

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03768

研究課題名(和文) グリオブラストーマの抗血管療法抵抗性の克服：残存腫瘍の浸潤性抑制法の開発

研究課題名(英文) Overcoming resistance to angiogenic therapy in GBM: development of anti-invasiveness treatment for residual tumor cells

研究代表者

曾田 泰 (Soda, Yasushi)

東京大学・定量生命科学研究所・特任准教授

研究者番号：00361618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：グリオブラストーマ(GBM)は難治性であり、抗血管療法に対しても、腫瘍の浸潤性亢進により抵抗性を示す。本研究では、抗血管療法抵抗性の克服を目指し、新規治療法の開発を試みた。腫瘍特異的代謝を抑制する解糖系阻害剤は、GBM細胞、特にGBM幹細胞に対して傷害性を示した。また、浸潤性も抑制したため、抗血管療法抵抗性を打破し得ることが期待された。さらに、浸潤性促進因子を同定したが、この発現抑制により浸潤性亢進が抑制されたため、抗血管療法抵抗性克服に有用な治療標的であることが示唆された。浸潤性抑制剤を得るためのスクリーニング系も樹立したため、今後、阻害剤の開発に繋げていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GBMは最も悪性度の高い脳腫瘍であり、生存期間中央値は1年半に満たない。治療成績は数十年間ほとんど向上しておらず、新規治療法開発は喫緊の課題である。本研究成果は、既存治療法とは機序の異なる治療法である、代謝改変療法および浸潤性促進因子抑制法が抗血管療法抵抗性克服に有用であることを示唆するものである。GBM治療開発における新たな可能性を示したものであり、学術的・社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Glioblastoma (GBM) is the most malignant and incurable brain tumor. Regardless of its vigorous angiogenesis, GBM was highly resistant to anti-angiogenic therapies which brought enhanced invasiveness. To overcome this resistance, we attempted to develop new therapeutic approaches in this study. Since tumor cells are dependent on glycolysis-predominant cellular metabolism, we targeted glycolysis with its inhibitor. The glycolysis inhibitor efficiently induced toxicity in GBM cells, particularly in GBM stem cells. It inhibited invasiveness as well, suggesting the usefulness in relief of anti-angiogenic therapy resistance. In addition, we identified a pro-invasive factor (PIF) in GBM. Inhibition of its expression significantly inhibited enhanced invasiveness and extended survival in GBM mouse models, suggesting that this factor is a promising target to conquer the anti-angiogenic therapy resistance. We will develop PIF inhibitors by using screening systems established in this study.

研究分野：腫瘍学、腫瘍治療学、遺伝子治療学、ウイルス学、血液学

キーワード：グリオブラストーマ 抗血管療法 腫瘍浸潤 腫瘍特異的代謝 解糖系

1. 研究開始当初の背景

グリオブラストーマ(GBM)は最も悪性度の高いグリオーマである。現在の標準治療は外科的切除後に放射線照射およびテモゾロマイドによる化学療法を加える集学的治療であるが、生存期間中央値は1年半に満たず、治療成績は数十年間ほとんど向上していない。GBMは極めて腫瘍血管に富む腫瘍であるため、抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体 bevacizumab 等による抗血管療法が臨床に導入され、治療成績向上が期待されたが、効果は一過性で、予後の改善は得られなかった(Gibert MR, et. al. N Engl J Med. 2014)。研究代表者らは以前に、抗 VEGF 療法抵抗性の一因として、VEGF 非依存性に tumor-derived endothelial cell (TDEC)が形成されることを発見した(Soda Y, et. al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; Soda Y, et.al. J Mol Med. 2013)。そこで、通常の新生血管(内皮は非腫瘍細胞)に加えて TDEC も標的とすることで、抗血管療法抵抗性を打破することを目指し、自ら開発した GBM マウスモデルを用いて検討を行った。このモデルは、発がんレンチウイルスベクターを脳内に注入して腫瘍を形成させるもので、病理学的特徴も遺伝子発現様式もヒト GBM を忠実に再現する(Marumoto T, et. al. Nat Med. 2009; Friedmann-Morvinski D, et. al. Science. 2012)。通常の新生血管と TDEC の両者を減少させたところ腫瘍は著明に縮小したが、予想外に、生存期間は延長しなかった。その原因は、残存腫瘍の浸潤性亢進であった。これは、GBM 患者の抗血管療法抵抗性の重要な一因であり、浸潤性抑制は治療成績向上の鍵である。一方で、抗血管療法後の腫瘍は著しい低酸素環境にもかかわらず生存を維持しており、低酸素環境での細胞死回避機構の関与が示唆された。悪性腫瘍は、嫌気的解糖系由来のエネルギーに依存しており(ワールブルク効果)、ミトコンドリア機能(酸化的リン酸化・電子伝達系)低下によるアポトーシス不活性化や活性酸素生成の低下等のため低酸素下でも生存できる。従って、腫瘍特異的代謝を治療標的とすることができれば、抗血管療法の効果を増強できると考えられた。

