

平成21年 5月 1日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18390346

研究課題名 (和文) 異種移植の遅延型拒絶反応およびレトロウイルスの制御

研究課題名 (英文) Regulation of the delayed-type xenograft rejection and pig retrovirus

研究代表者

宮川 周士 (MIYAGAWA SHUJI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90273648

研究成果の概要：異種移植における遅延型拒絶反応の制御を目指し、補体に加え糖鎖抗原、及びブタレトロウイルス (PERV) の制御を研究した。1. 補体制御因子については、有効な hybrid 補体制御因子の発現様式を検討した。2. 糖鎖抗原に対しては、 α -galactosyl 抗原の knockout 後の糖鎖抗原の解析。3. ブタ膵島細胞移植での apoptosis inhibitor の遺伝子導入の検討。4. PERV 制御に関しては、siRNA 法、及び糖転移酵素の遺伝子導入・改変から検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,800,000	0	7,800,000
2007年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	2,280,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：異種移植、遅延型拒絶反応、補体制御因子、糖鎖抗原、ブタレトロウイルス

1. 研究開始当初の背景

臓器移植は全世界で深刻なドナー不足に直面している。これを解消する手段として1990年代より異種移植が注目されている。最も実現可能な移植として、I型の糖尿病に対するブタ膵島 (islet) 療法があげられ、既にロシアやメキシコ、中国ではブタ膵島移植が数多く行われて異種移植は現実の医療になりつつある。

90年頃よりブタの臓器の開発が始まった。我々は、DAF (CD55) や糖転位酵素 GnT-III のトランスジェニック (TG) ブタを作成した。一方、 α 1,3GT の KO が争われ、2002年に米でホモが生まれている。我々は、TG ブタ (DAF+GnT-III) 由来の線維芽細胞を使って α 1,3-GT のノックアウト (KO) にも成功して

いる。

2. 研究の目的

最終的な目的は、遺伝子改変ブタを使用し、異種移植の臨床応用を図る事で、今回、これらを踏まえて今後の方向を決めるための基礎研究を目的とした。具体的には、異種移植における遅延型拒絶反応の制御を目指し、補体制御に加え糖鎖抗原の制御を研究、さらにブタレトロウイルスの制御法も目指した。

3. 研究の方法

<1. hybrid 補体制御因子の in vivo 発現と機能。>

* isletでの発現promoterを開発。---pCXが膵細胞で高発現するが、insulin のpromoter

にCMVのenhancerを付けたものを開発。

* C1-INHとDAFのhybrid分子の作成と検討。

* さらなる hybrid 分子の作製。

<2. α -Gal 抗原後の糖鎖抗原の検討-血管内皮・膵島細胞。>

* 「 α -Gal KO」ブタのisletあるいは血管内皮を用いて、レクチンアレーを用いてH-D抗原以外の、non- α -Gal抗原の抗原性を解析。

* [α 1, 3-GT (GT1) KO + GnT-III-TG]ブタのホモを用いて、normalブタ、[GnT-III-TGブタ] [α 1, 3-GT (GT1) KOブタ]との比較で、各臓器（特に islet）での、人に対する抗原性の変化、N型糖鎖の変化を構造解析。

* H-D抗原のKO。現在 α -Gal以外に判明している唯一の抗原であるH-D抗原に関しては、CMP-NeuAc hydroxylase geneをsiRNAでknock down (KD)の検討。

<3. 分離ブタ膵島細胞の viability の向上>

* ブタの anti-apoptotic inhibitor (FLIP-1&s, PAI-2, PI-9, 等)をcloning。PECのanti-apoptotic作用の増強を検討する。

* アデノウイルスにpCX promoterの下流にこれらanti-apoptotic inhibitorを導入、抗体、補体やNK細胞に対する反応の比較。

* ラットで、isletの分離・移植操作中でのlossを防ぎ得るか検討する

<4. PERVの制御>

* PERVのsiRNAによる制御。H1-promoterにgagのsiRNAを組みこんだpSUPER-GFP vectorを開発し、PERVを制御。2-3の部位を同時に抑制 (KD) する。H1-promoterだけでなく、U6-promoterとtRNA-promoterを用意。

