

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01547

研究課題名(和文)新規・独自開発麻疹ウイルスベクターを用いた革新的遺伝子改変T細胞輸血療法の開発

研究課題名(英文)Development of evolutionary gene modified T cell transfusion therapy using novel and self-developed measles viral vector

研究代表者

谷 憲三郎 (TANI, Kenzaburo)

東京大学・医科学研究所・特任教授

研究者番号：00183864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,300,000円

研究成果の概要(和文)：麻疹ウイルスベクター(MVV)は我々の研究チームが世界に先駆けて開発を継続し、標的細胞ゲノムへの遺伝子挿入がなされず細胞質内で増殖するため宿主細胞へのゲノム毒性がなく高安全で、一定期間内の導入遺伝子細胞質内高発現が可能な新規ウイルスベクターである。我々はMVVを用いてより効果的なキメラ抗原T(CAR-T)細胞療法開発を目的に低抗原性MVVの構築に成功した。さらに光制御性Magnetタンパクを用いた抗腫瘍活性の制御法ならびにメチオニン分解酵素遺伝子搭載CAR-T細胞療法の開発を行った。本研究成果に基づき、固形腫瘍に対する高効率で高安全性の第二世代CAR-T療法の開発が可能と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

麻疹ウイルスベクター(MVV)は我々が独自開発し、世界で初めて高安全性のヒト人工多能性幹(hiPS)細胞樹立に成功すると共に、生体内での抗腫瘍免疫誘導に極めて重要であると考えられるナイーブT細胞に高効率で遺伝子導入できることを初めて発見した。本研究では臨床応用を前提にMVVの抗原性の減弱、光によるベクター増幅制御の可能化、メチオニン分解酵素遺伝子搭載の可能化、に関する技術開発を行った。本研究の学術的意義および新規性は高く、本方法の確立により、より効果的な難治性固形腫瘍に対する治療法の開発が可能になることが期待できることから、社会的貢献度も極めて高いものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our newly developed measles virus vector (MVV) is a novel and nonintegrative viral vector which proliferates cytoplasmically without inducing any genome toxicity in gene-transduced cells and can express target genes efficiently and safely for limited time. In this project we successfully could establish low immunogenic MVV for the purpose of clinically translatable effective chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy. Furthermore, we developed novel photocontrollable measles virus proliferating methods using Magnet protein gene and tumor-specific killing methods using methioninase gene. Based on these current results, we will develop a novel, effective and safe second generation CAR-T cell therapy targeting solid tumors in our next project.

研究分野：医師薬学

キーワード：麻疹ウイルスベクター 遺伝子挿入 キメラ抗原T細胞療法 ナーブT細胞 抗腫瘍効果 Magnetタンパク メチオニン分解酵素

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

標準療法の著しい進歩にも関わらず、悪性腫瘍は過去 40 年に亘り日本国民の死因の第 1 位で日本人の 3 人に 1 人が悪性腫瘍により死亡しており、新規治療法の導入が望まれている。近年の免疫チェックポイント阻害抗体薬や遺伝子改変 T 細胞療法などの免疫療法は悪性腫瘍に対する新規治療法として期待され、日本を含め世界中で臨床に導入されてきているが、前者ではその非特異的免疫亢進のため重篤な有害事象が報告され、後者では固形腫瘍への抗腫瘍効果の低さが報告されてきており、いずれも改良が必要である。我々はこれまでに標準治療抵抗性悪性腫瘍患者を対象に、以下の新規免疫療法臨床研究を実施し、これら免疫療法の安全性、抗腫瘍免疫誘導作用および一部症例での長期生存を含む臨床結果について報告してきた。すなわち、1) 顆粒球マクロファージシクロニンA刺激因子発現腫瘍細胞ワクチンを用いた免疫遺伝子治療法開発の基礎および第 1 相臨床研究<sup>1,2,3)</sup>、2) 5 種腫瘍抗原ペプチドカクテルワクチンを用いた免疫療法第 1 相臨床試験<sup>4)</sup>、3) 腫瘍抗原 RNF43 ペプチドパルス樹状細胞および活性化リンパ球を用いた強化養子免疫細胞療法第 1 相臨床試験<sup>5)</sup>、である。これらの臨床研究有効例では明らかな細胞性免疫誘導効果が認められ、この抗腫瘍効果の主体を担っている T 細胞を用いた T 細胞療法が、固形腫瘍患者において顕著な治療効果を発揮できる可能性は十分にあるものと考えている。一方我々は、被感染細胞からは新たな感染性細胞が産生されない非伝播型麻疹ウイルスベクター (MVV) の開発に世界で初めて成功し、MVV を用いたヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞樹立を可能にした<sup>6)</sup>。さらに本研究過程で本ベクターが T 細胞への次世代遺伝子導入法として極めて有用である可能性を示唆する結果を得ている。即ち、本麻疹ウイルスベクターは、1) RNA ウイルスであるため、対象細胞染色体ゲノムに挿入がなく、癌化リスクが理論的にゼロであり、高い安全性を有する、2) 複数遺伝子 (6 遺伝子までは既に成功) の発現が可能な構築作製に成功しており、各遺伝子の長期同時発現が可能である、3) 免疫療法の細胞源として注目されている naïve / stem cell memory T (CD3+CD45 RA+ CCR7+) 細胞に対して、抗 CD3 抗体刺激・免疫刺激サイトカイン非存在下でも高発現効率を有する、ことを明らかにしてきている。以上の国内外での研究動向ならびに私共のこれまでの研究背景を基に、本研究では新規麻疹ウイルスベクターを用いた新たな遺伝子改変 T 細胞療法を開発する。

## 2. 研究の目的

標準療法抵抗性悪性腫瘍に対する新規治療法の開発は急務である。我々はこれまでに悪性腫瘍に対する免疫・遺伝子治療の基礎および臨床研究を実施してきた。また最近我々が世界で初めて開発した MVV は対象細胞ゲノム内に挿入されることなく、複数遺伝子を長期発現可能で、ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞の樹立を可能にしたのみならず、次世代免疫療法の細胞源として注目されている naïve / stem cell memory T 細胞への高い遺伝子導入効率を示す。本研究の目的は、我々のこれ迄の基礎と臨床研究成果を基盤に、第一世代麻疹ウイルスベクター (MVV) の T 細胞親和性を保存しながら、ヒト *in vivo* に用いた場合に副作用の少ない第二世代 MVV を構築すると共に、その遺伝子改変 T 細胞療法への応用の可能性を検討し、さらに臨床的有用性を高めた新規 T 細胞療法を開発することである。

