がん治療の新たな展開

6．遺伝子治療

旭川医科大学
消化管再生修復医学講座 特任准教授
佐々木 勝 則
旭川医科大学
消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授
髙 後 裕

1．はじめに

1989年、米国において世界で初めて、レトロウイルス・ベクターを用いて腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes: TIL）に対してネオマイシン耐性遺伝子を導入する遺伝子臨床研究が実施された[1)]。今日、世界で実施されている遺伝子治療の臨床研究についてはGene Therapy Clinical Trials Worldwideで[2)]、米国における遺伝子治療に関してはGenetic Modification Clinical Research Information System（GeMCRIS）で最新情報が入手できる[3)]。わが国では1995年のアデノシン・デアミナーゼ（adenosine deaminase: ADA）異常による重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）患者に対する遺伝子治療が第一例目で、それ以来、2009年までに日本で実施が承認されている遺伝子治療臨床研究（治験も含む）は29件を数える。

これまでの遺伝子治療の臨床研究は、主に他に治療法のない進行末期がん患者を対象としているため、必ずしも当初期待した効果が得られているわけではないが、今日まで、多くのベクターの開発と、その応用に関する基礎的ないし探索的臨床応用が積み重ねつつある。本稿では、最も重要な、治療用ベクター開発の面から、遺伝子治療の現状と展開について解説する。

2．遺伝子治療用ベクターの開発とそれを利用した臨床研究の流れ

まず、これまで行われてきた遺伝子治療の流れを図1に示す。当初の遺伝子治療では、抗腫瘍サイトカインや増殖抑制遺伝子、免疫を修飾する遺伝子などを、レトロウイルス・ベクターや非増殖型アデノウイルス・ベクターに組み込み、がん細胞やその周辺に遺伝子導入、その効果を期待する試みであったが、これらの試みは、いずれも、当初期待した効果が得られなかった。

近年、その大きな原因は、レトロウイルス・ベクターでは発がん性が、非増殖型アデノウイルスでは、がん細胞の増殖に伴い投与した治療用ウイルス・ベクターが希釈され、効果が減弱することにあることが明らかとなり、それまで利用されてきた非増殖型ウイルス・ベクターに代わり、がん細胞で合成が盛んな蛋白質のプロモータを利用して、ウイルスが感染したがん細胞内でのみ増殖し細胞を破壊する制限増殖型ウイルス・ベクター（conditionally replication virus）、

1989年	アメリカで遺伝子標識の臨床研究が実施。
1990年9月	アメリカ国立衛生研究所でADA欠損症を対象に最初の本格的な遺伝子治療が実施（ADA遺伝子をレトロウイルス・ベクターで患者の末梢血リンパ球に導入）。
1994年	厚生省より「遺伝子治療臨床研究に関する指針」が、文部省より「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」がそれぞれ公布。
1995年8月	北海道大学附属病院でADA欠損症の遺伝子治療開始（国内初）。方法はアメリカと全く同一。
	その後、国内でも肺癌（p53遺伝子導入）、腎臓癌（GM-CSF遺伝子）、閉塞性動脈硬化症（HGF遺伝子）、食道癌（p53遺伝子）、乳癌（抗癌剤耐性遺伝子MDR1）、肝癌（p53遺伝子）、脳腫瘍（インターフェロン遺伝子）、前立腺癌（チミジンキナーゼ遺伝子、GM-CSF遺伝子）などの研究計画が実施または申請。
1999年9月	米ペンシルベニア大で遺伝子治療を受けた18歳の男性患者が4日後に死亡（アデノウイルス・ベクターの規定量以上の投与が原因、人為的ミス）。
2002年3月	厚生労働省・文部科学省より「遺伝子治療臨床研究に関する指針」が公布。
2002年9月	フランスで遺伝子治療を受けた患者に白血病が発症（導入遺伝子による癌化）。

図1　遺伝子治療の歴史

さらには、外来治療遺伝子を組み込まず、ウイルス本来の複製、細胞破壊といった特性を利用した腫瘍溶解性ウイルス（oncolytic virus）の研究・開発へと移行しつつある。実際、わが国でも、**表１**に示すように、これまでに29件の遺伝子治療が行われ、その中で14研究はすでに終了し、現在継続実施中の研究は11件（１件は開始予定）で、日本で開発された遺伝子治療薬も含まれている[4]。

