵素活性が異なり、患者の臨床症状 (重症度) に大きく影響する。欠失 (deletion) やナンセンス変異に加えて、ADA の基質 (アデノシン、デオキシアデノシン) との結合部位や、亜鉛イオンとの結合部位などの活性化部位の構造に変化を与える変異は、酵素活性が大きく低下し、臨床症状も重症となる³⁾。活性化部位から離れたミスセンス変異に関しては、ADA 活性が残存する傾向が強く、delayed-onset/late-onset の病型をとる場合が多い。

2. 臨床症状および身体所見

1) 臨床症状

1-1) 免疫

アデノシンとデオキシアデノシンの蓄積によるリンパ球毒性から、T細胞、B細胞、NK細胞が欠損する²⁾。T細胞の欠損から SCID の病態となり、T-B-NK-SCID の病型をとる。細胞性免疫と液性免疫の重度の欠損から、典型的な ADA 欠損症患者では、他の SCID と同様に出生後早期よりあらゆる病原体(ウイルス、真菌、細菌)に対して易感染性を呈する。特にサイトメガロウイルスを含めたヘルペス感染症や、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染のほか、RS ウイルスや非定型抗酸菌などの重症化を認める。また、ワクチンへの反応性の低下に加え、BCG やロタウイルス、MMR などの生ワクチンでは、ウイルスの再活性化や播種性感染を引き起こすことから禁忌とされる。その他、感染に伴う症状として、遷延する下痢、皮膚炎(真菌)、成長障害なども他の SCID と共通の所見である。

1-2) それ以外の症状

ADA は、さまざまな組織においてユビキタスな発現パターンを示すことから、さまざまな臓器症状を引き起こす。脳神経(認知能力や行動)³⁾、聴力³⁾、肺(活性化マクロファージや好酸球の蓄積による非感染性病変)⁴⁾、骨格異常²⁾などの異常が起こることが分かっている。ADA 欠損症患者に対する治療において、免疫以外の症状を的確に把握・治療することは、長期的な生活の質の向上に重要である。

1-3) delayed onset/late-onset

ADA 欠損症患者の 15-20%は、ADA 活性が一部残存しており、1 歳以降に症状が出現する^{5,6)}。発症年齢から delayed-onset (幼児期: 1-10 歳)、late-onset (10 歳以降)に分けられ、典型例(乳児期発症)に比べ、感染症は軽症であるが、進行性の病態をとり、一部の患者では成人期に発症することもある⁷⁾。また、これらの患者においても発症時には ADA 活性が完全に欠損していることがあり、進行性に ADA 活性が低下する可能性も考えられる。

delayed-onset/late-onset のグループでは、頻回の治療反応性の副鼻腔～呼吸器の感染症を繰り返し、成人期の発症ではパピローマウイルスの感染も認める。免疫グロブリンは、IgG2 の重度の低下が中心となり、多糖抗原や肺炎球菌抗原に対する抗体産生不全を呈する。

発症時期の遅れから、適切な診断と治療を逸した場合には不可逆的な後遺症が残ってしまうこともあり、年長児の発症を見逃さないことが重要である。

1-4) 自己免疫・アレルギー

delayed-onset/late-onset の症例では自己免疫性の甲状腺機能低下や、溶血性貧血、血小板減少を認めることがある⁸⁾。これらの症例では、残存する ADA によって不十分なリンパ球の分化が生じ、その結果自己応答性 T 細胞や B 細胞が存在すると考えられている。また、後述の酵素補充療法を長期間受けている患者や、その他の治療によって不十分な免疫能の再構築がある患者では、同じく限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が起こり、自己応答性の細胞により症状が発症する。これらに関連して、IgE の上昇とともに湿疹や喘息などのアレルギーの合併を認めることもある。

