

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、小児の遺伝子疾患の病態の解明に大きな進歩をもたらし、新たな診断法や治療法の開発を進展させることとなった。さらに近年の遺伝子治療技術の発展は、従来の治療法では根治が困難であった疾患に対して新たな治療法の開発につながった。一方で、これらの疾患の多くは、進行性かつ不可逆的な経過をとることが多く、より高い治療効果を得るためには、発症前または発症早期の治療の開始が極めて重要である。このような背景から、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、新生児スクリーニング法による早期発見・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なっている。

新生児スクリーニングで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。当センターにて出生の新生児に対するスクリーニングの経験を基に、2019年より関東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 スクリーニングを実施している。遺伝子細胞治療に関しては基礎研究から臨床応用まで、研究所・病院・臨床研究センターが一体となり実施している。慢性肉芽腫症や Wiskott-Aldrich 症候群などの原発性免疫不全症に対して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や治験を実施しており、さらに近年注目されているゲノム編集による遺伝子治療法では、今後の治験実施を目指して非臨床試験を鋭意実施中である。

また、遺伝子細胞治療の急速な発展を背景として、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、当研究部はその研究開発の中心としても活動を行っている。様々な疾患における臨床応用が進む中、従来の非臨床試験では対応が難しい遺伝子細胞治療固有の副作用に対する評価法の開発を通じて、国内における遺伝子細胞治療の推進を目指している。

このように当研究部は日本における「遺伝子医療」の発展を見据えた研究活動を行なっているほか、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として原発性免疫不全症の診断・治療にも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. 小児の難治性遺伝病に対する遺伝子・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) アデノ随伴ウイルスベクターを用いた in vivo 遺伝子治療の開発
 - 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
 - 5) 新規レンチウイルスベクターの開発
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) 小児に対する細胞治療の実施
 - 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病態解析や新規治療法の有効性評価
 - 1) 原発性免疫不全症の病態解析
 - 2) 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
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

【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、峰岸知子、菊池亜美花、池田真紀子(～R3年3月)

共同研究員：中國正祥、岡田真由美、河合利尚、城下友義、大山直子、國島信二(R4年4月～)、開山麻美(R4年5月～)、五十嵐勉(R4年12月～)、小林舞香(R4年12月～)、池田康博(R4年12月～)、奥山舞(～R3年3月)、竹迫一任(～R3年3月)、金子佳代子(～R3年3月)

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
東京大学小児科	加藤元博教授
大阪大学高等共創研究院	中田慎一郎教授

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)

積水メディカル株式会社

タカラバイオ 株式会社

アンジェス株式会社

Emendo Biotherapeutics 社

【研究の概要】

1. 小児の難治性遺伝性疾患に対する遺伝子・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^{phox} 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 (NIH) 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。しかし、治療後 32 ヶ月に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るようになり、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による骨髄異形成症候群と考えられた。その後、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、4 年を経過して再発なく経過している。

当該年度の研究成果

MDS を発症する 2 年前から MECOM 遺伝子へのベクター挿入を持つクローンが単クローン性に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、有力な候補となる遺伝子変化を同定することに成功し、遺伝子治療における発がんの詳細な機序に関して現在投稿中である。

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、X 染色体に存在する WAS 遺伝子の変異によって発症し、易感染性、血小板減少、湿疹の 3 主徴の他に、自己免疫疾患や悪性疾患も合併する。感染症や出血による死亡と、悪性疾患の発症から根治的治療には造血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) ではその成績が低下する。2010 年より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。2022 年に 23 例の結果が報告され、ほぼ全ての症例で症状の改善を認め、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。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計画を立て、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。その後、協力企業の事情から、患者は 2019 年 10 月に TIGET において遺伝子治療を実施し、その後当センターにおいてフォローがなされている。

当該年度の研究成果

患者は、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が 2 万/mm³ 程度を推移していたが、治療後 3 年を経過し、TPO 受容体作動薬を使用せずに 6-7 万/mm³ 程度を維持している。またベクター挿入部位解析でも、特定のクローンのみの増殖を認めず、有効性と安全性の両方において高い効果が確認されている。