## 3. 研究の方法

研究目的達成のために以下の研究を実施する。

### (1) F 及び H タンパク外来発現系の構築による低免疫原性第二世代 MVV の構築

ウイルス表面抗原となる F タンパク遺伝子を除いた第 1 世代 MVV、並びにウイルス表面抗原となる H タンパク及び F タンパク遺伝子を除いた低免疫原性第 2 世代 MVV プラスミドを構築した。これらのプラスミドは、MVV ゲノム上流に T7 プロモーター配列を挿入しており、MVV 粒子を産生させる際は、T7 RNA ポリメラーゼを発現するパッケージング細胞が必要となることから、T7 RNA ポリメラーゼを発現する BHK/T7 細胞を用いることとした。

さらに、産生させた MVV を増幅させるパッケージング細胞が必要となることから、第 2 世代 MVV のパッケージング細胞の樹立を検討した。第 2 世代 MVV より欠失させた F タンパクと H タンパクは、細胞への吸着及び膜融合に関与する。そのため、パッケージング細胞の細胞膜上に F タンパク及び H タンパクが同時に存在すると、MVV 増幅時以外でもパッケージング細胞同士が膜融合して多核巨細胞化を生じ、細胞を維持することができない。また、H タンパクが細胞膜上に存在する場合、付近の細胞の細胞膜上のレセプターと不可逆の結合を引き起こす。

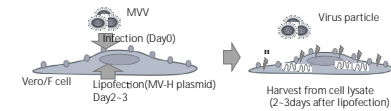
そのためまず、第 2 世代 MVV のパッケージング細胞を樹立するにあたり、持続的に F タンパクを発現しつつ、H タンパクは MVV 産生・増幅時のみに供給ができるよう、Cre-loxP システム及び Tet-On システムの導入を検討した。

Cre-loxP システム及び Tet-On システムを導入した第 2 世代 MVV パッケージング細胞の構築には、Lipofection 法および Lentivirus を用いた遺伝子組込み技術を検討した。しかし、樹立したパッケージング細胞を用いて第 2 世代 MVV を増幅させたが、MV 感染細胞で観察される細胞変性効果 (CPE) を示す多核巨細胞の維持ができなかった。そのため、樹立したパッケージング細胞に対して、1 細胞クローニングを行なった。しかし、1 細胞クローニングした細胞を用いても、これらのシステムは MVV 増幅時に H 蛋白質の発現・供給が上手くできず多核巨細胞の維持ができなかったことから、高力価の第 2 世代 MVV の確保が困難であった。

(A) 第2世代MVV: 構築した第2世代MVVプラスミドは、T7 RNAポリメラーゼによりRNAゲノムに転写させる。



(B) MV-H plasmidによる第2世代MVVのパッケージング



アフリカニドリザル由来腎臓細胞であるVero細胞に、F1麻疹ウイルスゲノムを導入して、Vero/F細胞を樹立した。

図1. 第2世代MVV産生方法として検討・構築したMV-H plasmidをMVV産生時にLipofectionに供給させるシステム。

そこで、MVV 産生時に H 蛋白質を MVV 増幅時のみに供給できるように、Co-transfection 法による MVV 産生を検討した (図 1)。

## (2) 既に臨床試験で有用性が証明されている CAR (キメラ抗原リセプター) もしくは TCR (T 細胞受容体) 遺伝子搭載第2世代 MV の *in vitro* での評価

第1世代 MVV と第2世代 MVV の感染様式は同一であることから、予備的検討として、F 遺伝子のみを除去した第1世代 MVV にペプチドワクチン臨床試験で高い抗腫瘍免疫誘導効果を示した患者由来 TCR 遺伝子

を搭載した第1世代 MVV-TCR を作製した (図 3-(A))。また、同様に CAR 遺伝子を搭載した第1世代 MVV-CAR を作製済みである。

次に、産生した第2世代 MVV を用いて健常人末梢血単核球由来 CD3 陽性 T 細胞への遺伝子導入法を検討した。まず、第2世代 MVV には、レポータータンパク質である EGFP を搭載した第2世代 MVV-EGFP plasmid を使用した (図 4-(A))。

使用する CD3 陽性 T 細胞は、健常人末梢血を密度勾配法により単核球を分離し、さらに MACS (磁気細胞分離) を用いて単離した。単離した CD3 陽性 T 細胞に第2世代 MVV-EGFP を MOI=0, 3, 5 で加えて 90~120 分間孵置し、培地交換して、24, 48, 72 時間後に蛍光顕微鏡及び FCM 法 (フリーサイトメーター法) で確認した。

## (3) CAR 療法の抗腫瘍効果をさらに増強し得る治療技術の開発

当初、共阻害分子 (CD80/86、PD - L1/L2、HVEM、GaI9 各分子) のデコイ遺伝子を作製し、それらの *in vitro* およびマウス *in vivo* での抗腫瘍増強効果を検討予定であったが、海外学会などで同様な研究が他者により発表されてきていることから、T 細胞活性化能を有する共阻害分子・共刺激分子のデコイ遺伝子構築においては研究計画を見直し、特許取得性の高い光制御性 Magnet タンパク並びに L-methionine- -deamino- - mercaptomethane-lyase (METase) を搭載して研究を進めることに転向させて頂いた。

### 光制御性 Magnet タンパクを用いた抗腫瘍活性の制御 (参考文献 7) に詳細発表)

麻疹ウイルス (MeV) ポリメラーゼ L タンパクはコネクター領域 (CD) とメチルトランスフェラーゼ (MT) 領域間にある hinge2 (H2) と呼ばれる高度に変化するリンカー部分を有している。我々は H2 領域に Magnet 系 (アカパンカビ (Neurospora crassa) の青色光受容体ヴィヴィッド (Vivid) の人工的変異体。正電荷を持つポジティブマグネットと負電荷を持つネガティブマグネットからなる。青色光照射に反応して、ポジティブマグネットとネガティブマグネットが結合する (スイッチオン状態)、光を遮断するとお互いに離れて元に戻る (スイッチオフ状態)) を利用した光制御領域を追加することで L タンパクポリメラーゼ活性を光学的に制御する方法を開発した。Magnet 系は光スイッチ可能のペアタンパクであるポジティブマグネット (pMag) ならびにネガティブマグネット (nMag もしくは nMagHigh1) からなっており、青色光照射によりヘテロ 2 量体化する。

1) 全ゲノム MeV ならびに RABV プラスミドの構築: P(+)-MV-IC-EGFP-M/P64S/E89K を基本プラスミドとして全ゲノム MeV を作製した。LLMH 構築を作製するために、タンデムに連結されている pMag、リンカー、nMagHigh1 ならびに HA tag (Linker MagHigh (LMH)) をコードする配列を L 遺伝子の 1708 番目と 1709 番目のアミノ酸に相当する部分に挿入した。LDMH 構築は pMag、nMag ならびに HA tag (Direct MagHigh (DMH)) をコードする配列をタンデムに連結する配列を L 遺伝子の 1708 番目と 1709 番目のアミノ酸部分に有した。

