

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11415

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対する腫瘍溶解センダイウイルス療法の臨床応用に向けた発展

研究課題名(英文) Development of oncolytic sendai virus therapy for head and neck cancer for clinical application

研究代表者

宇野 光祐 (Uno, Kosuke)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽喉科学講座・講師)

研究者番号：20464828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は頭頸部扁平上皮癌細胞株に対する腫瘍溶解性センダイウイルスの抗腫瘍効果を検討してきたが、ウイルス耐性腫瘍に対する治療効果不足が課題であった。免疫チェックポイント阻害薬との併用で抗腫瘍免疫を活性化させて治療効果向上を期待し、免疫正常マウスモデルにおける *in vivo* 実験を行った。しかし併用療法による相乗的な抗腫瘍効果は確認できず、腫瘍細胞自体のウイルス耐性が課題と考えられた。今後のアプローチとして、抗腫瘍サイトカインを搭載したウイルス作製を試みるほか、抗腫瘍機序に重要な uPA 活性を上昇させるため、拮抗経路である PAI-1 を阻害する小分子薬を併用することによる抗腫瘍効果を検証する方針である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

センダイウイルスは、感染細胞内においては、DNA相がなく生活環はすべて細胞質内にあることが最大の特徴で、染色体との相互作用がないことから遺伝毒性が原理的になく、安全面で極めて優れている。我々はセンダイウイルスを遺伝子組み換えし、悪性腫瘍に高発現するウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化酵素(uPA) 依存的に抗腫瘍効果を発揮する腫瘍溶解性センダイウイルスベクターを作製し、頭頸部癌細胞株に対する直接的、あるいは抗腫瘍免疫的な両面において良好な抗腫瘍効果を示してきた。本治療法の確立により、頭頸部癌に対する治療成績の向上、および機能温存を可能とする新たな低侵襲治療の礎となると考えている。

研究成果の概要(英文)：We have examined the antitumor effect of oncolytic sendai virus on head and neck squamous cell carcinoma, but the lack of therapeutic effect on virus-resistant tumors had been a problem. *In vivo* experiments were conducted in a normal immune mouse model with the expectation that antitumor immunity would be activated in combination with an immune checkpoint inhibitor to improve the therapeutic effect. However, the synergistic antitumor effect of the combination therapy could not be confirmed, and the virus resistance of the tumor cells themselves was considered to be a problem.

As a future approach, we will try to produce a virus arming antitumor cytokines. In addition, we will examine the antitumor effect when a small molecule drug that inhibits PAI-1, which is an antagonistic pathway, is used in combination to increase uPA activity, which is important for the antitumor mechanism for oncolytic sendai virus.

研究分野：頭頸部難治性疾患に対する遺伝子治療

キーワード：腫瘍溶解性センダイウイルス ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化酵素 頭頸部扁平上皮癌 抗腫瘍免疫 免疫チェックポイント阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

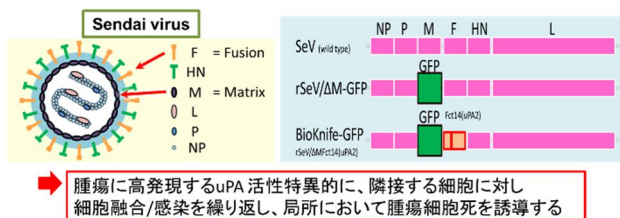
1. 研究開始当初の背景

頭頸部領域において、甲状腺未分化癌及び頭頸部扁平上皮癌の再発癌・進行癌は予後不良かつ有効な治療手段が確立されていない疾患の代表であり、過去数十年、生存率の向上が得られていない。このような状況を打破すべく、申請者らは手術や放射線療法、がん化学療法に次ぐ新たな治療法として抗腫瘍効果のある腫瘍溶解ウイルス療法