* PERV膜の糖鎖変換による制御。ブタにN型糖鎖のプロセッシングに関係する糖転移酵素 (GnT-I, ManI-A, B, C や Man II等) を遺伝子導入することによる高マンノースタイプの発現の制御を検討。

* dolichy-phosphate mannosyltransferaseの発現を制御することによる PERV の感染性の制御の検討。

4. 研究成果

(補体研究)

* 2種類の hybrid 補体制御因子を合成した。

*ブタの血清補体制御因子で今だ同定されていないC1 esterase inhibitor (C1-INH)をcloningし、遺伝子配列を決定した。さらにcDNAを作製し膜型に変換し、CHO細胞上の作用を検討した。

*異種移植の移植実験でよく使われるカニクイザルの補体価を測定し、ヒトの補体価より高値を示す事が示された。一方、ヒト補体制御因子 DAF はヒト血清に対するのと同様に、

サル血清にも補体制御機能を示した。

(糖鎖研究)

* α -Gal を knockout したブタからの内皮・繊維芽細胞・膵島細胞をレクチンブロットで抗原性の解析を行った。ブタ-ヒト間の比較では、ブタ血管内皮は、 α -Gal だけでなく、末端 GalNAc を示すシグナルが特徴的に高値を示した。一方ヒト内皮は、 α 1, 2 フコースや α 2, 3 シアル酸が高値を示した。また、KO と wild-type ブタの比較では、KO は α -Gal だけでなく、末端の GalNAc や Gal・1-3GalNAc の減少を示した。

(apoptosis 研究)

*ブタ新生児膵島細胞の分離に成功した。

*ブタ PI-9 及び PAI-2 の遺伝子配列およびアミノ酸配列を同定し、血管内皮での NK 細胞よりの攻撃に対する保護効果を得た。この分子を (Adenovirus vector 等で) 遺伝子導入することにより、graft の損傷を抑制できる可能性を示した。

(PERV の研究)

* 2種類の SiRNA で PERV を制御し得た。

*ブタ dolichy-phosphate mannosyltransferase の発現を制御することにより、PERV の感染性を抑え得た。

* PI-anchor 型 DAF、膜貫通型 DAF を構築し、ブタ血管内皮に遺伝子導入、それぞれが産生する PERV のヒト血清への抵抗性を検討し、PI-anchor 型が PERV に載りやすい事を証明。

* 遺伝子導入分子の大きさと PERV 上での機能を検討。DAF の重合分子を作製し、遺伝子導入した補体制御因子が、分子の大きさにより PERV 上での発現に差がでることを示した。

(その他)

*HLA-E の α 2 ドメイン内の 147 番目のアミノ酸を Ser から Cys に置換した構築、HLA-Ev (147)、ではブタ細胞で発現が大きく増加、異種移植に有効な遺伝子であることを示した。

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 22 件)

① Atsushi Yamaguchi, Hiroaki Takagawa, Hirofumi Iwakaji, Shuji Miyagawa, Pi-Chao Wang, and Noriyuki Ishii. Construction of the Plasmid, Overexpression by Chinese Hamster Ovary Cell, Purification, and Characterization of the First Three Short Consensus Repeat Modules of Human Complement Receptor Type 1. J B in press

② Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, Sakaguchi T, Fujita T, Ueno T, Miyagawa S,

Yamauchi A, Sawa Y. Successful Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Humoral Cardiac Allograft Rejection.

Circ J. in press(2009)

③Eiji Okura, Aiko Ishimaru, Aki Yamamoto, Shino Nakatsu, Ryota Shirakura, Masaru Okabe, Yoshiki Sawa, Masahiro Fukuzawa, Meinoshin Okumura, Shuji Miyagawa Differential human serum-mediated neutralization of PERV released from pig cells transfected with variants of hDAF. *Xenotransplantation* 2008; 15: 365-373.

④Hengjie Xu, Sabere Firdawes, Aki Yamamoto, Yu Zhao, Yoshiyuki Ihara, Shuichiro Uehara, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Masahiro Fukuzawa, and Shuji Miyagawa Effects of Blocking the Chemokine Receptors, CCR5 and CXCR3, with TAK-779 in a Rat Small Intestinal Transplantation Model. *Transplantation* 2008.Dec 27;86(12):1810-7.