３．現在開発中の各種ベクターの現状と展望

これまでのレトロウイルス・ベクターや非増殖型アデノウイルス・ベクターを使用した遺伝子治療の臨床応用で、技術的な問題点や実際にレトロウイルス・ベクターによる治療を行った患者で白血病が発症した経験などが蓄積され、これらの欠点を克服したウイルス・ベクターの開発と、その探索的臨床応用が行われつつある。これまでに利用されたウイルス・ベクター（**表１**）に加えて、現在開発中のベクターを**表２**に示し、順次、解説することとする。

１）アデノウイルス（Adenovirus）

第一世代のウイルス・ベクター基本骨格は、ウイルスの増殖に関連する蛋白質をコードする遺伝子を含むE1A/E1B領域を欠失させ、さらに免疫抑制遺伝子をコードする遺伝子を含むE3領域を一部除去した非増殖型であり、E1欠失部位に治療遺伝子の発現ユニットを挿入したかたちである。現在でも、アポトーシス作用を示すp53遺伝子を組み込んだベクターが臨床応用されている。その後、ウイルスによる免疫反応や副作用の減弱を試み、E2およびE4領域を欠失した第二世代ウイルス・ベクターが登場し、さらに、ウイルス蛋白のそのほとんどを産生することなく、毒性を排除した第三世代ウイルス・ベクター“gutless”が登場し、臨床応用時の高い安全性が期待される[5]。

がんの遺伝子治療に用いる選択的増殖アデノウイルスとして、腫瘍抑制遺伝子p53を欠損した細胞、すなわちp53欠損腫瘍細胞で特異的に増殖して殺細胞効果を示すONYX-015（dl1520）が1996年にBischoffらによって報告され注目をあびた[6]。その後、肝がん細胞などでその発現が上昇しているCEA[7]やAFP[8]のプロモータを利用した制限増殖型アデノウイルス・ベクターやPSAプロモータ、human telomerase reverse transcriptase（hTERT）プロモータを応用したベクターの臨床研究も進められている[9]。本邦初の純国産アデノウイルス・ベクター（hIL12発現）の製造が東京大学医科学研究所治療ベクター開発室で現在進行中である[10]。

２）レトロウイルス（Retrovirus）

フロリダ大学の研究グループは、レトロウイルスを使ってアンジオテンシンⅠ転化酵素（ACE）遺伝子に対するアンチセンスDNAをラットの細胞

表１　わが国で実施が承認されている遺伝子治療臨床研究（治験も含む）

実施・承認年	実施施設	対象疾患	導入遺伝子	ベクターの種類
1995	北海道大学医学部附属病院	アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症［免疫不全症］	ADA	レトロウイルス
1997	ミドリ十字	ヒト免疫不全ウイルス感染症¶	HIV env/rev	レトロウイルス
1998	東京大学医科学研究所附属病院	胃がん	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	レトロウイルス
	岡山大学病院	非小細胞肺がん	正常型p53	アデノウイルス
2000	東京医科大学病院			
	東北大学病院			
	東京慈恵会医科大学附属病院			
	千葉大学医学部附属病院	進行食道がん	正常型p53	アデノウイルス
	名古屋大学医学部附属病院	悪性グリオーマ	インターフェロンーβ	正電荷リポソーム
	癌研究会附属病院／同 癌化学療法センター	乳がん［大量化学療法施行時の骨髄抑制防止］	多剤耐性遺伝子MDR1	レトロウイルス
	岡山大学病院	前立腺がん	ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ（HSV-tk）	アデノウイルス
2001	大阪大学医学部附属病院	閉塞性動脈硬化症／バージャー病	肝細胞増殖因子（HFG）	プラスミド
2002	筑波大学附属病院	再発性白血病［移植片対宿主病（GVHD）の重症化防止］	HSV-tk/低親和性神経成長因子受容体膜貫通領域及び細胞外領域（deltaLNGFR）	レトロウイルス
	東京大学医科学研究所附属病院	神経芽腫¶	インターロイキンー2/リンフォタクチン	アデノウイルス
	北海道大学医学部附属病院	ADA欠損症	ADA	レトロウイルス
	東北大学病院	X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）	サイトカン共通受容体γc鎖	レトロウイルス
2003	神戸大学医学部附属病院	前立腺がん	HSV-tk	アデノウイルス
	信州大学医学部附属病院	悪性黒色腫	インターフェロンーβ	正電荷リポソーム
	アンジェスMG	閉塞性動脈硬化症	HGF	プラスミド
		バージャー病		
2006	九州大学病院	閉塞性動脈硬化症／バージャー病	線維芽細胞増殖因子-2（FGF-2）	センダイウイルス
	自治医科大学部附属病院	進行期パーキンソン病	ヒト芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素（hAADC）	ｱﾃﾞﾉ随伴ウイルス
2007	北里大学病院	前立腺がん	HSV-tk	アデノウイルス
	タカラバイオ	再発性白血病［GVHDの重症化防止］	HSVーtk/deltaLNGFR	レトロウイルス
2008	岡山大学病院	前立腺がん	インターフェロンー12	アデノウイルス
2009	東京大学医学部附属病院	進行性膠芽腫	βーガラクトシダーゼ（*lacZ*）（マーカーとして）	遺伝子組み換え単純ヘルペスウイルス
	国立がんセンター中央病院	造血器悪性腫瘍［GVHDの重症化防止］	HSV-tk/deltaLNGFR	レトロウイルス
	三重大学医学部附属病院	食道がん	MAGE-A4 抗原特異的T細胞受容体（TCR）α鎖及びβ鎖	レトロウイルス
	京都府立医科大学附属病院	腎細胞がん	インターフェロンーβ	正電荷リポソーム

¶　開始前に中止された研究
※　国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部が文献等の公開情報に基づいてまとめたものです（2010年1月現在）

表2　わが国で開発中の腫瘍溶解性ウイルスの例

A. 臨床研究もしくは臨床試験

ウイルスの種類	ウイルスの名称	ウイルスの特徴	実施施設	実施状況
変異単純ヘルペスウイルス	HF10	弱毒型の自然変異株	名古屋大学	臨床研究終了
遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス	G47Δ	第三世代遺伝子組換えHSV-1	東京大学	臨床研究開始（2009年）
遺伝子組換えアデノウイルス	Telomelysin（OBP-301）	hTERT promoter	オンコリスバイオファーマ	米国にて第I相試験開始（2006年）
変異単純ヘルペスウイルス	HF10	弱毒型の自然変異株	エムズサイエンス	米国にて第I/II相試験申請中

B. 前臨床段階

ウイルスの種類	ウイルスの名称	ウイルスの特徴	実施施設
遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス	d12.CALP	calponin promoter, ΔTK	大阪府立成人病センター
	d12.CALP, ΔRR	calponin promoter, ΔICP6	
	hrR3	ΔICP6	愛知県がんセンター
	HR522		
	G207	$\Delta\gamma_1$34.5, ΔICP6	慶應義塾大学医学部
			九州大学医学部
	Synco-2D	syncytial phenotype, GALV.fus	和歌山県立医科大学
遺伝子組換えヒトアデノウイルス	TelomeScan（OBP-401）	hTERT promoter + GFP	岡山大学医学部／オンコリスバイオファーマ
	OBP-404	hTERT promoter + TRAIL	
	OBP-405	hTERT promoter + RGD	
	AxE1AdB	ΔE1B55K	東北大学医学部
	AxdAdB-3	ΔE1B55K, ΔE1A	
	AxE1AdB-UPRT	ΔE1B55K, ΔE1A + UPRT	
	AdSLPI.E1AdB	SLPI promoter	
	AxdAdB-3	ΔE1B55K, ΔE1A	筑波大学
	AxE1CAUP	ΔE1B55K, ΔE1A + UPRT	
	AdE3-IAI.3B	IAI3B promoter	愛媛大学医学部
	Ad-MK	midkine promoter	
	AdMK	midkine promoter	千葉県立がんセンター
	AdCEAp/Rep	ΔE1B55K, CEA promoter	札幌医科大学
	AdAFPep/Rep	ΔE1B55K, AFP promoter	
遺伝子組換えセンダイウイルス	MMP-sub II SeV/ΔM	MMP発現細胞に融合	ディナベック
	CD-MMP-sub II-SeV/ΔM		
レオウイルス3型	(-)	野生型	大分大学医学部