3) アデノ随伴ウイルスベクターを用いた in vivo 遺伝子治療の開発

当該年度の研究成果

遺伝子治療の開発においては、ベクター製造施設の整備や一部大型動物による非臨床試験の必要性などもあって従来の医薬品開発に比べてコスト面での負担が大きい。一方で、疾患ごとに搭載する (治療用) 遺伝子は異なるもののベクター自体は構造が共通であることから、米国 NIH では複数の疾患に対して共通のウイルスベクターを用いることで開発の加速化を図る「遺伝子治療ベクタープラットフォームパイロットプロジェクト: Platform vector gene therapy (PaVe-GT)」が立ち上げられた。我々も、2021 年より国内における遺伝

子治療のプラットフォーム開発研究として、日本版 PaVe-GT を立ち上げ、レーバー先天盲を標的疾患として、5 年の計画としてベクター開発から非臨床試験、医師主導治験までを行う予定である。現在、臨床試験で用いるアデノ随伴ウイルスベクター開発を行っており、今後は関連企業(CDMO)での製造への移行、CRO における非臨床安全性試験、非臨床 POC の取得へと移行する予定である。

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

これまでの研究成果

原発性免疫不全症の中でも、ウイルスベクターによる付加型遺伝子治療では治療が困難な疾患に対して東京大学（濡木理博士）らとの共同研究の下、ゲノム編集による遺伝子治療法の開発を行っている。

当該年度の研究成果

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り、従来のウイルスベクターによる恒常的（強）発現は、遺伝子導入細胞のがん化を引き起こすことがわかっている。一方で、ゲノム編集による変異修復では、ゲノム上の内因性制御領域による遺伝子発現となることから生理的な発現パターンの維持が可能であり、現在アンジェスおよび Emendo 社の協力のもと、XHIM に対するゲノム編集による T 細胞遺伝子治療法の開発を行なっている。患者細胞および疾患マウスモデルを用いた基礎開発ではその有効性を実証しており、将来の治験開始を目指して現在非臨床試験を実施中である。

ii) I 型高 IgE 症候群

I 型高 IgE 症候群 (HIES) 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編集が必要であり、これまでにガイド RNA 配列の最適化による変異アレル特異的な遺伝子修復を確立している。HIES 患者は、感染症の他にも IgE の上昇に伴うアレルギー症状など症状が多岐に渡るため、ゲノム編集による遺伝子治療法の有効性評価には、マウスモデルなどを用いた解析が重要と考えられる。我々は治療効果の検証のため、stat3 遺伝子にヒト（患者）と同様の変異を持つマウスを樹立し、このマウスが患者と同様に血中の IgE や好酸球数の上昇を示すことを確認している。今後は、動物モデルを用いた in vivo 解析による有効性の検証を実施する予定である。

5) 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、ex vivo 遺伝子治療において主流であるレンチウイルスベクターであるが、搭載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ベクター構造の選択は重要な課題である。前述の WAS への遺伝子治療では、我々の患者も含めてほぼ全ての患者において 5-8 万/mm³ 程度の血小板上昇が認められるものの、正常範囲までに上昇はないことから、より高い血小板上昇効果を得るための新規のベクター開発（プロモーター開発）を行なっている。また、CGD への遺伝子治療においては、造血幹細胞レベルでの CYBB 遺伝子 (gp91^{phox}) の恒常的発現が細胞毒性をもたらすことから、遺伝子導入細胞の長期生着を阻害しない gp91^{phox} の発現制御解析とその結果に基づくベクター構築を行なっている。

ii) 新規エンベロープの開発

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細胞毒性の高い VSV-G を使用することから、ウイルスの安定産生細胞株の樹立が困難である。ウイルスの製造はプラスミドの一過性のトランスフェクションによって行うことから、多量のプラスミドの調整と過剰な発現タンパクの除去工程などからコストの面での負担が大きい。これらの課題を克服

するため、現在 CD 34 陽性造血幹細胞に対して VSV-G と同等の効率で遺伝子導入が可能であり、細胞毒性を示さない新規エンベロープを用いることで、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。

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、重度感染症罹患前の実施が治療予後に重要である。胸腺におけるT細胞の分化過程において環状DNAであるTREC（T cell receptor excision circles）が産生されることから、欧米の多くの国でこのTRECによるSCIDスクリーニングが行われている。一方で、日本においては未だ公的な導入がなされておらず、SCID患者の生命予後の向上を目指し、スクリーニングの普及に向けた活動を行っている。我々は2015-2018年に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ており、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。また、全国的な普及には検査方法や精度などの問題が大きな壁となることから、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。従来の方法におけるろ紙血からのDNA抽出工程を省略し、反応液にろ紙血のパンチ片を直接添加す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月より販売している。