2) 光制御 MeV を用いた腫瘍内治療: 乳癌細胞株 (MDM-MB-468) は American Type Culture Collection より購入した。5~6 週令の Balb-c nu/nu マウス (Charles River Laboratories International, Inc より購入) の腹部に  $5 \times 10^6$  個の MDM-MB-468 細胞を皮下接種し腫瘍を形成させた。マウス腫瘍サイズと体重は 1 日おきに計測した。腫瘍サイズが直径 2 mm 以上になった段階で、rMeVEGFP-LDMH を腫瘍内に接種した。各腫瘍には  $5 \times 10^5$  プラーク形成単位 (PFU) を第 1, 3, 5, 7, 9 日目に感染させ、コントロールマウスには PBS を接種した。感染したマウスは暗所にて継続的に飼育もしくは ISL-150-HBB (CCS Inc.) にてマウスケージ外から青色光で 1 日 12 時間照射を行った。マウスは腫瘍サイズが  $200 \text{mm}^3$  以上になった際に犠牲にした。

### L-methionine- -deamino- - mercaptomethane-lyase (METase) 遺伝子搭載 CAR-T 細胞療法の開発

癌細胞はメチオニン (Met) 要求性が高いことが知られており、最近、Met 欠乏食が抗癌剤や放射線照射による抗腫瘍効果を増強することが報告された<sup>8)</sup>。Met 要求性亢進の原因は蛋白合成に必須である事のみならず、多くの癌で認められる DNA やヒストンのメチル化に Met が重要なためと考えられている。一方、研究協力者のカリフォルニア大学サンディエゴ校 Hofman 教授らは、哺乳動物細胞には発現していないメチオニン分解酵素 (METase) に注目し、アデノウイルスベクターを用いて腫瘍細胞に METase を発現させ、哺乳動物細胞には分解できないセレノメチオニンを投与することで、スーパーオキシド等の活性酸素による抗腫瘍効果が誘導できたことを報告した<sup>9)</sup>。そこで我々は、CAR-T 細胞療法効果増強のために METase を利用することとし、METase 遺伝子搭載 CAR-T 細胞療法の開発を目指すこととした。すなわち、CAR-T 細胞による抗腫瘍効果に加え、CAR-T 細胞から放出された METase により腫瘍微小環境の Met が分解され、

CAR-T 非認識腫瘍細胞も局所的 Met 欠乏状態に陥り傷害されることが期待される。一方、正常細胞は Met 欠乏に耐性であり METase 自体も毒性がないことから、安全性は高いものと考えられる。本研究では、先ず各種腫瘍細胞に対する Met 制限の効果について検討を行った。さらに、腫瘍組織で認められる低酸素環境は DNA メチル化を促進しているため<sup>10)</sup>、低酸素下で Met 制限の効果が増強するかについても検討を行った。

(1)細胞株：ヒトグリオブラストーマ (GBM)細胞株 U87 および A172、癌幹細胞であるスフェア形成マウス GBM 細胞株 005、ならびにヒト正常線維芽細胞株 MRC-5 を用いた。

(2)培養方法：96 ウェルプレートに、1 ウェル当たり U87、A172 および 005 細胞は 5000 個、MRC-5 細胞は 2500 個、各条件 4 ウェルずつ播種し、以下の基礎培地に 0-30 $\mu$ M の Met を添加した培地を用いて培養した。U87、A172 および MRC-5 細胞に対しては Met 不含 DMEM に Met 除去 FBS を 10%添加した基礎培地、さらに 005 細胞は Met 除去 FBS の代わりに N2 supplement、EGF および FGF-2 を加えた基礎培地を用いた。また、低酸素下における Met 制限の影響を検討するため、2%O<sub>2</sub> での培養も行った。

(3)細胞増殖測定：細胞のミトコンドリア活性を反映する WST-8 アッセイにより測定した。培養開始 3 日後に 10 $\mu$ L の WST-8 を各ウェルに添加し、0.5-4 時間後に 450nm の吸光度を測定し、検量線から細胞数を算出した。さらに、Met 30 $\mu$ M 存在下の細胞数と比較し、Met 除去の細胞増殖に対する影響を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1)F 及び H タンパク外来発現系の構築による低免疫原性第二世代 MVV の構築

3-(1)の方法で樹立したパッケージング細胞を検討した結果、MVV 増幅時に観察される多核巨細胞が確認でき、第 2 世代 MVV の回収が可能となった。

(A) 第2世代MVV構築した第2世代MVVプラスミドは、T7 RNAポリメラーゼによりRNAゲノムに転写させる。



(B) Vero/F細胞にMVV-H plasmidを供給することによる第2世代MVVのパッケージング

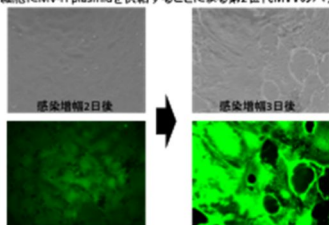


図2. MV-H plasmidによる第2世代MVV産生・増幅方法の検討  
多核巨細胞の割合の増幅を確認でき、第2世代MVV粒子の回収に成功した。

また、MVV のパッケージングの際の「宿主細胞の種類」および「H 蛋白と F 蛋白供給の量・タイミング」が重要である可能性が示唆されたため、2 種類のパッケージ細胞を用いて、MVV 産生効率を検討し、至適条件において第 2 世代 MVV を増幅させたところ、安定的に 1.0 $\times$ 10<sup>6</sup> IU/mL 程度の導入力価を有する第 2 世代 MVV 粒子の産生が可能となった (図 2)。本 MVV 産生系は低免疫原性第 2 世代 MVV の構築系として極めて有用であると考えられた。

(2)既に臨床試験で有用性が証明されている CAR (キメラ抗原リセプター) もしくは TCR (T 細胞受容体) 遺伝子搭載第 2 世代 MV の *in vitro* 評価

第 1 世代 MVV を用いて健康人末梢血由来 CD3 陽性 T 細胞への遺伝子導入を試みた結果、T 細胞中で遺伝子導入 TCR 発現を確認でき、CD3 陽性 T 細胞における TCR 発現を確認した (図 3-

