

機関番号：32202

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591155

研究課題名 (和文)

遺伝子治療による次世代血友病治療法の開発と非ヒト霊長類を用いた前臨床研究

研究課題名 (英文)

Preclinical Hemophilia Gene Therapy Study with Non-human Primates

研究代表者：

三室 淳 (MIMURO JUN)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10221607

研究成果の概要 (和文)：研究計画に従いマウスおよびサルを用いた前臨床研究を行った。血友病 B 遺伝子治療研究はマウスでの検討を終え、カニクイザルを用いた前臨床実験を遂行している。ヒト第 IX 因子 (FIX) 特異的モノクロナル抗体で検出可能な変異カニクイザル第 IX 因子 (FIXT262A:262 位の Thr を Ala に置換) を発現する AAV8 ベクターを作製した。このベクターはマウスで 1000%以上の FIX 発現をえることができる。サルに末梢静脈あるいは腸間膜静脈枝から同ベクターを投与したところ、中和抗体陰性の 3 頭では治療レベルの導入遺伝子由来 FIX (FIXT262A) 発現が得られた。しかし、既感染に基づく AAV8 に対する中和抗体が低力価でも存在するサル 3 頭では腸間膜静脈からベクターを投与しても血中に期待される治療域レベルの FIX の長期発現は得られなかった。中和抗体の AAV8 ベクターの遺伝子導入阻害を回避するベクター投与方法を抗 AAV8 中和抗体が存在するカニクイザル 3 頭にて試み、治療域に達する FIX 発現がえられた。血友病 A 遺伝子治療研究では、ヒト FVIII は血友病 A マウスでは血液レベルを高めることがこれまで困難であったが、AAV8 ベクターと HCRHAAT-プロモーターを用いること、および免疫反応を制御することで、血友病 A マウスにおいてヒト FVIII 活性を 50-100%に維持することが可能となった。よりヒトに近い種属の血友病モデル動物 (血友病 A クローンブタ) の作製に成功した。遺伝子細胞治療として、AAV Rep 遺伝子を用いた 19 番染色体 AAVS1 領域への部位特異的 FVIII 遺伝子組込が効率よく行えることが確認できた。完全長 FVIII と導入遺伝子由来の B 領域欠如型 FVIII を識別するための検出方法を確立でき、非ヒト霊長類のカニクイザルを用いた血友病 A 遺伝子治療の前臨床実験を行うことを目的として、カニクイザルでの FVIII 発現実験を開始した。

研究成果の概要 (英文)：The Hemophilia gene therapy study was carried out according to the research plan. We have completed the FIX gene expression study with adeno-associated virus (AAV) vectors in mice for hemophilia B gene therapy and the hemophilia B gene therapy preclinical study is currently conducted with macaques. The AAV8 vector carrying the macaque FIX T262A was effective to express macaque FIX T262A to the therapeutic level in anti-AAV8 antibody-negative macaques whereas the vector was unable to express macaque FIX T262A to the therapeutic level in anti-AAV8 antibody-positive macaques. The novel vector-injection method for evading the inhibitory effect of anti-AAV8 antibody was developed and was effective to express the transgene-derived macaque FIX T262A in anti-AAV8 antibody-positive macaques. Human FVIII could be expressed with the AAV8 vector to the therapeutic level in FVIII deficient mice. A novel hemophilia A model animal (cloned hemophilia A pig) was generated by nuclear transfer cloning. The efficient and site specific integration of FVIII gene into the chromosome 19 was achieved with the AAV2 Rep gene. New monoclonal antibodies raised against B domain-deleted human FVIII were developed and used to quantify B domain deleted human FVIII specifically.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,700,000	510,000	2,210,000
21年度	1,200,000	360,000	1,560,000
22年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