当該年度の研究成果

オプショナルスクリーニングとして、開始から2022年までに約6万件のスクリーニングを実施している。また30件がスクリーニング陽性（TRECの低値）であったため、これらの症例に対してフローサイトメトリー（FCM）などによる免疫能の精査を実施している。今後も全国的な展開を目指して活動を行う予定である。

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遺伝子細胞治療の経験を基に、2019年に遺伝子細胞治療推進センターが設立された。国内における遺伝子細胞治療の推進を主な目的とし以下の活動を行なっている。

1) 小児に対する細胞療法の実施

i) キメラ抗原受容体（Chimeric antigen receptor: CAR）T細胞（CAR-T細胞）

現在、当センターでは難治性白血病に対する遺伝子細胞治療として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を導入することで製造されるが、当研究部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。これまでに10例の難治性白血病患者（保険診療）と1例のリンパ腫患者（治験）の細胞調整を行なっている。また患者自身のT細胞がその原材料となることから、アフェレーシス時の細胞の状態（疲弊や老化）と治療有効性の関連などに関して臨床研究による解析を実施中である。

ii) HLA 半合致ドナーからの TCRab/CD19 除去造血幹細胞移植法の確立

造血細胞移植を必要とする造血不全または原発性免疫不全症患者において、血縁や骨髄、臍帯血バンクドナーとHLAが適合しない場合は少なくない。その一方で両親をドナーとするHLA半合致移植（ハプロ移植）では重症の移植片対宿主病（GVHD）を発症する可能性が高く、従来は敬遠されてきた。近年、造血幹細胞を保持しつつGVHDの直接の原因となるT細胞のみを除去する移植方法が実施されるようになり、小児がんセンターとの共同開発として、臨床用細胞分離機器であるミルテニー社のCliniMACS plusを使用したT細胞除去ハプロ移植法の開発を行っている。複数回の予備試験を経て、2022年10月に染色体の脆弱性を原因とするファンconi貧血患者に対して同移植法を実施し、GVHDの発症なく順

調に経過している。今後は保険収載を目標とした特定臨床研究、医師主導治験などを行っていく。

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）

ウイルスベクターを直接体内に投与する *in vivo* 遺伝子治療では、ヒトにおける抗体価の低いカプシドを有するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターが開発されたことで、神経・筋疾患などに対して大量の AAV ベクターを静脈内に投与する方法が展開されている。一方で、従来ヒトへの病原性が低いとされていた AAV ではあるが、静脈への大量投与による免疫毒性（臓器障害）が報告されるようになった。これらの反応は、ヒトと動物での免疫システムの違いから従来の非臨床試験での同定が困難でもあり、その評価には、実際の治療患者の検体を用いた解析が重要である。従来はカプシドに対する獲得免疫がその中心と考えられてきたが、当センターおよび関連病院の患者のサイトカインの網羅的解析では、マクロファージなどの自然免疫系の反応が主体であることが判明し、上記の結果に関して、論文および関連学会にて報告を行なっている。さらにこれらの結果を基に、協力医療機関や関連団体（製薬企業なども含めた）とのワーキンググループを立ち上げ、患者検体を用いた解析を通して、遺伝子治療患者における安全性評価系の確立と管理に関する指針の提言を目標に活動を行っていく。

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

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。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。前述の通り、*in vivo* 遺伝子治療では、AAV ベクターが主流であり、大量の全身投与においては、1 年を経過して血中にベクターゲノムが検出されるとされるが、実際にこれらが感染性を持つウイルス粒子であるかは不明である。我々はウイルス感染に抑制性に働く糖鎖を破壊したウイルス高感受性感染細胞を確立し、これらを用いた感染性ウイルス粒子の同定法を確立した。これらを用いて、*in vivo* 遺伝治療患者の排出液（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ことで、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病態解析や新規治療法の有効性評価

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。また、その他の疾患においても免疫学的機序が病態の主体を担うことも明らかとなり、幅広い疾患において免疫学的解析が必要とされるようになった。我々は、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。特に FCM 解析では、当研究部内にフローサイトメトリーコアを設置し、常時患者検体の解析を行なっている。

当該年度の研究成果

解析数は 2021 年：201 検体、2022 年：130 検体である。また遺伝子解析では、日本免疫不全・自己炎症学会との協力のもと、免疫不全関連 400 遺伝子の解析、全エクソーム解析を通して免疫不全症患者の診断を積極的に実施している。