抗血管療法後の浸潤性亢進の機序を解明するため、抗血管療法後の GBM マウスモデルの腫瘍について遺伝子発現解析を行ったところ、治療群では、腫瘍浸潤や転移への関与が知られている遺伝子の発現増加が認められた。これらの遺伝子の機能解析を進めた結果、浸潤性亢進に重要な分子の候補を得た。抗血管療法後の腫瘍では、特に浸潤部位において候補に挙げられた浸潤性促進因子(PIF)の発現が亢進しており、GBM 細胞で発現を抑制すると *in vitro* での浸潤性が阻害された。従って、この PIF は腫瘍浸潤抑制を試みる際の標的として有用であることが示唆された。

GBM に対する新規治療法は、抗血管療法以外にも様々な方法が開発されてきた。EGFR を標的とする低分子阻害剤や抗体薬、浸潤性抑制を目的とした c-Met 阻害剤、免疫療法として抗 PD-1 抗体や免疫遺伝子治療であるキメラ抗原受容体 T 細胞療法、単純ヘルペスウイルス等を用いた腫瘍溶解療法等が試みられているが、予後を改善するかは明らかではない。DNA 修復酵素 MGMT のプロモーター領域のメチル化は化学療法反応性の予測に有用であるが、新規治療の開発の緒とはなっていない。変異型イソクエン酸脱水素酵素(IDH)に対する阻害剤も開発されているが、IDH 変異は低グレードのグリオーマで頻繁に認められる一方、大部分の GBM 症例では認められず、有効例は少ないことが予想される。

本研究で検討する腫瘍特異的代謝改変および PIF 標的化は、これらの何れの方法とも異なる機序で抗腫瘍効果を狙ったものであり、抗血管療法の効果を改善することが示されれば、GBM 治療法開発において革新的な進歩となると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、GBM の抗血管療法抵抗性を克服する新規治療法の開発を目的とした。GBM 細胞が TDEC を形成して血管新生することがこの抵抗性の一因であるが、GBM マウスモデルを用い、TDEC および通常の新生血管内皮細胞による血管新生を抑制したところ、腫瘍縮小に反して残存腫瘍の浸潤性が著明に亢進し、生存は延長しなかった。抗血管療法後の浸潤性亢進は臨床における重要な課題であり、その克服により抗血管療法の効果改善が期待される。腫瘍細胞の抗血管療法後環境への順応には、腫瘍特異的代謝である解糖系亢進や酸化的リン酸化の低下が関与しているため、本研究では、この腫瘍特異的代謝の改変による抗血管療法抵抗性克服を目的として検討を行った。

また、抗血管療法後のマウス腫瘍における遺伝子発現解析の結果で、候補に挙げられた PIF に注目し、抗血管療法後の浸潤性亢進を抑制する際の標的分子としての有用性について検討することとした。さらに、この PIF の阻害剤候補を得るための化合物スクリーニング系の開発を試みることとした。

現在臨床で使用されている抗 VEGF 抗体等による抗血管療法は、前臨床モデルでの良好な結果に反し、GBM 患者の生存期間を延長することができない。原因として、他の血管形成促進因子の関与や浸潤性亢進等のメカニズムが提唱されてきたが、未だそれらを標的とした有効な治療法は無い。また、広く用いられている GBM 樹立細胞株移植モデルは、腫瘍幹細胞による治療抵抗性、TDEC 形成能ならびに浸潤性等のヒト GBM の特徴を十分に再現しておらず、治療効果が過大評価されていた可能性がある。本研究では、GBM マウスモデルおよび GBM 幹細胞とい

ったヒト GBM の病態、治療反応性をより忠実に再現できるモデルを用いて、抗血管療法抵抗性を打破する新たな方法の開発を試みることにした。また、これらの方法は既存の GBM 治療法とは作用機序が異なる革新的な治療法であり、既存の治療法との併用による治療成績向上も期待される。

3. 研究の方法

本研究では、GBM の抗血管療法抵抗性を代謝改変剤および浸潤性促進因子の抑制により克服できるかを検討することを目的とし、以下の方法により検討を行った。

(1) 代謝改変剤の GBM 細胞に対する影響の検討

代謝改変剤：乳酸脱水素酵素 A 阻害剤 FX11、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害剤ジクロロ酢酸(DCA)およびジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン(DADA)を用いた。

GBM 細胞：マウス GBM 幹細胞(GSC)は GBM マウスモデルより樹立し、N-2 supplement、EGF および bFGF を添加した DMEM/F12(1:1)培地(N2 培地)を用いたスフェロイド形成培養で維持した(Marumoto T, et. al. Nat Med. 2009)。ヒト GBM 細胞株 U87MG、A172、U251、T98G、DBTRG および LN229 は ATCC より入手し、FBS 添加培地で平面培養した。ヒト GSC 株 BT67、BT69 および BT89 は ATCC より入手し、ヒト神経幹細胞用培地を用いてスフェロイド形成培養で維持した。

細胞傷害性の評価：マウス GSC はポリ L リジン(PLL)コーティング 96 ウェルプレートに播種し、種々の濃度の代謝改変剤を添加した N2 培地で培養し、3-7 日後に生細胞数を計測した。生細胞数は WST-8 (同仁堂)または CellTiter-Glo (Promega)を使用した。また、プレートイメージャーによる自動計測法も用いた。ヒト GBM 細胞は無処理の 96 ウェルプレート、ヒト GSC は PLL またはポリ D リジンコーティング 96 ウェルプレートに播種し、各種培地に FX11 を添加し、3-14 日後にマウス GSC と同様に細胞数を計測した。低酸素状態での検討はマルチガスインキュベーターを用いて、2%O₂で行った。

ミトコンドリア活性および活性酸素生成の評価：GSC を上記と同様に培養し、ミトコンドリア活性は JC-1 または MT-1(同仁堂)を用いて、また、活性酸素量は Highly Sensitive DCFH-DA(同仁堂)を用いて、細胞内蛍光をプレートイメージャーで測定した。

細胞浸潤性の評価：3D スフェロイド浸潤アッセイにより浸潤性を評価した。まず、超低接着 U 底プレートに細胞を播種し、スフェロイドを形成させた。マトリゲルを添加し、ゲル化後、種々の濃度の FX11 を含む培地を加え、3-7 日後にスフェロイドの画像を倒立顕微鏡またはプレートイメージャーを用いて撮影し、浸潤性突起形成について評価した。

(2) 浸潤性促進因子(PIF)抑制の浸潤性への影響の検討

PIFshRNA 発現細胞の作製：PIF 遺伝子に対する shRNA を複数設計し、レンチウイルスベクター(マーカーとして mCherry を持つ)を用いてマウス GSC に導入した。さらに、mCherry 陽性細胞をソーティングし、PIF 導入 GSC を得た。また、コントロール shRNA 導入 GSC も作製した。これらの細胞について、定量的 RT-PCR で PIF 発現の低下を確認した。

遊走能の評価：スクラッチアッセイにより、GSC の遊走能を評価した。細胞外基質等をコーティングした 96 ウェルプレートに shPIF 導入 GSC を播種し、翌日チップ先端で線上の細胞剥離創傷を作製し、さらに翌日、創傷部面積の変化を測定することにより、遊走能を評価した。

in vitro 浸潤性の評価：3D スフェロイド浸潤アッセイで、PIF 抑制による浸潤性抑制について検討した。PIF 依存性細胞浸潤を評価できるように(1)- に記した方法に改変を加え、shPIF 導入による GSC の浸潤面積の変化について評価した。

GBM マウスモデルによる評価：shPIF 導入 GSC、コントロール shRNA 導入 GSC または shRNA 非導入 GSC を同系正常免疫マウス脳内に移植してマウスモデルを作製した。移植後 15 日目より 10 週間抗血管療法を行い、生存および腫瘍サイズの評価を行った。また、腫瘍が形成された脳について、免疫組織学的に浸潤性、PIF 発現等の評価を行った。

(3) PIF 阻害剤スクリーニング系の開発

一次スクリーニング系：(2)- に記したように細胞遊走能の評価系を樹立したので、プレートイメージャーの使用により、浸潤面積定量化の自動化を試みた。

二次スクリーニング系：(2)- に記したように、PIF 依存性細胞浸潤性を評価できる 3D スフェロイド浸潤アッセイを樹立したので、プレートイメージャーの使用により、浸潤度定量化の自動化を試みた。

4. 研究成果

本研究では、GBM の抗血管療法抵抗性を打破するために、腫瘍特異的代謝改変療法および浸潤性促進因子の抑制が有用であることを示唆する成果が得られた。具体的な成果内容については以下に記す。

(1) 腫瘍特異的代謝改変療法の開発

代謝改変剤のマウス GSC に対する影響の検討

GBM マウスモデルより樹立した GSC における、種々の代謝改変剤の細胞傷害性について検討し

た。まず、正常酸素(21%O₂)下での作用について検討したところ、FX11、DCA および DADA 全てで、濃度依存的な細胞傷害作用が認められた。FX11 では各細胞における IC₅₀ が 0.1-0.5μM と低濃度であったが、DCA および DADA では IC₅₀ は約 5mM と高濃度であった。次に、低酸素(2%O₂)における細胞傷害性について検討したところ、FX11 では IC₅₀ が約 1-5μM であり、DCA および DADA では IC₅₀ は約 10mM であった。低酸素では細胞増殖が著明に低下しており、代謝改変剤の作用が減弱した一因となっている可能性が考えられた。

以上の結果より、FX11 は腫瘍特異的代謝を抑制でき、低酸素状態でも一定の抗腫瘍効果が期待できると考え、浸潤性に対する影響について検討した。まず、3D 培養系では、正常酸素下で 1-5μM、低酸素下で約 10μM で、著明にスフェロイドサイズの縮小が認められた。次に、細胞外基質存在下の 3D スフェロイド浸潤アッセイで浸潤突起形成を評価したところ、正常酸素下では約 10nM、低酸素下でも約 30nM で著明な浸潤性の抑制が認められた。浸潤性抑制は、細胞傷害性が明らかでない低濃度で認められており、腫瘍細胞浸潤における解糖系の関与が示唆された。従って、FX11 は腫瘍細胞に対する傷害性を示すのみならず、浸潤性抑制作用も持つため、抗血管療法抵抗性打破に有用である可能性が示唆された。

代謝改変剤のヒト GBM 細胞に対する影響の検討

マウス GSC を用いた検討で、FX11 による解糖系抑制の GBM 治療における有用性が示唆されたため、ヒト GBM 細胞に対する影響について検討した。まず、広く使用されているヒト GBM 細胞株、U87MG、A172、U251、T98G、DBTRG および LN229 細胞に対する FX11 の細胞傷害性について検討したところ、各細胞の IC₅₀ は正常酸素で約 20-50μM、低酸素下で約 30-50μM であり、マウス GSC の結果と比べ 100 倍程度高い値であった。血清存在下の平面培養で維持されている GBM 細胞株は元の腫瘍から性質が変化していることが知られており、代謝に関しても変化していることが解糖系抑制に対する低感受性の原因ではないかと考えられた。そこで、ヒト GBM 細胞についても、元の腫瘍の性質を維持している GSC について検討を行うこととした。3 種類のヒト GSC 株 BT67、BT69、BT89 に対する FX11 の細胞傷害性を評価したところ、IC₅₀ は正常酸素下で約 3-15μM、低酸素下で 5-10μM と平面培養細胞よりも著明に低く、マウス GSC により近い結果が得られた。また、FX11 は細胞傷害を及ぼす濃度においても、ミトコンドリア活性化や活性酸素の生成増加は認められず、解糖系低下が細胞傷害性の主因であることが示唆された。