(A) 第1世代MVV-EGFP-TCRゲノム



(B) CD3陽性T細胞へのTCR遺伝子導入の確認

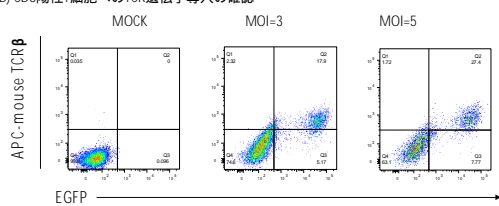


図3. 第1世代MVV-EGFP-TCRを用いたCD3陽性T細胞への遺伝子導入の予備的検討

(A) 第2世代MVV-EGFP-TCRゲノム



(B) CD3陽性T細胞への遺伝子導入の確認

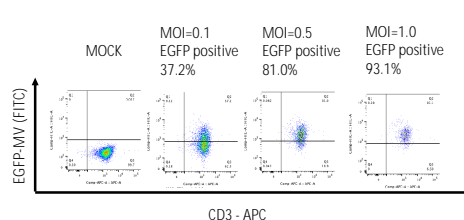


図4. 第2世代MVV-EGFPを用いたCD3陽性T細胞への遺伝子導入の予備的検討

(B))。さらに第 2 世代 MVV 導入から 24 時間後に蛍光顕微鏡下に EGFP を発現する細胞が確認でき、48~72 時間後の時点で高い導入効率 (MOI=0.5 で 81.0%, MOI=1 で 93.1%) が得られることが示された (図 4)。第 1 世代 MVV と第 2 世代 MVV の感染様式は同一であり、第 2 世代 MVV においても高い遺伝子導入効率を有することが確認でき、今後の CAR-T 療法及び TCR 療法のレンチウイルスベクター及びレトロウイルスベクターに代わるより安全なウイルスベクターとして MVV が有用であることが示唆された。現在、CAR 遺伝子搭載第 2 世代 MVV-CAR 及び TCR 遺伝子搭載 MVV-TCR を構築し、遺伝子導入効率を確認中である。加えて、治療対象を検討中であり、*in vitro* 及び *in vivo* で使用する癌種を選定するとともに、MVV 受容体であるヒト CD46 発現マウスを用いて、第 1 世代及び第 2 世代 MVV の *in vivo* 有効性・安全性を確認する計画である。

##### (3)CAR 療法の抗腫瘍効果をさらに増強し得る治療技術の開発

###### 光制御性 Magnet タンパクを用いた抗腫瘍活性の制御 (参考文献 7) に詳細発表)

組み換え MeVs (rMeVs) は以前我々が報告した方法を用いて光制御可能 L タンパクならびに増強緑色蛍光タンパク (EGFP) を調整して作製した。MeV L タンパクは 1708/9 前部分の N 末半

分 (Ln) と 1708/9 後の C 末半分 (Lc) に分割した。1708/9 部位は H2 領域の 1708 ならびに 1709 アミノ酸位置に相当した部分に位置している。pMag は Ln C 末 (Ln-pMag) に接合しており、nMagHigh1 は Lc N 末 (nMagHigh1-Lc) に接合している。Ln-pMag と nMagHigh1-Lc は 26 アミノ酸からなる可変リンカー (Linker) によって連結されており、Linker MagHighL タンパク (LLMH) を形成している。Ln-pMag と nMagHigh1-Lc も直接連結しており、Direct MagHighL タンパク (LDMH) を形成している。Ln における CD ならびに Lc における MT 領域は青色光照射により Magnet 2 量体化により近接することが期待された。LLMH もしくは LDMH (各々 rMeVEGFP-LLMH もしくは rMeVEGFP-DDMH) を有する rMeVs が青色光 (470 ± 20nm) の下に作製された。これらは青色光照射下で効率よく複製した。注目すべき点は暗所において rMeVEGFP-LLMH は低量だが検出可能なレベルの複製能を示したが、rMeVEGFP-LDMH は全く示さなかった。最初暗所に維持した感染細胞が 7 日間孵置後に青色光を照射した際には rMeVEGFP-LLMH の複製は促進された。一方で感染後 (p.i.) 3 日目に青色光照射を中止した場合にはウイルス力価は減少した。単層 rMeVEGFP-LDMH 感染細胞を培養皿の底で文字抜きスリットを介して青色光照射した際、EGFP 蛍光文字が単層培養部分に現れた。

本システムを用いて腫瘍溶解ベクターとしての利用についてマウス in vivo において検討した。MDM-MB-468 腫瘍細胞を接種した Balb-c nu/nu マウスに rMeVEGFP-LDMH を腫瘍内に接種した。マウスは 1 日中暗所飼育し、12 時間青色光を照射した。この結果、リン酸緩衝液 (PBS) 接種腫瘍は顕著に増大したが、rMeVEGFP-LDMH 接種マウスでは青色光を接種した際には顕著な腫瘍サイズの減少を認め、rMeVEGFP-LDMH 処理マウスのみ青色光下で生存継続ができた。

以上より Mononegaviruses を用いた光制御ウイルスベクターの臨床応用可能性が示された。がん治療、遺伝子治療、再生医療における Mononegavirus の利点を示している。

### L-methionine- -deamino- - mercaptomethane- lyase (METase) 遺伝子搭載 CAR-T 細胞療法の開発

(1) Met 制限が GBM 細胞に与える影響：U87 および A172 細胞において増殖抑制が Met 制限依存性に認められ、さらに Met 非存在下では細胞死誘導さも認められた (図 5A)。また、Met 制限は癌幹細胞 005 の増殖も抑制した (図 5B)。

(2) 低酸素下における Met 制限の効果：2%O<sub>2</sub> では、A172 細胞に対する Met 制限の増殖抑制および傷害性が増強された。

(3) 正常細胞に対する Met 制限の影響：MRC-5 細胞では、Met 制限による細胞増殖への影響は殆ど認められなかった (図 5C)。

Met 制限は GBM 細胞に対して特に低酸素下で強い抗腫瘍効果を示し、また正常細胞に対する影響は殆ど認められなかったため、Met 制限は優れた抗腫瘍療法であることが示唆された。従って、低酸素である腫瘍微小環境において Met 制限を誘導する METase 遺伝子搭載 CAR-T 療法は有用な抗腫瘍療法となることが期待される。

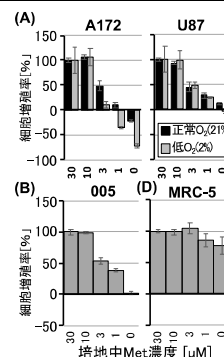


図5. Met制限による細胞生存・増殖への影響：3日間培養後の(A)ヒトGBM細胞株(A172, U87)、(B)マウスGSC(005)および(C)正常線維芽細胞(MRC-5)の各Met濃度下での細胞増殖率。0:細胞数不変、(+):細胞数増加(増殖)、(-):細胞数減少(細胞傷害誘導)。