2) 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 が欠損することで毒性代謝物である dATP が蓄積し、そのリンパ球毒性から SCID 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、海外においてはウシ由来の ADA をポリエチレン・グリコールにて包埋した PEG-ADA (ADAGEN) 製剤による治療が実施されてきた。一方で我が国では長く未承認であることから、2016 年から帝人ファーマによる PEG 化リコンビナント ADA (PEG-rADA) の治験が当センターを中心に実施され、2016 年～2019 年にかけて合計で 4 例の ADA 欠損症患者の治療を受け、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。

当該年度の研究成果

造血細胞移植ドナーが不在の ADA 欠損症患者に対しては、唯一の治療選択肢となる一方で、海外では長期の使用が部分的な免疫能の低下によるウイルス感染や、自己免疫を引き起こすなどの報告もある。このような理由から PEG-rADA による長期的な免疫構築能に関して、市販後臨床研究による有効性・安全性評価を継続して行っており、これらの結果を基に ADA 欠損症患者に対する治療指針の確立を目指している。

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

当該年度の研究成果

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。マウスモデルにおいて骨髄移植により神経変性が緩和されることから、末梢の免疫細胞が神経変性に関わる可能性が示唆された。中でも制御性 T 細胞を投与することで神経保護効果が確認される一方、制御性 T 細胞を特異的に欠損させると神経症状が急激に悪化することから、この細胞分画の機能低下が神経変性のトリガーになる可能性が考えられた。また組織浸潤能を有する Ly6C 陽性単球を欠損させたところ神経変性が抑制されることから、この細胞種が神経変性を誘発していることも判明した。現在臨床試験が行われているコレステロール低下作用を有する薬剤と組み合わせることにより効果的な新規治療法の開発へと繋がることが期待される。

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Kanamaru Y, Uchiyama T, Kaname T, Yanagi K, Ohara O, Kunishima S, Ishiguro A. ETV-6-related thrombocytopenia associated with a transient decrease in von Willebrand factor. *Int J Hematol*. 2021. doi: 10.1007/s12185-021-03136-4.
2. Nishizawa H, Matsumoto M, Chen G, Ishii Y, Tada K, Onodera M, Kato H, Muto A, Tanaka K, Igarashi K. Lipid peroxidation and the subsequent cell death transmitting from ferroptotic cells to neighboring cells. *Cell Death Dis* 12: 332. 2021. doi: 10.1038/s41419-021-03613-y.
3. Azami Y, Tsuyama N, Abe Y, Sugai-Takahashi M, Kudo KI, Ota A, Sivasundaram K, Muramatsu M, Shigemura T, Sasatani M, Hashimoto Y, Saji S, Kamiya K, Hanamura I, Ikezoe T, Onodera M, Sakai A. Chromosomal translocation t(11;14) and p53 deletion induced by the CRISPR/Cas9 system in normal B cell-derived iPS cells. *Sci Rep* 2021 11: 5216. doi: 10.1038/s41598-021-84628-5.
4. Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol*. 2021 Feb 5. doi: 10.1007/s10875-021-00977-w. Online ahead of print.
5. 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* 41: 233-237, 2021. doi: 10.1007/s10875-020-00875-7, 2020.
6. Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Arai K, Kawai T, Ogura M, Ishikura K, Sako M, Nakamura H. Live attenuated vaccines under immunosuppressive agents or biological agents: survey and clinical data from Japan. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb 1. doi: 10.1007/s00431-021-03927-1
 7. Kikuchi N, Nakao H, Matsumoto Y, Yoshida K, Okai M, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A. Ecthyma gangrenosum in an infant with neutropenia. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):3-4. doi: 10.1007/s12185-020-03037-y
 8. Ishikawa T, Wada Y, Namba H, Kawai T. Hepcidin in Kawasaki disease: up-regulation by acute inflammation in patients having resistance to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun 19. doi: 10.1007/s10067-021-05822-4.
 9. Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells* 12: 332. 2021 Sep 4. doi: 10.1111/gtc.12894.
 10. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. *Pediatr Int*. 2021 doi: 10.1111/ped.14651.
 11. Uchiyama T, Sirirat Takahashi S, Nakabayashi K, Okamura K, Edasawa K, Yamada M, Watanabe N, Mochizuki E, Yasuda T, Miura A, Kato K, Tomizawa D, Otsu M, Ariga T, Onodera M. Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development* 23: 424, 2021
 12. Ishikawa T, Okai M, Mochizuki E, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. *Clin Infect Dis* 73: e2538-e2544, 2021.
 13. Isshiki K, Kamiya T, Endo A, Okamoto K, Osumi T, Kawai T, Arai K, Tomizawa D, Ohtsuka K, Nagahori M, Imai K, Kato M, Kanegane H. Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2021 Nov 1. doi: 10.1007/s12185-021-03245-0.
 14. Roos D, van Leeuwen K, Hsu AP, Priel DL, Begtrup A, Brandon R, Rawat A, Vignesh P, Madkaikar M, Stasia MJ, Bakri FG, de Boer M, Roesler J, Köker N, Köker MY, Jakobsen M, Bustamante J, Garcia-Morato MB, Shephard JLV, Cagdas D, Tezcan I, Sherkat R, Mortaz E, Fayezi A, Shahrooei M, Wolach B, Blancas-Galicia L, Kanegane H, Kawai T, Condino-Neto A, Vihinen M, Zerbe CS, Holland SM, Malech HL, Gallin JI, Kuhns DB. Hematologically important mutations: The autosomal forms of chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis*. 2021 Dec;92:102596. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102596.
 15. Ishikawa T, Wada Y, namba H, Kawai T. Hepcidin in Kawasaki disease: up-regulation by acute inflammation in patients having resistance to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Rheumatol*. 40:5019-5024, 2021. doi: 10.1007/s10067-021-05822-4.