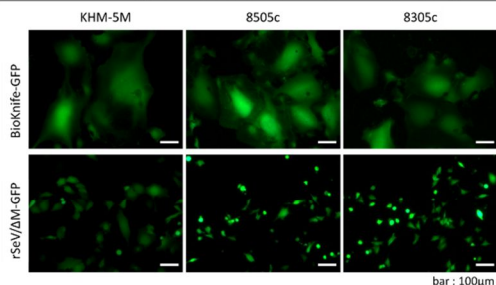
(oncolytic virus therapy)を研究してきた。がん細胞に高発現しているウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化酵素 (urokinase-type plasminogen activator : uPA) に特異的に cell fusion/killing を導く、組み換えセンダイウイルス rSeV/dMFct14(uPA2)(通称 BioKnife)における治療効果を in vitro および in vivo の同所移植ヌードマウスモデルで検討し、良好な抗腫瘍効果を報告している (図1)。また申請者らは扁平上皮癌遠隔転移マウスモデルにおける BioKnife の抗腫瘍効果を免疫学的側面から検討し、本治療により溶解した腫瘍細胞から放出される特異的な抗原を樹状細胞等の抗原提示細胞が認識し、キラーT細胞やヘルパーT細胞へ抗原提示することによって腫瘍免疫を誘導し、遠隔腫瘍に対する抗腫瘍効果が得られることを明らかにした (図2)。

頭頸部癌治療の成績の向上、機能温存にむけた新規治療法の開発のため、既存の頭頸部癌治療法である放射線療法、化学療法との併用療法の検討を行う方針とした。また近年 CTLA-4 や PD-1 などの免疫チェックポイント分子が発見され、これらを標的とした免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療が注目されている。これら免疫チェックポイント阻害薬は、免疫全体を攻撃側に傾かせる効果があるが、どの標的を攻撃すればよいかを認識する、免疫系では最も重要な部分には作用しない。ウイルス療法は、攻撃標的を免疫系に認識させる作用をきわめて効率よく発揮することから、両者の併用治療により相乗的に治療効果が向上する可能性が示唆される (Fukuhara, Cancer Science, 2016)。そこで申請者らが研究してきた BioKnife と免疫チェックポイント阻害薬を併用することでより強力な治療効果が得られる可能性があると考え検証する。

rSeV/ΔMFct14(uPA2) = “BioKnife” とは



In vitro - BioKnife-GFP を投与した 甲状腺未分化癌細胞株において細胞融合を認める



GFP 蛍光顕微鏡像
各群 MOI 5, 評価日 KHM-5M: day2, 8505c および 8305c: day4

図1. BioKnifeを投与した甲状腺未分化癌の細胞融合像
甲状腺未分化癌株(KHM-5M, 8505c, 8305c)へBioKnifeを5MOI(multiplicity of infection)投与し、すべての細胞株に対して細胞融合像を認める。SeV/ΔMはBioKnifeのcontrol virus

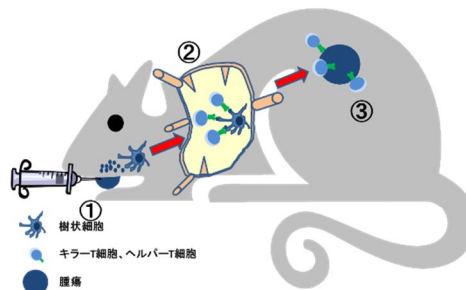


図2. BioKnifeによる腫瘍免疫誘導のメカニズム

- ①原発巣にBioKnifeを投与することで腫瘍溶解を誘導し細胞死を引き起こす。溶解した腫瘍から腫瘍特異的抗原が放出され、樹状細胞が遊走し抗原を認識する。
- ②リンパ節等で樹状細胞がキラーT細胞やヘルパーT細胞等の免疫担当細胞へ抗原提示し、腫瘍特異的な免疫を誘導する。
- ③感作された腫瘍特異的T細胞が転移巣に集まり、腫瘍特異的に攻撃する。

2. 研究の目的

本研究は、腫瘍溶解ウイルス療法と放射線療法、化学療法、免疫チェックポイント阻害薬の併用療法により相乗的な抗腫瘍効果が得られるという仮説を証明することを目的としている。もし仮説が証明できれば、難治性進行癌に対する新たな集学的治療として予後向上が期待できる。また早期がんの転移予防にも応用可能で、早期がんに対する低侵襲治療への応用が期待できる。