血友病の遺伝子治療は、欧米においてはすでにクリニカルトライアルが行われてきた。血友病 A の遺伝子治療としては、第 VIII 因子遺伝子を組み込んだ細胞の移植、レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療、さらには第二世代アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われた。細胞移植療法では一時的な効果のみであり、レトロウイルスベクターではほとんど効果なく、アデノウイルスベクターでは強い急性血液障害を認めた。血友病 B の遺伝子治療は血友病 A 遺伝子治療よりも進んでおり、AAV2 ベクターをもちい第 IX 因子遺伝子を骨格筋、あるいは肝臓への遺伝子導入するクリニカルトライアルが行われた。いずれのトライアルも、一時的な凝固因子の発現はえられたものの、欠乏する凝固因子の治療域に達するレベルの長期間の上昇は得られていない。また、免疫学的な遺伝子導入細胞の排除も認められた。これは、適切な遺伝子導入細胞・臓器やベクターが選択されていないことが原因の一つと考えられる。新たな戦略や適切なベクターの開発が必要な局面

になっている。

2. 研究の目的

血友病は、凝固第 VIII 因子遺伝子、あるいは凝固第 IX 因子遺伝子の異常から凝固第 VIII 因子欠乏（血友病 A）、凝固第 IX 因子欠乏（血友病 B）となり、強い出血傾向をきたす難治性血液疾患である。現在の血友病の治療は、出血時に欠乏する凝固因子を投与する補充療法が主体であり、脳出血などの致命的な出血を予防することは出来ない。本研究では、凝固因子遺伝子導入をほかり恒常的に凝固因子レベルを上昇させ、多くの問題点を克服する次世代の治療である血友病の遺伝子治療の確立を目的とする

3. 研究の方法

遺伝子導入効率を考慮すると、ベクターを生体へ直接投与する体内法では遺伝子導入効率の観点からウイルスベクターの使用が現実的と考えられる。ウイルスベクターとしては、染色体への組み込みが殆ど起こらず、非分裂細胞にも導入可能なアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを選択した。体外で細胞に遺伝子を導入し、体内に再移植する遺伝子細胞治療（体外法）には、非分裂細胞に遺伝子導入可能でサルやヒトに病原性の報告のないアフリカミドリザルから単離したレン

チウイルス由来 SIV ベクターを用いた。AAVベクターには搭載遺伝子が約5kbの制限があるが、発現効率向上と臓器特異性を高めるために4.5kbのFVIII遺伝子を用いて組織特異的プロモーターを検討した。サルの実験ではヒト第IX因子(FIX)に対して抗体産生が見られたために、カニクイサル型FIX遺伝子をクローニングし、発現FIXの定量的同定を目的の一部をヒト型に改変した遺伝子を作製し検討した。

核移植をもちいたクローン技術を用い血友病Aモデルブタの作出を行った。

染色体部位特異的遺伝子組込には19番染色体AAVS1領域へ遺伝子を組込可能なAAV Rep遺伝子を用いた。遺伝子異常の是正には相同組換えを検討した。

4. 研究成果

血友病A遺伝子治療：導入遺伝子由来FVIIIに対する抗体産生を防ぐためには、肝臓以外の組織にFVIII遺伝子発現を起こさないことが重要であることが明らかとなった。ヒトFVIIIはマウスにおける血液半減期が極めて短く血液レベルを高めることがこれまで困難であったが、HCRHAATプロモーター搭載ベクターを用いることで血友病AマウスにおいてヒトFVIII活性を正常の50%以上に上昇させることが可能となった。ヒトでの血友病A遺伝子治療臨床研究でもFVIII遺伝子導入後にFVIIIに対し新たにインヒビターを発生する可能性がある。ヒトFVIIIは血友病Aマウスに対して免疫原性が強く、インヒビターを高頻度で発生することから、血友病Aマウスを用いて検討したところ、免疫反応を制御することでヒトFVIII遺伝子導入時のヒトFVIIIに対するインヒビター発生抑制に

も成功した。この成果はインヒビター対策にもつながる成果と考えられた。また、ヒトに近い種属の血友病モデルの作製も順調にすすみ、血友病Aクローンブタを得た(投稿中)。血友病Aクローンブタは血友病Aマウスと異なり生下時から出血傾向を示した。新たに作製したモノクロナル抗体を用いて、内在性カニクイザルFVIIIと導入遺伝子由来のカニクイザルFVIIIを識別するための検出方法を構築でき、カニクイザルでのFVIII発現実験を行っている。AAV2 Rep遺伝子を用いた19番染色体AAVS1領域への部位特異的遺伝子組込が高効率で行えることがヒト細胞を用いて示唆された。しかし、AAV2 Rep遺伝子はヒト以外の細胞では19番染色体特異的遺伝子導入は困難であるため、マウス細胞へヒト19番染色体AAVS1領域遺伝子をまず組込、続いて19番染色体部位特異的遺伝子組込みをおこなう移植実験を遂行中である。