2) 身体所見

他の SCID と同様、体重増加不良などの成長障害のほか、神経症状として発達遅滞、難聴の合併や、骨格異常を認めることがある。

C. 研究結果

1. 検査所見

T-B-NK-SCIDの病態から、リンパ球数の減少のほか、免疫グロブリン値の低下を認める。リンパ球数の減少は進行性であることも多く、出生児には必ずしも重度のリンパ球数の減少を示さない場合があり注意が必要である。また、好中球減少を認めることもある。骨髓異形成を引き起こすことも報告されており、骨髓球系の過分葉や空胞変性を認めることもある⁹⁾。エックス線検査やCT検査では、胸腺欠損による縦隔陰影の狭小化や、サイトメガロウイルス肺炎やニューモシスチス肺炎を発症している場合にはスリガラス状陰影の所見を認める。また、骨の異常として肋軟骨接合部の肋骨念珠(rachitic rosary: 肋骨の端がまるく膨らんで数珠状に見える)が認められる。

2. 鑑別診断

他のSCIDとの違いとして、ADAの代謝性病変を反映して、脳神経障害、骨病変などの免疫以外の臓器病変に伴う所見を認める場合もあるが、乳児期の症状は進行性である免疫不全症状が中心であり、実際には他のSCIDとの鑑別は困難であることが多い。

3. 重症度分類

上述の通り、欠失やナンセンス変異の他、ADAの活性化部位の構造に影響を与える変異では、乳児期発症の典型例としてSCIDの病態および他の症状を伴う。それ以外の変異では、ADA活性が残存することから、delayed

onset/late-onset となることが多く、また CID (combined immunodeficiency) の病態をとる。

4. 診断とフローチャート (図 1)

生後早期のウイルスを中心とする感染症と、上記の検査所見を認めた場合には、SCID を疑い検査を進める。フローサイトメトリー (FCM) 解析では、T 細胞、B 細胞、NK 細胞の欠損を認める。時に maternal T 細胞の生着を認める場合や、自己応答クローンの増殖を認める場合があるが、ナイーブ T 細胞 (特に thymic naïve T) はほとんどの症例で欠損する。また、胸腺における T 細胞の新生の際に、T 細胞受容体遺伝子の再構成が起こり、血中に環状 DNA である TREC (T-cell receptor excision circle) が出現するが、他の SCID と同様に TREC が欠損する。ただし、delayed-onset または late-onset の場合には低下しない場合もある。FCM 解析で T-B-NK-SCID のフェノタイプを認めた場合には、ADA-SCID の可能性を考え、ADA 酵素活性または代謝物の測定を実施する。ADA 酵素活性は、赤血球 (乾燥ろ紙血) を酵素源として、基質であるアデノシンまたはデオキシアデノシンのイノシンまたはデオキシイノシンへの変換を測定する。ADA 欠損症では、欠損もしくは著しい低下を認める。また、ADA 欠損症では、赤血球内のアデノシンまたはデオキシアデノシンの上昇を認め、タンデムマス法による測定が可能である。FCM により SCID が強く疑われた段階で、遺伝子解析を実施する。ADA 遺伝子におけるホモ接合性変異、複合ヘテロ接合性変異が認められる。従来のサンガーシーケンス法に加えて、近年では次世代シーケンスを用いたターゲットシーケンスにより、複数の SCID 候補遺伝子の解析が可能である。

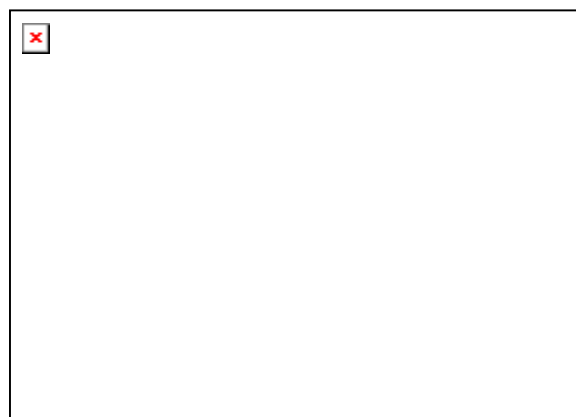


図 1 : 診断フローチャート

5. 治療と予後

1) 治療

代謝性疾患でもある ADA 欠損症は、他の SCID と異なり、酵素補充療法 (ERT) が存在する。国内でも ADA 酵素をポリエチレングリコール処理 (PEG 化) した PEG-ADA 製剤 (レブコビ) が承認されている。ERT を開始することで、血漿中の ADA 活性は速やかに上昇し、4-8 週で赤血球における dAXP が検出できなくなる。多くの症例で B 細胞の回復に引き続き、T 細胞の新生が認められる。免疫以外の代謝毒性も低下し、肝機能障害、肺蛋白症、骨病変の改善が見込める。ERT は造血細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善に極めて有効であり、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる¹⁰⁾。