3. 研究の方法

1) BioKnife と放射線療法、化学療法の併用療法についての検討

BioKnife および FIR 搭載 BioKnife の頭頸部癌細胞株における抗腫瘍効果の比較検討として、我々がこれまで頭頸部癌細胞株における uPA 活性および BioKnife における抗腫瘍効果判定で用いてきたプロトコル (各細胞株を 3×1000 cells/100 μ l 培地 well を 96well に播種し、24 時間培養後に BioKnife およびコントロールベクターを力価により条件分けし投与、感染後 4 日の時点で Cell Counting Kit を使用し抗腫瘍効果を測定) を流用し、FIR 搭載 BioKnife においてもその抗腫瘍効果を検討し、BioKnife と FIR 搭載 BioKnife との抗腫瘍効果を比較する。

BioKnife、FIR 搭載 BioKnife の放射線、抗がん剤、分子標的薬との併用療法の検討として

と同様のプロトコルで、in vitro における抗腫瘍効果を検討する。BioKnife および FIR 搭載 BioKnife を投与する直前に各種治療を行う。放射線照射群は、0 Gy ~ 10 Gy まで条件付けを行う。また抗がん剤は頭頸部扁平上皮癌の標準治療剤であるシスプラチンを、分子標的薬は抗 EGFR 抗体阻害剤であるセツキシマブを使用する。それぞれ濃度ごとに条件付けを行い 2 時間暴露させる。

放射線、抗がん剤、分子標的薬抵抗株の作成として、はじめに各種治療における IC50 値を測定する。その後、IC50 値の濃度のもとで継代培養し、増殖するコロニーを採取し、各種治療における抵抗株を作成する。

FIR 搭載 BioKnife の in vivo での同所移植モデルの抗腫瘍効果の検討として、腫瘍移植後 3 日おきに腫瘍サイズの計測、および体重を計測し、20%の体重減少になった時点で安楽死させ生存曲線を描き、抗腫瘍効果・予後改善効果を評価する方法を用いて、FIR 搭載 BioKnife における同所移植モデルの抗腫瘍効果を検討する。また、組織学的検討として、ベクター投与 72 時間後に犠牲死として腫瘍を摘出し、HE 染色、免疫染色を行い、FIR 搭載 BioKnife でのアポトーシスの増強の有無を確認する。

in vivo でのヌードマウス放射線治療モデル（皮下モデル）の作成としてヌードマウス頭頸部扁平上皮癌皮下移植モデルを用いて、移植 1 週間後に腫瘍生着を確認する。その後 X 線計 40Gy を 5 日間分割照射する。連日腫瘍サイズの計測、および体重を計測し、IACUC 及び UKCCCR ガイドラインに従い 20%の体重減少になった時点で安楽死させ生存曲線を描き、放射線治療の抗腫瘍効果を評価するモデル作成を行う。

治療抵抗株における uPA 活性の測定や BioKnife、FIR 搭載 BioKnife の抗腫瘍効果の検討として、予備実験である平成 29 年度の項目で作成した治療抵抗株において、uPA 活性や BioKnife、FIR 搭載 BioKnife による抗腫瘍効果を検討する。uPA 活性については、細胞培養後 48 時後に ECM600, uPA activity assay kit を用いて測定する。抗腫瘍効果については、治療なし群 / 治療あり群に振り分けて測定する。

頭頸部癌治療抵抗株の皮下モデルを作成し in vivo での抗腫瘍効果の検討として、皮下移植モデルを作成する。各群は、頭頸部癌および治療抵抗株それぞれに対して、BioKnife、FIR 搭載 BioKnife、コントロールベクター、PBS 群に振り分ける。腫瘍径はデジタルノギスを用いて連日測定し、腫瘍体積が 200mm^3 を超えた日から 3 日ごとに 3 回ウイルス、コントロールベクター、PBS を 29G 針で腫瘍内に緩徐かつ一定圧にて注入する。20%の体重減少になった時点で安楽死させ、生存曲線を描き、また腫瘍を摘出し、免疫染色を行い各群で検討を行う。

in vivo で放射線増感効果、放射線治療後残存癌に対する抗腫瘍効果の検討として、予備実験で確立した実験系を用いて、頭頸部扁平上皮癌細胞株および放射線治療抵抗株と使用する。各細胞株において 無治療コントロール、放射線治療単独群、BioKnife 単独群、放射線治療 + BioKnife 群に分け腫瘍移植後より連日腫瘍径の測定、体重測定を行う。IACUC 及び UKCCCR ガイドラインに従い 20%の体重減少になった時点で安楽死させ生存曲線を描き、生存期間延長効果についても評価する。摘出した腫瘍の病理組織学的検討、組織標本を用いた TUNEL 染色を行い BioKnife の治療効果、Apoptosis 誘導につき検討する。

BioKnife 治療と外科的切除、その併用における抗腫瘍効果の検討として、甲状腺未分化癌は外科的切除が行えたとしても予後が極めて悪い疾患といわれている。そのため本検討ではすでに申請者が確立した甲状腺未分化癌同所移植モデルを用い、腫瘍細胞をヌードマウスへ移植後、無治療コントロール、BioKnife 治療群、外科的切除群、外科的切除+BioKnife 群の 4 群に分け、治療後から連日観察を行う。原発腫瘍の腫瘍径、腫瘍再発が見られた場合の腫瘍径を計測し、BioKnife 単独治療での抗腫瘍効果、外科手術後局所投与による再発抑制効果を検討する。

BioKnife 投与における安全性の検討として、BioKnife 投与群とコントロール群で比較検討する。ベクターの安全性に関しては、各臓器（肝臓、腎臓、脾臓）や血液を採取し、ベクター特異的な primer を用いて RT-PCR を行い、ベクターの体内分布を確認する。

2) 頭頸部扁平上皮癌マウスモデルにおける免疫チェックポイント阻害薬併用療法の抗腫瘍効果の検討

申請者は先の報告で C3H/HeN マウス由来の口腔底扁平上皮癌細胞株 (SCCV11) を C3H/HeN マウス口腔底に移植して作成する、免疫系が正常な頭頸部扁平上皮癌マウスモデルを確立している。また同じ研究で口腔底への腫瘍移植・生着後に、体幹部へ再度腫瘍を移植することで作成した疑似転移モデルを既に確立している。BioKnife を腫瘍に直接局所投与し、マウス PD-1 に対する免疫チェックポイント阻害薬とし

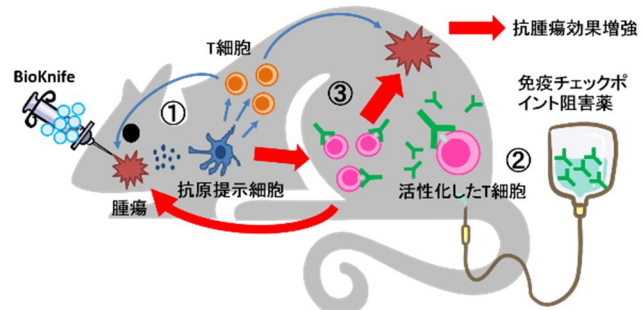


図3. 想定されるBioKnifeと免疫チェックポイント阻害薬の併用効果のメカニズム
 ①腫瘍にBioKnifeを投与して溶解した腫瘍を抗原提示細胞が認識し、腫瘍特異的なT細胞による免疫が誘導され、原発巣および転移巣を攻撃する
 ②免疫チェックポイント阻害薬投与によりT細胞の免疫抑制経路が阻害され、抗腫瘍免疫が活性化される
 ③活性化されたT細胞が腫瘍抗原提示を受けることで、より腫瘍特異的な殺細胞効果が増強し、原発巣および転移巣を攻撃する。