⑤H.Xu, S.Firdawes, A.Yamamoto,K.Matsunami, A.Ishimaru,A.Kondo,M.Fukuzawa,andS.Miyagawa Cloning and in vitro anti-apoptotic effects of pig FLIPs. *Transplant Proc* 08 Oct;40(8):2779-81.

⑥K.Matsunami, H.Otsuka, H.Xu, S.Firdawes, A.Ishimaru, M.Fukuzawa, and S.Miyagawa. Isolation and sequencing of pig Blm and Ubl-1/SUMO-1 genes that relate to the recombination machinery. *Transplant Proc* 2008 Oct;40(8):2773-5.

⑦ K.Matsunami, H.Otsuka, H.Xu, S.Firdawes A.Yamamoto, A.Ishimaru, M.Fukuzawa, and S. Miyagawa. Molecular cloning of pig Rad51, Rad52 and Rad54 genes, which are involved in homologous recombination machinery. *Transplant Proc* 2008 Oct;40(8):2776-8.

⑧Fujimura.T, Takahagi.Y, Shigehisa.T, Nagashi ma.H,Miyagawa.S,Shirakura.R,Murakami.H. Production of alpha 1,3-Galactosyltransferase gene-deficient pigs by somatic cell nuclear transfer: A novel selection method for gal alpha 1,3-Gal antigen-deficient cells. *Mol Reprod Dev.* 2008 Sep;75(9):1372-8.

⑨Katsuyoshi Matsunami, Eiji Okura, Hiroko Uchida, Hideaki Otsuka, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa. Identification of amino acid positions involved in HLA-E expression. *J Biol (Tokyo)* 2008 May;143(5):641-7.

⑩Kengo Nakahata, Katsuyoshi Matsunami, Chizuko Kobayashi, Takeshi Omori, Hengjie Xu, Masahiro Fukuzawa, Shuji Miyagawa Analysis of the serine protease function of porcine factor I produced by liver cells for xenotransplantation. *Transplant Immunol* in 2008 Apr;19(1):30-6

⑪Tatsuya Fujimura, Shuji Miyagawa, Yoichi Takahagi, Tamotsu Shigehisa and Hiroshi Murakami. Prevalence of porcine endogenous

retroviruses in domestic, miniature and genetically-modified pigs in Japan *Transplant Proc* 2008 Mar;40(2):594-5.

⑫H Xu, E Kitano, Y Sato, C Kobayashi, S Firdawes, A Ishimaru, A Yamamoto, H Kitamura, M Fukuzawa and S Miyagawa Investigation of cynomolgus monkey complement *Transplant Proc* 2008 Mar;40(2):607-8.

⑬Hengjie Xu, Etsuko Kitano, Yu Sato, Chizuko Kobayashi, Sabere Firdawes, Hajime Kitamura, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa Studies of monkey complement: measurement of cynomolgus monkey CH50, ACH50, C4, C2 and C3. *Xenotransplantation* 2008 Feb;15(1):14-9.

⑭Yoshiyuki Ihara, Shuji Miyagawa, Toshimichi Hasegawa, Takuya Kimura, Hengjie Xu, and Masahiro Fukuzawa. Effect of blocking the mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in a rat small intestinal transplantation model. *Transplant Immunol.* 17:271-277, 2007.

⑮Katsuyoshi Matsunami, Akihiro Kondo, Shino Nakatsu, Takeshi Omori, Takatoshi Nakagawa, Masahiro Fukuzawa, Hideaki Otsuka and Shuji Miyagawa. Cloning of pig serine proteinase inhibitor 9 (PI-9) and its use in protecting against apoptosis. *Transplant Int.* 20:453-459, 2007.

⑯C. Kobayashi, K. Matsunami, T Omori, K. Nakahata, S. Nakatsu, H. Xu, C. Gao, Y. Ihara, M. Fukuzawa, and S. Miyagawa. The cross-species function of the pig C1 esterase inhibitor. *Transplant Proc* 2006 Dec;38(10):3321-2.

⑰Chizuko Kobayashi, Katsuyoshi Matsunami, Takeshi Omori, Shino Nakatsu, Kengo Nakahata, Hengjie Xu, Masahiro Fukuzawa, Ryota Shirakura, and Shuji Miyagawa. Features of a Newly Cloned Pig C1 Esterase Inhibitor. *J. Biol* 2006; 140: 421 – 427.

⑱Takeshi Omori, Toshirou Nishida, Hiroshi Komoda, Yuichi Fumimoto, Toshinori Ito, Yoshiki Sawa, Congxiao Gao, Shino Nakatsu, Ryota Shirakura, and Shuji Miyagawa A study of the xenoantigenicity of neonatal porcine islet-like cell clusters (NPCC) and the efficiency of adenovirus-mediated DAF (CD55) expression. *Xenotransplantation* 2006;13:455-464.

⑲Katsuyoshi Matsunami, Tamiko Kusama, Eiji Okura, Ryota Shirakura and Shuji Miyagawa. Involvement of position-147 for HLA-E expression *BBRC* 2006;347:692-697.

⑳ Shuji Miyagawa, Daisuke Fukuta, Etsuko Kitano, Chizuko Kobayashi, Yuichi Fumimoto, Akio Shirasu, Hiroyuki Hattori, Ryota Shirakura and Masahiro Fukuzawa Effect of tandem forms of DAF(CD55) on complement-mediated xenogeneic cell lysis *Xenotransplantation* 2006;13: 433-439.

㉑ Katsuyoshi Matsunami, Shuji Miyagawa,

Kenji Nakagawa, Hideaki Otsuka, and Ryota Shirakura Molecular cloning of pigGnT-I and I.2: An application to xenotransplantation BBRC 2006; 343: 677-683.

② Shuji Miyagawa, Shino Nakatsu, Kenji Hazama, Takatoshi Nakagawa, Akihiro Kondo, Katsuyoshi Matsunami, Junko Yamada, Takayuki Miyazawa, and Ryota Shirakura. A novel strategy for preventing PERV transmission to human cells by remodeling the viral envelope glycoprotein Xenotransplantation 2006; 13: 258-263.

〔学会発表〕(計 51 件)

日本異種移植研究会 鹿児島 H21 3月7日

① α -Gal-knockout ブタ由来の細胞に対する
レクチンによる糖鎖抗原の解析

宮川 周士、山本 亜紀、武石 俊作、山田 正雄、福澤 正洋、三善 英知、池田 孔佑、松成 ひとみ、長嶋 比呂志、村上 博

日本移植学会 大阪 H20 9月19-21日

② Plasminogen activator inhibitor type 2
による NK 細胞制御の試み

徐 恒傑、松浪 勝義、趙 玉、石丸 藍子、フルダウス サビエル、高間 勇一、上野 豪久、福澤 正洋、宮川 周士

③ ブタ Dolichy-Phosphate

Mannosyltransferase の knock down による
PERV 感染性への影響

石丸 藍子、山下 紗弥、徐 恒傑、フルダウス サビエル、武石 俊作、山田 雅雄、近藤 昭宏、福澤 正洋、宮川 周士

④ 異種隣島移植の実現に向かって

宮川 周士、山本 亜紀、石丸 藍子、徐 恒傑、フルダウス サビエル、趙 玉、福澤 正洋、池田 孔佑、松成 ひとみ、長嶋 比呂志、藤村 達也、高萩 陽一、村上 博、重久 保

The XXII International Congress of
Transplantation 2008. August 10-14, Sydney

⑤ EFFECT OF BLOCKING CHEMOKINE
RECEPTORS BY A NOVEL COMPOUND,
TAK-779, IN A RAT SMALL INTESTINAL
TRANSPLANTATION MODEL

H. Xu, Y. Ihara, S. Firdawes, S. Uehara,
M. Fukuzawa, S. Miyagawa

⑥ Analysis of transmembrane form of
complement regulatory proteins should be
expressed in transgenic pigs to avoid PERV
infection

S. Miyagawa, E. Okura, M. Okumura,
M. Okabe, A. Ishimaru, S. Nakatsu,
C. Kobayashi, M. Fukuzawa

⑦ Profiles of glycoantigens of the cells from
a-1,3GT knockout pig S.

S. Miyagawa, S. Takeishi, A. Ishimaru, E. Miyoshi,
M. Fukuzawa

⑧ REPRODUCTION OF HOMOZYGOUS

α 1,3-GALACTOSYLTRANSFERASE GENE
KNOCK-OUT PIGS BY SOMATIC CELL
CLONING

Hitomi Matsunari, Shuji Miyagawa, Yoichi Takahagi, Tatsuya Fujimura, Tamotsu Shigehisa, Hiroshi Murakami, Kazuaki Nakano, Tsukasa Fujiwara, Ryota Shirakura, Hiroshi Nagashima

American Transplant Congress

2008. May 31-June 4, Tronto

⑨ Effect of blocking chemokine receptors,
CCR5 and CXCR3, by TAK-779 in a rat small
intestinal transplantation model

Hengjie Xu, Yoshiyuki Ihara, Sabere Firdawes, Shuichiro Uehara, Masahiro Fukuzawa, and Shuji Miyagawa

小腸移植研究会 大阪(千里ライフサイエンスセンター) H20 3月1日

⑩ ラット小腸移植におけるケモカイン阻害剤 TAK-779 の検討

徐 恒傑、井原 欣幸、上原 秀一郎、上野 豪久、高間 勇一、フルダウス サビエル、福澤 正洋、宮川 周士

7th Congress of the Asian Society of

Transplantation, 2007. December 1st-4th,
Pataya, Thailand

⑪ ANALYSIS OF THE SERINE PROTEASE
FUNCTION OF PORCINE FACTOR I

Kengo Nakahata, Katsuyoshi Matsunami, Chizuko Kobayashi, Hengjie Xu, Sabere Firdawes, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa

⑫ CLONING AND IN VITRO
ANTI-APOPTOTIC EFFECTS OF PIG
FLIPs

Shuji Miyagawa, Katsuyoshi Matsunami, Sabere Firdaus, Aiko Ishimaru, Hengjie Xu, Masahiro Fukuzawa.

⑬ EFFECTS OF PLASMINOGEN
ACTIVATOR INHIBITOR TYPE 2
OVEREXPRESSION ON NK
CELL-MEDIATED LYSIS

Shuji Miyagawa, Katsuyoshi Matsunami, Hengjie Xu, Sabere Firdawes, Takatoshi Nakagawa, Akihiro Kondo, Masahiro Fukuzawa

⑭ ISOLATION AND SEQUENCING OF
PIG BLM AND UBL-1/SUMO-1 GENES
THAT RELATE TO THE
RECOMBINATION MACHINERY.

K. Matsunami, H. Otsuka, H. Xu, M. Fukuzawa, S. Miyagawa

⑮ MOLECULAR CLONING OF PIG
RAD51, RAD52 and RAD54 GENES, WHICH
ARE INVOLVED IN THE HOMOLOGOUS
RECOMBINATION MACHINERY.

K. Matsunami, H. Otsuka, S. Firdawes, M. Fukuzawa, S. Miyagawa

日本移植学会、仙台、H19 11月23-25日

⑯ 糖尿病根治に向けてのブタ隣島移植の可

能性について

宮川 周士、石丸 藍子、伊藤 寿記、福澤 正洋、重久 保、長嶋 比呂志

⑰点変異導入による発現性変化の解析と高発現 HLA-E の作製

松浪 勝義、徐 恒傑、小林 千鶴子、石丸 藍子、フルダウス サビエル、福澤 正洋、宮川 周士

⑱重合化補体制御因子のブタ内在性レトロウイルス (PERV) 上での発現

小林千鶴子、石丸藍子、山本亜紀、宮沢孝幸、福沢正洋、宮川周士

⑲カニクイザルの補体活性とヒト DAF の効果について

徐 恒傑、北野 悦子、佐藤 由、フルダウス サビエル、北村 肇、福澤 正洋、宮川 周士

⑳ラット小腸移植モデルにおけるケモカイン阻害剤 TAK-779 の効果

徐 恒傑、井原 欣幸、上原 秀一郎、フルダウス サビエル、福澤 正洋、宮川 周士

2007 Seoul Forum on Xenotransplantation
November 10th, Seoul, Korea

㉑The development of the genetic-modified pig and the prevention of PERV for clinical application

Shuji Miyagawa

The 9th Congress of International Congress for Xenotransplantation(JointConference),
15-20September, 2007, Minneapolis, USA

㉒The importance of pig dolichy-phosphate mannosyltransferase for preventing porcine endogenous retrovirus transmission to human cells

Shuji Miyagawa, Shino Nakatsu, Aiko Ishimaru, Takatoshi Nakagawa, Akihiro Kondo, Takayuki Miyazawa and Masahiro Fukuzawa

㉓Critical positions for expression of HLA-E
Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa

㉔Studies on monkey complement: a titration of cynomolgus monkey CH50, ACH50, C4, C2 and C3

Hengjie Xu, Etsuko Kitano, Yu Sato, Chizuko Kobayashi, Firdawes Sabere, Hajime Kitamura, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa

㉕Molecular Cloning and analysis of serine protease function of porcine factor I

Kengo Nakahata, Katsuyoshi Matsunami, Chizuko Kobayashi, Hengjie Xu, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa

㉖Prevalence of porcine endogenousretroviruses in domestic, miniature and genetically-modified pigs in Japan

T. Fujimura, S. Miyagawa, Y. Takahagi, T. Shigehisa and H. Murakami

Horizons in Transplantation, Houston, Texas,
May 18-19, 2007

㉗The Development of the Genetic Modified Pig for Clinical Application

Shuji Miyagawa

日本外科学会、大阪、H19 4月 11-13日

㉘異種移植の可能性について

宮川 周士、中津 志野、徐 恒傑、福澤 正洋、重久 保、村上 博、藤村 達也、高萩 陽一、村上 博

㉙ブタ factor I の cloning と種特異性の検討: DAF (CD55) との比較

中畑 賢吾、小林 千鶴子、松波 勝義、大森 健、徐 恒傑、福澤 正洋、宮川 周士

㉚ブタ Dol-P-Mannosidase の同定と knockdown 法によるブタ内在性レトロウイルス感染制御の試み

中津 志野、高 叢笑、近藤 昭宏、中川 孝俊、福澤 正洋、宮川 周士

㉛ブタ N-acetylglucosaminyltransferase I (GnT-I) の Dominant Negative 法による糖鎖抗原の改変

松浪 勝義、高 叢笑、中津 志野、宮川 周士、福澤 正洋

膝・膝島移植研究会 大阪 H19 3月 30-4月 1日

㉜DAF と GnT-III を発現する $\alpha 1, 3$ ガラクトース転移酵素遺伝子ダブルノックアウト豚の誕生

高萩 陽一、藤村 達也、長嶋 比呂志、宮川 周士、重久 保、白倉 良太、村上 博
異種移植研究会 H19 東京 3月 10日

㉝カニクイザルの補体活性の測定

徐 恒傑、北野 悦子、山口 泰輔、吉田 由、北村 肇、福澤 正洋、宮川 周士

㉞Pig PI-9 による graft 保護効果について
松浪 勝義、中津 志野、徐 恒傑、山本 亜紀、福澤 正洋、宮川 周士

㉟N 型結合糖鎖生合成経路を利用したブタ内在性レトロウイルス感染制御の試み

中津 志野、山本 亜紀、徐 恒傑、中川 孝俊、近藤 昭宏、福澤 正洋、宮沢 孝幸、宮川 周士

㊱DAF および GnT-III を同時発現する $\alpha 1, 3$ ガラクトース転移酵素遺伝子ダブルノックアウトブタの作出

高萩 陽一、藤村 達也、長嶋 比呂志、宮川 周士、重久 保、白倉 良太、村上 博

日本小腸移植研究会 札幌 H19 3月 10日

㊲接着分子を標的とした新規小腸移植免疫抑制法

井原 欣幸、宮川 周士、佐々木 隆士、徐 恒傑、福澤 正洋

日本異種移植研究会 大阪（循環器病センター）、H19 2月23日

③⑨ ヒト細胞性補体制御因子のカニクイザル補体に対する反応

徐 恒傑、北野 悦子、フルダウス サビエル、石丸 藍子、趙 玉、上野 豪久、福澤 正洋、宮川周士

③⑨ $\alpha 1, 3$ ガラクトース転移酵素遺伝子ダブルノックアウトブタの体細胞クローニングによる複製生産

松成 ひとみ、宮川 周士、高萩 陽一、藤村 達也、重久 保、村上 博、中野 和明、藤原 主、池田 孔佑、白倉 良太、長嶋 比呂志

④⑩ ブタ内在性レトロウイルス (PERV) 上に発現するヒト補体制御因子の tail について