#### <参考文献>

- Tani, K., Azuma, M., Nakazaki, Y., Oyaizu, N., Hase, H., Ohata, J., Takahashi, K., Oiwa-Monna, M., Hanazawa, K., Wakumoto, Y., Kawai, K., Noguchi, M., Soda, Y., Kunisaki, R., Watari, K., Takahashi, S., Machida, U., Satoh, N., Tojo, A., Maekawa, T., Eriguchi, M., Tomikawa, S., Tahara, H., Inoue, Y., Yoshikawa, H., Yamada, Y., Iwamoto, A., Hamada, H., Yamashita, N., Okumura, K., Kakizoe, T., Akaza, H., Fujime, M., Clift, S., Ando, D., Mulligan, R. and Asano, S. Phase I study of autologous tumor vaccines transduced with the GM-CSF Gene (GVAX®) in four patients with stage IV renal cell cancer in Japan: clinical and immunological findings. *Mol Ther* 10: 799-816, 2004.
- Yokota, Y., Inoue, H., Matsumura, Y., Nabetani, H., Narusawa, M., Watanabe, A., Sakamoto, C., Hijikata, Y., Iga-Murahashi, M., Takayama, K., Sasaki, F., Nakanishi, Y., Yokomizo, T., Tani, K. Absence of LTB4/BLT1 axis facilitates generation of mouse GM-CSF-induced long-lasting antitumor immunological memory by enhancing innate and adaptive immune systems. *Immunol* 120:3444-3454, 2012
- Narusawa M, Inoue H, Sakamoto C, Matsumura Y, Takahashi A, Inoue T, Watanabe A, Miyamoto S, Miura Y, Hijikata Y, Tanaka Y, Inoue M, Takayama K, Okazaki T, Hasegawa M, Nakanishi Y, Tani K. TLR7 ligand augments GM-CSF-initiated antitumor immunity through activation of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol Res*. 2:568-580, 2014.
- Murahashi M, Hijikata Y, Yamada K, Tanaka Y, Kishimoto J, Fujii H, Okano S, Inoue H, Marumoto T, Takahashi A, Okazaki T, Takeda K, Hirakawa M, Morita M, Baba E, Mizumoto K, Maehara Y, Tanaka M, Akashi K, Nakanishi Y, Yoshida K, Tsunoda T, Tamura K, Nakamura Y, Tani K. Phase I clinical trial of a five-peptide cancer vaccine combined with cyclophosphamide in advanced solid tumors. *Clin Immunol* 166-167:48-58, 2016.
- Hijikata Y, Okazaki T, Tanaka Y, Murahashi M, Yamada Y, Yamada K, Takahashi A, Inoue H, Kishimoto J, Nakanishi Y, Oda Y, Nakamura Y, Tani K. A phase I clinical trial of RNF43 peptide-related immune cell therapy combined with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors. *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0187878.
- Hiramoto T., Tahara M., Liao J., Soda Y., Miura Y., Kurita R., Hamana H., Inoue K., Kohara H., Hijikata Y., Okano S., Yamaguchi Y., Oda Y., Ichihayashi K., Toh H., Sasaki H., Kishi H., Ryo A., Muraguchi A., Takeda M., Tani K. Non-transmissible measles virus vector with segmented RNA genome establishes different types of iPSCs from hematopoietic cells. *Mol Ther* 28:129-141, 2020.
- Tahara M., Takishima Y., Miyamoto S., Nakatsu Y., Someya K., Sato M., Tani K., Takeda M. Photocontrollable mononegaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 116:11587-11589, 2019.
- Gao X, Sanderson SM, Dai Z, Reid MA, Cooper DE, Lu M, Richie JP Jr, Ciccarella A, Calcagnotto A, Mikhael PG, Mentch SJ, Liu J, Ables G, Kirsch DG, Hsu DS, Nichenametla SN, Locasale JW. Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism. *Nature*. 572:397-401, 2019.
- Miki K, Xu M, Gupta A, Ba Y, Tan Y, Al-Refaie W, Bouvet M, Makuuchi M, Moossa AR, Hoffman RM. Methioninase cancer gene therapy with selenomethionine as suicide prodrug substrate. *Cancer Res*. 61:6805-10, 2001.
- Thienpont B, Steinbacher J, Zhao H, D'Anna F, Kuchnio A, Ploumaki A, Ghesquière B, Van Dyck L, Boeckx B, Schoonjans L, Hermans E, Amant F, Kristensen VN, Peng Koh K, Mazzone M, Coleman M, Carell T, Carmeliet P, Lambrechts D. Tumour hypoxia causes DNA hypermethylation by reducing TET activity. *Nature*. 2016 Sep 1;537(7618):63-68.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Hijikata Y., Yokoyama K., Yokoyama N., Matsubara Y., Shimizu E., Nakashima M., Yamaguchi M., Ota Y., Lim L A., Yamaguchi R., Ito M., Tanaka Y., Denda T., Tani K., Yotsuyanagi H., Imoto S., Miyano S., Uchimaru K., Tojo A	4. 巻 4
2. 論文標題 Successful clinical sequencing by molecular tumor board in an elderly patient with refractory Sezary syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCO Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 534-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10. 1200/P0.19.00254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Lisa, Hiramoto Takafumi, Tian Yamin, Kohara Hiroshi, Kobayashi Seiichiro, Nagai Etsuko, Denda Tamami, Tanaka Yukihisa, Ota Yasunori, Jiyuan Liao, Miyamoto Shohei, Miura Yoshie, Hijikata Yasuki, Soda Yasushi, Inoue Takashi, Okahara Norio, Itoh Toshio, Sasaki Erika, Tojo Arinobu, Uchimaru Kaoru, Tani Kenzaburo	4. 巻 49
2. 論文標題 A pilot study to establish human T cell leukemia virus type 1 (HTLV 1) carrier model using common marmoset ( Callithrix jacchus )	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Primatology	6. 最初と最後の頁 86 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1111/jmp.12454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hijikata Yasuki, Matsubara Yasuo, Ota Yasunori, Lim Lay Ahyoung, Tani Kenzaburo, Hirata Yoshihiro, Yotsuyanagi Hiroshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Safe Use of Nivolumab in a Patient with Epipharyngeal Carcinoma and Preexisting Ulcerative Colitis: A Histologically Proven Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.2169/internalmedicine.3901-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto T, Tahara M, Liao J, Soda Y, Miura Y, Kurita R, Hamana H, Inoue K, Kohara H, Miyamoto S, Hijikata Y, Okano S, Yamaguchi Y, Oda Y, Ichiyangi K, Toh H, Sasaki H, Kishi H, Ryo A, Muraguchi A, Takeda M, Tani K	4. 巻 28
2. 論文標題 Non-transmissible MV Vector with Segmented RNA Genome Establishes Different Types of iPSCs from Hematopoietic Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 129 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.09.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tahara M., Takishima Y., Miyamoto S., Nakatsu Y., Someya K., Sato M., Tani K., Takeda M.	4. 巻 116
