

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390296

研究課題名（和文）骨髄由来の間葉系幹細胞を利用した遺伝子治療法の開発

研究課題名（英文）Development of gene therapy using bone-marrow-derived mesenchymal stem cells

研究代表者

小澤 敬也 (OZAWA KEIYA)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：30137707

研究成果の概要（和文）：間葉系幹細胞（MSC）を利用した遺伝子治療法の開発研究を行った。第1に、MSCが腫瘍集積性を有することに着目し、担癌ヌードマウスを用いたモデル実験でそのメカニズムを調べ、癌遺伝子治療のプラットフォームとしてMSCを用いる際に有用な知見を得た。第2に、MSCの遺伝子操作の際の安全性を確保するため、アデノ随伴ウイルスの19番染色体 AAVS1 領域特異的ゲノム組込み機構を利用した遺伝子導入法の基盤研究を行った。

研究成果の概要（英文）：The development of gene therapy technologies using mesenchymal stem cells (MSCs) was conducted. First, MSCs have the ability to accumulate at tumor sites, and we investigated the mechanisms using tumor-bearing nude mice. As a result, important information was obtained that will be useful when MSCs are utilized as a platform for cancer-targeted gene therapy. Second, in order to ensure the safety of genetic manipulation of MSCs, we conducted basic studies on the site-specific integration of transgenes using adeno-associated virus integration machinery for the AAVS1 locus on chromosome 19.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：間葉系幹細胞、癌、遺伝子治療、移植再生医療、ゲノム

1. 研究開始当初の背景

骨髄の中には造血幹細胞と間葉系幹細胞 (MSC: mesenchymal stem cell) という二つの体性幹細胞が存在し、造血システムを維持

する上で両者が重要な役割を果たしている。この MSC には様々なユニークな特徴があり、治療への応用に向けた開発研究が活発化してきている。第1に、生体に MSC を投与する

と組織傷害部位に集積する性質があり、MSCが多彩な細胞への分化能を有することから、再生医療への応用が検討されている。第2に、MSCは炎症部位へ集積する性質があり、また免疫抑制作用があることから、造血幹細胞移植後の重症の急性移植片対宿主病（GVHD）への治療応用が注目されている。第3に、MSCが腫瘍集積性を有することも明らかになり、MSCを癌遺伝子治療のプラットフォームとして用いる方法が提案されている。興味深いことに、線維芽細胞は *in vivo* で腫瘍集積性を示さないが、*in vitro* での遊走能に関しては、種々の増殖因子／ケモカインに対する反応性にMSCと線維芽細胞の間で違いがみられていない。

また、MSCの癌治療への応用の場合だけでなく、蛋白質補充遺伝子療法への応用や再生医療の有効性を高める場合にも、遺伝子導入法が基盤技術として必須である。そこで、安全性の高い遺伝子導入法を確立することが急務となっているが、我々は以前より、野生型アデノ随伴ウイルス（AAV: adeno-associated virus）の二つのコンポーネント（ITR配列とRep蛋白質）を利用した第19番染色体部位特異的遺伝子組込み法の開発研究を行っている。この方法を用いると、安全なAAVS1領域に目的の遺伝子を効率良く組み込ませることが可能である。

2. 研究の目的

本研究では、骨髄に由来するMSCの特徴を活かした遺伝子治療法の開発研究を行う。まず第1に、MSCが腫瘍集積性を有することに着目し、MSCの腫瘍集積性の分子メカニズムを追求する。腫瘍病巣に到達するには血管壁を通過する必要があり、MSCの血管内皮細胞への接着が一つのキーステップとなっていることが示唆されるデータを得ており、そのような観点から研究を進める。MSCに導入する治療用遺伝子としては、可溶性TRAIL [TNF (tumor necrosis factor)-related apoptosis-inducing ligand] を検討するが、その効果を増強する方法についても新しい方法を探索する。第2の研究テーマとしては、MSCを用いた再生医療／細胞治療の有効性を高めていくには遺伝子操作を絡めるアプローチがこれからの方向性であり、その安全性を確保するためのテクノロジーの開発が重要となっている。そこで、MSCを標的細胞とした染色体部位特異的遺伝子組込み法の基盤研究を推進する。具体的には、野生型AAVが潜伏感染した細胞ではウイルスゲノムが第19番染色体長腕のAAVS1領域（19q13.4）に組み込まれる性質を利用し、AAVS1特異的遺伝子組込み法の開発研究を行う。以上の研究を通じて、MSCの実用化に繋がる成果を上げることが目的とする。

3. 研究の方法

(1) 抗腫瘍性サイトカイン発現MSCによる担癌ヌードマウス治療モデル実験：抗腫瘍性サイトカインとしては可溶性TRAILを使用した。また、TRAILの抗腫瘍活性を増強するために、TRAIL分子中にイソロイシンジッパードメインの配列を付加した。遺伝子導入実験には、ファイバー変異型アデノウイルスベクターを用いた。*In vitro*における可溶性TRAIL発現MSCの殺細胞効果を、大腸癌細胞株との共培養系で確認した。さらに、可溶性TRAIL発現MSCを、大腸癌細胞株を皮下移植した担癌ヌードマウスに血管内投与し、腫瘍形成の抑制、さらに生存期間の延長が得られるかどうかを検討した。なお、予備実験では、HDACインヒビターであるTSA [Trichostatin A]により腫瘍細胞のTRAIL受容体の発現が亢進することが明らかになっている。そこで、TSAの併用により可溶性TRAILの殺細胞効果が増強されることを確認し、その治療ストラテジーを構築した。

(2) MSCの腫瘍集積性に関わる分子機構の解明：Luc発現MSCまたは線維芽細胞の腫瘍組織への集積性を生体イメージング装置で観察し、*in vitro*における増殖因子やケモカインに対する遊走活性をトランスウェルで評価した。MSCまたは線維芽細胞の培養系にTNF- α (tumor necrosis factor) を添加して接着分子の発現誘導を確認し、内皮細胞への接着性を評価した。TNF- α 刺激によるNF- κ Bシグナル経路の活性化を解析し、NF- κ Bの阻害剤で処理したMSCの腫瘍集積性を生体イメージング装置で観察した。

(3) MSCにおけるAAVS1特異的遺伝子組込み法の開発：

①第IX因子発現MSC株の樹立：ITR配列の間にCAGプロモーター下にヒト血液凝固第IX因子(Factor IX, FIX) cDNA、IRES配列、ブラストサイジンS耐性遺伝子(bsr) 導入遺伝子を配したプラスミド(pCAGFEB) を構築した。またAAVのRep68をSV40プロモーターで発現するプラスミド(pRep) も用意した。ヒトMSCモデル細胞株のUEET1(国立成育医療センター梅沢博士より分与) に、pCAGFEBとpRepをリポフェクション法にて導入し、ブラストサイジンSの存在下に培養を行い、単一細胞から由来するクローンを選び出した。得られたクローンはPCR法、サザンブロット法によりAAVS1領域に第IX因子遺伝子が組み込まれていることを確認し、AAVS1-MSC株として実験に用いた。また、pCAGFEBとコントロールプラスミドの組み合わせで同様にトランスフェクションし、AAVS1領域に組み込まれていないことを確認し、非AAVS1-MSC株を得た。

②第IX因子発現の経時的変化およびCAGプロモーターのメチル化解析：樹立MSC株の培養上清中の第IX因子活性を1週毎に8週まで測定した。また、MSC株より総RNAを抽出し、FIX mRNAをqPCRで解析した。第IX因子発現の低下を認めたため、プロモーターのメチル化によるサイレンシングに起因するか検討するため、AAVS1-MSC株6クローンと非AAVS1-MSC株3クローンのCAGプロモーター領域のメチル化の有無を株樹立直後と樹立後3ヶ月継代した後の状態を比較した。

③インスレーターの検討：ITR配列の間にCMVプロモーター、GFP遺伝子、IRES、プラストサイジンS耐性遺伝子を配したプラスミドpCMVGEBのCMVプロモーターの上流にトリβグロビンのインスレーター配列cHS4もしくはc-mycのインスレーター配列を組み込みHEK293細胞にトランスフェクションし、プラストサイジンS存在下で培養し耐性コロニー数を比較した。