根治的治療は他の SCID と同様に造血細胞移植であり、免疫系の再構築と代謝異常の改善が期待できる^{10,11)}。重症感染症および毒性代謝物の蓄積による症状が出現する前の実施が大切である。診断後速やかに本人および家族の HLA を検索し、HLA 一致同胞ドナー (matched sibling donor: MSD) および血縁ドナー (matched familial donor: MFD) が存在する場合には、造血細胞移植の準備を開始する。一般的に MSD/MFD からの移植の場合には前処置化学療法を実施しなくても十分な生着が認められるが、患者のリンパ球が残存する症例では、前処置の必要性に関して検討する。これまでの報告では、MSD/MFD からの移植では 80-90% の生存率に対して、治療に関連する死亡は 5% 程度であった¹²⁾。全例でドナー細胞の生着を認め、細胞性免疫と液性免疫の再構築から、ワクチンに対する反応 (特異抗体の産生) の回復と、免疫グロブリン補充療法からの離脱を可能にしている。

MSD/MFD が存在しない場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植が検討される。2007 年以前の MSD/MFD 以外のドナーからの移植では、背景の代謝異常などからその成績は低下するとされていたが、近年の報告では、MUD からの移植では、良好な成績が報告されるようになった^{13,14)}。

欧米では、MSD/MFD が存在しない患者に対して、自己の造血幹細胞を用いる遺伝子治療の開発が行われ、有効性が認められている¹⁵⁾。欧州ではレトロウイルスベクターによる遺伝子治療が、Strimvelis の名称で 2016 年に遺伝子治療薬として承認を受けたが、日本では導入されておらず一般的ではない。

その他、支持療法として、血中トラフ値を 800-1000 mg/dL を目標に、免疫グロブリン補充療法を実施する。また、ニューモシスチス肺

炎や真菌感染の予防として Trimethoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤)、抗真菌薬による予防を実施する。サイトメガロウイルス (CMV) 感染は、致死的な重症感染を起こすことから定期的なモニタリングが必須である。CMV IgG が陽性の母親からの母乳栄養は CMV への暴露になり、必要に応じて、抗ウイルス薬の予防投与も必要となる。治療や予防には主に、バルガンシクロビル (VGCV)、ガンシクロビル (GCV) が用いられるが、骨髄抑制などの副作用が顕著な場合にはフォスカルネットの使用も検討する。

delayed-onset/late-onset の ADA 欠損患者への治療に関しては、その有効性に関して詳細な報告はない。海外の報告では、ERT を受けた患者の 70% が 1 歳未満で治療を開始しており、残りは 1-3 歳、3-34 歳での治療開始が半分ずつである¹⁶⁾。これらの delayed-onset/late-onset の患者の多くは、肺疾患や、長期の免疫低下に伴う合併症を認め、HLA 一致ドナーが不在の場合には、移植関連の合併症のリスクが上昇する。長期の ERT が有効であることもあるが、多くの患者では最終的には根治的治療として免疫系の再構築が必要となる。近年のレンチウイルスベクターによる遺伝子治療のデータからは、年長時や成人例においてもその効果が期待できることから、造血細胞移植が困難な症例に対しては（上述のように国内では導入されていないものの）有効な選択肢であると思われる¹⁷⁾。このように delayed-onset/late-onset の ADA 欠損患者に対しては明確な治療指針はなく、特に成人例の診療においては、毎週の ERT の負担や、一方で臓器症状の存在による造血細胞移植の適応の有無など、各患者に合わせた治療を行う必要がある。

2) 予後

他の SCID と同様に、進行性の重症感染症を発症し、適切な治療を行わない場合には出生後 1 年以内に死亡する。一方で、ADA はさまざまな組織においてユビキタな発現パターンを示すことから、造血細胞移植を実施した場合においても、注意欠損や過活動などの神経症状や両側の感音性難聴を呈することが分かっている。

D. 考察

ADA 欠損症では酵素補充療法 (ERT) による治療が可能であり、遺伝子検査や ADA 酵素活性によって、可及的速やかに本症と診断することが重要である。また、新生児スクリーニングの導入によって全身症状の出現前に ERT を開始できた場合、良好な状態での管理が可能で

ある。ERT は造血幹細胞移植などの根治的治療に向けた症状の改善にも有効であり、ADA 欠損症と診断されたすべての患者に対して迅速に開始することが望まれる。

ERT の有効性を示すデータとして 180 名ほどの報告では、20 年間の生存率は約 8 割 (78%) であり、また ERT 開始後 6 ヶ月の時点における生存例に限定した場合、その後の 12 年間の生存率は 90% であった¹⁶⁾。一方で、死亡例の多くが ERT 開始後 6 か月以内であり、診断時に重症感染症を発症していることから、既存の重症感染症に対する効果が部分的であると考えられる。また長期の使用に関する有効性に関して、ウシ由来 ADA の PEG 化製剤であるアダジェンの長期使用の報告では、リンパ球数の減少や機能の低下から、ウイルスなどに対する感染症や抗腫瘍免疫の低下による EB ウイルス関連悪性リンパ腫などのリスクが上昇するとされ¹⁷⁾、その他にも限られたレパトアを持つ T 細胞や B 細胞の増殖により免疫寛容の破綻が生じ、自己応答性の細胞により症状が発症するとされている¹⁶⁾。このような理由から、根治的治療ができない患者や、早期の造血幹細胞移植の適応が定まらない delayed onset/late-onset の患者を除いては、5-8 年を超えての ERT は推奨されない。

MSD/MFD が不在の場合、非血縁ドナーもしくはハプロ一致ドナーからの移植を検討する必要がある。HLA 一致非血縁ドナーが存在する場合には、ハプロ一致血縁ドナーに比べて良好な成績が報告されている。2022 年に英国の 2 施設から単一施設における 28 名と 33 名の ADA 欠損症患者に関する報告では、MUD からの移植に関して成績の向上が報告されている^{13, 14)}。

後者の報告では、2007 年以前は全生存率が 60% であるのに対して、2007 年以降では全例が生存しており、MSD/MFD が存在しない症例に対しては、必要に応じて MUD からの移植を検討すべきとされている¹³⁾。基本的に骨髄非破壊的前処置が適用されるが、患者の免疫状態を合わせた前処置化学療法の設定が必要である。細胞数などから、生着に関しては臍帯血に比べて骨髄や末梢血幹細胞が優れている。近年の同種造血幹細胞移植技術の向上は目覚ましく、特に、ドナー細胞からの免疫磁気ビーズによる TCRab/CD19 または CD45RA+T (ナイーブ T) 細胞の除去¹⁸⁾や、post-transplantation cyclophosphamide (post-CY) による in vivo でのアロ抗原反応性 T 細胞の除去は、ハプロ一致移植における重症 GVHD の抑制に対して極めて優れた効果を示している¹⁹⁾。このような移植技術

の向上は、ADA欠損症に対する造血幹細胞移植の指針に大きな影響を与えると考えられ、今後の大規模な臨床試験における検討が望まれる。また、造血幹細胞遺伝子治療が選択できる地域であれば、同治療法を検討する¹⁰⁾。なお、ADA欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療は、レトロウイルスベクターに関しては欧州においてのみ承認され、レンチウイルスベクターに関しても海外において臨床試験の優れた成果が報告されているものの国内においては実施できるとは限らないことは留意する必要がある。

E. 結論

ADA欠損症は、他のSCID同様の免疫系の異常の他、代謝性疾患として全身の臓器症状を呈する。造血幹細胞移植の他、酵素補充量法が使用できることから、迅速な診断と治療開始が重要である。

参考文献

- 1) Hershfield MS: Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. *Curr Opin Immunol.* 2003;15: 571-577.
- 2) Bradford KL, et al: Adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID): Molecular pathogenesis and clinical manifestations. *J Clin Immunol.* 2017;37: 626-637.
- 3) Whitmore KV, et al: Adenosine deaminase deficiency-more than just a immunodeficiency. *Front Immunol.* 2016.;314.
- 4) Blackburn MR, et al. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol.* 2005;86: 1041.
- 5) Santisteban I, F X Arredondo-Vega, Kelly S, et al: Novel splicing, missense, and deletion mutations in seven adenosine deaminase-deficient patients with late/delayed onset of combined immunodeficiency disease. Contribution of genotype phenotype. *J Clin Invest.* 1993; 92: 2291-2302, doi: 10.1172/JCI116833.
- 6) Speckmann C, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 130: 991-994.
- 7) Shovlin CL, Hughes JM, Simmonds HA, et al: Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet.* 1993;341: 1471, doi: 10.1016/0140-6736(93)90910-9.
- 8) Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol.* 2012; 3:2655, doi: 10.3389/fimmu.2012.00265.
- 9) Sokolic R, et al: Myeloid dysplasia and bone marrow hypocellularity in adenosine deaminase -deficient severe combined immune deficiency. *Blood.* 2011;118: 2688-2694.
- 10) Kohn DB, et al: Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143: 852-863.
- 11) Pai SY Sung-Yun Pai 1, Brent R Logan, Linda M Griffith,, et al: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014; 371: 434-446, doi: 10.1056/NEJMoa1401177.
- 12) Hassan A, et al: Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2012; 120: 3615-3624, doi: 10.1182/blood-2011-12-396879.
- 13) Kreins AY, et al: Long-term immune recovery after hematopoietic stem cell transplantation for ADA deficiency: a single-center experience. *J Clin Immunol.* 42: 94-107, 2022.
- 14) Ghimenton E., et al: Hematopoietic cell transplantation for adenosine deaminase severe combined immunodeficiency-improved outcome in the modern era. *J Clin immunol.* 42: 819-826, 2022.
- 15) Fischer A, et al. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med.* 2020; 217: e20190607, doi: 10.1084/jem.20190607.
- 16) Gaspar HB, et al: How I treat ADA deficiency. *Blood.* 2009;114: 3524-3532.
- 17) Scott O, et al: Long-term outcome of adenosine deaminase-deficient patients -a single-center experience. *J Clin Immunol.* 2017;37: 582-591.
- 18) Tsilifis C., et al. TCRab-depleted haploidentical grafts are safe alternative to HLA-matched unrelated donor stem cell transplantation for infants with severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 42: 851-858, 2022.
- 19) Dimitrova D, et al: Prospective study of a novel, radiation-free, reduced-intensity bone marrow transplantation platform for primary immunodeficiency diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26: 94-106.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mashima R, Ohira M, Okuyama T, **Onodera M**, Takada S. A novel mucopolysaccharidosis type II mouse model with an iduronate-2-sulfatase-P88L mutation. *Sci Rep*. 2023 May 15;13(1):7865. doi: 10.1038/s41598-023-34541-w.
- 2) Irikura R, Nishizawa H, Nakajima K, Yamanaka M, Chen G, Tanaka K, **Onodera M**, Matsumoto M, Igarashi K. Ferroptosis model system by the re-expression of BACH1. *J Biochem*. 2023 Apr 24;mvad036. doi: 10.1093/jb/mvad036
- 3) Yasuda T, Uchiyama T, Watanabe N, Ito N, Nakabayashi K, Mochizuki H, Onodera M. Peripheral immune system modulates Purkinje cell degeneration in Niemann-Pick disease type C1. *Life Scie Alliance*. 6: e202201881, 2023. doi: 10.26508/lsa.202201881.
- 4) Uchiyama T, Kawai T, Nakabayashi K, Nakazawa Y, Goto F, Okamura K, Nishimura T, Kato K, Watanabe N, Miura A, Yasuda T, Ando Y, Minegishi T, Edasawa K, Shimura M, Akiba Y, Sato-Otsubo A, Mizukami T, Kato M, Akashi K, Nunoi H, Onodera M. Myelodysplasia after clonal hematopoiesis with APOBEC3-mediated CYBB inactivation in retroviral gene therapy for X-CGD. *Mol Ther*. 2023 Sep 13;S1525-0016(23)00491-4. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.09.004
- 5) Onodera M, Uchiyama T, Ariga T, Yamada M, Miyamura T, Arizono H, Morio T. Safety and efficacy of elapegademase in patients with adenosine deaminase deficiency: A multicenter, open-label, single-arm, phase 3, and postmarketing clinical study. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Jul;11(7):e917. doi: 10.1002/iid3.917
- 6) Yamazaki N, Ohira M, Takada S, Ohtake A, **Onodera M**, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Enhanced osteoblastic differentiation of parietal bone in a novel murine model of mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab Rep*. 2023 Nov 11;37:101021. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.101021.
- 7) Ishikawa T, Uejima Y, Okai M, Shiga K, Shoji K, Miyairi I, Kato M, Morooka S, Kubota M, Tagaya T, Tsuji S, Aoki S, Ide K, Niimi H, Uchiyama T, **Onodera M**, Kawai T. Melting temperature mapping method in children: Rapid identification of pathogenic

microbes. *J Infect Chemother*. 2023 Nov 28;S1341-321X(23)00301-X. doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.024

2. 学会発表

- 1) 小野寺 雅史 遺伝子治療用製品の安全性・有効性に対する特異的評価系とは。再生医療産業化フォーラム 2023 in 日本橋 東京、令和 5 年 1 月
- 2) 小野寺 雅史 アデノシン・デアミナーゼ欠損症の最新の診断と治療法。第 6 回日本免疫不全・自己炎症学会総会 学術集会 モーニングセミナー 東京 令和 5 年 2 月
- 3) Masafumi ONODERA. Safety and efficacy evaluation for gene therapy products. 2023 Korea-Japan Joint Symposium on Gene Therapy in Inborn Errors of Immunity. Soul Feb, 2023.
- 4) 小野寺 雅史 In vivo 遺伝子治療ウイルスベクターから非ウイルスベクターへ。第 22 回 日本再生医療学会総会 京都 令和 5 年 3 月
- 5) Masafumi ONODERA, Current status of gene therapy in Japan. The 6th international forum of lysosomal diseases: workshop 6: gene therapy for LSD. Tokyo, April 2023
- 6) 小野寺 雅史 血液・免疫・代謝疾患に対する ex vivo 遺伝子治療。第 31 回 日本医学界総会 2023 東京 東京 令和 5 年 4 月
- 7) 小野寺 雅史 どうする日本の遺伝子治療 Link-J&成育共催セミナー vol.2 成育（小児・周産期）医療分野のビジネスマッチング 東京 令和 5 年 7 月
- 8) 小野寺 雅史 遺伝子細胞治療の定義と歴史 JSGCT 教育プログラム 大阪 令和 5 年 9 月
- 9) 小野寺 雅史 ゲノム組み込み型ウイルスベクター JSGCT 教育プログラム 大阪 令和 5 年 9 月
- 10) 小野寺 雅史 国内の遺伝子治療を俯瞰して思うこと 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 教育講演 2 大阪 令和 5 年 9 月
- 11) Masafumi ONODERA Current Status and Future Prospects of Gene Therapy for Inherited Diseases. Human Genetics Asia 20023. Tokyo, 2023.10.12
- 12) 小野寺雅史、内山徹 遺伝子治療用ベクター製造プロセスのプラットフォーム化プロジェクト 日本版 PaVe-GT. BioJapan2023 スポンサーセミナー 東京 令和 5 年 10 月 13 日

A(8)別添 4

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし