

## 04. 成育遺伝研究部

部長：小野寺雅史

## 【ミッション・目標】

成育遺伝研究部の最大のミッションは、小児の難治性遺伝性疾患に対する「遺伝子医療」の確立である。次世代シーケンサーを始めとする遺伝学的解析の急速な進歩は、その病態の解明に大きな進歩をもたらし、さらには新たな診断法や治療法の開発を大きく発展させることとなった。当研究部では、小児遺伝性疾患患者の予後の向上を最大の目的として、病態に基づいた早期発見・診断から遺伝子細胞治療などの最先端医療の開発を目指して活動を行っているが、これは当該疾患が進行性かつ不可逆的な経過をとることが多く、早期の診断と治療の開始が重要であるためである。特に近年の遺伝子治療技術の発展により、従来の治療法では根治治療が困難であった疾患に対しても有効な治療法が選択できるようになり、発症前または発症早期の発見・診断の重要性が急速に高まることによる。このような背景から、当研究部では、小児の遺伝性疾患の中でも原発性免疫不全症を中心に、新生児スクリーニング法の開発や、造血幹細胞移植が実施できない患者に対する造血幹細胞遺伝子治療法の開発を行っている。

新生児スクリーニングにおいては、原発性免疫不全症の中でも、最も緊急性の高い重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）を対象に実施している。これまでに当センター出生の新生児に対して行ったスクリーニングの経験を基に、2019年4月より関東4都県（東京、埼玉、千葉、神奈川）、北海道においてオプションスクリーニングとしてSCIDスクリーニングを開始した。造血幹細胞遺伝子治療の開発に当たっては、様々な分野での専門知識を有する医師や研究者が参画するnation-wideの遺伝子治療実施体制の構築を目指しており、これまでに、レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターによる造血幹細胞遺伝子治療の臨床研究、医師主導治験を計画、実施している。また、CRISPR/Cas9などのゲノム編集技術の発展は、従来のウイルスベクターでは対応が難しい疾患に対する遺伝子治療法の可能性をもたらし、我々も関連研究機関との共同研究の下、ゲノム編集技術による遺伝子治療の臨床試験に向けて開発を行っている。さらに、2019年に国立成育医療研究センター内に遺伝子細胞治療推進センターが設立されたが、成育遺伝研究部では遺伝子治療のための細胞調整業務や、有効性や安全性の評価を実施しており、これらを通じて、国内における遺伝子治療の推進を目指している。

このように、当研究部では日本における遺伝子医療の発展を見据えた研究活動を行っているほか、病院生体防御系内科部免疫科および小児がんセンターにおける併任業務をもって原発性免疫不全症の診断・治療に積極的にあたっている。各研究内容に関しては、下記の研究概要を参照されたい。

## 【研究プロジェクト】

1. 原発性免疫不全症に対する遺伝子・細胞治療法の確立
  - 1) X連鎖慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究
  - 2) Wiskott-Aldrich 症候群に対する遺伝子治療臨床試験（治験）
  - 3) 新規レンチウイルスベクターの開発
  - 4) ゲノム編集による原発性免疫不全症への遺伝子治療法の開発
2. 重症複合免疫不全症の新生児スクリーニング法の開発
3. 遺伝子細胞治療推進センターにおける活動
  - 1) Ex vivo 遺伝子治療における細胞調整
  - 2) 遺伝子治療の安全性や有効性の評価（市販後の安全性や有効性の評価）
  - 3) 遺伝子治療のレギュレーション（カルタヘナ法）に関する研究
4. 原発性免疫不全症の原因解明に向けた研究
  - 1) 原発性免疫不全症の病態解析
  - 2) 疾患特異的 iPS 細胞の作製と原発性免疫不全症の病態解明
5. ニーマンピック病 C 型の発症メカニズムの解明と治療法の開発
6. ADA 欠損症に対する PEG-ADA 製剤の治験の実施と有効性の評価

**【研究体制】**

構 成 員

部 長：小野寺雅史

室 長：内山徹

流動研究員：安田徹

非常勤職員：三浦茜、望月微笑、安藤由希子、枝澤佳織、志村真里香、秋葉由美、池田真紀子

共同研究員：岡田真由美、河合利尚

病院医師：石川尊士、岡井真史

事 務：橋井晶子、近藤直子、桜山ちづる

**【共同研究体制】**

1. 研究所

梅澤明弘再生医療センター・センター長、阿久津英憲部長（生殖医療）、清河信敬部長、大木健太郎室長、加藤元博室長（小児血液・腫瘍）、深見真紀部長（分子内分泌）、要匡部長（ゲノム医療）、高田修治部長（システム発生・再生医療）、田上昭人部長、中村和昭室長（薬剤治療）、秦健一郎部長、中林一彦室長（周産期病態）、今留謙一室長（高度先進医療研究室）

2. 病院

奥山虎之部長（臨床検査部）、松本公一小児がんセンター・センター長、石黒精教育研修

センター・センター長、窪田満統括部長、中舘尚也診療部長（総合診療部）、新井勝大診療部長（器官病態系内科部）

### 3. 臨床研究センター

斉藤和幸センター長、中村秀文主幹（企画運営部）、栗山猛室長、佐古まゆみ室長（開発推進部）、瀧本哲也室長、小林徹室長（データ管理部）

### 4. センター外（国内）

東京大学大学院理工系研究科	濡木理教授
慶應義塾大学理工学部	佐藤智典教授
東京医科歯科大学小児科	森尾友宏教授
筑波大学医学医療系小児科	高田英俊教授

### 5. センター外（国外）

Harry Malech 博士、National Institutes of Health (NIH、米国)

Alessandro Aiuti 博士、San Raffaele Telethon Institutes for Gene Therapy (TIGET、イタリア)