血友病B遺伝子治療：ヒトFIXのAla262位アミノ酸はカニクイサルではThrである。カニクイザルFIX遺伝子を改変し262位をヒト型Alaに変え、この部をエピトープにもつモノクロナル抗体で発現改変FIXを測定出来るようにした。この変異カニクイザルFIXを発現するAAV1ベクターをカニクイザル骨格筋に投与することで3頭において変異カニクイザルFIXの血液レベルを4-40%で長期間維持することが可能であった。マウスでFIXレベル1000%以上の発現をえることができる第IX因子遺伝子搭載AAV8ベクターを、AAV8に対する中和抗体陰性サルの末梢静脈から投与したところ4頭において治療域(2-20%)のFIX発現が得られた。しかし、既感染に基づくAAV8

に対する中和抗体が低力価であっても存在するサルに、同ベクターを腸間膜静脈枝から投与しても期待レベルの FIX の発現は得られなかった。AAV8 ベクターによる遺伝子導入を阻害する中和抗体が存在するカニクイザルに於いて、中和抗体による AAV ベクターの遺伝子導入阻害を回避するベクター投与を試み、サル 3 頭において 10%前後の FIX 発現がえられた。いずれの実験においても、マウスで高い遺伝子導入効率のある AAV8 ベクターも、カニクイザルではマウスと比較し 1/10 以下の遺伝子導入効率であり、非ヒト霊長類を用いた前臨床実験が必須であることが示唆された。

AAV8 ベクターにより FIX 遺伝子を肝臓へ導入する血友病 B 遺伝子治療は、カニクイザルを用いた前臨床研究で有効性が示され臨床研究へ歩を進めることができると思われた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Ohmori, T., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Honda, S., Miyata, T., Sakata, Y.: Vinculin activates inside-out signaling of integrin α IIb β 3 in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 400(3) 323-328.2010. 査読・有
- ② Ohmori, T., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Furukawa, Y., Sakata, Y.: Vinculin is indispensable for repopulation by hematopoietic stem cells, independent of integrin function. *J Biol Chem.* 285(41)31763-31773.2010. 査読・有
- ③ Ohmori, T., Madoiwa, S., Mimuro, J., Sakata, Y.: Development of platelet-directed gene modification by lentiviral vector. *Rinsho Ketsueki.* 51(8):625-31. 2010.
- ④ Ishiwata, A., Mimuro, J., Mizukami, H., Kashiwakura, Y., Yasumoto, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ono, F., Shima, M., Yoshioka, A., Ozawa, K., Sakata, Y.: Mutant macaque factor IX T262A: A tool for hemophilia B gene therapy studies in macaques. *Thromb Res.* 125(6):533-537. 2010. 査読・有
- ⑤ Mimuro, J., Mizuta, K., Kawano, Y., Hishikawa, S., Hamano, A., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Kawarasaki, H., Sakata, Y.: Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 14(3):369-376. 2010. 査読・有
- ⑥ Ishiwata, A., Mimuro, J., Mizukami, H., Kashiwakura, Y., Takano, K., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ozawa, K., Sakata, Y.: Liver-restricted expression of the canine factor VIII-gene facilitates prevention of inhibitor formation in factor VIII-deficient mice. *J Gene Med.* 11(11):1020-1029. 2009. 査読・有
- ⑦ Madoiwa, S., Yamauchi, T., Kobayashi, E., Hakamata, Y., Dokai, M., Makino, N., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Sakata, Y.: Induction of factor VIII-specific unresponsiveness by intrathymic factor VIII injection in murine hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 7(5):811-824. 2009. 査読・有
- ⑧ Mimuro, J., Niimura, M., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ono, T., Ohmori, T., Madoiwa, S., Okada, K., Matsuo, O., Sakata, Y.: Unbalanced expression of ADAMTS13 and von Willebrand factor in mouse 2008. 査読・有
- ⑨ Kimura, A., Ohmori, T., Kashiwakura, Y., Ohkawa, R., Madoiwa, S., Mimuro, J., Shimazaki, K., Hoshino, Y., Yatomi, Y., Sakata, Y.: Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor-2 enhances migration of neural progenitor cells toward an area of brain infarction. *Stroke.* Dec;39(12):3411-7. 2008. 査読・有
- ⑩ Ohmori, T., Ishiwata, A., Kashiwakura, Y., Madoiwa, S., Mitomo, K., Suzuki, H., Hasegawa, M., Mimuro, J., Sakata, Y.: Phenotypic correction of hemophilia A by ectopic expression of activated factor FVII in platelets. *Mol Ther.* 16(8):1359-1363 2008. 査読・有
- ⑪ Yano, Y., Ohmori, T., Hoshide, S., Madoiwa, S., Yamamoto, K., Katsuki, T., Mitsuhashi, T., Mimuro, J., Shimada, K., Kario, K., Sakata, Y.: Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in dual-antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad. *European Heart Journal Jul;*29(14):1729-1738.2008. 査

