

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02369

研究課題名(和文) 腫瘍微小環境の理解に基づく効果的な治療法の開発

研究課題名(英文) Developing effective tumor therapies by manipulating tumor microenvironment

研究代表者

杉浦 喜久弥 (Sugiura, Kikuy)

大阪公立大学・大学院獣医学研究科 ・教授

研究者番号：30171143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では効果治療法の開発を目的として、腫瘍微小環境を構成する腫瘍関連線維芽細胞(CAF)および腫瘍血管内皮細胞(TEC)について研究した。腫瘍中の線維芽細胞成長因子(FGF)2の濃度を高めることにより、腫瘍促進型CAFの増殖を抑えることができる。肺がんマウスにおいて、fgf2遺伝子を腫瘍細胞特異的に導入、発現させることにより、腫瘍促進型CAFの割合を有意に減少させ、生存を延長させることに成功した。TECは特異的分子を発現して免疫治療の有望な標的となる。未同定であったイヌTECの分離を試み、CD31/VEGFR/VE-cadherin/CD11b/TEM8共発現細胞であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍微小環境(TME)は、腫瘍細胞の増殖に大きな影響を及ぼす。本研究ではFGF2の遺伝子を腫瘍細胞に導入して発現させることによってTMEの主要成分であるCAFの種類を腫瘍非促進型に変えることにより、腫瘍の成長を抑制することに成功した。これまでに、同様な方法でTMEの免疫状態を腫瘍攻撃型に変えることによって治療効果を得ており、TMEの改変により、安全で効果的に腫瘍を治療できることが明らかとなった。また、本研究では、イヌのTECを同定し、ヒトと同様にTEC特異的分子であるTEM8を発現することを明らかにした。今後本分子を標的とする新たな免疫治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Tumor microenvironment critically effects on the proliferation of tumor cells. In this study for developing effective method of tumor treatment, we changed property of cancer associated fibroblast (CAF) to inhibit tumor growth and identify canine tumor endothelial cells (TECs) to remove by immune responses. Fibroblast growth factor (FGF) 2 inhibits proliferation of the tumor promoting CAF (TPCAF). Transfection of fgf2 gene into tumor cell line, CT26WT growing in mouse lung resulted tumor cell-specific FGF2 expression, significant decrease the TPCAF, and significant increase of the treated mice survival. By immunohistochemistry and flow cytometry canine TECs were identified as CD31/VEGFR2/VE-cadherin/CD11b/TEM8 co-expressing cells. The co-expressing cells isolated by cell sorting was macrophage-like and showed tube formation with less branching points and loops, which is the property of TECs.

研究分野：腫瘍免疫治療

キーワード：腫瘍微小環境 腫瘍免疫治療 生体内遺伝子導入 がん関連線維芽細胞 線維芽細胞成長因子2 腫瘍血管内皮細胞

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

◆腫瘍細胞を標的とした治療法の問題点：

化学療法や従来の遺伝子治療においては、腫瘍細胞への選択性が向上しているものの、治療効果を高めるためには、正常組織の損傷を伴うことは避けられない。樹状細胞療法などの免疫治療では、これまでに腫瘍細胞を標的としてきたが、腫瘍では抗原の発現が抑制されている (Jhunjhunwala et al., Nat. Rev. Cancer 2021)。

◆がん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF) の特徴：

腫瘍の間質支持細胞である CAF は、腫瘍促進型と腫瘍非促進型の 2 種類が存在する。間質前駆細胞などがこれら CAF のうち、どちらになるかは、線維芽細胞増殖因子 2 (fibroblast growth factor 2:FGF2) とトランスフォーミング増殖因子 β (TGF β) の 2 つのサイトカインのバランスに依存している。すなわち、FGF2 \gg TGF β の場合は、腫瘍促進型の増殖が抑制される (Shirakihara et al., ENBO J 2011、Augsten, Front Oncol 2014)