## 【研究の概要】

### 1. 原発性免疫不全症に対する遺伝子・細胞治療法の確立

#### 1) X連鎖慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究

##### これまでの研究成果

慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）は、NADPH オキシダーゼの異常によって活性酸素が産生されず、細菌や真菌（カビ）の殺菌が障害される疾患である。NADPH オキシダーゼの構成タンパク質である gp91<sup>phox</sup> に異常のある X連鎖慢性肉芽腫症（X-CGD）がその約 80% を占める。根治的治療は造血幹細胞移植であるが、HLA 一致ドナーが不在の場合にはその成績が大きく低下することから、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の開発が進められてきた。自家造血幹細胞（CD34 陽性細胞）に対するウイルスベクターによる治療遺伝子の導入は、様々な原発性免疫不全症に対して、免疫の再構築という優れた効果を示しており、当研究部では、移植ドナーが不在の X-CGD 患者に対して、米国国立衛生研究所の Harry Malech 博士との共同研究の下、レトロウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究を実施した。2012 年 6 月に厚生労働大臣にて本遺伝子治療臨床研究が承認され、2014 年 7 月に、造血幹細胞移植ドナーが不在の 20 代の X-CGD 患者に対して造血幹細胞遺伝子治療が実施された。投与後 2 週間より末梢血に遺伝子導入細胞の出現が認められ、またそれに伴い、治療抵抗性であった感染病巣の縮小が得られ、遺伝子導入の有効性が確認された。一方で、欧米での報告に一致して患者末梢血における遺伝子導入細胞は徐々に減少し、18 カ月の時点で活性酸素産生好中球の消失が認められた。しかし、治療前と比較して感染症に対する治療反応性は保たれており、通院での経過観察が可能であった。

治療後 32 ヶ月経過した 2017 年 3 月より血小板減少とともに末梢血及び骨髄に芽球の出現が認められた。ベクター挿入部位解析の結果、がん原遺伝子である MECOM へのレトロウイルスベクターの挿入が明らかになり、挿入発がん変異による骨髄異形成症候群と考えられた。同時に、これらの解析結果に関して、厚生労働省に報告した。患者は父親をドナーとする造血幹細胞移植を速やかに実施し、再発なく経過している。

#### 当該年度の研究成果

その後の詳細な解析で、がん細胞では染色体上にベクター挿入が存在するものの、不活化が起こっていることが判明した。CGD 遺伝子治療におけるベクターの不活化と発がんの関係性に関して現在解析を進めている。さらに、MDS 発祥の 2 年前より MECOM 遺伝子へのベクター挿入を持つクローンが増殖していたことから、発がんにおけるベクター挿入に続く付加変異の必要性が考えられた。全ゲノムシーケンスの結果、付加変異として有力な候補となる遺伝子変化を同定することができ、現在機能解析を実施中である。これらの解析によって、遺伝子治療における発がんの詳細な機序が判明すると考えている。

## 2) Wiskott- Aldrich 症候群に対する遺伝子治療臨床試験（治験）

### これまでの研究成果

Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) は、易感染性、血小板減少、湿疹を 3 主徴とし、その他に自己免疫疾患や悪性疾患も合併する原発性免疫不全症である。その原因は X 染色体に存在する WAS 遺伝子であり、細胞骨格やシグナル伝達に関与している。感染症や出血による死亡、悪性疾患の発症から根治的治療である造血幹細胞移植が必要であるが、HLA 一致ドナーが不在の場合や、年長児 (5 歳以降) での移植はその成績が低下する。2006 年～2009 年にドイツで行なわれたレトロウイルスベクターによる遺伝子治療では有効性が示されたものの白血病の発症が報告され、これを踏まえて、安全性を高めた自己不活型のレンチウイルスベクターによる遺伝子治療 (第 I/II 相試験) が 2010 年にイタリアの Aiuti 博士 (TIGET: The San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy) によって開始された。現在までに 17 例に施行され、ほぼ全ての症例で症状の改善を認めており、また 5 年以上の経過を経て白血病の発症は認められず、高い有効性と安全性が示されている。この結果を踏まえて、当研究部では Aiuti 博士らの協力のもと、日本における遺伝子治療医師主導治験の準備を進めた。GlaxoSmithKline (GSK) 社との契約の締結の下、ウイルスベクター、治験概要書 (IB)、治験薬概要書 (IMP) 及びプロトコルを入手し、さらに、タカラバイオ社にて実際の遺伝子導入を想定した複数回の試験製造を実施し、遺伝子導入法の確立と、遺伝子導入細胞の品質評価を行なった。これらのデータをもとに、PMDA との対面助言を経て、2017 年 10 月に当センター IRB にて臨床プロトコルの承認、同年 11 月に治験計画届の提出を行った。

### 当該年度の研究成果

その後、同疾患への遺伝子治療事業が GSK 社から Orchard therapeutics 社へ移譲されたことや、細胞調整方法の変更などを受け、現在当センターと Orchard therapeutics 社との契約締

結および治験の再開に向けて準備を鋭意すすめている。なお、我々の治験に参加した WAS 患者はその後、海外での国際共同治験に参加し、2019年10月に遺伝子治療を受け、現在、当センターにおいてフォローがなされている。遺伝子治療前は、高用量の TPO 受容体作動薬によって血小板数数が 2 万/mm<sup>3</sup> 程度を推移していたが、治療後は TPO 受容体作動薬を使用せずとも 6-7 万/mm<sup>3</sup> 程度まで上昇し、遺伝子治療の効果が確認されている。

### 3) 新規レンチウイルスベクターの開発

#### 当該年度の研究成果

#### i) 疾患に適したベクターの構築

現在、原発性免疫不全症への遺伝子治療ではレンチウイルスベクターの使用が主流となっている。一方で、使用する内部プロモーターによって遺伝子発現レベルが大きく変わることから、最適な治療効果を得るためのプロモーター配列の選択は重要な課題である。Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) への LV ベクターによる遺伝子治療では、ほぼ全ての患者で 5-8 万/mm<sup>3</sup> 程度の血小板上昇が認められるものの、正常範囲までの上昇には至っていない。これらの臨床試験の結果から、現在、安全性を確保しつつ、より高い血小板効果を得るための新規のレンチウイルスベクターの開発を行なっている。また、慢性肉芽腫症 (CGD) への遺伝子治療においては、我々の臨床研究でも見られたように、遺伝子導入細胞の早期の消失が課題となっている。造血幹細胞レベルでの gp91<sup>phox</sup> の強発現がその原因と考えられ、現在、遺伝子導入細胞の長期生着を阻害しない gp91<sup>phox</sup> の発現制御解析とその結果に基づくベクター構築を開始している。

#### ii) 新規エンベロープの開発

上記に加え、国内における LV ベクターによる ex vivo 遺伝子治療の発展を目標に、新規のレンチウイルス産生システムの構築を行なっている。従来のレンチウイルスベクターでは、エンベロープとして使用する VSV-G の細胞毒性から、ウイルスの安定産生細胞株の樹立が困難とされている。そのためウイルスの製造にはプラスミドの一過性のトランスフェクションが必要となるが、これには多量のプラスミドが必要であり、また、過剰な発現タンパクの除去が必須となることから、コストの面でも負担が大きい。これらの課題を克服するため、現在、細胞毒性の少ないエンベロープタンパクを有したレンチウイルスを安定的に産生するパッケージング細胞株の樹立を行なっている。これまでの解析では、この新規のエンベロープタンパクによって、細胞毒性を示すことなく、VSV-G と同じ効率で CD 34 陽性造血幹細胞に遺伝子導入が可能である。

### 4) ゲノム編集による原発性免疫不全症への遺伝子治療法の開発

#### 当該年度の研究成果

原発性免疫不全症の中でも、染色体挿入型ベクターであるレンチウイルスベクターなどの治療遺伝子付加では治療が困難な疾患に対しては東京大学 (濡木理博士) との共同研究の

下、ゲノム編集による遺伝子治療法の開発を行っている。

i) X連鎖高IgM症候群 (XHIM)

XHIMはT細胞上のCD40Lの欠損により、B細胞における免疫グロブリンのクラススイッチが阻害される疾患である。CD40Lは活性化T細胞上のみ発現することから、生理的な発現制御が必須である。CRISPR/Cas9ヌクレアーゼを用いたXHIM患者T細胞への相同組換え修復では、活性化T細胞でのCD40Lの発現回復が認められ、ゲノム編集の有効性が示唆され、現在、臨床応用に向けて開発を進めている。

ii) I型高IgE症候群

I型高IgE症候群は、転写因子であるSTAT3の片アレルの変異により発症する疾患である。ドミナントネガティブ形式により発症することから変異アレルのみの認識と修復が必要となる。ガイドRNA配列を最適化することで、変異アレル特異的な遺伝子修復を確立することができ、現在その有効性を検証中である。

## 2. 重症複合免疫不全症の新生児スクリーニング法の開発

### これまでの研究成果

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) は、T細胞の欠損を中心としてB細胞やNK細胞の異常を伴い、出生後早期からウイルス、細菌、真菌に対して易感染性を示す疾患群である。救命には造血幹細胞移植が必須であるが、出生後早期(3か月未満)の重度感染症罹患前の実施が、治療予後に重要である。胸腺でのT細胞新生には、環状DNAであるTREC (T cell receptor excision circles) が産生され、新生児のろ紙血においてTREC値を測定することでSCIDスクリーニングが可能である。欧米ではすでに、SCIDが重症感染発症前の新生児スクリーニングによって診断されるのに対し、日本においては未だ導入がなされていないことから、SCIDスクリーニングの普及に向けた活動を行っている。

### 当該年度の研究成果

#### 1) SCIDスクリーニングの実施

当研究部では、これまでに(2015-2018年度)当センターにて出生し、同意を得られた約1千人の新生児に対して、SCIDスクリーニングを実施した。これらの経験を基に、2019年4月よりオプショナルスクリーニングとして、関東4都県(東京、埼玉、千葉、神奈川)および北海道におけるSCIDスクリーニングを開始した。2020年12月までに約2万検体の測定を実施し、さらに陽性患者(0.1%)に対するフローサイトメトリーを中心とした精密検査を行った。今後も全国的な展開を行なっていく予定である。

#### 2) SCIDスクリーニングキットの開発・普及

上記のオプショナルスクリーニングでは、TR-FRET法によるTREC測定システムを用いているが、一方で、全国的な普及の点からは、従来のリアルタイムPCR法の利点も大きいと考えられる。これらを踏まえて、関連企業とともにリアルタイムPCR法によるスクリーニングキットの開発を行なった。本キットでは、従来のろ紙血からのDNA抽出工程を省略

しており、反応液にろ紙血のパンチ片を直接反応させることで測定が可能である。大規模検体を用いた複数回の精度検定を経て、2020年12月より一般に販売している。

### 3. 遺伝子細胞治療推進センターにおける活動

#### 当該年度の研究成果

成育遺伝研究部におけるこれまでの経験を基に、2019年に遺伝子細胞治療推進センターが当センターに設立された。国内における遺伝子治療の推進を主な目的とし活動を行っており、成育遺伝研究部では主に以下の開発を行なっている。

#### 1) Ex vivo 遺伝子治療における細胞調整

現在、当センターでは難治性白血病に対するキメラ抗原受容体（Chimeric antigen receptor: CAR）T細胞（CAR-T細胞）療法を実施している。CAR-T細胞は、患者より採取したT細胞にCARが導入されることで作製されるが、当研究部では、細胞調製室において末梢血単核球の調製業務を担当している。

#### 2) 遺伝子治療の安全性や有効性の評価（市販後の安全性や有効性の評価）

現在国内で承認されている遺伝子治療として、前述のCAR-T細胞療法に加え、脊髄性筋萎縮症に対するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターによる遺伝子治療がある。CAR-T細胞療法では、体内におけるCAR-T細胞の分布やその生存期間が治療有効性や合併症（サイトカイン放出症候群など）に大きな影響を与える。CAR-T細胞の体内動態を明らかにするため、当センターにおけるCAR-T細胞療法の実施患者を対象に、フローサイトメトリーおよびデジタルPCRによるCARの追跡、さらにサイトカインの網羅的解析を実施している。AAVベクターによる遺伝子治療では、ウイルスベクターを直接体内に投与する（in vivo 遺伝子治療）ことから、免疫反応による臓器障害が報告されている。そこで、これらの患者の血漿におけるサイトカインの変動を継時的かつ網羅的に測定することで、臓器障害を引き起こす病態に関して解析を行っている。

#### 3) 遺伝子治療のレギュレーション（カルタヘナ法）に関する研究

海外とは異なり日本における遺伝子組換えウイルスベクターの使用には、カルタヘナ法の第一種使用規定の下、適切な患者管理が必要である。特に、ウイルスベクターの種類や投与方法によって、体内（体液中）におけるウイルスの残存や排出も異なることから、適切な患者管理のための指針の作成は急務である。今後の国内における遺伝子治療開発の推進のため、これらの指針の作成を進めている。

##### i) レンチウイルスベクターの残存に関する解析

臨床グレードのレンチウイルスベクターを用いた ex vivo での遺伝子導入工程において、ウイルス排液や細胞洗浄液、培養上清中の残存ウイルスに関して、ドロップレットデジタルPCR（ddPCR）によるウイルスゲノムの定量、C8166細胞を用いた感染性実験などにより評価している。

##### ii) AAVベクターの残存（排出）に関する解析

In vivo 遺伝子治療において使用頻度の高いアデノ随伴ウイルスベクターに対する高感受性の細胞やマウスを作製した。今後、これらを用いて、AAV ベクターによる遺伝子治療を受けた患者の排出液（尿や唾液など）における感染性の微量ウイルスを評価する予定である。

これらの結果を基に、組換えウイルスの第一種使用における適切な患者管理の指針の作製を進める。

#### 4. 原発性免疫不全症の原因解明に向けた研究

##### 1) 原発性免疫不全症の病態解析

###### これまでの研究成果

原発性免疫不全症は、好中球、リンパ球、単球など様々な免疫担当細胞の機能異常が原因で引き起こされ、現在 400 を超える原因遺伝子が同定されている。さらに、その他にも幅広い疾患において免疫学的機序が病態の主体を担うことも明らかとなり、狭義の免疫不全症以外の疾患でも免疫学的解析が必要とされるようになった。当センターおよび外部の関連施設の患者に対して、当センター倫理委員会で承認された「先天性免疫不全症の診断ならびに病態解析に関する研究」（研究責任者 小野寺雅史）の研究手順を遵守し、フローサイトメトリー解析（FCM）やサイトカイン・ケモカイン解析、細胞株の樹立などを通して免疫学的な細胞機能評価を実施している。FCM 解析は、当研究部内にフローサイトメトリーコアを設置し、常時患者血液の解析を行なっている。

###### 当該年度の研究成果

解析数は 2019 年：310 検体、2020 年：265 検体である。遺伝子解析では、SCID 患者など治療方針の決定に緊急の解析が必要な症例に対して、SCID の原因遺伝子 49 個のターゲットシーケンスや、エクソーム解析を積極的に行なっている。これらの解析を通じて当センターの臨床業務に貢献している。

##### 2) 疾患特異的 iPS 細胞の作製と原発性免疫不全症の病態解明

次世代シーケンサーの普及によって、より短時間で網羅的な遺伝子解析が可能となった一方で、詳細な病態解析が必要な疾患も未だに多く存在している。これらの病態解析ツールとして、当研究部では、センダイウイルスベクターによる疾患特異的 iPS 細胞の樹立を行なっている。これまでも X 連鎖重症複合免疫不全症、アデノシン・デアミナーゼ欠損症、慢性肉芽腫症、Bloom 症候群、PEX 症候群、毛細血管拡張性小脳失調症、Wiskott-Aldrich 症候群、活性化 PI3K  $\delta$  症候群をはじめとする多くの免疫不全症患者からの iPS 細胞を樹立した。さらに、原因が同定できない免疫不全症患者からの iPS 細胞と、エクソーム解析などの組み合わせることで、新規原因遺伝子の同定も目指している。

#### 5. ニーマンピック病 C 型の発症メカニズムの解明と治療法の開発



ニーマンピック病 C 型は常染色体劣性遺伝型のライソゾーム病のひとつであり、ライソゾーム境界膜にコレステロールが蓄積する。臨床症状として小脳性運動失調など進行性の神経変性症状を伴うケースが多く、神経変性の誘発あるいは増悪につながる病因メカニズムを解明することが効果的な治療法開発に必須である。マウスモデルを用いたこれまでの解析で、末梢血液由来の単球・マクロファージなど自然免疫細胞が脳内に浸潤し、神経変性に関わることを見出した。また制御性 T 細胞の末梢投与で神経症状・神経変性が抑制されることを確認している。骨髄移植により神経変性が緩和されることを示す結果が得られていることより、今後さらに治療効率を高める為、研究を進めていく予定である。

## 6. ADA 欠損症に対する PEG-ADA 製剤の治験の実施と有効性の評価

### これまでの研究成果

アデノシン・デアミナーゼ (ADA) は、細胞分裂の際に生ずる核酸代謝産物のデオキシアデノシンをデオキシイノシンに変換する代謝酵素である。ADA が欠損することで有害物質である dATP が蓄積し、リンパ球毒性から重症複合免疫不全の病態を呈するようになる。ADA 欠損症は他の SCID と異なり酵素補充療法が存在し、1990 年に FDA で承認を受けたウシ由来の ADA をポリエチレン・グリコールにて包埋した PEG-ADA (ADAGEN) 製剤は、移植ドナーが不在の ADA 患者に対する治療の一つとしてその有効性が認められている。一方で我が国では未承認薬であることから、厚生労働省が開催した未承認薬使用問題検討会議に ADAGEN を申請し、2012 年 3 月 23 日に開催された会議において「医療上の必要性の高い未承認薬点適応外薬」として承認された。

