

令和元年6月25日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26293328

研究課題名(和文) アデノ随伴ウイルスベクターを応用した脳神経疾患に対する遺伝子細胞療法

研究課題名(英文) AAV vector-mediated cell and gene therapy for neuronal disease

研究代表者

岡田 尚巳 (Okada, Takashi)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：00326828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳血管障害、悪性神経膠腫、および難治性てんかんなどの脳神経疾患に対する治療成績をさらに改善させるため、集学的治療の中で脳組織に治療タンパク質を効果的に送達し持続的に作用させる新規治療タンパク質補充療法の開発が急務である。このため、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターやベクター産生型腫瘍集積細胞を用いた、安全で持続的なタンパク質補充療法の有効性が期待される。本研究においてはベクター高産生細胞や高密度培養系の開発に向けた基盤的技術を検証した。また、*ex vivo*遺伝子治療として、間葉系幹細胞を基盤とした機能強化細胞やベクター産生細胞を構築し、脳梗塞や腫瘍性疾患の遺伝子細胞治療研究を推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来AAVベクターのGMP製造において用いられていた昆虫細胞は高密度培養が可能であるが、ラドウイルスの汚染やウイルス粒子内への昆虫細胞由来タンパク質の封入が指摘され、安全上の懸念事項が多い。このため、高密度培養や効率的なベクター産生が可能なヒト由来のウイルス高産生細胞の開発が急務である。本研究においては従来培った経験の蓄積を応用し、高機能なベクター複製細胞と高密度培養系の開発に向け基盤技術を検証した。また、間葉系幹細胞を基盤とした機能強化細胞やベクター産生細胞を構築し、脳神経疾患の遺伝子細胞治療研究の社会実装に重要な基盤技術の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：The specific characteristics of the recombinant adeno-associated virus (rAAV) with safety and long-term expression have made it an attractive transduction tool for clinical gene therapy of neuromuscular diseases. However, *in vivo* gene transduction with the rAAV depends upon laborious procedures for the production of the vector stocks to meet end-product specifications. We developed methods of producing rAAV with scalable purification using the high-performance ion exchange membrane adsorbers for considerable *in vivo* experimentation and clinical investigation. We adopted our production system to investigate AAV vector-mediated *ex vivo* MSC transduction strategy for the treatment of various neuromuscular diseases including stroke. Furthermore, vector-producing MSC would be promising to realize tumor-targeting as well as transgene amplification *in situ*.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：遺伝子治療 AAVベクター 間葉系幹細胞 脳梗塞 脳腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

長期間遺伝子発現が持続し炎症反応も低いアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの脳神経疾患に対する臨床応用が期待されているが、安全性や有効性は十分ではなく、ベクター調製技術や遺伝子導入法のさらなる改良が必要である。我々はガス交換システムを用いた大規模培養系を開発し、従来の大規模培養作業を効率化した(Okada T. *et al.*, *Hum. Gene Ther.*, 16: 1212-1218, 2005)。また、従来セシウム超遠心精製法は非常に煩雑な操作を必要としていたが、簡便なステップ式セシウム重層超遠心法を提案し、従来精製工程を大きく改善した(Okada T. *et al.*, *Methods Enzymol*, pp378-93, 2002)。さらに、従来細胞破砕物を開始試料とする方法に替わり、新規強いオン交換膜を利用し培養上清を試料として純度の高いベクターを調製する技術を開発し(Okada T. *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 2009)、研究室における標準的なベクター作製システムとして実用化を達成した。ベクターの有効性を高めるため、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 HDACi による発現増強法(Okada T. *et al.*, *Mol. Ther.* 13: 738-746, 2006 ; 特願 2005-505834、PCT/JP2004/005166)を開発した。得られた高純度ベクターを用いて IL-10 発現ベクターによる炎症制御治療実験を行い、脳卒中モデルである SHR-SP ラットや、肺高血圧症ラットにおいて、著明な治療効果が得られた(Nomoto T. *et al.*, *Gene Ther.*, 16:383-91, 2009、Ito T. *et al.*, *Circ Res*, 101:734-7412007 ほか)。