4. 研究成果

(1) 抗腫瘍性サイトカイン発現MSCによる担癌ヌードマウス治療モデル実験：可溶性TRAILの分子中にイソロイシンジッパードメインの配列を付加して効率的かつ安定的な三量体形成を図ることによって殺腫瘍細胞効果が増強されることを、*in vitro*でのMSCと腫瘍細胞の共培養系で確認した。さらに、HDAC阻害剤であるTSAの併用によって、TRAIL受容体（特にDR5）の発現亢進を介して腫瘍細胞のTRAIL感受性を高めることが出来た。ヒト大腸癌細胞（SW480またはColo205）を皮下接種した担癌マウスの治療実験では、可溶性TRAIL発現MSC（左心室腔内への投与）とTSA（腹腔内投与）の併用によって腫瘍の増殖抑制が観察された（一部、完全退縮も認められた）。また、この治療実験の結果から、MSCが集積しやすい腫瘍ほど治療効果が高いことが示された。

(2) MSCの腫瘍集積性に関わる分子機構の解明：SW480細胞を皮下接種した担癌モデルマウスにMSCを投与すると腫瘍組織へ集積するが、線維芽細胞を投与しても集積は認められなかった。各種増殖因子やケモカインに対する遊走能を*in vitro*で検討したが、MSCと線維芽細胞の間で本質的な違いは認められず、むしろ遊走活性自体は線維芽細胞の方が強いことが示された。SW480以外の腫瘍細胞（COLO205またはSHIN-3）を皮下接種した担癌モデルマウスでMSCの集積性を検討したところ、腫瘍組織内の血管系の構築度合いとMSCの集積性に相関性があると考えられた。また、MSCの腫瘍集積性が高い腫瘍では腫瘍組織中のTNF-α産生が亢進しており、*in vitro*においてMSCをTNF-αで刺激すると、

VCAM-1などの接着分子の発現ならびに内皮細胞への接着性が線維芽細胞と比較して有意に亢進した。TNF-αによるVCAM-1の発現誘導にはNF-κBを中心としたシグナル経路が知られているが、NF-κBの阻害剤であるバルテノライドでMSCを処理すると、TNF-αによるVCAM-1の発現誘導が抑制され、内皮細胞への接着性も著しく低下した。さらに、バルテノライドで処理したMSCを担癌マウスに投与すると、腫瘍組織への集積性が抑制された。今後の課題は腫瘍局所でのTNF-α産生を誘導あるいは亢進する新規薬剤の探索である。

(3) MSCにおけるAAVS1特異的遺伝子組み込み法の開発：

①第IX因子発現MSC株の樹立：pCAGFEBとpRepのリポフェクションにより得られた58クローンのうち、PCR法、サザンブロット解析により6クローン（10%）においてAAVS1領域にpCAGFEBが組み込みこまれていた。一方、pCAGFEBとコントロールプラスミドのトランスフェクションにより62クローン分離し、同様に解析したところ、どのクローンもAAVS1にはpCAGFEBは組み込まれていなかった。

②第IX因子発現の経時的変化およびCAGプロモーターのメチル化解析：AAVS1-MSC株、非AAVS1-MSC株よりそれぞれ3株ずつ選び、第IX因子の発現を1週毎に8週まで測定した。その結果、AAVS1-MSC株、非AAVS1-MSC株とも徐々に培養上清中の第IX因子活性も減少し、細胞内の第IX因子mRNAも減少していった。*in vitro*での培養を継続することにより第IX因子の発現レベルが低下していったが、その原因としてCAGプロモーターのメチル化によるサイレンシングが考えられる。CAGプロモーターにはCpGが72個あるが、その内下流の14ヶ所のメチル化状態を株樹立直後と3ヶ月培養を続けた後と比較した。AAVS1-MSC株6クローン、非AAVS1-MSC株3クローンとも樹立直後はほとんどメチル化されていなかったが、3ヶ月後はほとんどの部位がメチル化されていることが分かった（図1）。このことは培養継続により第IX因子発現が低下した原因としてプロモーター領域のメチル化が考えられた。メチル化はAAVS1株、非AAVS1株両者で起こっているため、ゲノム組み込み部位によりも、組み込みに用いたプラスミドに起因すると考えられる。

③インスレーターの検討：メチル化による挿入遺伝子発現のサイレンシングを防ぐために、トリβグロビン遺伝子およびc-Mycのインスレーター配列を組み込むことを検討した。pCMVGEBを基本とし、CMVプロモーターの上流にトリβグロビンもしくはc-Mycのインスレーターを挿入したプラスミドを構築し、HEK293細胞にトランスフェクションして