(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

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 稀少疾患治療薬の開発の課題 第3回 日本免疫不全・自己炎症学会総会 学術集会 東京 令和3年2月
2. 小野寺 雅史 原発性免疫不全症に対する新たな診断と治療法の開発 北陸免疫不全症研究会 東京 令和3年3月
3. 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 令和2年12月
4. 内山 徹 CAR-T細胞の体内動態と有効性、安全性の検討 第11回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム 東京 令和3年1月
5. 内山 徹 原発性免疫不全症へのゲノム編集による遺伝子治療法の開発 日本ゲノム編集学会第6回大会ランチョンセミナー 2021.06.16 web 開催
6. 内山 徹 ドロップレットデジタル PCR を用いた遺伝子細胞治療における有効性と安全性の評価 Droplet Digital PCR symposium 2021 2021.09.14 web 開催
7. Toru Uchiyama Progress of gene therapy for primary immunodeficiency diseases. 第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 東京 2021.09.09
8. 三浦 茜: 原発性免疫不全症に対する CRISPR/Cas9 法を用いた新規遺伝子治療の開発. 第15回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム. 講演 2021年10月24日 Web 開催
9. 小野寺 雅史 カルタヘナ法第一種使用規程の概要と成育医療研究センターでの取り組み 第42回 日本臨床薬理学会 学術集会 東京 令和3年12月
10. Masafumi ONODERA Current State of cell and gene therapy in the world. 第6回 DIA Cell and Gene Therapy Products Symposium in Japan 東京 令和3年12月
11. Masafumi ONODERA A fact-finding survey of handing gene therapy products compliance with type I use regulations of the Cartagena law in clinical site 第6回 DIA Cell and Gene Therapy Products Symposium in Japan 東京 令和3年12月
12. 内山 徹 遺伝子細胞治療に関して ～遺伝性疾患からがん治療まで～ 東京小児がん遺伝子細胞治療 Webinar. 令和3年11月13日 Web 開催

(4) 国内学会一般演題

6題(内容は省略)

【研究費】

公的研究費(研究代表者)

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 小野寺雅史 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」(2018年度～2021年度) 1,800千円; 直接経費(2021年度)
2. 小野寺雅史 医薬品等規制調和・評価研究事業「in vivo 遺伝子治療における患者検体を用いた AAV ベクター由来遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性評価系の開発」(2022年度～2024年度) 9,000千円; 直接経費(2022年度)
3. 内山徹 再生医療実用化研究事業「X連鎖高IgM症候群に対するゲノム編集によるT細胞遺伝子治療の治験実施に向けた準備と体制の構築」(2022年度～2024年度) 30,000千円; 直接経費(2022年度)

〔文部科学省研究費〕

1. 内山徹 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」(2019年度～2021年度) 800千円; 直接経費(2021年度)