### 当該年度の研究成果

2016 年から帝人ファーマによるリコンビナント PEG-ADA (STM-279) の治験に参加し、2016 年～2019 年にかけて合計で 4 例の ADA 欠損症患者の治療を行い、これらの結果を基に、2019 年にレブコビとして承認・販売となった。関連病院の患者を含めた 3 名に対して、市販後臨床研究として、現在も有効性・安全性評価を継続して行っている。

## 【2019 年度研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
1. Kikuchi T, Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Onodera M, Itoh H. Foxo in T Cells Regulates Thermogenic Program through Ccr4/Ccl22. *iScience*. 22: 81-96, 2019.
2. Ushijima K, Okuno M, Ayabe T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Yokota I, Amemiya S, Uchiyama T, Kikuchi T, Ogata T, Sugihara S, Fukami M. Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type I diabetes. *Diabet Med*. Doi: 1007/s12185-019-02795-8
3. Tomono T, Hirai Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Infectivity Assessment of Recombinant Adeno-Associated Virus and Wild-Type Adeno-Associated Virus Exposed to Various Diluents and Environmental Conditions. *Hum Gene Ther Methods*. 30: 137-143, 2019.
4. Kaneko K, Kawai T, Watanabe N, Wada Y, Onodera M, Murashima A. Spontaneous recovery from suppressed B cell production and proliferation caused by intrauterine azathioprine exposure in the fetal period. *Lupus* 28: 1027-1028, 2019.
5. Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome KI, Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R, Takada H. Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. *Pediatr Transplant*. 23:e13424. 2019 doi: 10.1111/petr.13424.
6. Tsuchida M, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyake S, Matsumoto N. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet disease. *Arthritis Res Ther*. 21: 137, 2019 doi: 10.1186/s13075-019-1928-5
7. Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H. Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Mar 19. doi: 10.1002/sctm.18-0039.
8. Kanamori K, Tamura E, Onodera M, Ishiguro A, Kawai T. Thymitis in chronic granulomatous disease. *Pediatr Int* 61: 429-431, 2019.
9. Osumi T, Tomizawa D, Kawai T, Sako M, Inoue E, Takimoto T, Tamura E, Uchiyama T, Imadome KI, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Ando R, Tsumura Y, Fuji H, Matsumoto K, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, Onodera M, Matsumoto K, Kato M. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 54: 168-172, 2019.

10. Narumoto S, Sakamoto S, Sasaki K, Hirata Y, Fukuda A, Uchiyama T, Irie R, Yoshida T, Kasahara M. ABO-incompatible liver transplantation for children under 2 years of age: A case report and a single-center review. *Pediatr Transplant*. 2019 23:e13308. doi: 10.1111/ptr.13308
11. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsui N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragi T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wasa T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in Activated PI3K $\delta$  syndrome type 1. *J. Allergy Clin Immunol*. 143: 266-275, 2019

## (2) 英文総説・原著

該当なし

## (3) 和文総説

該当なし

## (4) 著書

該当なし

## 2. 学会発表

## (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Toru Uchiyama. Single cell-based vector tracing in patients with ADA-SCID treated with stem cell gene therapy. 招待講演 2019 Cell Therapy Seminar, China. 2019.4.24
2. Masafumi Onodera. Regulations of Gene and Cell Therapy in Japan. International Forum on Regulatory Science for Advanced Therapy Medical Products. Shanghai. 2019.11

## (2) 国際学会一般演題発表

1. Toru Uchiyama. Insertional Oncogenesis in X-CGD Patient after MFGS Retroviral Vector-Mediated Gene Therapy. 22<sup>nd</sup> Annual meeting of American Society of Gene and Cell therapy. 2019.4.29 USA

## (3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 小野寺雅史 遺伝子治療におけるウイルスベクターの安全性. 第19回医薬品ウイルス安全性シンポジウム 東京 2019.2.9
2. 小野寺雅史 遺伝子治療の最新の動向と今後の展望 世田谷医師会小児科医会 東京 2019.2
3. 小野寺雅史 遺伝子治療の現状と今後の展望 埼玉医科大学卒後教育委員会後援学術

集会 東京 2019.2

4. 内山 徹 Therapeutic potential of genome editing for genetic disorder. 第9回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム 東京 2019.1.17
5. 小野寺雅史 遺伝子治療の概要. 第122回日本小児科学会 国際シンポジウム「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の現状と新たな挑戦」 金沢 2019.4.19
6. 内山徹 日本における ex vivo 遺伝子治療の現状と展望 第122回日本小児科学会 国際シンポジウム「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の現状と新たな挑戦」 金沢 2019.4.19
7. Masafumi Onodera, Regulation of Gene and Cell Therapy in Japan 第25回 日本遺伝子細胞治療学会 東京 2019.7.23
8. Toru Uchiyama, Progress of gene therapy for primary immunodeficiency 第25回 日本遺伝子細胞治療学会 東京 2019.7.21
9. 小野寺 雅史 医療機関における遺伝子細胞治療用製品への対応 MAB2019 年進捗状況報告会遺伝子治療関係 逗子 2019.9.14
10. 小野寺 雅史 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療 第81回 日本血液学会学術集会教育講演 東京 2019.10.13
11. Masafumi Onodera How to establish the management system for CAR-T therapy in Japan. ISFA2019 and JSFA2019. Kyoto. 2019.10.18
12. Masafumi Onodera What we have learnt from stem cell gene therapy for primary immunodeficiencies. In session 5 (gene therapy) of the 10<sup>th</sup> ACTO. Sapporo. 2019.11.7
13. Masafumi Onodera Where GMP/GCTP starts from in ex vivo gene therapy? In evening seminar of the 10<sup>th</sup> ACTO. Sapporo. 2019.11.7
14. Masafumi Onodera Gene therapy, Past, Present, and Future. Select Bio Cell and Gene therapy Asia 2019. Kobe. 2019.11.11
15. Masafumi Onodera Points to consider of comparability in viral vectors. 4<sup>th</sup> DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. 2019.12.17
16. Masafumi Onodera A good practice for the Cartagena protocol in clinical sides. 4<sup>th</sup> DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. 2019.12.17