また、腫瘍を標的し治療遺伝子やベクターを運ぶ細胞として、腫瘍や炎症組織への集積性を有する間葉系幹細胞(Multipotent mesenchymal stromal cell:MSC)が有用と考えられる。MSC は HLA が一致しなくても使用可能で倫理的な障壁が低く、ステロイド抵抗性の移植片対宿主病(Graft versus host disease:GVHD)に対する効果が証明され(Le Blanc, *et al.*, *The Lancet*; 2004; 363, 9419)、本邦でも再生医療等製品として承認されている。炎症集積性や免疫応答調節機能から、様々な炎症性疾患への活用が期待されるが、遺伝子修飾 MSC は生体内では不安定であり、長期間本来の性質を維持することや長期間治療タンパク質を発現させることが困難である。そこで、増殖の盛んな腫瘍性疾患に対して、ウイルスのコンポーネントを搭載したベクター産生型 MSC を腫瘍に集積させ、腫瘍組織内でベクターを産生させ腫瘍細胞自身に長期安定に治療タンパク質を産生させるシステムを考案した(特許成立 2013)。実際に、このベクター産生細胞を用いて動物モデルの腫瘍組織内における遺伝子増幅と治療効果の増強作用を証明した(Okada T. *et al.*, *Front Biosci*13:1887-1891, 2008、Uchibori R. *et al.*, *J Gene Med* 11: 373-81, 2009)。

## 2. 研究の目的

脳血管障害、悪性神経膠腫、難治性てんかん、および神経筋疾患などの脳神経疾患に対する治療成績をさらに改善させるため、集学的治療の中で脳組織に治療タンパク質を効果的に送達し持続的に作用させる新規治療タンパク質補充療法の開発が急務である。このため、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターやベクター産生型腫瘍集積細胞を用いた、安全で持続的なタンパク質補充療法の有効性が期待される。

従来 AAV ベクターの GMP 製造において用いられていた昆虫細胞はウイルス製造のホスト細胞として期待されたが、産生されたウイルス試料中には中間体や中空粒子の混入が多いことや、ウイルス粒子内への昆虫細胞由来タンパク質の封入やラブドウイルスの汚染が指摘され、安全上の懸念事項が多い。このため、高密度培養と効率的ベクター複製が可能なヒト由来のウイルス高産生細胞の開発が急務である。本研究においては従来培った経験の蓄積を応用し、高機能なベクター複製細胞と高密度培養系を開発に向けた基盤的技術を検証した。また、AAV ベクターを応用した *ex vivo* 遺伝子治療として、間葉系幹細胞を基盤とした機能強化細胞やベクター産生細胞を構築し、脳梗塞や腫瘍性疾患の遺伝子細胞治療研究を推進した。

## 3. 研究の方法

(1) 高規格 AAV ベクター製造法の開発：高純度ベクターの大規模製造に適したプロトコルの検証を推進した。アデノウイルス初期遺伝子群や、E1B19k 機能を補完する Bcl- $x_L$  遺伝子を導入した機能強化型 293EB 細胞を活用した。高密度培養に向け、293EB 細胞を用いて培地、培養条件の検討を行った。固相支持担体を用いてバイオリアクターによる高密度培養を行い、ベクターの培養上清中への放出量、溶存酸素濃度の変化や培養条件を検証した。

(2) 脳神経疾患における新規タンパク質補充療法：脳虚血再灌流障害治療への応用研究を推進した。AAV ベクターは野生型ウイルスとは異なり染色体挿入のリスクが低く、通常は *in vivo* 遺伝子治療に用いられるが、細胞増殖や長期間の生存が必要ない場合には *ex vivo* 遺伝子治療への活用が期待される。間葉系幹細胞において 1 型 AAV ベクターを用いて HGF 発現間葉系幹細胞を作製し、発現と作用を検証した。MCA 閉塞 SD ラットを作成し、脳虚血再灌流後に外来遺伝子の *ex vivo* 導入を行った間葉系幹細胞を