以上の結果より、GSC は解糖系抑制に対する感受性が高いことが示唆されたため、さらに FX11 が浸潤性に及ぼす影響について検討を加えた。まず、3D 培養系における IC₅₀ は、各細胞ともに 10-20μM であった。一方、浸潤性に関しては、BT89 において IC₅₀ は 30nM で、細胞傷害性が認められない低濃度での抑制が認められた。また、BT67 および BT69 では細胞傷害性の結果と同様の IC₅₀ であった。従って、ヒト GSC はマウス GSC と同様に解糖系抑制に感受性が高く、低酸素下でもほぼ同様の感受性を示すことが判った。従って、GBM 治療、特に抗血管療法抵抗性打破において、解糖系の標的化が有用であることが示唆された。現在、GBM マウスモデルを用いて、解糖系抑制の有用性および毒性について検討中である。

今後、抗血管療法や既存化学療法との併用により、治療効果増強が可能であるか検討を進める予定である。

(2) 腫瘍浸潤抑制における浸潤性促進因子(PIF)標的化の有用性

*in vitro*での浸潤性抑制作用の検討

これまでの検討で、PIF に対する shRNA の導入が、マウス GSC の *in vitro*での浸潤性を抑制することが示唆されたため、さらに複数の shRNA を設計して効果の確認を行った。まず、レンチウイルスベクターでこれらの shRNA をマウス GSC に導入し、PIF の発現低下について確認した。次に、PIF 発現が低下した細胞およびコントロール shRNA を導入した細胞について、*in vitro*での浸潤性を評価した。細胞外基質成分をコーティングしたプレートで付着培養した GBM 細胞を用いてスクラッチアッセイを行ったところ、shPIF 導入細胞での遊走能の低下が認められた。一方、コントロール shRNA 導入細胞では、遊走能の変化は認められなかった。さらに、3D スフェロイド浸潤アッセイで浸潤性の変化について検討したところ、shPIF 導入細胞での著明な浸潤性低下が認められた。また、この低下は外因性の PIF 添加により解除された。従って、PIF は *in vitro*での浸潤性に重要な因子であることが示唆された。

GBM マウスモデルにおける抗腫瘍効果の検討

上記の *in vitro*の結果より、PIF が浸潤性促進因子であることが示唆されたため、GBM マウスモデルを用いて検討を行った。GSC を同系正常免疫マウス脳内に移植した GBM マウスモデルに対して抗血管療法を行ったところ、shRNA 非導入またはコントロール shRNA 導入細胞移植マウスでは、有意な生存期間の延長は認められなかった。一方、shPIF 導入 GSC 移植マウスでは、著明な腫瘍縮小と生存期間の延長が認められた。これらの腫瘍では、PIF の発現が低下しており、浸潤性亢進の抑制が認められた。

以上の結果より、この PIF は抗血管療法後の浸潤性を促進する重要な因子であり、治療標的として有用であることが示された。

(3) PIF 阻害剤開発に向けた基礎検討

浸潤性抑制剤一次スクリーニング系の開発

(2)の結果より、本研究で同定した PIF は治療標的として有用であることが示唆されたため、阻害剤を開発するために必要な化合物スクリーニング系の樹立を行った。

一次スクリーニングには簡便性が求められるため、スクラッチアッセイ法を用いることとした。

(2)- に記したように、細胞外基質をコーティングしたマルチウェルプレートに GSC を播種することにより、PIF 依存性の細胞浸潤性を評価することが可能であった。本アッセイはプレートイメジャーを用いることにより、自動的に浸潤面積の定量化できるため、化合物スクリーニングに応用可能であると考えられた。

浸潤性抑制剤二次スクリーニング系の開発

一次スクリーニングのスクラッチアッセイでは、細胞遊走のみを抑制する化合物も選択されてくる可能性があるため、二次スクリーニングでは、より *in vivo* に近い環境を再現した浸潤性評価系が必要である。そこで、3D スフェロイド浸潤アッセイを用いたスクリーニング系の開発を試みたところ、(2)- に記したように、PIF 依存性の 3D スフェロイド浸潤性を評価可能な系を樹立できた。本法に関してもプレートイメジャーを用いることにより自動的に浸潤度を定量化することが可能なため、化合物スクリーニングに応用可能である。

以上のように、阻害剤スクリーニング系が樹立できたと考えられるため、今後、化合物ライブラリーのスクリーニングを行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sagara M, Miyamoto S, Itoh S, Soda Y, Tani K	4. 巻 41
2. 論文標題 Development of New Oncolytic Virotherapy Targeting Breast Cancer Using Coxsackievirus B3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 81-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14753	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) 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 Hiramoto T, Tahara M, Liao J, Soda Y, Miura Y, Kurita R, Hamana Hi, 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) 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 Verma Sachin, Yedula Narayana, Soda Yasushi, Zhu Quan, Pao Gerald, Moresco James, Diedrich Jolene K., Hong Audrey, Plouffe Steve, Moroishi Toshiro, Guan Kun-Liang, Verma Inder M.	4. 巻 116
2. 論文標題 BRCA1/BARD1-dependent ubiquitination of NF2 regulates Hippo-YAP1 signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 7363 ~ 7370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1822155116	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 該当する

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 児玉健、曾田泰、廖紀元、宮本将平、四柳宏、谷憲三朗
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸とクエン酸第一鉄ナトリウムの併用は鎌状赤血球症モデルマウスの貧血を改善し、LPS誘発致死を防ぐ
3. 学会等名 第10回ポルフィリン-ALA学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ito S, Miyamoto S, Sagara M, Sakamoto A, Soda Y, Akiyama T, Tani K
2. 発表標題 Development and manufacturing of miRNA-regulated oncolytic virus for clinical trial
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakamoto A, Miyamoto S, Sagara M, Ito S, Soda Y, Akiyama T, Tani K
2. 発表標題 A novel echovirus 4 shows remarkable oncolytic capacity against esophageal cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kodama K, Soda Y, Ohno H, Liao J, Miyamoto S, Yotsuyanagi H, Tani K
2. 発表標題 5-Aminolevulinic acid combined with sodium ferrous citrate prevents bleeding stress and LPS-induced lethality in sickle cell disease mouse models
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ito S, Miyamoto S, Sagara M, Sakamoto A, Soda Y, Akiyama T, Tani K
2. 発表標題 Development of gene modified oncolytic coxsackievirus for clinical trial
3. 学会等名 第27回日本遺伝子治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakamoto A, Miyamoto S, Sagara M, Ito S, Soda Y, Akiyama T, Tani K
2. 発表標題 A novel echovirus 4 shows noticeable oncolytic activity against esophageal cancer
3. 学会等名 第27回日本遺伝子治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Tahara M, Takishima Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani K
2. 発表標題 Non-Integrating Measles Virus Vector is a Promising Tool for Naive iPSCs Generation and T-cell Engineering
3. 学会等名 23rd Annual Meeting of the American-Society-for-Gene-and-Cell-Therapy (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hara K, Miyamoto S, Sagara M, Hirose-Yotsuya L, Sakamoto A, Soda Y, Tani K
2. 発表標題 Oncolytic Coxsackievirus Therapy as an Immunostimulator
3. 学会等名 23rd Annual Meeting of the American-Society-for-Gene-and-Cell-Therapy (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kodama K, Soda Y, Liao J, Miyamoto S, Yotsuyanagi H, Tani K
2. 発表標題 Inhibition of sickling by 5-Aminolevulinic Acid in Sickle Cell Disease Mouse Models
3. 学会等名 第82回日本血液学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyamoto S, Itoh S, Sagara M, Soda Y, Hara K, Sakamoto A, Liao J, Kodama K, Tani K
2. 発表標題 MicroRNA-Targeted Oncolytic Virotherapy for Triple-Negative Breast Cancer
3. 学会等名 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020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 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 Analysis of Human iPSCs Generated by a Non-Integrating Measles Virus Vector
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 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 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 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 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 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 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 Kodama K, Soda Y, Liao J, Miyamoto S, Deguchi T, Fujine K, Sakata H, Tomioka M, Tani K
2. 発表標題 Inhibition of sickling by 5-aminolevulinic acid in sickle cell disease mouse models
3. 学会等名 7th International ALA and Porphyrin Symposium (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

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 鎌状赤血球症の改善及び／又は予防剤	発明者 谷憲三朗、曾田泰、 廖紀元、宮本将平、 河田聡史、富岡基	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-170764	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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
研究協力者	曾田 美栄 (Soda Mie)		
研究協力者	廖 紀元 (Liao Jiyuan)		
研究協力者	宮本 将平 (Miyamoto Shohei)		
研究協力者	谷 憲三朗 (Tani Kenzaburo)		

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
研究協力者	ヴァーマ インダー (Verma Inder M.)		
研究協力者	ハンター トニー (Hunter Tony)		

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			
米国	Salk Institute for Biological Studies			