◆効率的遺伝子導入人工ベクターの開発：

研究分担者の弓場らによって開発された効率的遺伝子導入人工ベクターは、pH 感受性ポリマーを結合させたりポソーム (pH 感受性リポソーム) を含む陽荷電脂質膜に接合したものである。本ベクターが細胞内に取り込まれると、エンドソーム内の低 pH に応答してポリマーとエンドソーム膜が融合して効率的に遺伝子を細胞質に放出させる。それにより、非常に高い遺伝子導入効率および発現効率を得られる。さらに、ポリマーに結合させたトランスフェリンの持つ腫瘍細胞への親和性により、静脈内投与によっても腫瘍組織に特異的に集積し、遺伝子を腫瘍細胞に効率的に導入することができる (Yuba et al, J Control Release 2008)。

◆腫瘍血管内皮細胞 (tumor endothelial cell:TEC) の特性：

TEC は正常な内皮細胞にはない TEC 特異的共通分子を発現し、さらに、血管内皮成長因子受容体 (VEGFR) や上皮成長因子の受容体 (EGFR) などの発現が正常内皮細胞と比べて異常に高い (Hida et al, Cancer Sci. 2013)。したがって、TEC に対する特異的免疫反応を起こして TEC を除去することが可能と思われる。

2. 研究の目的

上記学術的背景を踏まえ、本研究では、以下のような学問的「問い」を設定した。

- 1) 腫瘍内のサイトカインバランスを操作することにより、CAF の種類を改変できるか？
- 2) 腫瘍内の CAF の種類を変えることにより、腫瘍細胞の増殖を抑制できるか？
- 3) 腫瘍血管内皮細胞 (TEC) に対する特異的免疫反応を起こすことができるか？

本研究では、上記の学問的問いを解決するため、生体内の腫瘍において、遺伝子操作により CAF の構成を改変することによって腫瘍を治療することができるかを検討した。また、イヌの TEC を同定分離して、免疫反応の標的となる TEC 特異的分子がヒトとマウス同様にイヌにおいても発現するかどうかを検討した。

3. 研究の方法

1) 腫瘍微小環境中の CAF の改変による治療効果の検討：

①マウス Fgf2 (*fgf2*) 遺伝子の作製：既報の塩基配列をもとにプライマーを設計し、マウス活性化リンパ球の mRNA から RT-PCR によりマウス *fgf2* の cDNA を増幅した。それをクローニングして塩基配列を確認した後、発現プラスミド pcDNA に組み込んだ (pcDNA-*fgf2*)。作製した pcDNA-*fgf2* を CHO 細胞に導入して RT-PCR および免疫細胞化学によって FGF2 の発現を調べた。コントロールとして pcDNA プラスミドのみを導入した CHO (control-CHO) について同様に調べた。

②生体内への *fgf2* の導入：マウス大腸癌細胞株である CT26.WT を同系マウスに静脈内投与して肺に腫瘍を形成させ、腫瘍マウスモデルとして用いた。また、遺伝子導入には、高い導入効率と腫瘍細胞選択性が期待される人工遺伝子導入担体を用いた。腫瘍細胞投与 11 日後に、同遺伝子導入担体で内包した pcDNA-*fgf2* (*fgf2* 投与群) または pcDNA (control 投与群) を静脈内投与し、その 2 日後に肺を採取して免疫組織化学によって FGF2 の発現を調べた。

③*fgf2* の導入による治療効果および CAF の種類への影響：②と同様に FGF2 群およびコントロール群を設けた。CT26.WT を投与した 2 日後から遺伝子導入担体で内包したそれぞれの遺伝子を 7 日ごとに 5 回静脈内投与する治療を行った。腫瘍細胞投与後 60 日をエンドポイントとして生存率によって治療効果を評価した。また、同様の治療を 7 日ごとに 4 回行

い、その3日後に肺を採取して免疫組織化学によってCAFの種類への影響を調べた。

2) イヌ TEC の同定分離

①イヌ TEC マーカーの検索：イヌの正常乳腺組織および種々腫瘍（乳腺腫瘍、肛門囊アポクリン腺癌、悪性黒色腫、血管肉腫）組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、内皮細胞マーカーである CD31 と vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 2、およびヒトの TEC マーカーである tumor endothelial marker (TEM) 1 および TEM8 の発現を免疫組織化学によって調べた。