※ 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部が文献等の公開情報に基づいてまとめたものです（2009年8月現在）

に導入し、高血圧の原因となる障害を取り除く研究をおこなった。その結果、高血圧に対する効果も、血圧のコントロールに関係する器官に対する効果のどちらも示すことができた[11]。これは、次世代に受け継がれる生殖細胞を、有益な遺伝子を使って変化させるのに成功した例である。

しかし、その後2002年にフランスで実施されたX連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）のヒトに対する遺伝子治療で、12人の患者のX-SCIDは治癒したものの、そのうちの３人がその後、白血病を発症した。結局、導入された遺伝子は、X-SCIDに打ち勝つタンパク質を生み出すと同時に、場合によってはガンを引き起こす遺伝子を活性化させるという予期せぬ副作用を生み出すことが分かった。

その後レトロウイルス・ベクターを用いた遺伝子治療は中止状態にあるが、基礎研究の分野では、増幅複製可能レトロウイルス・ベクター（replication-competent retrovirus; RCR）の研究が開始された。MBT-2マウス膀胱腫瘍細胞を用いて、同所性膀胱腫瘍モデルを作成し、治療遺伝子としてcytosine deaminase（CD）を組み込んだRCRを用いて、そのprodrugである5-fluorocyto-sine（5-FC）との併用による膀胱腫瘍治療効果を検討した研究では、膀胱内注入療法で高率な遺伝子導入を可能とし、CD/5-FC自殺遺伝子治療は膀胱腫瘍治療に対する新しい治療戦略であることを報告している[12]。

３）レオウイルス（Reovirus）

Strong博士らの1998年の報告以来、レオウイルスを用いたがん治療の研究はカナダ・カルガリー大学のLee博士らを中心に精力的に行われてきた。Morris博士らは、前立腺がんに対するレオウイルスの有効性を*in vitro*と*in vivo*の両方で検討を行っている。

臨床試験では、早期の限局性前立腺がん患者を対象に、前立腺内の結節性病変に経直腸超音波（TRUS）ガイド下で、ウイルスを単回注入し、３ヵ月後に前立腺を摘出し解析を行ったところ、毒性は最低限であり、安全性と有効性が確認された。この時、正常な前立腺組織に影響は認められなかった[13]。

さらに、進行がん33例に対する腫瘍溶解性の野生型レオウイルスを用いた第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験が英国とカナダのグループにより行われた。それによると、静脈投与するウイルス量（1×10^8 － 3×10^{10} $TCID_{50}$）の増加に伴うdose-limiting toxicityは認められず、また、発熱、疲労、頭痛などもgrade１－２に留まり、重篤な副作用もなく、このウイルス療法の安全性が確認された。

治療効果に関しては、RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）ガイドラインにて評価すると、放射線療法はその効果が得られなかった一方で、レオウイルスの投与前後ですべての標的病変の最長径の和を算出することができた10例をみてみると、８例でSD（stable disease）を呈した。さらに３例でCEA、CA19-9、PSAの腫瘍マー

カー低下が確認された。

4）ニューキャッスル病ウイルス
（Newcastle disease virus: NDV）

ヘブライ大学の研究者らは、正常細胞にはほとんど影響を与えず、がん細胞だけを特異的に標的する自然変異株NDV-HUJを分離し、多型性神経膠芽腫（recurrent glioblastoma multiforme: GBM）を対象に第Ⅰ/Ⅱ相臨床研究を実施した。結果、対照14例中１例で腫瘍の退縮を認めた[14]。

その後、肺がん細胞やメラノーマ由来初代培養細胞を用いて腫瘍溶解性のメカニズムを解析したところ、NDV-HUJによる感染細胞のアポトーシス誘導が主因であり、分子レベルでは、抗アポトーシス因子ファミリーに分類されるLivinという蛋白が標的分子であることが判明した。つまり、NDV-HUJ感染細胞ではLivinが分解され抗アポトーシス効果が解除されることを明らかにした[15) 16]。