静脈内投与して、免疫染色や TTC 染色により炎症細胞浸潤、梗塞体積および浮腫体積を検証した。

(3) ベクター産生型標的細胞による *in situ* 遺伝子治療：間葉系幹細胞を応用したベクター産生型細胞の機能を検証した。マーカー遺伝子発現ベクターのコンポーネントを間葉系幹細胞に導入し、培養細胞の系で遺伝子発現およびベクター産生を評価した。外来遺伝子修飾 MSCs をマウスに左心室腔経由で全身投与し、外来遺伝子発現や安全性を検証した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 高規格 AAV ベクター製造法の開発：

高純度ベクターの大規模製造に向け、効率的なベクター製造が可能な高密度培養方法の開発を推進した。機能強化型 293EB 細胞を活用し、固相支持担体を用いてバイオリアクターによる高密度培養を行い、ベクターの培養上清中への放出量、溶存酸素濃度の変化や培養条件を確認した。この結果、細胞接着面積が  $0.53 \text{ m}^2$  の培養試料から  $1.1 \times 10^{13}$  v. g. の未精製 dsAAV1-CB-EGFP が産生できた。接着面積を  $500 \text{ m}^2$  にスケールアップすれば  $10^{16}$  v. g. 規模のベクターが可能と考えられた。さらに培養および遺伝子導入の条件を最適化することにより、 $10^{17}$  v. g. 規模のベクター製造が可能と期待される。また、イオン交換やゲル濾過クロマトグラフィーを応用し、密度勾配超遠心操作を省略可能なウイルス精製プロトコルを検証した。低濃度の Mes-HEPES バッファーにて AAV1 をイオン交換膜に吸着させると、ゲル濾過処理標本の SDS-PAGE 法での純度は 90%以上であり、電子顕微鏡による粒子観察において中空粒子の混入は 10%以下であった (Tomono, *et al.*, Mol Ther Methods Clin Dev. 2016; 3:15058)。ただし、吸着および溶出操作の過程は産業化の際に知財制限があることや、吸着および溶出に伴う損失のため回収効率が十分ではないことが課題であった。このため、吸着および溶出操作が不要なイオン交換精製法を検討し、条件設定を行った (Tomono, *et al.*, Mol Ther Methods Clin Dev. 2018; 11: 180-190)。EGFP を発現する dsAAAV9-CB-EGF を 293EB 細胞にて複製させ、硫酸沈殿産物を希釈後、陰イオン交換カラムに試料を通した。pass-through 画分を回収してゲル濾過処理後、回収試料を濃縮した。square dish 27 枚分 (HEK293EB,  $5.5 \times 10^9$  cells) から合計  $2.1 \times 10^{15}$  v. g. (濃度  $1.4 \times 10^{13}$  v. g. /ml) の精製産物を得た。

##### (2) 脳神経疾患における新規タンパク質補充療法：

脳虚血再灌流障害治療への応用研究を推進した。AAV ベクターは通常は *in vivo* 遺伝子治療に用いられるが、野生型ウイルスとは異なり染色体挿入のリスクが低いことから、細胞増殖や長期間の生存が必要ない場合には *ex vivo* 遺伝子治療への活用が期待される。間葉系幹細胞に HGF 発現 1 型 AAV ベクターを感染させて HGF 発現間葉系幹細胞を調製し、発現と機能を確認した。MCA 閉塞 SD ラットにおいて、脳虚血再灌流後に HGF 発現間葉系幹細胞を静脈内投与し、免疫染色や TTC 染色により、炎症細胞浸潤、梗塞体積および浮腫体積を検証した結果、ペナンプラの保護による治療効果を確認した。この際、HGF により血液脳関門が安定化されることを見出した (Sowa K, *et al.*, Mol Ther-Methods Clin Dev. 2018)。