- (4) 国内学会一般演題  
9題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 「STAT3 変異により発症する高 IgE 症候群に対する改良型 Cas9 を用いた造血幹細胞遺伝子治療の開発」 (代表) 小

- 野寺雅史（直接経費 16,000 千円（研究班全体 31,200 千円））
2. 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 「X連鎖高IgM症候群に対する改良型Cas9を用いたゲノム編集技術によるT細胞遺伝子治療法の開発」（代表）内山徹（直接経費 16,800 千円（研究班全体 29,640 千円））
  3. 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）（一般） 「機能獲得型変異による原発性免疫不全症へのゲノム編集を用いた新規遺伝子治療の開発」（代表）内山徹（直接経費 1,000 千円）
  4. 成育医療研究開発費 「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の開発とその普及」（代表）小野寺雅史（直接経費 主任一括;15,750 千円）
  5. 成育医療研究開発費 「重症複合免疫不全症への早期診断および治療体制の構築に関する研究」（代表）内山徹（直接経費 主任一括;2,025 千円）

公的研究費（研究分担者）

1. 日本医療研究開発機構研究費 「難治性疾患実用化研究事業 慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に関する研究」（分担）小野寺雅史（直接経費 代表者一括、27,000 千円）
2. 日本医療研究開発機構研究費 医薬品等規制調和・評価研究事業 「遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う同等性評価に関する調査研究」（分担）小野寺雅史（直接経費 1,500 千円）
3. 日本医療研究開発機構研究費 成育疾患克服等総合研究事業 「核酸検出等の方法を用いた原発性免疫不全症等治療可能な新生児・小児期疾患に対する新生児マス・スクリーニング法の開発」（分担）内山徹（直接経費 800 千円）
4. 日本医療研究開発機構研究費 成育疾患克服等総合研究事業 「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」（分担）内山徹（代表者一括計上 配分額 182 千円）
5. 日本医療研究開発機構研究費 成育疾患克服等総合研究事業 「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」（分担）内山徹（代表者一括計上 配分額 3,000 千円）
6. 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」（分担）小野寺雅史（直接経費 1,400 千円）
7. 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（B）（一般） 「非典型小児白血病を対象とした体細胞変異と生殖細胞系列変異の統合解析」（分担）内山徹（直接経費 1,000 千円）
8. 経済産業省・再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 「遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発」（分担）小野寺雅史（直接経費

82,170 千円)

9. 成育医療研究開発費 28-5 「小児に対する最適な造血幹細胞移植法の開発研究」(分担) 内山徹(主任一括計上 配分額 1,000 千円)
10. 成育医療研究開発費 29-8 「小児血栓症の早期診断法と長期治療管理法の開発に関する研究」(分担) 内山徹(主任一括計上 配分額 300 千円)
11. 成育医療研究開発費 30-1 「小児希少難治性白血病に対する新規治療の国際共同臨床試験実施に向けた早期相開発」(分担) 内山徹(主任一括計上 配分額 750 千円)
12. 成育医療研究開発費 30-8 「難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法の開発と効果評価及び治療適応評価プラットフォームの開発研究」(分担) 内山徹(主任一括計上 配分額 500 千円)

私的研究費(研究代表者)

1. 積水メディカル 共同研究費 「原発性免疫不全症スクリーニングにおける測定システム開発のための研究」(代表) 内山徹(1,154 千円)

【特許】

内山徹

1. 米国特許 出願番号: 16/421,295  
「ドロップレットデジタル PCR システムを利用した単一細胞(シングルセル) PCR 法」

【その他】

[ガイドライン]

小野寺雅史

1. 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(英語版)(Ensuring the Quality and Safety of Gene Therapy Products. PSEHB/MDED Notification No.0709-2 July 9, 2019)
2. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 厚生労働省 2019/03  
[教育活動]

小野寺雅史

1. 東京医科歯科大学 連携大学院教授

内山 徹

1. 東北大学医学部小児科 非常勤講師

[社会貢献]

小野寺雅史

1. 厚生科学審議官遺伝子治療臨床研究作業委員会 委員

2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員
3. 大阪大学第二特定認定再生医療等委員会 委員
4. 厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会 委員
5. 日本免疫不全自己炎症学会 副理事長
6. 日本遺伝子細胞治療学会 副理事長

[栄誉・表彰] 該当なし

[社会活動] 該当なし

[海外活動] 該当なし

[研究所運営への貢献]

小野寺雅史

1. 遺伝子組換え実験委員会 委員
2. 倫理審査委員会 委員
3. 研究所バイオバンク細胞管理室長
4. 輸血療法委員会 副委員長

[倫理委員会承認研究課題]

1. 乾燥ろ紙血を用いた免疫不全症のスクリーニング法の開発
2. 免疫機能異常症における遺伝的要因の探索
3. ヒト臍帯血を用いたヒト血液細胞の機能解析とその臨床応用を目指した基礎的研究
4. 先天性免疫不全症の診断並びに病態解析に関する研究
5. 肝炎後再生不良性貧血の病態解析に関する研究
6. 肝障害患者の免疫病態解析に関する研究

**【2020 年度研究業績】**

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
  1. Shirai R, Osumi T, Terashima K, Kiyotani C, Uchiyama M, Tsujimoto S, Yoshida M, Yoshida K, Uchiyama T, Tmizawa D, Shioda Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Keino D, Ueno-Yokohata H, Ohki K, Takita J, Ito S, Deguchi T, Kiyokawa N, Ogiwara H, Hishiki T, Ogawa S, Okita H, Matsumoto K, Yoshioka T, Kato M. High prevalence of SMARCB1 constitutional abnormalities including mosaicism in malignant rhabdoid tumours. Eur J Hum Genet 2020 Mar 26. doi: 10.1038/s41431-020-0614-z.
  2. Saito T, Ito Y, Samura O, Aoki H, Uchiyama T, Okamoto A, Hata K. Direct assessment of a single-cell DNA using crudely purified live cells: a proof of concept for noninvasive prenatal definitive

- diagnosis. *J Mol Diagn*. 22: 132-140, 2020. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.10.006.
3. Tsujimoto SI, Shirai R, Utano T, Osumi T, Matsumoto K, Shioda Y, Kiyotani C, Uchiyama T, Deguchi T, Terashima K, Tomizawa D, Matsumoto K, Kato M. Comparison of clonazepam and levetiracetam in children for prevention of busulfan-induced seizure in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 111: 463-466, 2020.
  4. Ushijima K, Okuno M, Ayabe T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Yokota I, Amemiya S, Uchiyama T, Kikuchi T, Ogata T, Sugihara S, Fukami M; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2019 Dec 23: doi: 10.1111/dme.14221.
  5. Takeuchi I, Kawai T, Nambu M, Migita O, Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodo R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with Crohn's disease-like enterocolitis and Takayasu arteritis: A case report. *Clin Immunol* 217: 108495, 2020.
  6. Suzuki E, Kobori Y, Katsumi M, Ushijima K, Uchiyama T, Okada H, Miyado M, Fukami M. Copy-number Analysis of Y-linked Loci in Young Men With Non-Obstructive Azoospermia: Implications for the Rarity of Early Onset Mosaic Loss of Chromosome Y. *Reprod Med. Biol*. 19:178-181, 2020
  7. Uchida H, Sakamoto S, Shimizu S, Takeda M, Yanagi Y, Fukuda A, Uchiyama T, Irie R, Kasahara M. Efficacy of Antithymocyte Globulin Treatment for Severe Centrilobular Injury Following Pediatric Liver Transplant: Clinical Significance of Monitoring Lymphocyte Subset Exp. *Clin Transplant*. 18:325-333, 2020
  8. Osumi T, Yoshimura S, Sako M, Uchiyama T, Ishikawa T, Kawai T, Inoue E, Takimoto T, Takeuchi I, Yamada M, Sakamoto K, Yoshida K, Kimura Y, Matsukawa Y, Matsumoto K, Imadome KI, Arai K, Deguchi T, Imai K, Yuza Y, Matsumoto K, Onodera M, Kanegane H, Tomizawa D, Kato M. A prospective study of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide and anti-thymoglobulin from HLA-mismatched related donors for non-malignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26: e286-e291, 2020.
  9. Yamaguchi T, Uchida E, Okada T, Ozawa K, Onodera M, Kume A, Shimada T, Takahashi S, Tani K, Nasu Y, Mashimo T, Mizuguchi H, Mitani K, Maki K. Aspects of gene therapy products using current genome-editing technology in Japan. *Hum Gene Ther* 2020.
  10. Ishikawa T, Okai M, Mochizuki E, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. BCG infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. *Clin Infect Dis* 2020.
  11. Kataura T, Tashiro E, Nishikawa S, Shibahara K, Muraoka Y, Miura M, Sakai S, Katoh N, Totsuka M, Onodera M, Shin-Ya K, Miyamoto K, Sasazawa Y, Hattori N, Saiki S, Imoto M. A



chemical genomics-aggrephagy integrated method studying functional analysis of autophagy inducers. *Autophagy* 7:1-17, 2020.

12. Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T. Digenic mutations in *ALDH2* and *ADH5* impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. *Sci Adv* 6, 2020. : doi: 10.1126/sciadv.abd7197.
13. Uchiyama T, Kawakami S, Masuda H, Yoshida K, Niizeki H, Mochizuki E, Edasawa K, Ishiguro A, Onodera M. A Distinct Feature of T Cell Subpopulations in a Patient with CHARGE Syndrome and Omenn Syndrome. *J Clin Immunol* doi: 10.1007/s10875-020-00875-7, 2020.

(2) 英文総説・著書  
該当なし

(3) 和文総説

1. 小野寺雅史 造血幹細胞を用いた遺伝子細胞治療 618-625, EBM 血液疾患の治療 (金倉譲編) 中外医学社、2020
2. 小野寺雅史 食細胞 (数あるいは機能) 異常症 1. 概論およびトピックス 275-277, 原発性免疫不全症候群 (森尾友宏編) 日本臨床 (増刊号)、2020
3. 小野寺 雅史 造血幹細胞遺伝子治療の課題と展望 実験医学 Vol. 38 : 199-205, 2020
4. 小野寺雅史 ウイルスベクター *Clinical Neuroscience* 38:304-309, 2020
5. 小野寺雅史 造血幹細胞遺伝子治療の課題と展望 実験医学 38:44-56, 2020
6. 内山 徹 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞遺伝子治療 実験医学 Vol. 38 : 186-192, 2020
7. 内山 徹 SMARCD2 欠損症 日本臨床 原発性免疫不全症候群 78 巻 増刊号 7 : 278-280, 2020.
8. 内山 徹 HYOU1 欠損症 日本臨床 原発性免疫不全症候群 78 巻 増刊号 7 : 281-283, 2020.
9. 内山 徹 SRP54 欠損症 日本臨床 原発性免疫不全症候群 78 巻 増刊号 7 : 284-286, 2020.

(4) 著書

1. 小野寺雅史 第3部 遺伝子治療用製品等における懸念事項とその考え方 (第1章 品

質、第2章 特性解析、第3章 非臨床試験、第4章 ゲノム編集技術、第5章 カルタヘナ法第一種使用規程)「再生医療製品/遺伝子治療用製品の承認取得/審査の視点と実務戦略」サイエンス&テクノロジー、2020

2. 内山 徹 アデノシンデアミナーゼ欠損症, 小児感染症免疫学 日本小児感染症学会編 朝倉書店

2. 学会発表

- (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当なし

- (2) 国際学会一般演題発表

該当なし

- (3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 小野寺 雅史 今後の我が国の遺伝子治療の展望と問題点 第10回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム 第10周年記念大会 東京 2020.1.15

2. 内山 徹 Progress of gene therapy for primary immunodeficiency diseases. 第10回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム 第10周年記念大会 東京 2020.1.16

3. Masafumi Onodera. Gene Therapy Past, Present, and Future. 2020 Educational Seminar of Genetic & Metabolic Diseases. Tokyo, 2020.1