2. 内山徹 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) 「1 型高 IgE 症候群に対する塩基編集と変異アレルの除去による新規遺伝子治療法の開発」 (2022 年度～2024 年度)
1,200 千円; 直接経費(2022 年度)
3. 安田徹 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) 「ニーマンピック病 C 型における獲得免疫による神経変性制御」 (2019 年度～2021 年度)
700 千円; 直接経費(2021 年度)
4. 三浦茜 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 若手研究 「アンジェルマン症候群 の UBE3A アンチセンス転写抑制による新規遺伝子治療の開発」 (2021 年度～2025 年度)
1,000 千円; 直接経費(2021 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 2019A-2 小野寺雅史 「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」 (2019 年度～2021 年度)
10,080 千円; 直接経費,主任一括(2021 年度)
2. 2022E-3 小野寺雅史 「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の実装化に向けた体制整備」 (2022 年～2024 年)
13,500 千円; 直接経費,主任一括(2022 年度)
3. 2020B-2 内山徹 「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」 (2022 年～2024 年)
4,410 千円; 直接経費(2021 年度)
4,410 千円; 直接経費(2022 年度)

公的研究費 (研究分担者)

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 小野寺雅史 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」研究代表者:河合利尚 (国立成育医療研究センター)
(2018 年度～2021 年度)
9,179 千円;直接経費,代表者一括(2021 年度)
2. 小野寺雅史 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」研究代表者: 山口照英 (金沢工業大学)
(2020 年度～2022 年度)
1,800 千円; 直接経費(2021 年度)
1,800 千円; 直接経費(2022 年度)
3. 小野寺雅史 難治性疾患実用化研究事業「乾燥ろ紙血プロテオーム解析を用いた原発性免疫不全症診断の効率化研究」 (2022 年度～2024 年度) 研究代表者:八角高裕 (京都大学)
600 千円; 直接経費(2022 年度)
4. 内山徹 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」研究代表者:今井耕輔 (東京医科歯科大学) (2019 年度～2021 年度)
500 千円; 直接経費(2021 年度)
5. 内山徹 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ための疾患選定基準の確立」研究代表者;但馬剛 (国立成育医療研究センター) (2020 年度～2022 年度)
200 千円 (代表者一括計上のうち直接経費配分額) (2021 年度)
200 千円 (代表者一括計上のうち直接経費配分額) (2022 年度)

6. 内山徹 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「特異的デリバリーシステムを使用した造血幹細胞の in vivo 遺伝子治療」研究代表者;内田直也（東京大学）(2022 年度～2024 年度)
4,000 千円; 直接経費(2022 年度)

〔文部科学省科学研究費〕

1. 内山徹 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」研究代表者;加藤元博(2020 年度～2022 年度)
100 千円;直接経費(2021 年度)
200 千円;直接経費(2022 年度)
2. 内山徹 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (B) (一般)「ヒト胎盤・子宮内膜細胞のゲノム空間配置解明と疾患ゲノム研究への応用」研究代表者;中林一彦（国立成育医療研究センター）(2022 年度～2024 年度)
700 千円;直接経費(2022 年度)
3. 内山徹 日本学術振興会 科学研究費補助金 国際共同研究強化 (B)「造血幹細胞を標的とするレンチウイルスベクターの開発」研究代表者;内田直也（東京大学）(2021 年度～2023 年度)
100 千円;直接経費(2022 年度)
4. 日本学術振興会 二国間交流事業 共同研究・セミナー 相手国:韓国「原発性免疫不全症に対する遺伝子治療」
1,160 千円;直接経費(2022 年度)

〔厚生科学研究費〕

1. 小野寺雅史 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」研究代表者;森尾友宏（東京医科歯科大学）(2020 年度～2022 年度)
1,000 千円; 直接経費（2021 年度）
1,000 千円; 直接経費（2022 年度）

〔経済産業省研究費〕

1. 小野寺雅史 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」
10,000 千円;直接経費(2021 年度)
70,000 千円;直接経費(2022 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 内山徹 2020A-1 坂口大俊「前方視的臨床試験を通じた小児に対する造血幹細胞移植の成績向上に資するエビデンスの構築」
1,800 千円（主任一括計上のうち 配分額）(2021 年度)
1,500 千円（主任一括計上のうち 配分額）(2022 年度)
2. 内山徹 2021B-3 石黒精「先天性血小板減少症・異常症の新規診断法の開発とレジストリに基づく病態解明」
1,800 千円（主任一括計上のうち 配分額）(2021 年度)
1,300 千円（主任一括計上のうち 配分額）(2022 年度)
3. 内山徹 2022A-2 内山(阿久津班)「難治性急性 GVHD の幹細胞治療有効性向上を目指す研究」
2,000 千円（主任一括計上のうち 配分額）(2022 年度)