薬剤耐性コロニー数を比較したところ、両者では有意の差が認められなかった。インスレーター配列のさらなる検討が必要と考えられた。

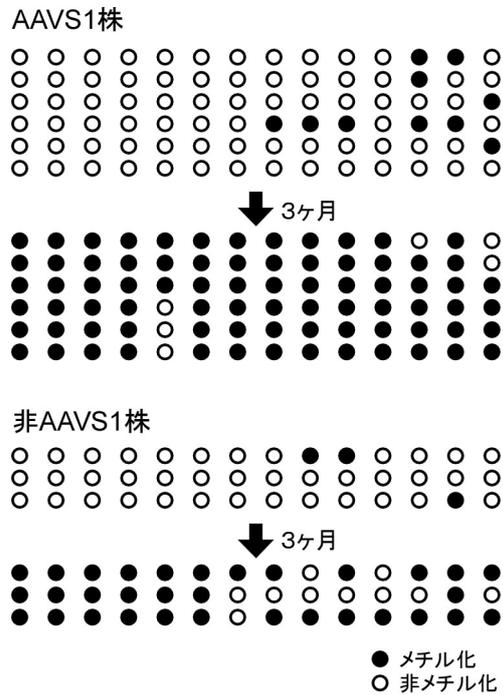


図 1. CAG プロモーター領域のメチル化の変化

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 29 件)

① Ogura M, Urabe M, Akimoto T, Onishi A, Ito C, Ito T, Tsukahara T, Mizukami H, Kume A, Muto S, Kusano E, and Ozawa K. : Interleukin-10 expression induced by adeno-associated virus vector suppresses proteinuria in Zucker obese rats. *Gene Ther.* 査読有, 19 巻, 2012, 476-82, DOI: 10.1038/gt.2011.183.

② Yagi H, Sanechika S, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, Mizukami H, Urabe M, Ozawa K, Kume A: Recovery of neurogenic amines in phenylketonuria mice after liver-targeted gene therapy. *Neuroreport.* 査読有, 4巻, 2012, 30-4

③ Takahashi K, Saga Y, Mizukami H, Takei Y, Urabe M, Kume A, Suzuki M, and Ozawa K: Development of a mouse model for lymph node metastasis with endometrial cancer. *Cancer Sci.* 査読有, 102 巻, 2011, 2272-7, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02099.x.

④ Meguro A, Ozaki K, Hatanaka K, Oh I, Sudo K, Ohmori T, Matsu H, Tatara ., Sato K, Sakata Y, Nakae S, Leonard W J, and Ozawa K: Lack of IL-21 signal attenuates graft-versus-leukemia effect in the absence of CD8 T-cells. *Bone Marrow Transplant.* 査読有, 46 巻, 2011, 1557-1565, DOI:10.1038/bmt.2010.342.

⑤ Tatara R, Ozak K., Kikuchi Y, Hatanaka K, Oh I, Meguro A, Matsu H, Sato K, and Ozawa K: Mesenchymal stromal cells inhibit Th17 but not regulatory T-cell differentiation. *Cytherapy.* 査読有, 13 巻, 2011, 686-694

⑥ Yagi H, Ogura T, Mizukami H, Urabe M, Hamada H, Yoshikawa H, Ozawa K and Kume A: Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *J. Gene Med.* 査読有, 13 巻, 2011, 114-122, DOI:10.1002/jgm.1543.

⑦ Oh I, Ozaki K, Meguro A, Hatanaka K, Kadowaki M, Matsu H, Tatara R, Sato K, Iwakura Y, Nakae S, Sudo K, Teshima T, Leonard W J and Ozawa K: Altered effector CD4+ T cell function in IL-21R-/- CD4+ T cell-mediated graft-versus-host disease. *J. Immunol.* 査読有, 185 巻, 2010, 1920-1926

⑧ Meguro A, Ozaki K, Oh I, Hatanaka K, Matsu H, Tatara R, Sato .K, Leonard W J and Ozawa K: IL-21 is critical for GVHD in a mouse model. *Bone Marrow Transplant.* 査読有, 45 巻, 2010, 723-729

⑨ Ishiwata A, Mimuro J, Mizukami H, Kashiwakura Y, Yasumoto A, Sakata A, Ohmori T, Madoiwa S, Ono F, Shima M, Yoshioka A, Ozawa K, Sakata Y: Mutant Macaque Factor IX T262A: A Tool for Hemophilia B Gene Therapy Studies in Macaques. *Thromb Res.* 査読有, 125 巻, 2010, 533-7

⑩ Lock M, McGorray S, Auricchio A, Ayuso E, Beecham E J, Blouin V, Bosch F, Bose M, Byrne B, Caton T, Chiorini J, Chtarto A, Clark K R, Conlon T, Darmon C, Doria M, Douar A M, Flotte T R, Francis J, Francois A, Giacca M., Korn M., Korytov I, Leon X, Leuchs B, Lux, Melas C, Mizukami M, Moullie P, Muller M, Ozawa K, Philipsberg T, Poulard K, Raupp C, Riviere C, Roosendaal S, Samulski R. J, Soltys S, Surosky R, Tenenbaum L, Thomas D L, van Montfort

- B, Veres G, Wright J F, Xu Y, Zelenia O, Zentilin L, Snyder R O: Characterization of a Recombinant Adeno-Associated Virus Type 2 Reference Standard Material. Human Gene Therapy, 査読有, 21 巻, 2010, 1723-85
- ⑪ Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K, Nakano I: A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. Mol Ther 査読有, 18 巻, 2010, 1731-5
- ⑫ Muramatsu S, Asari S, Fujimoto K, Ozawa K and Nakano I.: Gene therapy for Parkinson's disease. Strategies for the local production of dopamine. Gene Therapy & Regulation 査読有, 5 巻, 2010, 57-65
- ⑬ Kobayashi M, Murakami T, Uchibori R, Chun NA, Kobayashi E, Morita T, Ozawa K.: Establishment and characterization of transplantable, luminescence labeled rat renal cell carcinoma cell lines. J Urol 査読有, 183 巻, 2010, 2029-2035
- ⑭ Ishiwata A, Mimuro J, Mizukami H, Kashiwakura Y, Takano K, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K and Sakata Y: Liver-restricted expression of the canine factor VIII gene facilitates prevention of inhibitor formation in factor VIII-deficient mice. J. Gene Med. 査読有, 11 巻, 2009, 1020-1029
- ⑮ Sato K, Date S, Aoyagi Y, Kasahara Y, Nawa A, Mizukami H, Hidema S, Ozawa K, Nishimori K: Generation of adeno-associated virus vector enabling functional expression of oxytocin receptor and fluorescence marker genes using the human eIF4G internal ribosome entry site element. Biosci. Biotechnol. Biochem. 査読有, 73 巻, 2009, 2145-2148
- ⑯ Ito T, Yamamoto S, Hayashi T, Kodera M, Mizukami H, Ozawa K, Muramatsu S.: A convenient enzyme-linked immunosorbent assay for rapid screening of anti-adeno-associated virus neutralizing antibodies. Ann. Clin. Biochem. 査読有, 46 巻, 508-510, 2009
- ⑰ Masuda S, Ageyama N, Shibata H, Obara Y, Ikeda T, Takeuchi K, Ueda Y, Ozawa K., Hanazono Y: Cotransplantation with MSCs improves engraftment of HSCs after autologous intra-bone marrow transplantation in nonhuman primates. Exp. Hematol. 査読有, 37 巻, 2009, 1250-1257
- ⑱ Okada T, Nonaka-Sarukawa M, Uchibori R, Kinoshita K, Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, and Ozawa K: Scalable purification of adeno-associated virus serotype 1 (AAV1) and AAV8 vectors, using dual ion-exchange adsorptive membranes. Hum. Gene Ther. 査読有, 20 巻, 2009, 1013-1021
- ⑲ Uchibori R, Okada T, Ito T, Mizukami H, Kume A and Ozawa K: Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy. J. Gene Med. 査読有, 11 巻, 2009, 373-381
- ⑳ Nomoto T, Okada T, Shimazaki K, Yoshioka T, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Takeuchi K, Katsura K I, Mizukami H, Kume A, Ookawara S, Ikeda U, Katayama Y, and Ozawa K: Systemic delivery of IL-10 by an AAV vector prevents vascular remodeling and end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. Gene Ther. 査読有, 16 巻, 2009 383-91
- [学会発表] (計 48 件)
- ① Uchibori R, Enhancement of Tumor-Killing Activity of TRAIL-Expressing MSCs by Using Trichostatin A. The 14th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy. 2011年5月20日, The Washington State Convention Center (Seattle)
- ② Urabe M, The p5 promoter sequence of AAV genome regulates the direction of transgene insertion into the AAVS1 site. The 14th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy. 2011年5月21日, The Washington State Convention Center (Seattle)
- ③ Uchibori R, Trichostatin A sensitize apoptosis induced by soluble TRAIL-expressing MSCs. The 17th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. 2011年7月16日, 九州大学医学部百年講堂 (福岡)
- ④ Urabe M, The role of the p5 promoter of adeno-associated virus in AAVS1-directed integration. The 17th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. 2011年7月17日, 九州大学医学部百年講堂 (福岡)

- ⑤ Urabe M, The p5 promoter of adeno-associated virus for AAVS1-specific integration. The XVth International Congress of Virology. 2011年9月13日, 札幌コンベンションセンター (札幌)
- ⑥ Uchibori R, Synergistic effect on the tumor-killing activity of soluble TRAIL-expressing MSCs. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月4日, 名古屋国際会議場 (名古屋)
- ⑦ Urabe M, The adeno-associated virus p5 promoter sequence mediated integration of transgene into the AAVS1 site. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13日, パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑧ Uchibori R, NF- κ B activity regulates MSC accumulation at tumor sites. The 13th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, 2010年5月20日, Marriott Wardman Park Hotel (Washington, D.C.)
- ⑨ Urabe M, Editing cis elements required for AAV integration to enhance AAVS1-targeted integration. The 16th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, 2010年7月1日, 栃木県総合文化センター (宇都宮)
- ⑩ Uchibori R, The effect of DMXAA (5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid) on MSC accumulation in tumor sites. The 16th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, 2010年7月1日, 栃木県総合文化センター (宇都宮)
- ⑪ Uchibori R, Mesenchymal stem cells as a cellular vehicle for cancer-targeted gene therapy. The 16th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, 2010年7月2日, 栃木県総合文化センター (宇都宮)
- ⑫ Uchibori R, The effect of DMXAA (TNF- α inducer) on MSC accumulation at tumor sites. T第16回日本癌学会総会, 2010年9月24日, 大阪国際会議場 (大阪)
- ⑬ Urabe M, アデノ随伴ウイルスの部位特異的組込み機構の解析, 第58回日本ウイルス学会学術総会, 2010年11月9日, あわぎんホール (徳島)
- ⑭ Urabe M, Analysis of cis elements required for AAVS1-specific integration of adeno-associated virus, 第33回日本分子生物学会年会, 2010年12月7日, 神戸ポートアイランド (神戸)
- ⑮ Uchibori R, Roles of inflammatory cytokines in tumor tropism of mesenchymal stromal cells. The 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, 2009年5月28日, San Diego Convention Center (San Diego)
- ⑯ Uchibori R, Mechanism of MSC (mesenchymal stem/stromal cell) accumulation at the sites of tumors. The 14th Congress of the European Hematology Association, 2009年6月, Germany
- ⑰ Uchibori R, Mechanism of MSC (Mesenchymal stem/stromal cell) accumulation at tumor sites, The 15th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, 2009年7月11日, 大阪大学コンベンションセンター (大阪)
- ⑱ Uchibori R, Cancer-targeted gene therapy using MSCs as a platform, Annual Meeting of the International Society for Cell and Gene Therapy of Cancer, 2009年9月3日, Ireland
- ⑲ Uchibori R, VCAM-1 expression following TNF- α stimulation is required, for tumor tropism of mesenchymal stem cells, 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月3日, パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑳ Uchibori R, Mesenchymal stem cells (MSCs) as a platform for cancer gene therapy, 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月23日, 国立京都国際会館 (京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小澤 敬也 (OZAWA KEIYA)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30137707

(2) 研究分担者

ト部 匡司 (URABE MASASHI)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40213516
内堀 亮介 (UCHIBORI RYOSUKE)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20458285