4. 内山 徹 レンチウイルスベクターの品質・安全管理 第20回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム 東京 2020.2.8

5. 内山 徹 Progress in the treatment of primary immunodeficiency -enzyme replacement therapy and gene therapy – 第3回日本免疫不全・自己炎症学会 東京 2020.2.15

6. 内山 徹 再生医療～遺伝子治療と細胞治療～ 第20回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2020 in 長崎 2020.10.3

7. 河合 利尚 造血幹細胞を標的とした遺伝子治療、シンポジウム、第143回日本薬理学会関東部会、長野、2020.10.24

8. 小野寺 雅史 世界の細胞加工品と遺伝子治療の現状 第4回 DIA 再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム 東京 2020.12.16

- (4) 国内学会一般演題

4題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 「STAT3 変異により発症する高IgE 症候群に対する改良型 Cas9 を用いた造血幹細胞遺伝子治療の開発」(代表) 小野

寺雅史（直接経費 16,800 千円（研究班全体 29,640 千円））

2. 日本医療研究開発機構研究費・難治性疾患実用化研究事業 「X連鎖高IgM症候群に対する改良型Cas9を用いたゲノム編集技術によるT細胞遺伝子治療法の開発」（代表）内山徹（直接経費 17,660 千円（研究班全体 28,158 千円））
3. 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)（一般） 「機能獲得型変異による原発性免疫不全症へのゲノム編集を用いた新規遺伝子治療の開発」（代表）内山徹（直接経費 850 千円）
4. 成育医療研究開発費 「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の開発とその普及」（代表）小野寺雅史（直接経費 主任一括;10,080 千円）
5. 成育医療研究開発費 「小児の難治性疾患に対する遺伝子治療における安全性の管理基準の創出を目的とした高精度の遺伝毒性モニタリング法の開発」（代表）内山徹（直接経費 主任一括 5,600 千円）

公的研究費（研究分担者）

1. 日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業 「慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に関する研究」（分担）小野寺雅史（直接経費 代表者一括、25,600 千円）
2. 日本医療研究開発機構研究費 医薬品等規制調和・評価研究事業 「遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う品質・安全性評価に関する研究」（分担）小野寺雅史（直接経費 2,000 千円）
3. 日本医療研究開発機構研究費 成育疾患克服等総合研究事業 「核酸検出等の方法を用いた原発性免疫不全症等治療可能な新生児・小児期疾患に対する新生児マス・スクリーニング法の開発」（分担）内山徹（直接経費 800 千円）
4. 日本医療研究開発機構研究費 成育疾患克服等総合研究事業 「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」（分担）内山徹（代表者一括計上 配分額 300 千円）
5. 日本医療研究開発機構研究費 成育疾患克服等総合研究事業 「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」（分担）内山徹（代表者一括計上 配分額 2,000 千円）
6. 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究（分担）小野寺雅史（直接経費 1,000 千円）
7. 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(B)（一般） 「中枢神経系白血病の骨髄非依存的生存の分子基盤の解明」（分担）内山徹（直接経費 100 千円）
8. 経済産業省・再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 「遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発」（分担）小野寺雅史（直接経費

13,000 千円)

9. 成育医療研究開発費 2020A-1「小児の難治性疾患に対する遺伝子治療における安全性の管理基準の創出を目的とした高精度の遺伝毒性モニタリング法の開発」(分担) 内山徹 (主任一括計上 配分額 1,800 千円)
10. 成育医療研究開発費 30-1「小児希少難治性白血病に対する新規治療の国際共同臨床試験実施に向けた早期相開発」(分担) 内山徹 (主任一括計上 配分額 500 千円)
11. 成育医療研究開発費 30-8「難治性ウイルス感染症に対する免疫細胞療法の開発と効果評価及び治療適応評価プラットフォームの開発研究」(分担) 内山徹 (主任一括計上 配分額 500 千円)

私的研究費 (研究代表者)

該当なし

【特許】

1. 国際出願番号 PCT/JP2020/034398  
「リアルタイム PCR による核酸検出方法」  
共願人：積水メディカル株式会社

【その他】

[ガイドライン]

小野寺雅史

1. ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書 PMDA 2020/02
2. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の一部を改正する省令の施行について (医政発 0626 第 8 号 令和 2 年 6 月 26 日)
3. 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保 等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行 規則」の取扱いについて」の一部改正について (医政研発 0626 第 1 号 令和 2 年 6 月 26 日)
4. 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針 厚生労働省 2020/07
5. カルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請書(アデノ随伴ウイルス)AMED 2020/11
6. カルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請書 (アデノウイルス、ヘルペスウイルス) AMED 2020/11
7. カルタヘナ法に基づく生物多様性評価書 AMED 2020/11

[教育活動]

小野寺雅史

1. 東京医科歯科大学 連携大学院教授

内山 徹

1. 東北大学医学部小児科 非常勤講師

[社会貢献]

小野寺雅史

1. 厚生科学審議官遺伝子治療臨床研究作業委員会 委員
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員
3. 大阪大学第二特定認定再生医療等委員会 委員
4. 厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会 委員
5. 日本免疫不全自己炎症学会 副理事長

内山徹

1. 日本小児血液・がん学会 血小板委員会 委員

[荣誉・表彰] 該当なし

[社会活動] 該当なし

[海外活動] 該当なし

[研究所運営への貢献]

小野寺雅史

1. 遺伝子組換え実験委員会 委員
2. 倫理審査委員会 委員
3. 研究所バイオバンク細胞管理室長
4. 輸血療法委員会 副委員長

[倫理委員会承認研究課題]

1. 乾燥ろ紙血を用いた免疫不全症のスクリーニング法の開発
2. 免疫機能異常症における遺伝的要因の探索
3. ヒト臍帯血を用いたヒト血液細胞の機能解析とその臨床応用を目指した基礎的研究
4. 先天性免疫不全症の診断並びに病態解析に関する研究
5. 肝炎後再生不良性貧血の病態解析に関する研究
6. 肝障害患者の免疫病態解析に関する研究