私的研究費（研究代表者）

1. 内山徹 テルモ生命科学振興財団 研究助成金 「相同組換え修復を用いた免疫不全症への改変造血幹細胞の開発」
2,000 千円 (2022 年度)

【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

[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

内山徹

1. 日本小児血液・がん学会 血小板委員会 委員
2. 厚生科学審議会専門委員（遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会）

[栄誉・表彰]

1. 内山 徹 Bio-rad, 2021 Positive Droplet Award, “Single Cell Expression” category.

[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

内山徹

1. 倫理委員会基礎部会 委員

[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
7. Ex vivo 遺伝子細胞治療における遺伝子導入細胞の動態および体内への影響に関する影響
8. In vivo 遺伝子治療におけるウイルスベクターの検出及び免疫反応の評価系のための基礎的研究
9. アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対するレブコビ®を用いた酵素補充療法の安全性・有効性に関する長期フォローアップ研究

【令和4年度研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Hiejima E, Seno H, Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working group (Kuwada T, Arai K, Kudo T, Iwama I, Mizuochi T, Sogo T, Kaji E, Doi T, Kawai T, Inoue M, Sasahara Y, Ohnishi H, Okada S, Kanegane H, Nishikomori R, Shimizu H, Takeuchi I, Ito N, Yasuda R, Inui A, Etani Y, Yamazaki H, Nishikawa Y, Honda Y, Uza N, Takita J, Chiba T, Yasumi T). Anti-integrin $\alpha\beta6$ antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2022 Jun 13;S0016-5085(22)00631-X. doi:10.1053/j.gastro.2022.06.026.
 2. Isshiki K, Kamiya T, Endo A, Okamoto K, Osumi T, Kawai T, Arai K, Tomizawa D, Ohtsuka K, Nagahori M, Imai K, Kato M, Kanegane H. Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2022 Apr;115(4):590-594. doi:10.1007/s12185-021-03245-0
 3. Naiki Y, Miyado M, Shindo M, Horikawa R, Hasegawa Y, Katsumata N, Takada S, Akutsu H, Onodera M, Fukami M. Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Patients' Fibroblasts, Induced Pluripotent Stem Cells, and a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hum Gene Ther* 33: 801-809, 2022.
 4. Ochiai S, Hayakawa I, Ohashi E, Hmano S, Miyata Y, Sakuma H, Hogetsu K, Gocho Y, Ogura M, Uchiyama T, Abe Y. Fatal X-linked lymphoproliferative disease type 1-associated limbic encephalitis with positive anti-alpha-amino-3-hydroxy-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antibody. *Brain Dev*. 44: 630-634, 2022
 5. Matsukawa Y, Isshiki K, Osumi T, Fujiyama S, Fukushima H, Uchiyama T, Yamada M, Deguchi T, Imadome K, Matsumoto K, Tomizawa D, Takada H, Onodera M, Kato M. Successful hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose of busulfan for Omenn syndrome. *Blood cell Therapy*. 5: 75-78, 2022
 6. Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Matsuoka R, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H. Identification of STAT6 gain-of-function variant that exacerbated multiple allergic symptoms. *J. Allergy Clin Immunol*. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.802. S
 7. Yamano S, Iguchi A, Ishikawa K, Sakamoto A, Uchiyama T, Yanagi K, Kaname T, Kunishima S, Ishiguro A. Splenectomy as an effective treatment for macrothrombocytopenia in Takenouchi-Kosaki syndrome. *In J Hematol*. doi. 10.1007/s12185-022-03491-w.
- (2) 英文総説・著書
該当なし
- (3) 和文総説
 1. 小野寺雅史 遺伝子治療開発の歴史 小児内科 vol.54: 281-287, 2022

2. 内山徹 遺伝子治療の副作用-遺伝子治療における安全性とは 小児内科 vol. 54: 294-299, 2022
 3. 小野寺雅史 遺伝子治療の歴史とそこで使用されたベクター 遺伝医学 vol.12 No3: 18-24, 2022
 4. 内山徹 遺伝子治療における安全性 -造腫瘍性と免疫毒性- 遺伝医学 vol.12 No3: 25-33, 2022
- (4) 著書
1. 内山徹 シングルセルドロップレットデジタル PCR 法 リアルタイム・デジタル PCR 実験スタンダード 北條浩彦編 羊土社
ドロップレットデジタル PCR を用いたシングルセル PCR 法に関する解説
 2. 内山徹 小児免疫性血小板減少症 診療ガイドライン 2022 年版 日本小児血液・がん学会 小児血小板委員会編集 診断と治療社
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 Progress of gene therapy for primary immunodeficiency diseases. 4th Asia-Pacific society for immunodeficiency congress. Plenary Session 2. Malaysia, April 3rd 2022.
 - (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. 内山徹、山田雅文、宮村能子、小野寺雅史 アデノシン・デアミナーゼ欠損症における酵素補充療法による免疫再構築の評価 シンポジウム 第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2022 年 2 月 12 日
 2. Toru Uchiyama Progress of gene therapy for primary immunodeficiency diseases. 4th Asia-Pacific society for immunodeficiency congress. Plenary Session 2. Malaysia, April 3rd 2022.
 3. 小野寺 雅史 遺伝子治療の現状と将来展望について 造血幹細胞治療研究会 福岡 令和 4 年 6 月
 4. 内山徹 原発性免疫不全症に対する「遺伝子医療」の開発 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 小児科領域・遺伝子治療シンポジウム 口演 2022.7.3 東京
 5. 内山徹 Progress of gene therapy for inborn errors of immunity. 第 28 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 シンポジウム 口演 2022.7.16 福岡
 6. Masafumi ONODERA Gene Therapy for Pediatric Hereditary Neurological Disorders. Neuro2022 OKINAWA, July 03 2022.
 7. 小野寺 雅史 AAV ベクター由来製剤の生体内分布と安全性・有効性評価 BioJapan 2022 横浜 令和 4 年 10 月
 8. 小野寺 雅史 我が国の遺伝子治療を俯瞰して思うこと BioJapan 2022 横浜 令和 4 年 10 月
 9. 小野寺 雅史 遺伝子治療用製品における造腫瘍性の課題 - 市販後患者フォローアップを中心に - 第 23 回 日本毒性病理学会教育セミナー 2022 WEB 令和 4 年 11 月
 10. 小野寺 雅史 遺伝子治療用製品の生体内分布と安全性の評価方法 日本薬物動態学会 第 37 回年会 横浜 令和 4 年 11 月
 11. 小野寺 雅史 遺伝子治療の現状と展望 第 4 回 アステラスオープンフォーラム WEB 令和 4 年 11 月
 12. Masafumi ONODERA. Scientific implications of gene therapy in biological sciences. The 37th international Kumamoto Medical Bioscience Symposium. Kumamoto, November, 2022.
 13. 小野寺 雅史 Evaluation methods for biodistribution, safety and efficacy of gene therapy products. 日本薬理学会 第 96 回 総会 横浜 令和 4 年 12 月
 14. Masafumi ONODERA. Japanese Gene Therapy in the last 30 years. What changed and what did no change? Tokyo, December, 2022.

15. 内山 徹 原発性免疫不全症に対する“遺伝子医療”の現状と展望 人類遺伝学会第 67 回大会 シンポジウム 令和 4 年 12 月 17 日 東京

(4) 国内学会一般演題

4 題 (詳細は省略)

【特許】

内山 徹

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
2. 特許／登録番号 11,254,975 (米国)
「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]

内山 徹

1. 小児免疫性血小板減少症 診療ガイドライン 2022 年版

[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

[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
2. 日本遺伝子細胞治療学会・評議員
3. 厚生科学審議会専門委員 (遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会)

[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

内山 徹

1. 倫理委員会基礎部会 委員

2. 細胞提供予備審査委員会 委員

[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. Ex vivo 遺伝子細胞治療における遺伝子導入細胞の動態および体内への影響に関する影響
6. In vivo 遺伝子治療におけるウイルスベクターの検出及び免疫反応の評価系のための基礎的研究
7. アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対するレブコビ®を用いた酵素補充療法の安全性・有効性に関する長期フォローアップ研究
8. ゲノム編集による遺伝子治療法開発に向けた患者細胞を用いた基礎研究