②イヌ TEC の分離および特性解析：イヌ腫瘍組織（乳腺腫瘍、悪性黒色腫 8 検体、血管肉腫 2 検体、肥満細胞腫 1 検体）を細切後、コラゲナーゼ処置で得られた単細胞の中から密度勾配遠心法を用いて低比重細胞を採取し、磁気細胞分離法によって CD31 陽性細胞を高率に含む細胞集団（CD31 陽性細胞分画）を得た。この細胞集団について、内皮細胞マーカーである VEGFR2、VE-cadherin、TEC マーカーである TEM8、マクロファージマーカーである CD11b の発現をフローサイトメトリー (FCM) によって解析し、これらの結果に基づいて TEC を分離した。分離した細胞についてマトリゲル中での tube 形成アッセイによって血管形成能を調べた。

4. 研究成果

1) 腫瘍微小環境中の CAF の改変による治療効果の検討：

①484 bp の cDNA がクローニングされ、その塩基配列は既報の Fgf2 のものと一致した。RT-PCR および抗ヒト FGF2 抗体を用いた免疫化学染色により、*fgf2* を導入した CHO (*fgf2*-CHO) で FGF2 の発現が認められた。それに対して *control*-CHO では FGF2 の発現は認められなかった (図 1)

②CT26.WT 担癌マウスに *fgf2* または *control* を投与後、肺を採取して FGF2 の発現を調べたところ、腫瘍細胞の FGF2 発現は *fgf2* 投与群において *control* 投与群と比較して有意に増加した (図 2)。一方、腫瘍周囲の正常細胞の FGF2 発現は両群において認められなかった。

図 2

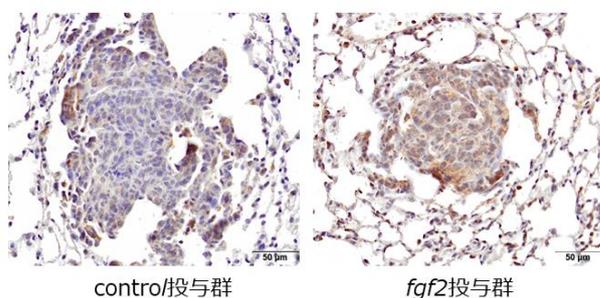
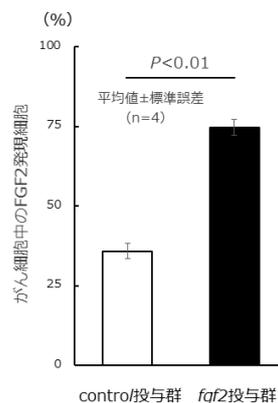
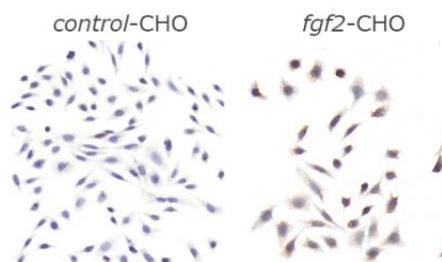
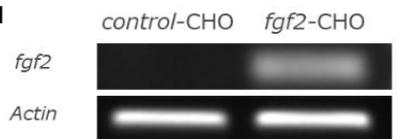
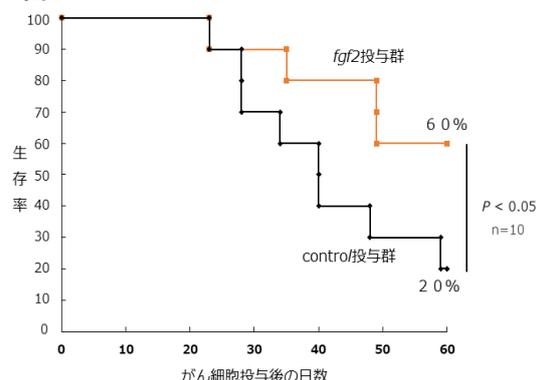