5）センダイウイルス（Sendi virus: SeV）

SeVの組換え技術は東京大学の永井博士、加藤博士らにより開発され[17]、さらに外来遺伝子を組み込んだ現在のベクターの原型が同時期に完成した[18]。

SeVベクターの特徴は、（1）そのレセプターがシアル酸であることから、多種の細胞へ感染が可能であり、（2）発現効率が極めて高く、（3）外来遺伝子の転写は宿主の細胞質でウイルスのゲノムRNAからそのまま行われ、核移行を必要としない、（4）本来のウイルスはマウスに肺炎を起こすが、ヒトには病気を起こさないなど、感染細胞の宿主遺伝情報を撹乱しない点は安全性における大きな長所といえる。

このウイルスを利用した血管新生遺伝子治療の臨床研究が、2006年３月から九州大学病院で開始された。その内容は、重症虚血肢（ファンテイン分類３度あるいは４度）の患者で、下肢の慢性閉塞性動脈硬化症、または下肢の閉塞性血栓性血管炎（バージャー病、ビュルガー病）と診断された患者を対象としており、これまでのnaked DNA（プラスミド・ベクター）を用いた治療モデルよりも高濃度FGF2を産生するウイルス量のdose escalationを行い、重篤な有害事象は認められていない。GMPグレードのrSeVは英国と中国で製造されており、臨床研究に対応できる状況にある[19]。

6）麻疹ウイルス（Measles virus: MV）

バーキットリンパ腫（SLAM発現）を呈する８歳の少年が偶然に野生型MVに感染し腫瘍の完全退縮がみられた[20]、という歴史的経緯があるウイルスである。MVの受容体として、1993年に補体調節蛋白であるCD46（membrane cofactor protein： MCP）[21]、2000年にSLAM（signallin lymphocyte activation molecule；CDw150）という免疫細胞の分子であることが報告された[22]。一方で、従来のMV分離法は数週間を有するという難点があったが、1990年、国立感染症研究所の小船博士らがマーモセット由来のB95a細胞（B細胞をEpstein-Barrウイルスで形質転換したB95-8細胞株の中から接着能を示した細胞株を樹立した）を用いて、MVを高率にかつ短時間（早ければ24時間以内に）で分離することに成功し[23]、その開発が飛躍的に進むこととなった。既に欧米では、弱毒化MVのがん細胞に対する腫瘍溶解性を利用した臨床治験が始まっており、その効果が期待される。

麻疹ウイルスはセンダイ・ウイルス同様、ウイルスの増殖は宿主の細胞質で行われ、ウイルスの核移行が起こらない点は安全性において有利である。マーカー・ペプチドとしてCEAを産生するように遺伝子改変したEdmonston vaccine strains of measles virusを再発の卵巣がん患者21症例に対して第Ⅰ相臨床試験を実施したところ、投与ウイルス量（10^3 － 10^9 $TCID_{50}$）内ではdose-limiting toxicityは認められず、また容量依存的に生化学反応が得られたことより、MVの有用性が期待される[24]。

7）単純ヘルペスウイルス
（Herpes simplex virus: HSV）

ウイルス療法おける遺伝子組換えHSV-1の利用には多くの利点があり、（1）ヒトのほぼ全ての種類の細胞に感染する、（2）比較的低濃度のウイルス量で十分な効果を引き出すことができる、（3）ウイルスDNAは宿主細胞のゲノムに取り込まれない、（4）ウイルス自体の免疫原性が比較的低く、血中の抗HSV-1抗体の影響を受けにくい、（5）抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビルなど）が存在するためウイルス療法を即中止することが可能である、（6）HSV-1感染マウス・モデルを用いた前臨床試験において、より信頼度の高い評価を得ることができる。

HSV-1は既に臨床応用されており、第二世代複製型遺伝子組換えHSV-1 G207（HSV-1の病原性に関連した遺伝子γ34.5の欠失とウイルスDNA合成に必要なribonucleotide reductaseの大サブユニットをコードする遺伝子ICP6の不活化の二重変異）の再発悪性グリオーマを対象とした第Ⅰ相臨床試験が、米国ジョージタウン大学とアラバマ大学バーミンガム校で実施された。その結果、上限ウイルス量 3×10^9 pfu の単回投与でもグレード３以上の有害事象は認められず、G207の脳内投与の安全性が確認されており、一部腫瘍の縮小を認めた例もあり、本ウイルスの有用性が示唆された[25]。