2. 論文標題 Photocontrollable mononegaviruses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 11587-11589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1073/pnas.1906531116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kohara H., Utsugisawa T., Sakamoto C., Hirose L., Ogawa Y., Ogura H., Sugawara A., Aoki T., Iwasaki T., Takayosh Asai T., Doisaki S., Okuno Y., Muramatsu H., Abe T., Kurita R., Miyamoto S., Sakuma T., Shiba M., Yamamoto T., Ohga S., Yoshida K., Ogawa S., Ito E., Kojima S., Kanno H., Tani K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 KLF1 Mutation E325K induces cell-cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia (CDA) patient-specific induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Hematol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2019.03.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oshima Y., Takahashi S., Tani K., Tojo A.	4. 巻 119
2. 論文標題 Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese adverse drug event report database.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytokine.	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2019.02.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jia, Y., Miyamoto, S., Soda, Y., Takishima, Y., Sagara, M., Liao, J., Hirose-Yotsuya, L., Hijikata, Y., Miura, Y., Hara, K., Iwanaga, A., Ota, Y., Tani, K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Extremely low organ toxicity and strong antitumor activity of miR-34-regulated oncolytic coxsackievirus B3.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Ther Oncolytics.	6. 最初と最後の頁 246-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2019.01.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamada, K., Takagi, S., Kuboshima, H., Shimada, H., Takagi, K., Yasuoka, T., Matsubara, K., Sassa, Y., Furuya, T., Suzuki, K., Uchide, T., Mizutani, T., Tani, K., Itoh, H., Sugiyama, T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Cloning of carrier cells infected with oncolytic adenovirus driven by midkine promoter and biosafety studies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gene Med.	6. 最初と最後の頁 e3064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgm.3064.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Li Y, Kobayashi K, Murayama K, Kawahara K, Shima Y, Suzuki A, Tani K, Takahashi A.	4. 巻 23
2. 論文標題 FEAT enhances INSL3 expression in testicular Leydig cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 952-962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang, B., Ogata, H., Takishima, Y., Miyamoto, S., Inoue, H., Kuroda, M., Yamada, K., Hijikata, Y., Murahashi, M., Shimizu, H., Okazaki, T., Nakanishi, Y., Tani, K.	4. 巻 38
2. 論文標題 A novel combination therapy for human oxaliplatin-resistant colorectal cancer using oxaliplatin and coxsackievirus A11.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 6121-6126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12963.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hijikata Y, Okazaki T, Tanaka Y, Murahashi M, Yamada Y, Yamada K, Takahashi A, Inoue H, Kishimoto J, Nakanishi Y, Oda Y, Nakamura Y, Tani K.	4. 巻 13
2. 論文標題 A phase I clinical trial of RNF43 peptide-related immune cell therapy combined with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plos One.	6. 最初と最後の頁 e0187878.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0187878.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Iwata, M., Hirose, L., Kohara, H., Liao, J., Sawada, R., Akiyoshi, S., Tani, K., Yamanishi, Y.	4. 巻 61
2. 論文標題 Pathway-Based Drug Repositioning for Cancers: Computational Prediction and Experimental Validation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 9583-9595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01044.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawai A, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R.	4. 巻 109
2. 論文標題 Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1731-1737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13568.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, Hayakawa Y, Kobayashi E, Sukegawa K, Piao X, Lyu F, Nagata T, Sugiyama D, Nishikawa H, Tanemura A, Katayama I, Murahashi M, Takamatsu Y, Tani K, Ozawa T, Muraguchi A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of Tumoricidal TCRs from Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell Analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 378-388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-17-0489.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 WANG BEIBEI, OGATA HISANOBU, TAKISHIMA YUTO, MIYAMOTO SHOHEI, INOUE HIROYUKI, KURODA MASAKI, YAMADA KAZUNARI, HIJIKATA YASUKI, MURAHASHI MUTSUNORI, SHIMIZU HIROYUKI, OKAZAKI TOSHIHIKO, NAKANISHI YOICHI, TANI KENZABURO	4. 巻 38
2. 論文標題 A Novel Combination Therapy for Human Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer Using Oxaliplatin and Cocksackievirus A11	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6121 ~ 6126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.21873/anticanres.12963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hijikata Y, Okazaki T, Tanaka Y, Murahashi M, Yamada Y, Yamada K, Takahashi A, Inoue H, Kishimoto J, Nakanishi Y, Oda Y, Nakamura Y, Tani K.	4. 巻 13
2. 論文標題 A phase I clinical trial of RNF43 peptide-related immune cell therapy combined with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plos One.	6. 最初と最後の頁 e0187878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0187878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kulkeaw K, Inoue T, Iino T, Tani K, Akashi K, Speck N, Nakanishi Y, Sugiyama D.	4. 巻 1
2. 論文標題 Twist1 regulates embryonic hematopoietic differentiation through binding to Myb and Gata2 promoter regions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Adv.	6. 最初と最後の頁 1672-1681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017006056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto, C., Kohara, H., Inoue, H., Narusawa, M., Ogawa, Y., Hirose-Yotsuya, L., Miyamoto, S., Matsumura, Y., Yamada, K., Takahashi, A., and Tani, K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Therapeutic vaccination based on side population cells transduced by the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene elicits potent antitumor immunity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Gene Ther.	6. 最初と最後の頁 165-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cgt.2016.80	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama Daisuke, Joshi Anagha, Kulkeaw Kasem, Tan Keai Sinn, Yokoo-Inoue Tomoko, Mizuochi-Yanagi Chiyo, Yasuda Kaori, Doi Atsushi, Iino Tadafumi, Itoh Masayoshi, Nagao-Sato Sayaka, Tani Kenzaburo, Akashi Koichi, Hayashizaki Yoshihide, Suzuki Harukazu, Kawaji Hideya, Carninci Piero, Forrest Alistair R.R.	4. 巻 26
2. 論文標題 A Transcriptional Switch Point During Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Ontogeny	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 314 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1089/scd.2016.0194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto, S., Sagara, M., Kohara, H., and Tani, K.	4. 巻 58
2. 論文標題 Oncolytic coxsackievirus therapy as an immunostimulator.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki.	6. 最初と最後の頁 977-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.58.977	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計42件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Tani K
2. 発表標題 Novel Viral Oncolytic Therapies for Cancer
3. 学会等名 The 4th TRANSMED-VN Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬理沙、小原洋志、相良京、三浦由恵、石井有美子、土方康基、曾田泰、宮本将平、廖紀元、高橋聡、篠崎大、大田泰徳、渡辺恵理、田中徹、中島元夫、木庭幸子、奥山隆平、福原秀雄、井上啓史、並川努、花崎和弘、谷憲三朗
2. 発表標題 5-ALAを用いた末梢血循環がん細胞の検出法確立にむけたパイロット研究
3. 学会等名 第6回PDDTフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Tahara M, Takishima Y, Miyamoto S, Hijikata Y, Takeda M, Tani K
2. 発表標題 Measles virus vector is a promising tool for T-cell engineering and establishing naive-like iPSCs
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Tahara M, Takishima Y, Hijikata Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani K
2. 発表標題 Direct induction of naive-like human induced pluripotent stem cells (iPSCs) by a non-integrating measles virus vector
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto S, Sagara M, Jia Y, Soda Y, Miura Y, Shimizu H, Tani K
2. 発表標題 Development of microRNA-regulated oncolytic Coxsackievirus for clinical trial
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬理沙、小原洋志、相良京、三浦由恵、土方康基、曾田泰、宮本将平、廖紀元、高橋聡、篠崎大、大田泰徳、渡辺恵理、田中徹、中島元夫、木庭幸子、奥山隆平、福原秀雄、井上啓史、並川努、花崎和弘、谷憲三朗
2. 発表標題 5-ALAを用いた末梢血循環がん細胞の検出法確立にむけたパイロット研究
3. 学会等名 第9回ポルフィリン-ALA学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto S, Jia Y, Soda Y, Sagara M, Liao J, Hirose L, Hijikata Y, Hara K, Iwanaga A, Tani K
2. 発表標題 Dual microRNA Engineered Oncolytic Coxsackievirus Virotherapy for Clinical Trial.
3. 学会等名 American Society of Gene and Cell Therapy 22nd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirose L, Kohara H, Sagara M, Miura Y, Hijikata Y, Soda Y, Miyamoto S, Takahashi S, Shinozaki M, Denda T, Tanaka Y, Ota Y, Watanabe E, Tanaka T, Nakajima M, Kiniwa S, Okuyama R, Fukuhara H, Inoue K, Namikawa T, Hanazaki K, Tani K
2. 発表標題 Pilot study to detect circulating tumor cells in human peripheral blood using 5-aminolevulinic acid
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sagara M, Miyamoto S, Ito S, Soda Y, Miura Y, Hijikata Y, Shimizu H, Tani K
2. 発表標題 Development of novel miRNA-regulated oncolytic virotherapy for malignant tumors
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogata H, Wang B, Miyamoto S, Takishima Y, Sagara M, Tani K
2. 発表標題 A novel combination therapy using oxaliplatin and Coxsackievirus A11 against human colorectal cancer
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miura Y, Takishima Y, Miyamoto S, Jia Y, Sagara M, Soda Y, Tani K
2. 発表標題 Preclinical Evaluation of Novel Chondroitin Sulfate Polymer coated Oncolytic Measles virus therapy
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Jia Y, Miyamoto S, Hirose L, Sagara M, Takishima Y, Shimizu H, Tani K.
2 . 発表標題 Novel microRNA engineered oncolytic virotherapy for clinical trial.
3 . 学会等名 ASGCT 21st Annual Meeting, USA. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Liao J, Kohara H, Hiramoto T, Tahara M, Sugawara A, Miura Y, Hirose L, Takishima Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani K.
2 . 発表標題 Evaluation of Non-Integrating RNA Measles Virus Vectors for Reprogramming of Human Hematopoietic Subsets.
3 . 学会等名 ASGCT 21st Annual Meeting, USA. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hirose L, Kohara H, Miura Y, Hijikata Y, Soda Y, Miyamoto S, Liao J, Takahashi S, Shinozaki M, Ota Y, Watanabe E, Tanaka T, Nakajima M, Kiniwa S, Okuyama R, Fukuhara H, Inoue K, Namikawa T, Hanasaki K, Tani K.
2 . 発表標題 Pilot study to detect circulating tumor cells in human peripheral blood using 5-aminolevulinic acid.
3 . 学会等名 6th International ALA and Porphyrin Symposium, Shizuoka. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Tahara M, Takishima Y, Hirose L, Hijikata Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani K.
2 . 発表標題 Efficient Gene Transduction and Reprogramming of Hematopoietic Cells Including T-Cells By Using a Non-Integrating Measles Virus Vector.
3 . 学会等名 60th ASH Annual Meeting and Exposition, USA. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬理沙、小原洋志、宮本将平、土方康基、高橋聡、篠崎大、田中徹、中島元夫、木庭幸子、奥山隆平、福原秀雄、井上啓史、並川努、花崎和弘、谷憲三朗。
2. 発表標題 5-ALAを用いた末梢血循環がん細胞の検出法確立にむけたパイロット研究
3. 学会等名 第8回ポルフィリン-ALA学会年会，東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirose L, Kohara H, Utsugisawa T, Ogura H, Sugawara A, Ogawa Y, Sakamoto C, Kanno H, Tani K.
2. 発表標題 Dysregulated cell-cycle by KLF1 mutation induces cell-cycle arrest in erythroid cells derived from CDA- iPSCs.
3. 学会等名 第66回日本輸血・細胞治療学会総会，栃木
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sagara M, Miyamoto S, Hara K, Miura Y, Hirose L, Takishima Y, Jia Y, Soda Y, Hijikata Y, Iwanaga A, Shimizu H, Tani K.
2. 発表標題 Large scale production of novel recombinant coxsackievirus B3 towards human clinical trial.
3. 学会等名 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会，東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Kohara H, Hirose L, Takishima Y, Hijikata Y, Miyamoto S, Tahara M, Takeda M, Tani K.
2. 発表標題 Non-integrating measles virus vector is an outstanding gene transfer tool for establishing iPSCs from human T cells and hematopoietic progenitor cells.
3. 学会等名 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会，東京.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jia Y, Miyamoto S, Hirose L, Sagara M, Takishima Y, Shimizu H, Tani K.
2. 発表標題 Novel microRNA engineered coxsackievirus B3 for oncolytic virotherapy.
3. 学会等名 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 東京.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jia Y, Miyamoto S, Hirose L, Sagara M, Takishima Y, Shimizu H, Tani K.
2. 発表標題 Novel safe and effective oncolytic virotherapy by miRNA-regulation.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会, 大阪.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sagara M, Miyamoto S, Hara K, Miura Y, Hirose L, Takishima Y, Jia Y, Soda Y, Hijikata Y, Iwanaga A, Shimizu H, Tani K.