石丸 藍子、大倉 英司、徐 恒傑、フルダウス サビエル、趙 玉、福澤 正洋、宮川 周士

④⑪ 異種移植の臨床に向けて、特にブタ豚島移植について 宮川 周士

21th International Complement Workshop, October 22-26, 2006, Beijing in China

④⑫ Feature of pig C1 esterase inhibitor

C Kobayashi, K Matsunami, T Omori, S Nakatsu, K Nakahata, E Kitano, S Miyagawa

日本移植学会 幕張 H18 9月7-9日

④⑬ ブタ C1 esterase inhibitor の cloning と解析

小林 千鶴子、宮川 周士、大森 健、中島 賢吾、松浪 義孝、白倉 良太

④⑭ ブタ内在性レトロウイルス (PERV) 上の遺伝子導入ヒト補体制御因子の発現方法の検討

大倉 英司、宮川 周士、中津 志野、高 叢笑、奥村 明之進、澤 芳樹、白倉 良太

④⑮ $\alpha 1-3$ ガラクトース転移酵素遺伝子ノックアウト ($\alpha 1-3$ GTKO) ブタの解析

中津 志野、高 叢笑、宮川 周士、藤村 達也、高萩 陽一、重久 保、村上 博、白倉 良太、長嶋 比呂志

④⑯ 新生児ブタ豚島の抗原性の解析と補体制御因子 DAF による補体依存性細胞障害性の制御

大森 健、宮川 周士、菰田 弘、文元 雄一、白倉 良太、西田 俊朗、伊藤 寿記、澤 芳樹

The First Joint International Transplant Meeting

Boston, Massachusetts, July 22-27, 2006

④⑰ Remodeling of the carbohydrate structure by the dominant negative inhibitor, pig GnT-I(320)

K. Matsunami, S. Miyagawa, K. Nakagawa, H. Otsuka, R. Shirakura.

④⑱ A study of endothelial cells and fibroblasts from homozygous α -1,3Galactosyltransferase gene knockout pigs with DAF and GnT-III.

Miyagawa S, Fujimura T, Takahagi Y, Murakami H, Shirakura R, Shigehisa T, Nagashima H.

④⑲ The cross-species function of human and pig C1 esterase inhibitors

C Kobayashi, K Matsunami, K Nakahata, T Omori, R Shirakura, S Miyagawa

⑤⑰ Effect of blocking the mucosal addressin cell adhesion molecule-1(MAdCAM-1) in a rat small intestinal transplantation model

Y.Ihara, S.Miyagawa, T.Hasegawa, T Kimura, R Shirakura, M Fukuzawa

日本糖尿病学会 東京 H18 5月25-26日

⑤⑱ 異種移植の臨床応用 宮川 周士

〔図書〕(計2件)

① Shuji Miyagawa

Glycoantigens in Xenotransplantation
Experimental Glycoscience Published
by: Springer p267-271.2008.

② Shuji Miyagawa

Xenotransplantation and glycomedicine.
Comprehensive Glycoscience. Johannes
P Kamerling(Eds.)ELSEVIER Press. P533-553.
2007

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: ウイルス膜に乗らない膜型分子

発明者: 宮川周士

権利者: 同上

出願番号: 特願 2006-240852

出願人: 大阪大学

提出日: H18. 9. 5

国内外の別: 国内

○取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮川 周士 (MIYAGAWA SHUJI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号: 90273648

(3) 連携研究者

岡部 勝 (OKABE MASARU)

大阪大学・微生物研究所・教授

研究者番号: 30089875

宮沢 孝幸 (MIYAZAWA TAKAYUKI)

京都大学・ウイルス研究所附属新興ウイルス
感染症研究センター病態解明チーム・特別教
育研究准教授

研究者番号: 80282705

文元 雄一 (FUMIMOTO YUUITI)

大阪大学・医学部附属病院・非常勤医員

研究者番号: 20397748

高 叢笑 (KOU SOUSYOU)

大阪大学・医学系研究科・特任研究員

研究者番号: 50379260