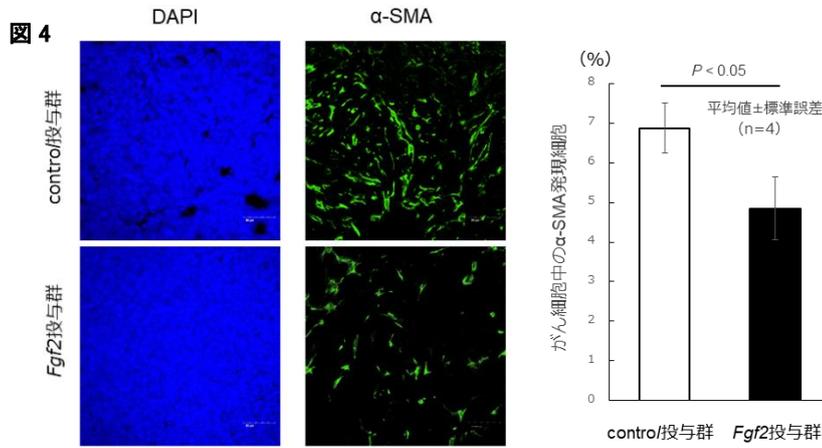
図 1



fgf2 投与群と *control* 投与群の生存を比較したところ、エンドポイントにおいて *fgf2* 投与群の生存率は 60%であったのに対し、*control* 投与群の生存率は 20%であった。また、*fgf2* 投与群は *control* 投与群と比較して生存率が有意に向上した (図 3)。さらに、腫瘍組織内の腫瘍促進型 CAF のマーカーである α -SMA 陽性細胞の割合は、FGF2 群においてコントロール群と比較して有意に減少していた (図 4)。

図 3

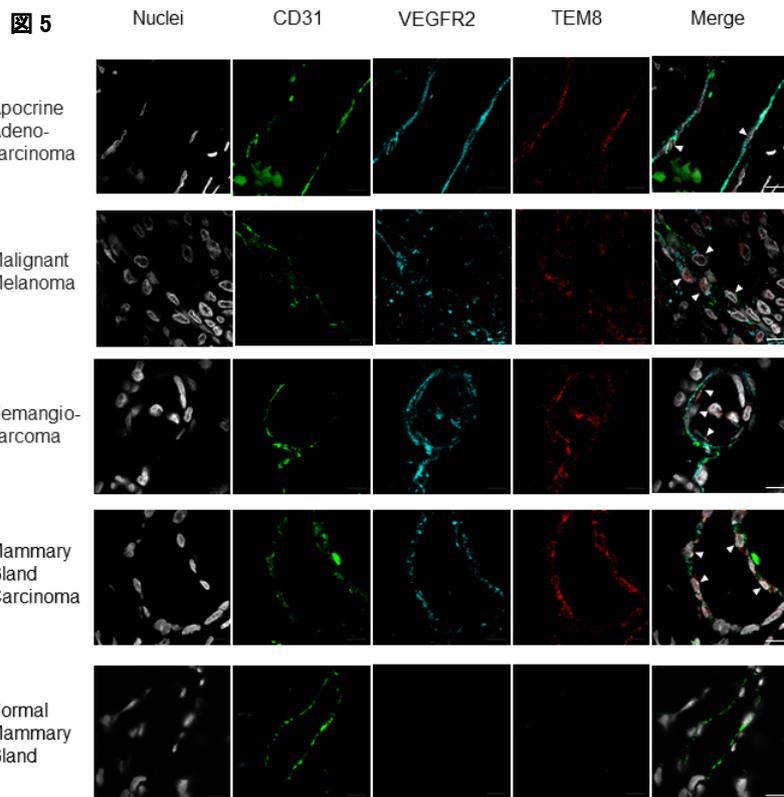




以上より、FGF2 遺伝子を生体内において腫瘍細胞へ導入して発現させることにより、効果的に CAF の構成を腫瘍非促進型に変換し、それによって腫瘍の成長を抑制できることが示された。