2. 発表標題 The investigation of a recombinant coxsackievirus B3 manufacturing process for human clinical trial.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会, 大阪.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Takishima Y, Hijikata Y, Miyamoto S, Tahara M, Takeda M, Tani K.
2. 発表標題 Successful establishment of iPSCs from hematopoietic cells with a non-integrating measles virus vector.
3. 学会等名 第10回血液疾患免疫療法学会学術集会, 東京.
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Hirose L, Kohara H, Miyamoto S, Hijikata Y, Takahashi S, Shinozaki M, Ota Y, Watanabe E, Tanaka T, Nakajima M, Kiniwa S, Okuyama R, Fukuhara H, Inoue K, Namikawa T, Hanasaki K, Tani K.
2. 発表標題 Pilot study to detect circulating tumor cells in human peripheral blood using 5-aminolevulinic acid.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会, 大阪.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬理沙、小原洋志、三浦由恵、土方康基、曾田泰、宮本将平、廖紀元、高橋聡、篠崎大、大田泰徳、渡辺恵理、田中徹、中島元夫、木庭幸子、奥山隆平、福原秀雄、井上啓史、並川努、花崎和弘、谷憲三朗.
2. 発表標題 5-ALAを用いた末梢血循環がん細胞の検出法確立にむけたパイロット研究
3. 学会等名 第5回先端PDDTフォーラム, 奈良.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬理沙、小原洋志、宮本将平、土方康基、高橋聡、篠崎大、田中徹、中島元夫、木庭幸子、奥山隆平、福原秀雄、井上啓史、並川努、花崎和弘、谷憲三朗.
2. 発表標題 5-ALAを用いた末梢血循環がん細胞の検出法確立にむけたパイロット研究.
3. 学会等名 第4回先端PDDTフォーラム, 東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土方康基、谷憲三朗.
2. 発表標題 進行固形腫瘍に対する複合免疫細胞療法 GMP・GCP 準拠第1相臨床研究.
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会, 神奈川
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Liao J, Tani K.
2. 発表標題 Reprogramming efficiency of human hematopoietic subsets by measles virus vectors.
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会, 神奈川
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohara H, Ogura H, Aoki T, Ogawa Y, Sakamoto C, Miyamoto S, Kanno H, Tani K.
2. 発表標題 Functional Analysis of Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells.
3. 学会等名 第8回JSH国際シンポジウム, 宮崎 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Liao J, Kohara H, Hiramoto T, Tahara M, Ogawa Y, Karasawa N, Sakamoto C, Takeda M, Tani K.
2. 発表標題 Successful Reprogramming of Human Hematopoietic Subsets with Non-integrating RNA Measles Virus Vectors.
3. 学会等名 第8回JSH国際シンポジウム, 宮崎 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohara H, Ogawa Y, Miyamoto S, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H, Tani K.
2. 発表標題 Inducible KLF1 Gene Expression Successfully Ameliorates Hemoglobin Switching in Erythroid Cells Derived from Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) Patient Specific iPS Cells.
3. 学会等名 ASGCT 20th Annual Meeting, USA. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jia Y, Miyamoto S, Kohara H, Hirose-Yotsuya L, Sagara M, Takishima Y, Matsuura K, Tani K.
2. 発表標題 Development of the novel miRNA engineered oncolytic virotherapy for clinical trial.
3. 学会等名 ASGCT 20th Annual Meeting, USA. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小原洋志、宮本将平、福原秀雄、井上啓史、高橋聡、篠崎大、内丸薫、東條有伸、山下直秀、谷憲三朗.
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いた末梢血循環がん細胞・白血病細胞の検出
3. 学会等名 第7回ポルフィリン-ALA学会年会, 山口.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小原 洋志.
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いた末梢血循環がん細胞の検出法確立にむけたパイロット研究.
3. 学会等名 第3回先端PDDTフォーラム, 高知.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohara H, Ogawa Y, Miyamoto S, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H, Tani K.
2. 発表標題 The utility of a recombinant measles virus in reprogramming with multiple human hematopoietic cells.
3. 学会等名 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 岡山.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jia Y, Miyamoto S, Kohara H, Hirose-Yotsuya L, Sagara M, Takishima Y, Matsuura K, Shimizu H, Tani K.
2. 発表標題 Development of the novel miRNA regulated oncolytic coxsackievirus therapy.
3. 学会等名 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 岡山.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jia Y, Miyamoto S, Hirose-Yotsuya L, Sagara M, Takishima Y, Shimizu H, Tani K.
2. 発表標題 Development of the cancer-specific oncolytic virotherapy by miRNA-regulation for malignant disorders.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会, 神奈川.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takishima Y, Miyamoto S, Hamada K, Sagara M, Nosaki K, Hijikata Y, Okazaki T, Kohara H, Tani K.
2. 発表標題 The Preclinical Safety Study of the novel polymer-coated oncolytic measles virus.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会, 神奈川
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohara H, Ogawa Y, Miyamoto S, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H, Tani K.
2. 発表標題 Functional analysis of congenital dyserythropoietic anemia (CDA) -specific iPS cells.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会, 東京.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takishima Y, Miyamoto S, Hamada K, Sagara M, Nosaki K, Hijikata Y, Okazaki T, Yamada K, Kohara H, Tani K.
2. 発表標題 ポリマー修飾腫瘍溶解性麻疹ウイルスの前臨床安全試験.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会, 東京.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Liao J, Kohara H, Hiramoto T, Tahara M, Ogawa Y, Karasawa N, Sakamoto C, Takashima Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani T.
2. 発表標題 Evaluation of measles virus vectors for reprogramming target human hematopoietic subsets.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会, 東京.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirose-Yotsuya L, Hiramoto T, Tian A, Miyamoto S, Kohara H, Suzuki S, Kobayashi S, Nagai E, Ota Y, Inoue T, Okahara N, Ito T, Uchimarui, Tani .
2. 発表標題 Common marmoset as a human T-cell leukemia virus type-1 carrier model.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会, 東京.
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 遺伝子改変コクサッキーウイルス及び医薬組成物	発明者 谷 憲三朗他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/015986	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 腫瘍溶解性ウイルスの増殖方法及び抗腫瘍剤	発明者 谷 憲三朗他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/013974	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 光制御性のウイルスタンパク質、その遺伝子、及びその遺伝子を含むウイルスベクター	発明者 谷 憲三朗他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/026211	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	竹田 誠  (TAKEDA Makoto)  (40311401)	国立感染症研究所・ウイルス第三部・部長    (82603)	