##### (3) ベクター産生型標的細胞による *in situ* 遺伝子治療：

間葉系幹細胞を応用したベクター産生型細胞の機能を検証した。マーカー遺伝子発現ベクターのコンポーネントを間葉系幹細胞に導入し、培養細胞の系で遺伝子発現およびベクター産生を評価した。外来遺伝子修飾 MSCs をマウスに左心室腔経由で全身投与し、外来遺伝子発現や安全性を検証した。投与直後に全身のイメージングで全身循環が確認され、細胞投与に伴う有害事象は認められなかった。今後、orthotopic な動物モデルにて検証を行うことにより、体性幹細胞を活用したベクター産生型標的細胞の開発が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 25 件) ※査読有

1. Shimazaki K, Kobari T, Oguro K, Yokota H, Kasahara Y, Murashima Y, Watanabe E, Kawai K, Okada T. Hippocampal GAD67 Transduction Using rAAV8 Regulates Epileptogenesis in EL Mice. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 2018, doi: 10.1016/j.omtm.2018.12.012. eCollection 2019 Jun 14.
2. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Miyagawa Y, Adachi K, Sakamoto S, Kawano Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Highly Efficient Ultracentrifugation-free Chromatographic Purification of Recombinant AAV Serotype 9. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 2018, doi: 10.1016/j.omtm.2018.10.015. eCollection 2018 Dec 14.
3. Sowa K, Nito C, Nakajima M, Suda S, Nishiyama Y, Sakamoto Y, Nitahara-Kasahara

- Y, Nakamura-Takahashi A, Ueda M, Kimura K, Okada T. Impact of Dental Pulp Stem Cells Overexpressing Hepatocyte Growth Factor after Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2018, doi: 10.1016/j.omtm.2018.07.009. eCollection 2018 Sep 21.
4. Nito C, Sowa K, Nakajima M, Sakamoto Y, Suda S, Nishiyama Y, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Ueda M, Okada T, Kimura K. Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates brain damage following acute cerebral ischemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.084. Epub 2018 Sep 27.
  5. Nakajima M, Suda S, Sowa K, Sakamoto Y, Nito C, Nishiyama Y, Aoki J, Ueda M, Yokobori S, Yamada M, Yokota H, Okada T, Kimura K. AMPA Receptor Antagonist Perampanel Ameliorates Post-Stroke Functional and Cognitive Impairments. *Neuroscience*, 2018, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.043. Epub 2018 Jul 5.
  6. Nakajima M, Nito C, Sowa K, Suda S, Nishiyama Y, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Imagawa K, Hirato T, Ueda M, Kimura K, Okada T. Mesenchymal Stem Cells Overexpressing Interleukin-10 Promote Neuroprotection in Experimental Acute Ischemic Stroke. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2017, doi: 10.1016/j.omtm.2017.06.005. eCollection 2017 Sep 15.
  7. Sakai A, Saitow F, Maruyama M, Miyake N, Miyake K, Shimada T, Okada T, Suzuki H. MicroRNA cluster miR-17-92 regulates multiple functionally related voltage-gated potassium channels in chronic neuropathic pain. *Nature Communications*, 2017, doi: 10.1038/ncomms16079.
  8. Miyoshi S, Tezuka T, Arimura S, Tomono T, Okada T, Yamanashi Y. DOK7 gene therapy enhances motor activity and life span in ALS model mice. *EMBO Molecular Medicine*, 2017, doi: 10.15252/emmm.201607298.
  9. 岡田尚巳. ゲノム情報と遺伝子治療 -遺伝子治療の最新動向- デュシェンヌ型筋ジストロフィー. *日本臨床*, 2017
  10. Takahashi K, Igarashi T, Miyake K, Kobayashi M, Yaguchi C, Iijima O, Yamazaki Y, Katakai Y, Miyake N, Kameya S, Shimada T, Takahashi H, Okada T. Improved Intravitreal AAV-Mediated Inner Retinal Gene Transduction after Surgical Internal Limiting Membrane Peeling in Cynomolgus Monkeys. *Mol Ther*, 2016, doi: 10.1016/j.ymthe.2016.10.008. Epub 2017 Jan 4.
  11. Nakata M, Gantulga D, Santoso P, Zhang B, Masuda C, Mori M, Okada T, Yada T. Paraventricular NUCB2/Nesfatin-1 Supports Oxytocin and Vasopressin Neurons to Control Feeding Behavior and Fluid Balance in Male Mice. *Endocrinology*, 2016, doi: 10.1210/en.2015-2082. Epub 2016 Apr 22.
  12. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016, doi: 10.1038/mtm.2015.58. eCollection 2016.
  13. Nakata M, Yamamoto S, Okada T, Gantulga D, Okano H, Ozawa K, Yada T. IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *International Journal of Obesity*, 2016, doi: 10.1038/ijo.2015.201. Epub 2015 Oct 5.
  14. Igarashi T, Miyake K, Kobayashi M, Kameya S, Fujimoto C, Nakamoto K, Takahashi H, Igarashi T, Miyake N, Iijima O, Hirai Y, Shimada T, Okada T, Takahashi H. Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in a rat model of transient IOP elevation. *Mol Vis*. 2016, 22:816-26. eCollection 2016.
  15. Nakata M, Yamamoto S, Okada T, Gantulga D, Okano H, Ozawa K, Yada T. IL-10 gene transfer upregulates arcuate POMC and ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes by substituting for leptin. *International Journal of Obesity*, 2015, doi: 10.1038/ijo.2015.201. Epub 2015 Oct 5.
  16. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2015, doi: 10.1038/mtm.2015.58. eCollection 2016.
  17. Nakamura-Takahashi A, Miyake K., Watanabe A, Hirai Y, Iijima O, Miyake N, Adachi K, Kasahara Y, Kinoshita H, Noguchi T, Abe S, Narisawa S, Jose Luis Millan, Shimada T, Okada T. Treatment of hypophosphatasia by muscle-directed expression of bone-targeted alkaline phosphatase via self-complementary AAV8 vector. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2015, doi: 10.1038/mtm.2015.59. eCollection 2016.