2) イヌ TEC の同定分離：

①イヌの種々の腫瘍組織および正常乳腺組織の連続切片における免疫組織化学により CD31、TEM1 および TEM8 の発現を調べたところ、イヌの腫瘍組織では、全てのマーカーが発現していた。それに対して、正常乳腺組織では TEM1 および TEM8 の発現が認められなかった。イヌ腫瘍組織における TEM1 および TEM8 の発現は DC31 の発現と一致する箇所がみられるが、TEM1 と TEM8 の発現位置はあまり一致しなかった。そこで二重蛍光抗体染色によって CD31 と TEM1、CD31 と TEM8 の発現細胞の関係を調べたところ、CD31 と TEM8 を共発現細胞は多く認められるのに対して、CD31 と TEM1 を共発現細胞はほとんど認められなかった。次に TEC に高発現する VEGFR2 を加えて CD31 および TEM8 との三重蛍光抗体染色をおこなったところ、



腫瘍組織においては、CD31、VEGFR2 および TEM8 を共発現する細胞が多く認められた。正常乳腺組織では CD31 の発現のみが認められた (図 5)。

以上の結果からイヌ TEC の発現マーカーとして、CD31、VEGFR2 および TEM8 が示された。

②腫瘍組織から分離した CD31 発現細胞における TEM1 および TEM8 の発現を調べたところ、悪性黒色腫において CD31 発現細胞中 TEM1 を共発現細胞する細胞はわずか 1%であったが、TEM8 を共発現細胞する細胞は 15%あった (図 6)。この CD31 と TEM8 を共発現する細胞をソーティングによって分離したところ、マクロファージ様の形態であった (図 7)。そこで、本マクロファージ様の細胞が TEC であるかマクロファージであるかを確認するために、CD31 陽性細胞分画について TEC に高発現する血管内皮マーカーである VEGFR2、血管内皮マーカーである VE-cadherin、マクロファージ (骨髄球) マーカーである CD11b の発現と TEM8 の発現を調べた。

図 6

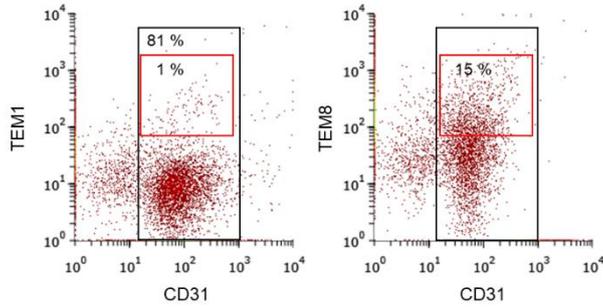


図 7

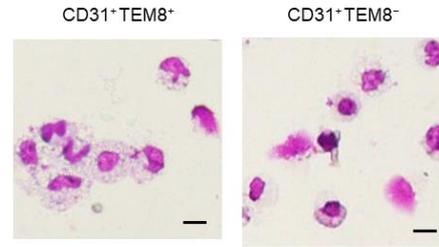


図 8 上図に示すように、血管肉腫において VEGFR2 発現細胞は全て VE-cadherin を共発現していた (double positive ; DP)。それに対して VEGFR2 非発現細胞は全て VE-cadherin を発現していなかった (double negative : DN)。DP 細胞および DN 細胞について CD11b および TEM8 の発現をみたところ、図 8 下図に示すように、DP 細胞は CD11b も TEM8 も発現していた。それに対して DN 細胞は CD11b も TEM8 も発現していなかった。ソーティングによって DP 細胞と DN 細胞を分離して形態を調べたところ、図 9 に示すように、DP 細胞は大型でマクロファージ/単球様であったのに対して、DN 細胞は小型でリンパ球様の形態であった。一方、正常血管から分離した CD31 発現細胞 (NEC) は、DP 細胞と DN 細胞の中間の大きさで、DP 細胞とも DN 細胞とも異なる数石状の形態であった。さらに、図 10 に示すように、マトリゲル上の培養において DP 細胞はチューブを形成して血管形成能を示したが、DN 細胞はチューブを形成しなかった。しかしながら、DP 細胞の形成チューブは、マウス TEC での報告と同様、イヌ正常内皮細胞 (NEC) の形成チューブと比較して branching point 数や loop 数が有意に少なかった。また、血管肉腫のみでなく、悪性黒色腫や悪性乳腺腫瘍についても同様の形態と特徴的チューブ形成能を持つ DP 細胞が分離された。

図 8

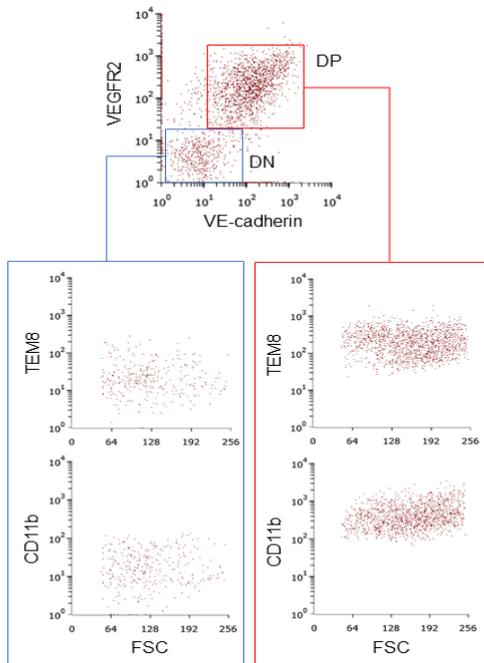


図 9

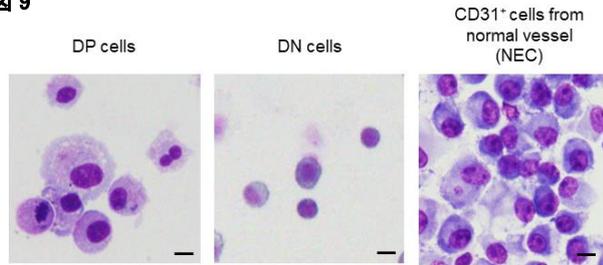
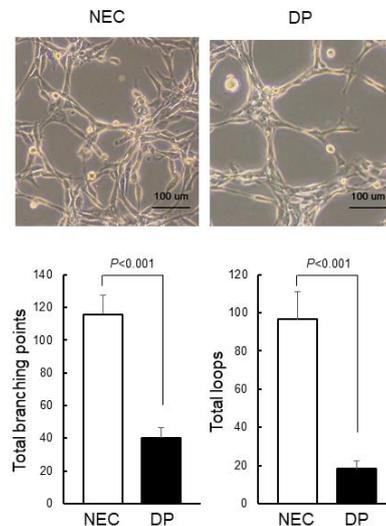