さらに改良が加えられた第三世代複製型遺伝子組換えHSV-1と位置づけされるG47Δが開発された。このウイルスは宿主細胞の抗原提示関連トランスポーター（TAP）を阻害する蛋白質をコードする遺伝子α47を欠失変異させたクローンである。つまり、宿主細胞のMHC Class Ⅰ発現が維持され、抗腫瘍免疫細胞に対する刺激が強くなると期待される。このG47ΔはG207に比べて、安全性を維持しなが

ら、抗腫瘍効果が格段に改善されたことから、ウイルス療法における有望な遺伝子組換えHSV-1であると考えられる。国内では東京大学で臨床試験が開始されており、これまで３例の患者に対して投与を実施したが、今のところ有害事象は認められていない[26]。

４．非ウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究

マックスデルブリュック分子医学センター（ドイツ）Mátés博士らとフランダース大学バイオテクノロジー研究所（ベルギー）のChuah博士らの共同研究により、これまでの第一世代トランスポザーゼをはるかに上回る効率のよいトランスポザーゼが開発された[27]。トランスポゾンは染色体の一つの位置から別の位置へ、あるいは別の染色体へと転移していくDNA分子で、その機序は「カット・アンド・ペースト」である。ある意味で天然の遺伝子デリバリー・ビークルともいえる。

このトランスポゾンにはいろいろなものが知られているが、共通の特徴としては線状のDNA断片であり、その両端に反復配列を有し、みずからの転移に必要なトランスポザーゼと呼ばれる酵素遺伝子がトランスポゾンの中に存在することである。このような性質のトランスポゾンは遺伝子導入のビークルとして有用である。つまり、がん細胞内で活性化した遺伝子に対して直接トランスポゾンが飛び込むように工夫することで、遺伝子治療の工程が容易になり、結果、安全性の向上やコストの抑制につながることが期待される。

５．おわりに

近年、腫瘍溶解性ウイルスの応用や新規ウイルス・ベクターの研究・開発が活発に行われてきている。最新の遺伝子治療に関する情報は、Gene Therapy Netなどのホームページで確認することができる。また、米国の遺伝子治療薬市場について調査分析し、体系的にまとめた報告書“U.S. Gene Therapy Markets”が調査会社Frost & Sullivanより発行されている。

本邦においても、国内で製造されたインターフェロンβ/正電荷リポソームを用いた臨床研究が2000年にスタートし、本邦発祥のセンダイウイルス・ベクターを用いた臨床研究が2003年に、さらには本邦で製造されたGMPグレードの遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いた臨床研究が2009年にそれぞれスタートしたことで、オリジナリティをもった独創的な遺伝子治療の臨床研究が確実に前進しており、今後の発展が期待させるものである。

参考文献など

１）N Engl J Med. 323(9):570-8, 1990
２）http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/
３）http://www.gemcris.od.nih.gov/
４）http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/home-j.html
５）Thromb Haemost, 102: 1135-43, 2009
６）Science. 274(5286):373-6, 1996
７）Mol Ther. 10(6):1043-50, 2004
８）Hepatology 48(3):828-840, 2008
９）Int J Urology. 17:20-30, 2010
10）http://imswww.hgc.jp/CFTV/index.htm/
11）Circ Res. 85(7):614-22, 1999
12）Clin Cancer Res. 13(15 Pt1):4511-8, 2007
13）Cancer Res. 70(6): 2435-44, 2010
14）Mol Ther. 13(1): 221-8, 2006
15）Cancer Gene Ther. 15(12): 795-807, 2008
16）J Virol. 84(1): 639-46, 2010
17）Genes Cells 1:569-79, 1996
18）J Gen Virol. 78:2813-20, 1997
19）http://www.dnavec.co.jp/jp/company/outline.html
20）Lancet 2: 105-6, 1971
21）Cell 75: 295-305, 1993
22）Nature 406:893-7, 2000
23）J Virol. 64: 700-5, 1990
24）Cancer Res 70(3):875-82, 2010
25）Gene Ther 7:867-74, 2000
26）16th Annual Meeting of JSGT2010, abstract MS-4
27）Nature Genetics 41:753-61, 2009