18. Hironaka K, Yamazaki Y, Hirai Y, Yamamoto M, Miyake N, Miyake K, Okada T, Morita A, Shimada T. Enzyme replacement in the CSF to treat metachromatic leukodystrophy in mouse model using single intracerebroventricular injection of self-complementary AAV1 vector. *Sci Rep.*, 2015, doi: 10.1038/srep13104.
19. Hayashita-Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Okada T, Takeda S. Intra-amniotic rAAV-mediated microdystrophin gene transfer improves canine X-linked muscular dystrophy and may induce immune tolerance. *Mol Ther.*, 2015, doi: 10.1038/mt.2015.5. Epub 2015 Jan 14.
20. Tanokashira D, Motoki K, Minegishi S, Hosaka A, Mamada N, Tamaoka A, Okada T, Madepalli K, Lakshmana, Araki W. LRP1 Downregulates the Alzheimer's  $\beta$ -Secretase BACE1 by Modulating Its Intraneuronal Trafficking. *ENEURO*, 2015, doi: 10.1523/ENEURO.0006-15.2015. eCollection 2015 Mar-Apr.
21. Darambazar G, Nakata M, Okada T, Wang L, Li E, Shinozaki A, Motoshima M, Mori M, Yada T. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.065. Epub 2014 Dec 19.
22. Ohtsuka Y, Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Chiyo T, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, Toda T. Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression. *Sci Rep*, 2015
23. Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Yoshimura T, Motomura M, Yoshida N, Beeson D, Takeda S, Yamanashi Y. DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science*, 2014
24. Hira R, Ohkubo F, Masamizu Y, Ohkura M, Nakai J, Okada T, Matsuzaki M. Reward-timing-dependent bidirectional modulation of cortical microcircuits during optical single-neuron operant conditioning. *Nat. Commun.*, 2014, doi: 10.1038/ncomms6551.
25. Masamizu Y, Tanaka R. Y, Tanaka H. Y, Hira R, Kitamura K, Isomura Y, Okada T, Matsuzaki M. Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nature Neurosci.*, 2015

〔学会発表〕（計 47 件）

1. Okada T. 日本における遺伝子治療研究開発の課題と展望. Pall Gene Therapy Seminar (招待講演), 2019
2. Inoue K, Li H, Okada H, Goto Y-i, Okada T. Development of AAV enabling oligodendrocyte-specific gene suppression: implication for the treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease. 11th FENS, Forum of Neuroscience (国際学会), 2018
3. Sowa K, Nito C, Nakajima M, Suda S, Nishiyama Y, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Imagawa K, Hirato T, Ueda M, Okada T, Kimura K. Transplantation of dental pulp stem cells overexpressing hepatocyte growth factor by adeno-associated virus vector in a rat stroke model. Nursing Symposium & Pre-Con (国際学会), 2018
4. Nakajima M, Nito C, Sowa K, Suda S, Nishiyama Y, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Imagawa K, Hirato T, Ueda M, Kimura K, Okada T. Mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 enhance neuroprotective effects in rat with transient focal ischemia. 第 24 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 2018
5. Nakamura-Takahashi A, Ikeue R, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Hirai Y, Okada T, Kasahara M. Improvement of lethal hypophosphatasia in mice by high level expression of bone targeted alkaline phosphatase using self-complementary AAV8 vector. 第 24 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 2018
6. Sowa K, Nito C, Nakajima M, Suda S, Nishiyama Y, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Imagawa K, Hirato T, Ueda M, Kimura K, Okada T. Dental pulp stem cell overexpressing hepatocyte growth factor ameliorates blood-brain barrier permeability and promotes neuroprotection in a rat model of ischemic stroke. 第 24 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 2018
7. 岨康太, 仁藤智香子, 中島壯崇, 須田智, 西山康裕, 坂本悠記, 高橋有希, 笠原優子, 上田雅之, 岡田尚巳, 木村和美. ラット局所脳虚血モデルにおいて HGF 強発現歯髄幹細胞移植は血液脳関門障害を抑制し脳保護効果を増強する. 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会, 2018

〔図書〕（計4件）

1. 伴野太郎, 岡田尚巳. PHARM STAGE. 技術情報協会, 13, 2016
2. 岡田尚巳, 武田伸一. 遺伝子医学 MOOK 今着実に実り始めた遺伝子治療～最新研究と今後の展開(分担執筆). メディカルドゥ, 200, 2015
3. 岡田浩典, 伴野太郎, 岡田尚巳. 血液フロンティア 25巻5号 ゲノム編集技術を用いる遺伝子治療(分担執筆). 医薬ジャーナル社, 140, 2015
4. 伴野太郎, 岡田浩典, 岡田尚巳. Phama Medica 33巻4号 遺伝子導入用ウイルスベクターの特徴と作成法(分担執筆). メディカルレビュー社, 140, 2015

〔産業財産権〕

○出願状況（計3件）

名称：筋萎縮性側索硬化症を含む神経疾患の予防剤及び/又は治療剤

発明者：岡田尚巳、平井幸彦、望月秀樹、長野清一、佐々木勉、鐘其静

権利者：日本医科大学、

種類：特許

番号：特願 2018-141692

出願年：2018

国内外の別：国内

名称：改良型アデノ随伴ウイルスベクター

発明者：岡田尚巳、李朝香、五十嵐勉

権利者：日本医科大学

種類：特許

番号：PCT/JP2019/001090

出願年：2019

国内外の別：国外

名称：Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) 治療薬

発明者：井上健、Li Heng、岡田尚巳

権利者：国立精神・神経医療研究センター、日本医科大学

種類：特許

番号：特願 2018-19950

出願年：2018

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岡田浩典

ローマ字氏名：Hironori Okada

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：大学院医学研究科

職名：研究生

研究者番号（8桁）：80416271