図 10



以上により、VE-cadherin/VEGFR2/ CD11b/TEM8 共発現細胞をイヌ TEC をとして同定した。特に TEM8 は、ヒトとマウス同様 TEC 特異的分子であり、免疫治療の有望な標的となると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Tsukamoto Masaya, Kimura Kazuto, Yoshida Takumi, Sugiura Kikuya, Hatoya Shingo | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Canine induced pluripotent stem cells efficiently differentiate into definitive endoderm in 3D cell culture conditions using high-dose activin A | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Regenerative Therapy | 6. 最初と最後の頁 502 ~ 510 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.10.002 | 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 Watanabe Shunichi, Takagi Ayaka, Yuba Eiji, Kojima Chie, Dei Nanako, Matsumoto Akikazu, Tanikawa Jun, Kawamura Tetsuya, De?Silva Nadeeka H., Izawa Takeshi, Akazawa Takashi, Kanegi Ryoji, Hatoya Shingo, Inaba Toshio, Sugiura Kikuya | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 In vivo transfection of cytokine genes into tumor cells using a synthetic vehicle promotes antitumor immune responses in a visceral tumor model | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 e233228 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202202036R | 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 KANEKI Ryoji, HATOYA Shingo, KIMURA Kazuto, YODOE Kyohei, NISHIMURA Toshiya, SUGIURA Kikuya, KAWATE Noritoshi, INABA Toshio | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Generation, characterization, and differentiation of induced pluripotent stem-like cells in the domestic cat | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 317 ~ 327 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2022-038 | 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 Tsukamoto Masaya, Kimura Kazuto, Yoshida Takumi, Tanaka Miyuu, Kuwamura Mitsuru, Ayabe Taro, Ishihara Genki, Watanabe Kei, Okada Mika, Iijima Minoru, Nakanishi Mahito, Akutsu Hidenori, Sugiura Kikuya, Hatoya Shingo | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Generation of canine induced pluripotent stem cells under feeder-free conditions using Sendai virus vector encoding six canine reprogramming factors | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 141 ~ 157 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2023.11.010 | 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 Sakai Kosei, Kanegi Ryoji, Nabetani Tomoyo, Tanaka Toshiyuki, Shimamura Shunsuke, Shimada Terumasa, Sugiura Kikuya, Hatoya Shingo | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Mesenteric lymph node abscesses due to <i>Escherichia coli</i> in a cat | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Veterinary Medicine and Science | 6. 最初と最後の頁 1611 ~ 1616 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/vms3.840 | 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 RAMANAYAKE MUDIYANSELAGE Tharanga MR, FUJIWARA Daisuke, MICHIGAMI Masataka, WATANABE Shunichi, YE Zhengmao, UEDA Atsuko, KANEGI Ryoji, HATOYA Shingo, FUJII Ikuo, SUGIURA Kikuya | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 Generation of molecular-targeting helix-loop-helix peptides for inhibition of the interaction between cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 and B7 in the dog | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science | 6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1107 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0318 | 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 Kimura Kazuto, Tsukamoto Masaya, Yoshida Takumi, Tanaka Miyuu, Kuwamura Mitsuru, Ohtaka Manami, Nishimura Ken, Nakanishi Mahito, Sugiura Kikuya, Hatoya Shingo | 4. 巻 88 |
| 2. 論文標題 Canine induced pluripotent stem cell maintenance under feeder free and chemically defined conditions | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 395 ~ 404 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23478 | 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 Kojima Chie, Koda Takayuki, Nariai Tetsuro, Ichihara Junji, Sugiura Kikuya, Matsumoto Akikazu | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Application of Zwitterionic Polymer Hydrogels to Optical Tissue Clearing for 3D Fluorescence Imaging | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience | 6. 最初と最後の頁 2100170 ~ 2100170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.202100170 | 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 Mitani Kosuke, Ito Yuki, Takene Yukio, Hatoya Shingo, Sugiura Kikuya, Inaba Toshio | 4. 巻 238 |
| 2. 論文標題 Quality of life-improving effect of autologous ex vivo expanded cytotoxic and opioid-producing lymphocytes for dogs with cancers | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Veterinary Immunology and Immunopathology | 6. 最初と最後の頁 110292 ~ 110292 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vetimm.2021.110292 | 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 YOSHIDA Takumi, ALAM Md Emtiaj, HANAFUSA Keisuke, TSUJIMOTO Yasunori, TSUKAMOTO Masaya, KANEKI Ryoji, INABA Toshio, SUGIURA Kikuya, HATOYA Shingo | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Effects of the preservation medium and storage duration of domestic cat ovaries on the maturational and developmental competence of oocytes in vitro. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 160 ~ 164 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-084 | 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 Michigami Masataka, Ramanayake Mudiyansele Tharanga M. R., Suzuki Miho, Ishizako Hirotsugu, Notsu Kunpei, Sugiura Kikuya, Fujii Ikuo | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 New Class of Drug Modalities: Directed Evolution of a De Novo Designed Helix?Loop?Helix Peptide to Bind VEGF for Tumor Growth Inhibition | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ACS Chemical Biology | 6. 最初と最後の頁 647 ~ 653 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.1c00940 | 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 Watanabe Shunichi, Yuba Eiji, Akazawa Takashi, Wijewardana Viskam, Kakahara Yuka, Azuma Ayaka, Hagimori Kenji, Kanegi Ryoji, Hatoya Shingo, Inoue Norimitsu, Inaba Toshio, Sugiura Kikuya | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Potent adjuvant effect elicited for tumor immunotherapy by a liposome conjugated pH-sensitive polymer and dendritic cell-targeting Toll-like-receptor ligand | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Vaccine | 6. 最初と最後の頁 1448 ~ 1457 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2022.01.048 | 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 HATOYA Shingo, KANEKI Ryoji, NABETANI Tomoyo, OJI Shoko, IZAWA Takeshi, HIRAI Satoshi, SUGIURA Kikuya | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Atypical hypoadrenocorticism with intact zona glomerulosa of the adrenal cortex after long-term observation: a case report of a dog | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science | 6. 最初と最後の頁 9~13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.22-0322 | 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 Watanabe Shunichi, Takagi Ayaka, Yuba Eiji, Kojima Chie, Dei Nanako, Matsumoto Akikazu, Tanikawa Jun, Kawamura Tetsuya, De?Silva Nadeeka H., Izawa Takeshi, Akazawa Takashi, Kanegi Ryoji, Hatoya Shingo, Inaba Toshio, Sugiura Kikuya | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 In vivo transfection of cytokine genes into tumor cells using a synthetic vehicle promotes antitumor immune responses in a visceral tumor model | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 e233228 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202202036R | 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 KANEKI Ryoji, HATOYA Shingo, KIMURA Kazuto, YODOE Kyohei, NISHIMURA Toshiya, SUGIURA Kikuya, KAWATE Noritoshi, INABA Toshio | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Generation, characterization, and differentiation of induced pluripotent stem-like cells in the domestic cat | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 317~327 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2022-038 | 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 Tsukamoto Masaya, Kimura Kazuto, Yoshida Takumi, Tanaka Miyuu, Kuwamura Mitsuru, Ayabe Taro, Ishihara Genki, Watanabe Kei, Okada Mika, Iijima Minoru, Nakanishi Mahito, Akutsu Hidenori, Sugiura Kikuya, Hatoya Shingo | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Generation of canine induced pluripotent stem cells under feeder-free conditions using Sendai virus vector encoding six canine reprogramming factors | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 141~157 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2023.11.010 | 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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊駿一、弓場英司、赤澤隆、鳩谷晋吾、金城綾二、稲葉俊夫、杉浦喜久や |
| 2. 発表標題 樹状細胞の活性と機能を特異的に増強するアジュバントによる腫瘍免疫治療効果の検討 |
| 3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長倉京哉、塚本雅也、木村和人、杉浦喜久弥、鳩谷晋吾 |
| 2. 発表標題 イヌiPS細胞の安定的かつ効率的なフィーダーフリー培養条件の検討 |
| 3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊駿一、高木彩夏、弓場英司、桑村充、井澤武、鳩谷晋吾、金城綾二、稲葉俊夫、杉浦喜久弥 |
| 2. 発表標題 サイトカイン遺伝子の腫瘍細胞への導入による微小環境内免疫状態の改変がもたらす治療効果の検討 |
| 3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚本雅也、川端千晶、木村和人、杉浦喜久弥、鳩谷晋吾 |
| 2. 発表標題 イヌiPS細胞から間葉系幹細胞の誘導の試み |
| 3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木村和人、塚本雅也、吉田拓海、田中美有、桑村充、大橋真奈美、西村健、中西真人、杉浦喜久弥、鳩谷晋吾、第164回日本獣医学会学術集会 |
| 2. 発表標題 末梢血単核球を用いた効果的なiPS細胞の樹立および大量培養 |
| 3. 学会等名 164回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Watanabe S, Yuba E, Hatoya S, Inaba T, Sugiura K |
| 2. 発表標題 Manipulation of tumor microenvironment by cytokine-gene transfection elicits therapeutic effects in a visceral tumor model |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021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 | 鳩谷 晋吾 (Hatoya Shingo) (40453138) | 大阪公立大学・大学院獣医学研究科 ・准教授 (24405) | |
| 研究分担者 | 赤澤 隆 (Akazawa Takashi) (80359299) | 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・がん創薬部主任研究員 (84409) | |
| 研究分担者 | 弓場 英司 (Yuba Eiji) (80582296) | 大阪公立大学・大学院工学研究科 ・准教授 (24405) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|