読・有

- ⑫ 三室 淳：血栓傾向-凝固関連因子から
Vascular Lab バスキュラー・ラボ
Vol.7(4)352-356 2010. メディカル出版 査
読・無
- ⑬ 三室 淳：幡種性血管内凝固症候群 内科
疾患の診断基準病型分類重症度 X 血液
内科 臨床雑誌 105 (6) p1453-1457
2010. 南江堂 査読・無
- ⑭ 三室 淳：血栓性血小板減少性紫斑病
今日の診断指針 第6版 p1125-1127 医
学書院 2010. 査読・無

[学会発表] (計 14 件)

- ① 窓岩清治、小林英司、石渡 彰、柏倉
裕志、大森 司、三室 淳、坂田洋一：
マイクロボート植え込み成体血友病
A マウスを用いた持続的 VIII 因子
刺激に対する免疫応答能の解析 第
72 回日本血液学会学術集会
2010.9/24-26 横浜
- ② Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura,
Akira Ishiwata, Seiji Madoiwa, Jun
Mimuro, Yusuke Furukawa, Yoichi
Sakata: Vinculin is indispensable
for repopulation by hematopoietic stem cells.
第 72 回日本血液学会学術集会
2010.9/24-26 横浜
- ③ Jun Mimuro, Yoichi Sakata: Hemophilia
gene therapy study with mice and
non-human primates. 第 72 回日本血液学
会学術集会 2010.9/24-26 横浜
- ④ 大森 司、窓岩清治、三室 淳、坂田
洋一：レンチウイルスベクターを用い
た血小板標的遺伝子導入法の開発（シ
ンポジウム）第 72 回日本血液学会学術
集会 2010.9/24-26 横浜
- ⑤ Jun Mimuro, Akira Ishiwata, Hiroaki
Mizukami, Yuji Kashiwakura, Katsuhiko
Takano, Tsukasa Ohmori, Seiji
Madoiwa, Kei-ya Ozawa, Yoichi
Sakata: Liver-restricted expression of the
canine factor VIII gene facilitates
prevention of inhibitor formation in
factor VIII-deficient mice. 第 16 回日本
遺伝子治療学会学術集会 2010.7/1-3
宇都宮
- ⑥ Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura,
Akira Ishiwata, Seiji Madoiwa, Eiji
Akiba, Mamoru Hasegawa, Jun Mimuro,
Kei-ya Ozawa, Yoichi Sakata: The
chicken hypersensitive site-4 chromatin
insulator sequence protects clonal
dominance of hematopoietic stem cells
transduced with a self-inactivating SIV
vector in platelet-directed gene therapy.
第 16 回日本遺伝子治療学会学術集会