て RMP1-14 を腹腔内投与し、各々の単独治療群、併用治療群、control 群において腫瘍体積や生存期間、遠隔腫瘍に対する効果について比較検討を行う（図 4）。

腫瘍免疫に関する免疫細胞を証明するため、原発腫瘍および疑似転移腫瘍への樹状細胞の遊走と細胞障害性 T 細胞の浸潤を免疫組織化学染色で組織学的に証明し、T 細胞または腫瘍細胞に発現した CTLA-4、PD-1、PD-L1 などの免疫チェックポイント分子について治療前後における変化を免疫組織化学染色で評価する。また、抗腫瘍効果をもたらす直接作用因子を検討するため、細胞障害性 T 細胞、NK 細胞などの免疫細胞の関与および制御性 T 細胞や骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）などの腫瘍免疫抑制性に働く細胞の関与を Flow cytometry や免疫組織化学染色を用いて検討する。

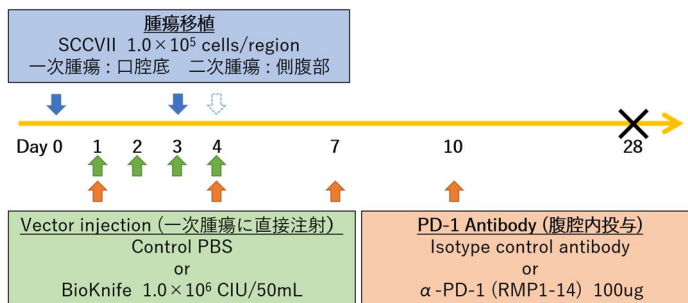


図 4 BioKnife と免疫チェックポイント阻害薬併用の in vivo 実験プロトコル

4. 研究成果

1) BioKnife と放射線療法、化学療法の併用療法についての検討

まず in vitro にて、二種類の頭頸部癌細胞株（HSC-3, FaDu）に対する BioKnife と放射線療法の併用療法の検討を行った（図 5）。いずれの細胞株も放射線線量に比例して細胞生存率の低下を認めたと、BioKnife の併用による相乗的な抗腫瘍効果は確認できなかった。同様にシスプラチン、セツキシマブとの併用効果についても検討したが、有意な相乗効果を確認することはできなかった（未提示）。その後もいくつか条件付けを変更しながら検討を重ねたが、in vitro における既存の放射線療法、化学療法との組み合わせによる併用療法の相乗的な抗腫瘍効果は示されなかった。したがって、以降予定していた in vivo 実験については、十分な抗腫瘍効果の向上は期待できないと判断し中止した。FIR 搭載 BioKnife については開発段階であり、安定したベクター作成が可能になった時点で検討を行う予定としている。

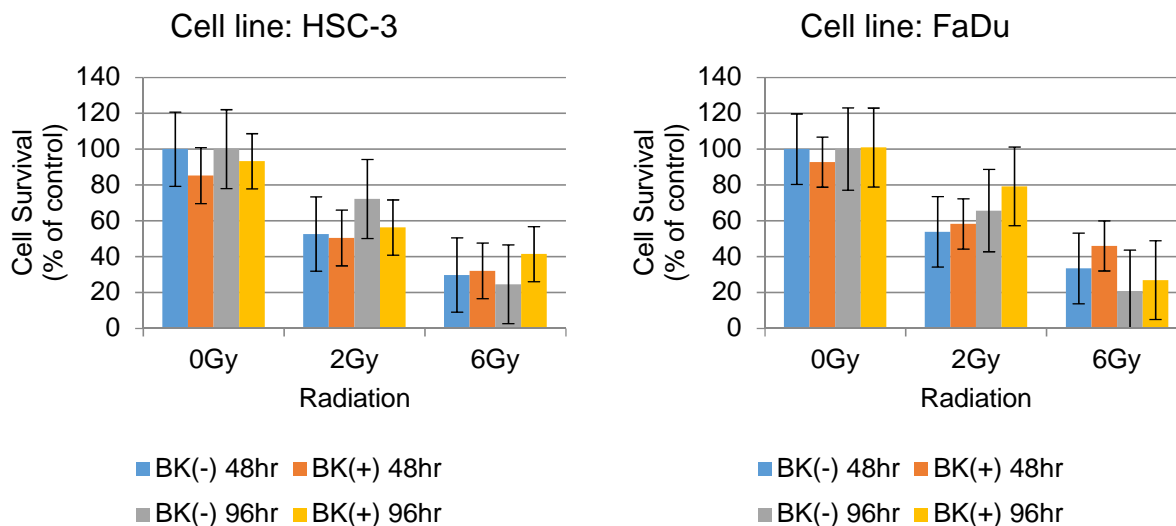
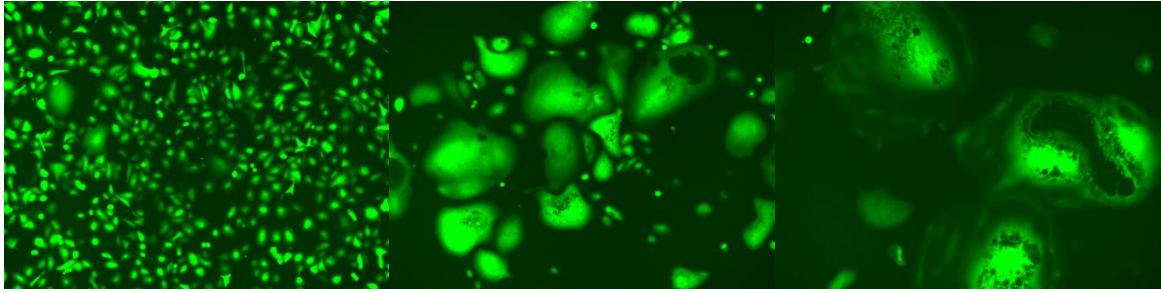


図 5 頭頸部癌細胞株に対する BioKnife と放射線療法併用における抗腫瘍効果（in vitro）

2) サイトカイン搭載型 BioKnife の抗腫瘍効果の検討

治療強化型 BioKnife としてマウス IFN（mIFN）を搭載した BioKnife-mIFN については、脳腫瘍に対する有用性が報告されている（Hasegawa, Mol Ther. 2010）。頭頸部癌細胞株に対する抗腫瘍効果について、in vitro で検討を行った。HSC-3-M3 細胞株に対して感染力価 10MOI で各ベクターを感染させ、96 時間後に経口顕微鏡にて GFP 発現および細胞形態の観察を行ったところ、BioKnife、BioKnife-mIFN 群の両者で GFP 発現とともに融合巨細胞の形成が認められ、細胞死を誘導していることが確認できた（図 6）。しかし力価を変動させて細胞生存率で比較したところ、いずれの感染力価においても従来の BioKnife のほうが BioKnife-mIFN よりも有意に強力な細胞傷害性を示した（図 7）。他の細胞株においても同様の実験を行ったが、従来の BioKnife と比較した有用性を示す結果は得られなかった。



rSeV- M (control vector)

BioKnife

BioKnife-mIFN

図 6 頭頸部癌細胞株(HSC-3-M3)に対する各ベクター投与 96 時間後の GFP 蛍光顕微鏡画像 (× 100)

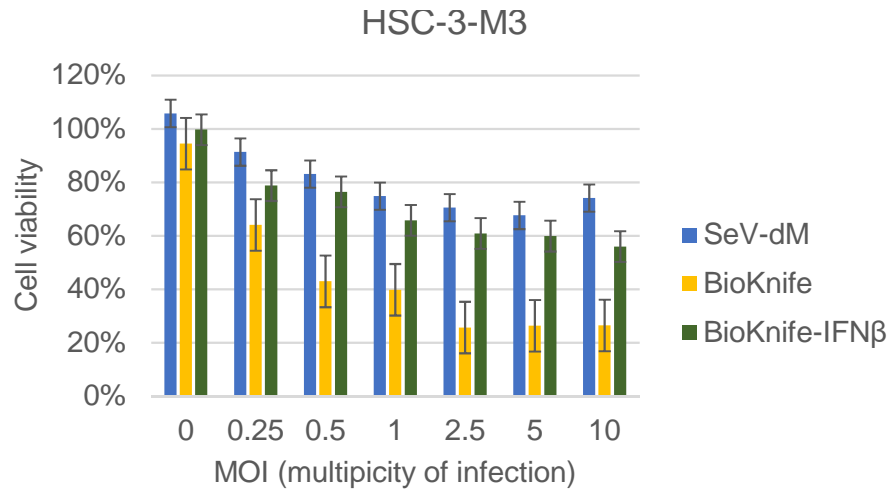


図 7 HSC-3-M3 に対する各ベクターの抗腫瘍効果 (in vitro)

2) 頭頸部扁平上皮癌マウスモデルにおける免疫チェックポイント阻害薬併用療法の抗腫瘍効果の検討

本検討においては宿主細胞免疫を活性化させることが求められるため、当初から in vivo にて図 4 のプロトコルに従って併用効果の直接比較を行った。一次腫瘍として移植した口腔底の腫瘍については、コントロール群と比較して併用療法群が有意に強力な抗腫瘍効果を示した (図 8)。二次腫瘍については、PD-1 抗体を使用した 2 群において有意な差をもって強い抗腫瘍効果を示した。しかし一連の実験においては以前の実験で示されたような BioKnife 単独による抗腫瘍効果および抗腫瘍免疫賦活化が認められず、併用療法による相乗的な抗腫瘍効果を確認することはできなかった。今後、条件を変えたさらなる検討が必要である。

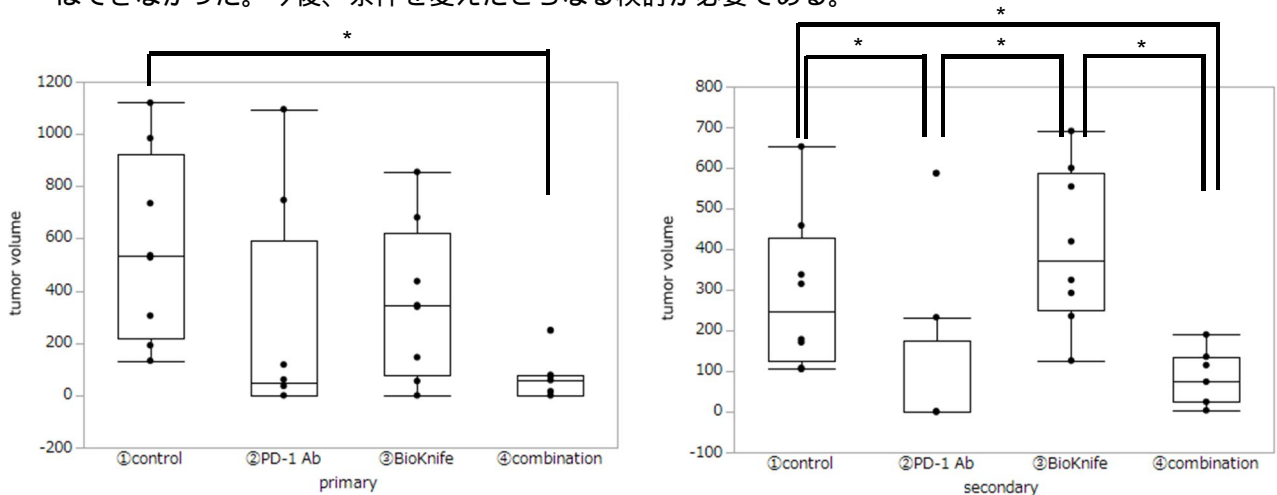


図 8 SCCVII 腫瘍移植後 28 日時点の一次・二次腫瘍体積の比較 (*: P<0.05)

無治療コントロール、 PD-1 抗体単独、 BioKnife 単独、 PD-1 抗体 + BioKnife 併用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Uno Kosuke, Tomifuji Masayuki, Araki Koji, Tanaka Shingo, Taniai Shinichi, Tanaka Yuya, Kimura Eiko, Ogawa Kaoru, Shiotani Akihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Scar contracture prevention with local steroid injections in transoral videolaryngoscopic surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 856 ~ 863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.02.007	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 Tomifuji Masayuki, Araki Koji, Uno Kosuke, Kamide Daisuke, Tanaka Shingo, Suzuki Hiroshi, Tanaka Yuya, Kimura Eiko, Hirokawa Shotaro, Taniai Shinichi, Shiotani Akihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Transoral videolaryngoscopic surgery for laryngeal and hypopharyngeal cancer ? Technical updates and long-term results	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 282 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.09.003	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 Tanaka Yuya, Araki Koji, Tanaka Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Suzuki Hiroshi, Kamide Daisuke, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Kimura Eiko, Yamashita Taku, Ueda Yasuji, Shiotani Akihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Sentinel Lymph Node Targeted Therapy by Oncolytic Sendai Virus Suppresses Micrometastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Orthotopic Nude Mouse Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-1372	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 Miyagawa Yoshihiro, Araki Koji, Yamashita Taku, Tanaka Shingo, Tanaka Yuya, Tomifuji Masayuki, Ueda Yasuji, Yonemitsu Yoshikazu, Shimada Hideaki, Shiotani Akihiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Induction of cell fusion/apoptosis in anaplastic thyroid carcinoma in orthotopic mouse model by urokinase specific oncolytic Sendai virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2873 ~ 2882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25769	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yuya, Araki Koji, Tanaka Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Suzuki Hiroshi, Kamide Daisuke, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Harada Eiko, Yamashita Taku, Ueda Yasuji, Inoue Makoto, Shiotani Akihiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Oncolytic Sendai virus induced tumor specific immunoresponses suppress "simulated metastasis" of squamous cell carcinoma in an immunocompetent mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 1676 ~ 1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyagawa Yoshihiro, Araki Koji, Yamashita Taku, Tanaka Shingo, Tanaka Yuya, Tomifuji Masayuki, Ueda Yasuji, Yonemitsu Yoshikazu, Shimada Hideaki, Shiotani Akihiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Induction of cell fusion/apoptosis in anaplastic thyroid carcinoma in orthotopic mouse model by urokinase specific oncolytic Sendai virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	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) 10.1002/hed.25769	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki Koji, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Suzuki Hiroshi, Tanaka Yuya, Tanaka Shingo, Kimura Eiko, Shiotani Akihiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Feasibility of transnasal flexible carbon dioxide laser surgery for laryngopharyngeal lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	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.anl.2019.01.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yuya, Araki Koji, Tanaka Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Suzuki Hiroshi, Kamide Daisuke, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Harada Eiko, Yamashita Taku, Ueda Yasuji, Inoue Makoto, Shiotani Akihiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Oncolytic Sendai virus-induced tumor-specific immunoresponses suppress "simulated metastasis" of squamous cell carcinoma in an immunocompetent mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	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) 10.1002/hed.25642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki Koji、Suzuki Hiroshi、Uno Kosuke、Tomifuji Masayuki、Shiotani Akihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Gene Therapy for Recurrent Laryngeal Nerve Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 316～316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes9070316	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1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Shingo Tanaka, Koji Araki, Taku Yamashita, Yuya Tanaka, Yasuji Ueda, Akihiro Shiotani.
2. 発表標題 Oncolytic Sendai Virus Therapy for Head and Neck Cancer.
3. 学会等名 AAO-HNSF2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	塩谷 彰浩 (Shiotani Akihiro) (80215946)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・耳鼻咽喉科学・教授 (82406)	
研究分担者	荒木 幸仁 (Araki Koji) (70317220)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽喉科学・准教授 (82406)	
研究分担者	富藤 雅之 (Tomifuji Masayuki) (80327626)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・病院 耳鼻咽喉科科・講師 (82406)	

6. 研究組織（つづき）

	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	木村 朱里 (Kimura Akari) (40623137)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院 耳鼻咽喉科科・助教 (82406)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関