2010.7/1-3 宇都宮

- ⑦ Hiroaki Mizukami, Jun Mimuro, Akira
Ishiwata, Hiroya Yagi, Tsukasa Ohmori,
Masashi Urabe, Akihiro Kume, Yoichi
Sakata, Kei-ya Ozawa: Successful factor IX
expression by IV administration of AAV8
vectors in macaques. 第 16 回日本遺伝
子治療学会学術集会 2010.7/1-3 宇都宮
- ⑧ Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura, Akira
Ishiwata, Seiji Madoiwa, Jun Mimuro,
Yoichi Sakata: Silencing of a targeted
protein in platelets using a lentiviral vector
delivering short hairpin RNA sequence.
第 16 回日本遺伝子治療学会学術集会
2010.7/1-3 宇都宮
- ⑨ Akihiro Kume, Hiroya Yagi, Hiroaki
Mizukami, Masashi Urabe, Tomonori
Tsukahara, Akira Ishiwata, Jun Mimuro,
Seiji Madoiwa, Tsukasa Ohmori, Yoichi
Sakata, Kei-ya Ozawa: Choice of small-sized
promoter for AAV-mediated factor IX
expression in skeletal muscle. 第 16 回日
本遺伝子治療学会学術集会 2010.7/1-3
宇都宮
- ⑩ 柏倉裕志、三室 淳、石渡 彰、安本
篤史、坂田飛鳥、大森 司、窓岩清治、
水上浩明、小野文子、小澤敬也、坂田
洋一：非ヒト霊長類を用いた血友病 A
伝子治療研究に向けたヒト BDFV VIII
特異的検出法の確立 第 33 回日本血栓
止血学会学術集会 2010.4/22-24 鹿
児島
- ⑪ 石渡 彰、三室 淳、水上浩明、小野文
子、安本篤史、坂田飛鳥、柏倉裕志、大
森 司、窓岩清治、久米晃啓、保富康宏、
小澤敬也、坂田洋一：非ヒト霊長類を用
いた血友病 B 遺伝子治療研究：末梢静脈
投与 AAV8 ベクターによる VIII 因子遺伝
子導入 第 33 回日本血栓止血学会学術
集会 2010.4/22-24 鹿児島
- ⑫ 三室 淳、水田耕一、川野陽一、菱川
修司、浜野明栄、柏倉裕志、石渡 彰、
坂田飛鳥、安本篤史、大森 司、窓岩
清治、河原崎秀雄、坂田洋一：Impact of
acute cellular rejection on
biomarkers in liver transplantation
第 33 回日本血栓止血学会学術集会
2010.4/22-24 鹿児島
- ⑬ 大森 司、柏倉裕志、石渡 彰、坂田飛
鳥、安本篤史、窓岩清治、三室 淳、本
田繁則、宮田敏行、坂田洋一：Vinculin
は巨核球分化と integrin α IIb β 3 の活性化
に関与する 第 33 回日本血栓止血学会学
術集会 2010.4/22-24 鹿児島
- ⑭ 水上浩明、三室 淳、石渡 彰、八木 洋
也、大森 司、窓岩清治、卜部 匡司、
久米晃啓、坂田洋一、小澤敬也：Robust

- and sustained factor IX expression following IV injection of AAV8-based vectors in magaques. 第71回日本血液学会学術集会 2009.10/23-24 京都
- ⑮久米晃浩、八木 洋也、水上浩明、卜部匡司、塚原 智典、石渡 彰、三室 淳、窓岩清治、大森 司、坂田洋一、小澤敬也：Promoter selection for muscle-directed self-complementary AAV toward hemophilia B gene therapy. 第71回日本血液学会学術集会 2009.10/23-24 京都
- ⑯大森 司、窓岩清治、三室 淳、坂田洋一：Platelet-directed gene modification by lentiviral vector: Application to therapies for inherited bleeding disorders and research into platelet signal. シンポジウム 第71回日本血液学会学術集会 2009.10/23-24 京都
- ⑰伊東哲男、林 司、古寺美加、水上浩明、小澤敬也、三室 淳、坂田洋一、村松慎一：中和抗体法と相関性のある抗 AAV2 抗体検出試験の開発 第32回日本血栓止血学会学術集会 2009.6/4-6 北九州
- ⑱石渡 彰、三室 淳、柏倉裕志、大森 司、窓岩清治、水上浩明、久米晃啓、小澤敬也、坂田洋一：高純度 AAV8、AAV9 ベクター精製法ノ確立 第32回日本血栓止血学会学術集会 2009.6/4-6 北九州
- ⑲Thasinas Dissayabutra、大森 司、青木慎也、石渡 彰、柏倉裕志、窓岩清治、秋葉栄治、長谷川 護、三室 淳、坂田洋一：血小板への遺伝子発現増強を目的とした *GPIIb* プロモーターの改変 第32回日本血栓止血学会学術集会 2009.6/4-6 北九州
- ⑳大森 司、青木慎也、Thasinas Dissayabutra、石渡 彰、柏倉裕志、窓岩清治、秋葉栄治、長谷川 護、三室 淳、坂田洋一：*GPIIb* 遺伝子近傍のクロマチンインスレーター配列の同定 第32回日本血栓止血学会学術集会 2009.6/4-6 北九州
- ㉑柏倉裕志、三室 淳、石渡 彰、山中一央、土海桃子、青木慎也、大森 司、窓岩清治、坂田洋一：異常第 VIII 因子遺伝子正常化による血友病 A 遺伝子治療の試み 第31回日本血栓止血学会学術集会 2008.11/20-22 大阪
- ㉒窓岩清治、三室 淳、大森 司、坂田洋一：Regulation of plasminogen activator-plasmin system and inflammation. 第31回日本血栓止血学会学術集会(シンポジウム) 2008.11/20-22 大阪
- ㉓大森 司、石渡彰、柏倉裕志、窓岩清

- 治、鈴木英紀、見供克之、長谷川護、三室 淳、坂田洋一：血小板への活性化型血液凝固第 VII 因子の発現による血友病遺伝子治療 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- ㉔柏倉裕志、三室 淳、新村真則、小野智子、石渡 彰、土海桃子、大森 司、窓岩清治、岡田清孝、松尾 理、坂田洋一：エンドトキシン症における血栓性微小血管障害の発症機序の解析 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- ㉕石渡 彰、三室 淳、水上浩明、小野文子、柏倉裕志、大森 司、諏合輝子、窓岩清治、保富康宏、小澤敬也、坂田洋一：非ヒト霊長類モデルにおける血友病 B 遺伝子治療の基礎的検討 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- ㉖水上浩明、八木洋也、三室 淳、石渡 彰、窓岩清治、卜部匡司、久米晃啓、坂田洋一、小澤敬也：AAV ベクターを用いた遺伝子導入法と免疫反応 血友病 B に関する検討を中心に 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- ㉗小原陽子、卜部匡司、伊藤孝幸、水上浩明、三室 淳、坂田洋一、久米晃啓、小澤敬也：AAV を利用した第19番染色体 AAVS1 領域特異的遺伝子組込み法 導入遺伝子の発現期間に関する検討 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都

〔図書〕(計4件)

- ①三室 淳：VI 凝固線溶系 5. 血友病遺伝子治療法開発の最近の進歩 Annual Review 血液 p216-225 2011.1 中外医学社
- ②三室 淳：V 出血・血栓性疾患 5. その他の先天性凝固異常症・線溶異常症 血液疾患 最新の治療 20011-2013 P267-270 2010.南江堂
- ③三室 淳：(8)研究分子病態治療研究センター 分子病態研究部 p329 小児生体肝移植 日本医学館 2010.
- ④三室 淳：線溶系制御機構 p38-41 講義録 血液・造血器疾患学 メジカルビュー社 2008.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：血友病 A モデルブタの作出
 発明者：自治医科大学：教授 坂田 洋一
 自治医科大学：准教授 三室 淳
 農業生物資源生物研究所：上級研究員 大西 彰
 プライムテック(株)：チームリーダー 岩本 正樹

プライムテック(株) : チーム員
大石 貴嗣

権利者 : 自治医科大学
農業生物資源生物研究所
プライムテック(株)

種類 : 特許
番号 : 特願 2010-102569
出願年月日 : 2010. 4. 27
国内外の別 : 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三室 淳 (MIMURO JUN)
自治医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 10221607

(2) 研究分担者

窓岩 清治 (MADOIWA SEIJI)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 70296119

大森 司 (OHMORI TSUKASA)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 70382843

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :