

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25242045

研究課題名(和文)人工多能性幹細胞由来がん幹細胞モデルを利用する根本的がん治療薬の開発

研究課題名(英文)Development of the strategy for fundamental therapy of cancer using iPS derived Cancer Stem cell models

研究代表者

妹尾 昌治 (Seno, Masaharu)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：90243493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 25,300,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞を対象とした根本的治療戦略を構築する為、本研究ではiPS細胞から樹立するがん幹細胞モデル細胞を利用して腫瘍内血管網の発達機構の解明や、膵臓癌がん幹細胞の作成、がん幹細胞遺伝子発現プロファイリングに成功した。これらはがん根治に向けての新規分子標的を見出す為に大きな貢献をなしている成果である。加えて、がん幹細胞を殺傷する制癌剤の検索、開発を行い、既存の抗がん剤からも有効な薬剤の選択に成功した。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of the development of the fundamental therapeutic strategies to target cancer stem cells (CSCs), we have been taking advantage of iPS-derived CSCs (iPS-CSCs). In this project, we have proven the direct contribution of CSCs to tumor vasculature development, and have established a new model of pancreatic CSCs. In addition, we performed gene expression profiling of CSCs. These results should be valuable to identify new therapeutic target molecule(s) in CSCs and cancer niche. We also performed drug screening, tried to design new drug. Among the several approved anticancer drugs, we found a drug showing highly effective to iPS-CSCs.

研究分野：複合領域

キーワード：薬物送達システム iPS細胞 がん幹細胞 分子標的薬

1. 研究開始当初の背景

腫瘍を構成する細胞は均一ではないことが近年明らかにされてきている。中でもがん幹細胞の存在は、単なる仮説にとどまらず、多くの腫瘍より証明され、単離されてきている。しかし、がん組織中のがん幹細胞の量は少なく、初代培養を行っても十分な解析を行う量の細胞を得るのは困難であった。その為、実験室内でがん幹細胞を再現する場合、多くは終末分化したがん細胞をリプログラミングして幹細胞性を持たせたがん細胞を作成する方法や、幹細胞にがん遺伝子を導入し癌化させる手法が取られていた。一方、がん幹細胞の根源を正常幹細胞に求めれば、外来遺伝子導入などのリプログラミングに依らず、細胞微小環境(ニッチ)を利用してがん幹細胞を生み出せるとの仮説の基、我々はマウス人工多能性幹細胞(miPS細胞)を種々のがん細胞の培養上精中で培養し、自然発生的ながん幹細胞モデル、miPS-CSCsを樹立した。本細胞群は癌治療の為の新たな研究材料として大きな期待を集めているところである。

腫瘍内細胞の不均一性を考えると、癌治療戦略は、複合的である必要がある。がん幹細胞を中心として、腫瘍を構成するそれぞれの部分に対しての理解の深化、標的化の必要があった。

2. 研究の目的

本研究ではがん幹細胞から形成される不均一な細胞集団としての癌、及びそれらが相互に作用し合うニッチを考慮しつつがん根治を目指した治療法の開発方針、方法論を構築することを目的とした。腫瘍内不均一性を考慮すると、がん幹細胞を中心とする腫瘍全体を構成する部分のそれぞれを標的し、総合的な戦略をとる必要があると考えられる。従って、がん幹細胞、及びそこから分化するがん細胞を標的できるようなその性質、細胞機能を解明し、それぞれに効果が明確な抗がん分子の検索、創出、さらにはそれぞれの組み合わせの最適化を目指し、腫瘍全体を同時に治療する方法論を構築する。

3. 研究の方法

(1) iPS細胞由脾臓がん幹細胞の作成

臓器別癌治療法の検討を視野に入れ、本研究では脾臓癌がん幹細胞の作成を行った。種々の脾臓癌細胞株の培養上清(CM)の添加条件下でマウス iPS細胞(miPS)を4週間培養し、生存していた細胞を免疫不全マウスの皮下に移植した。形成された腫瘍より初代培養を行い、miPS細胞由来の細胞を回収した。この細胞を再び免疫不全マウスの皮下へ移植し腫瘍形成をさせた。計2回の皮下移植の後に回収した細胞はさらに、マウス脾臓に移植し腫瘍形成させた。

各腫瘍の組織免疫学的な解析を行うとともに、樹立した細胞では幹細胞性を有する細胞の確認をマーカー遺伝子の発現、スフェロ

イド形成能で確認した。また、脾臓特異的な遺伝子の発現解析を行った。

さらに、脾臓がん幹細胞を標的化する為の分子を見出すため、遺伝子発現の網羅的解析を次世代シーケンスにて行った。

(2) がん幹細胞の遺伝子発現プロファイリングによるがん幹細胞標的分子の候補化

様々な株化癌細胞のCM存在化で培養し、がん幹細胞化を促したヒト iPS (hiPS)細胞 hiPS-CSCs の遺伝子発現をマイクロアレイに供し、網羅的発現解析を行った。発現解析には球面自己組織マッピング(sSOM)を用いた。親株である hiPS細胞の遺伝子発現プロファイルと比較し、がん幹細胞を特徴付ける遺伝子の選出を行った。

(3) がん幹細胞の血管内皮細胞分化と腫瘍血管網形成阻害剤開発モデルとしての miPS-CSCs の評価

ルイス肺癌細胞株の培養上清を用いて調整した miPS-CSC の一種である miPS-L LCcm を利用してがん幹細胞の持つ血管内皮細胞分化と血管新生、腫瘍内擬似血管網形成能を評価した。血管内皮分化能については、種々の血管内皮マーカー遺伝子の発現、及びマトリゲル上での血管様管腔構造形成を行った。血管新生能に関しては、VEGF-A、bFGF の血管新生因子のがん幹細胞内での遺伝子発現の解析と鶏卵しょう尿膜上での血管動員解析(CAM アッセイ)により評価した。

また、腫瘍内血管の由来を明らかにする為、DsRed を恒常的に発現する miPS-LLCcm 細胞を作成した。この細胞の形成する腫瘍内で、宿主マウス由来の血管内皮細胞、がん幹細胞から分化する血管内皮細胞を免疫組織学的手法により区別し、その存在の有無を検討した。また、血管内皮細胞を含まない擬似血管網は PAS 染色を行うことにより検出した。

(4) がん幹細胞を対象とした抗がん剤のスクリーニングと候補薬剤の細胞死機構の解析

miPS-CSC を対象として行った薬剤スクリーニング系は、がん幹細胞が形成するニッチを考慮し、自身が分泌する因子を含んだ培養系で行った。既存の抗がん剤を含む候補化合物を 1 μ M で添加し、48時間後の細胞生存率を MTT アッセイで求めた。有効化合物については詳細な IC50 を算出した。

有力な候補であるダウノルピシンの miPS-LLCcm 細胞細胞死誘導機構に関して、アポトーシス関連因子の活性化、遺伝子発現等を分子生物学的手法により解析した。また、ダウノルピシンの薬効評価に用いられるマウス白血病細胞株 L1210 を対象として、細胞死機構の比較を行った。

(5) DDS 技術を利用したがん幹細胞標的基盤技術の開発

リポソームを担体とする DDS を核酸医療へと展開すべく、siRNA をリポソームに封入し、その徐放の効率化を検討した。リポソームは、DOPC、DOPE/DOPE、DOPC/Chol 等、脂質組成が異なるものを調整、検討を行った。siRNA 放出を調整する化合物を食品由来のポリフェノールより検討をした。また、候補化合物(クルクミン)については、siRNA 放出に最適な濃度の検証、リポソーム脂質組成、温度の検討を行った。

また、クルクミン自体の細胞障害性についても、クルクミン内封リポソームを調整し検討した。さらに赤血球モデルでの細胞膜破壊能力の検証を行った。

4. 研究成果

(1) iPS 細胞由来膵臓がん幹細胞の作成

多くの癌よりがん幹細胞が取得されているが、当研究室で作成するがん幹細胞モデル細胞に臓器特異性を持たせられるかは不明であった。今回、膵臓癌のがん幹細胞を作成する目的で、膵臓癌細胞の CM 存在化でがん幹細胞化を促した miPS 細胞を皮下移植とともに同所移植(膵臓への移植)することを試みた。

形成される腫瘍像は腺癌を示しており、MUC1、MUC5aC の発現が確認された。また、腫瘍より回収した細胞では、PDX1、FoxA2、HES1 といった膵臓癌にみられる遺伝子の発現が亢進していた。さらに腫瘍内には acinar cell マーカー Ptf1a を発現している細胞が確認された。加えて、膵臓癌がん幹細胞マーカーとして利用されている CD133、CD24a、EpCAM の発現亢進が確認された。さらに遺伝子発現の網羅的解析からも膵臓癌に関与するとされている遺伝子の発現亢進が見られた。これらの結果より、膵臓癌がん幹細胞の作成が達成されたと結論した。

興味深いことに移植細胞がマウスに形成する癌は、膵臓癌の発達、悪性化に伴う組織像(ADM、PanIN、PDAC)を示す領域が確認された。これらの膵臓癌の特徴を示す細胞であるが、恒常的活性化を示す Kras の変異は見られなかった。

膵臓癌はその発見、診断が遅れがちであり、予後の非常に悪い癌である。本研究で得られるモデルを利用することにより、膵臓癌のステージ別の治療標的、治療薬の開発に貢献するのみではなく、診断マーカーの開発にも大きく貢献できるものである。学術的には遺伝子変異によらない癌の発生を研究する良い材料となりうる。また、本研究の成果は、試験管内で臓器特異的がん幹細胞を作成することが可能であることを示している。今後同様のアプローチをもって、臓器特異的がん幹細胞の作成に努めたい。それらを使用することにより各々の癌に対する明確な治療戦略を構築していくことが今後の課題となる。

(2) がん幹細胞の遺伝子発現プロファイリン

グによるがん幹細胞標的分子の候補化

hiPS-CSCs の網羅的遺伝子発現解析と sSOM を用いた発現プロファイルからの細胞クラスタリングでは、作成した hiPS-CSC は 3 グループに分類することが可能であった。このことは実験室レベルで種々のがん幹細胞が作成できることを改めて示している。

一方で hiPS 細胞の遺伝子発現プロファイルと比較して、がん幹細胞で共通して高発現をしている遺伝子 18 種類を同定した。この中で TMED9 は、小胞体に存在するトランスポーターとして、分泌を制御している。がん幹細胞、及びがん細胞はそのニッチにおいて、自己を制御する因子を分泌しオートクライン/パラクライン的に作用しあっていること考慮すると、TMED9 を抑制することで、がん幹細胞ニッチを破綻させる可能性が考えられる。

さらには histone バリエーションの発現変動が hiPS-CSC で頻繁にみられ、がん幹細胞化とエピジェネティックな遺伝子発現制御の異常を強く推測させるものであった。その他細胞表面タンパク質 SLC16A3(MCT4, lactate transporter) の発現亢進もみられ、本細胞群の代謝経路を推測させるとともに、薬剤送達システム(DDS)の標的マーカーとしても有効な分子と考えられた。

本研究成果では、がん幹細胞に関する遺伝子のノミネートに成功したが、この知見はがん幹細胞研究にとどまらず、再生医療分野にも大きく貢献しうるものと考えられる。本研究で得られた遺伝子の発現を指標にすることで移植後の癌化リスクを推定でき、より安全な再生医療へと貢献しうるものと考えられる。

(3) がん幹細胞の血管内皮細胞分化と腫瘍血管網形成阻害剤開発モデルとしての miPS-CSCs の評価

DsRed 遺伝子を導入した miPS-LLCcm 細胞の自己複製能、分化能、造腫瘍性に影響がないことを確認した。本細胞は、幹細胞の自己複製能を示すスフェロイドを形成し、さらに試験管内で血管内皮細胞へ分化し、マトリゲル上で血管様管腔構造を形成した。また、免疫不全マウスでの悪性腫瘍形成も保っていた。

腫瘍周囲では、宿主マウスの血管が動員されており、また、腫瘍切片を用いた CAM アッセイでは、優位な血管誘引活性を示した。また、がん幹細胞は VEGF-A、bFGF を発現していることを示し、腫瘍血管新生を促していることを示した。一方、腫瘍内ではがん幹細胞から分化した血管内皮細胞が確認でき、また、血管内皮細胞からならない擬似血管網が発達していることも確認された。

従来の血管新生を標的とした抗がん剤の治療成績は期待された効果に及んでいない。これは腫瘍血管網が、周囲の血管を動員するのみではなく、がん幹細胞をその起源として腫瘍内で分化する血管内皮細胞、さらには、

がん幹細胞から分化したがん細胞（血管内皮細胞以外の細胞）による擬似血管網といった様々な容態が存在する為と考えられる。従来の単一がん細胞が形成する均一的な腫瘍像とは異なり、miPS-LLCcm 細胞は様々な血管網を有しており、血管形成を標的とする薬剤開発に向けた優れたモデル系となる。本細胞を用いることで、がん幹細胞、血管内皮細胞分化、擬似血管形成、血管新生の個々の標的に対する薬剤開発、さらには最適な組み合わせを検討することが可能になる。

(4)がん幹細胞を対象とした抗がん剤のスクリーニングと候補薬剤の細胞死機構の解析

がん幹細胞の自己複製と分化はがん幹細胞が形成するニッチに依存している。従ってがん幹細胞のみを使用する薬剤スクリーニングでは、ニッチの影響が考慮されていない。本研究では、ニッチの成分としてがん幹細胞、及びそこから分化したがん細胞が分泌する因子が存在している状態でがん幹細胞を対象とした薬剤スクリーニングを行った。その結果、既存の抗がん剤から、ダウノルピシンが有効であることを見出した。本細胞のダウノルピシンに対する感受性は、L1210 細胞よりも高かった。

ダウノルピシンは miPS-CSC に対して典型的な DNA ラダーを伴うアポトーシスを誘導した。この時、p53-カスパーゼ経路が活性化しているが、主要なヌクレアーゼ CAD の活性化を制御する ICAD の分解は確認されなかった。従って DNA ラダーを形成するヌクレアーゼは CAD 以外のものと思われた。本細胞は特徴的な DNA 分解を行っているかと推測される。

一般にがん幹細胞は抗がん剤に対して抵抗性を示すとされている。周囲のがん細胞と比較して薬剤排出機構の亢進、細胞増殖速度の低下により薬剤耐性が説明されているが、本研究結果から、適切なスクリーニング系を構築することで、既存の抗がん剤からも有効な薬剤を選出することが可能であることが示された。また、細胞死機構の解析から ICAD の分解を促すことで、アポトーシスが亢進されることが推測され、今後の研究により新たな抗がん剤の創出につながるものと思われる。

(5)DDS 技術を利用したがん幹細胞標的基盤技術の開発

がん幹細胞を標的とする核酸医療に向けて、siRNA を内封するリポソームを作成、安定化に成功した。リポソームから siRNA の放出は食品ポリフェノールであるクルクミンにより制御可能であり、この効果は今回検討した食品ポリフェノールの中で、クルクミン特有のものであった。さらに、リポソームを構成する脂質組成により siRNA 放出活性が異なり、特定の脂質組成が必要であることを見出した。

さらに、クルクミン内封リポソームを作成

し細胞障害性を見出し、その作用機構について赤血球モデルを用いて検証したところ、本リポソームは明確な細胞膜障害以前に、細胞にストレスを与えていることが示唆された。

今後は、iPS-CSC の網羅的遺伝子発現解析から得られたがん幹細胞に特徴的な遺伝子に関して、本 siRNA リポソーム・クルクミンを適応し、がん幹細胞標的核酸医療の開発に取り組みたい。がん、がん幹細胞における遺伝子発現異常を考えると、siRNA による核酸医療は有効なアプローチと考えられる。リポソームを担体とする DDS では核酸などの高分子の内封は困難であったが、本研究でのその作成、siRNA 放出調節因子としてのクルクミンの同定は、がん治療分野のみならず、様々な疾患に応用可能と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 17 件）

Calle AS, Nair N, Oo AK, Prieto-Vila M, Koga M, Khayrani AC, Hussein M, Hurley L, Vaidyanath A, Seno A, Iwasaki Y, Calle M, Kasai T, Seno M, A new PDAC mouse model originated from iPSCs-converted pancreatic cancer stem cells (CSCcm), Am J Cancer Res, 査読有、6 巻、2016、pp2799-2815、<http://www.ajcr.us/files/ajcr0043435.pdf>

Seno A, Kasai T, Ikeda M, Vaidyanath A, Masuda J, Mizutani A, Murakami H, Ishikawa T, Seno M, Characterization of Gene Expression Patterns among Artificially Developed Cancer Stem Cells Using Spherical Self-Organizing Map, Cancer Inform, 査読有、15 巻、2016、pp163-178、DOI: 10.4137/CIN.S39839

Prieto-Vila M, Yan T, Calle AS, Nair N, Hurley L, Kasai T, Kakuta H, Masuda J, Murakami H, Mizutani A, Seno M, iPSC-derived cancer stem cells provide a model of tumor vasculature, Am J Cancer Res, 査読有、6 巻、2016、pp1906-1921、<http://www.ajcr.us/files/ajcr0035784.pdf>

Fujita K, Hiramatsu Y, Minematsu H, Somiya M, Kuroda S, Seno M, Hinuma S, Release of siRNA from Liposomes Induced by Curcumin, Journal of Nanotechnology, 査読有、2016 巻、2016、pp6、<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7051523>

工藤 孝幸, 妹尾昌治, 球面自己組織化マップを用いたキナーゼパネルアッセイデータのクラスタリング、日本化学会情報化学部会誌、査読無、34 巻、2016、pp2-5、<http://doi.org/10.11546/cicsj.34.2>

Sugii Y, Kasai T, Ikeda M, Vaidyanath A, Kumon K, Mizutani A, Seno A, Tokutaka H, Kudoh T, Seno M, A Unique Procedure to Identify Cell Surface Markers Through a

Spherical Self-Organizing Map Applied to DNA Microarray Analysis、Biomarkers in Cancer、査読有、8巻、2016、pp17-23、10.4137/BIC.S3354

Ikeda M, Kumon K, Omoto K, Sugii Y, Mizutani A, Vaidyanath A, Kudoh T, Kasai T, Masuda S, Seno M、Spherical Self-organizing Map Detects MYBL1 as Candidate Gene for Triple-Negative Breast Cancer、Neuroscience and Biomedical Engineering、査読有、3巻、2015、pp94-101、10.2174/2213385203666151026235610

Shigehiro T, Kasai T, Murakami M, Sekhar SC, Tominaga Y, Okada M, Kudoh T, Mizutani A, Murakami H, Salomon DS, Mikuni K, Mandai T, Hamada H, Seno M、Efficient drug delivery of Paclitaxel glycoside: a novel solubility gradient encapsulation into liposomes coupled with immunoliposomes preparation、PLoS One、査読有、9巻、2014、e107976、10.1371/journal.pone.0107976

El-Aarag BY, Kasai T, Zahran MA, Zakhary NI, Shigehiro T, Sekhar SC, Agwa HS, Mizutani A, Murakami H, Kakuta H, Seno M、In vitro anti-proliferative and anti-angiogenic activities of thalidomide dithiocarbamate analogs、International Immunopharmacology、査読有、2巻、2014、pp283-92、10.1016/j.intimp.2014.05.007

Kasai T, Chen L, Mizutani A, Kudoh T, Murakami H, Fu L, Seno M、Cancer stem cells converted from pluripotent stem cells and the cancerous niche、Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine、査読有、1巻、2014、pp2-7

<http://www.pubstemcell.com/monthly/uploads/010010200002.pdf>

Ogawa M, Umeda IO, Kosugi M, Kawai A, Hamaya Y, Takashima M, Yin H, Kudoh T, Seno M, Magata Y、Development of ¹¹¹In-labeled liposomes for vulnerable atherosclerotic plaque imaging、Journal of Nuclear Medicine、査読有、1巻、2014、pp115-20、10.2967/jnumed.113.123158

Rodrigues T, Roudnicky F, Koch C.P, Kudoh T, Reker D, Detmar M, Schneider G、De novo design and Hit-to-Lead Optimization of Aurora A kinase inhibitors、Chem. Sci.、査読有、4巻、2013、pp1229-1233、<http://www.rsc.org/suppdata/sc/c2/c2sc21842a/c2sc21842a.pdf>

Rodrigues T, Kudoh T, Roudnicky F, Lim Y, Lin Y, Koch C.P, Seno M, Detmar M, Schneider G、Steering target selectivity and potency by fragment-based de novo drug design、Angew. Chem. Int. Ed.、査読有、52巻、2013、pp10006-10009、DOI: 10.1002/anie.201304847

〔学会発表〕(計29件)

尾上稜馬、相澤一輝、増田潤子、谷口早紀、宗田龍幸、水谷昭文、妹尾昌治、iPS細胞由来がん幹細胞におけるカスパーゼ-CAD非依存のアポトーシス、第39回分子生物学会、2016年11月30日-12月2日、パシフィコ横浜(横浜)

五味真知、星川健太、岩崎良章、笠井智成、妹尾昌治、ヒトiPS細胞から作製するがん幹細胞モデル、第39回分子生物学会、2016年11月30日-12月2日、パシフィコ横浜(横浜)

古賀めぐみ、Anna Sanchez Calle、岩崎良章、笠井智成、妹尾昌治、胚様体形成させたiPS細胞から誘導するがん幹細胞、第39回分子生物学会、2016年11月30日-12月2日、パシフィコ横浜(横浜)

Mizutani A, Aizawa K, Onoue R, Masuda J, Seno A, Vaidyanath A, Kasai T, Murakami H, Seno M、Daunorubicin induced caspase-independent apoptosis in a cancer stem model cell.、第75回日本癌学会学術総会、2016年10月6-8日、パシフィコ横浜(横浜)

Seno A, Kasai T, Vaidyanath A, Masuda J, Mizutani A, Murakami H, Ishikawa T, Seno M、Gene expression analysis of artificially developed cancer stem cells using spherical self-organization map. 第75回日本癌学会学術総会、2016年10月6-8日、パシフィコ横浜(横浜)

Takayuki Kudoh, Saki Sasada, Junko Masuda, Masashi Ikeda, Takuma Matsumoto, Anna Sanchez Calle, Neha Nair, Mami Asakura, Tomonari Kasai, Masaharu Seno、Exploration of Target Molecules and Related Pathways Affecting the Conversion of iPSCs into Cancer Stem Cells by Chemical Compounds、第5回生命医薬情報学連合大会、2016.9.29-10.1、東京国際交流プラザ平成(東京)

Calle AS, Hoshikawa K, Nair N, Prieto-Vila M, Vaidyanath A, Kasai T, Seno M、The significance of c-Kit proto-oncogene in iCSC-derived PDAC model、AACR Annual meeting 2016、2016.4.16-4.20、ニューオリンズ(アメリカ)

佐々田沙紀、星川健太、松本拓馬、Anna Sanchez Calle、水谷昭文、Arun Vaidyanath、増田潤子、笠井智成、妹尾昌治、シグナル伝達阻害剤によるがん幹細胞誘導メカニズムの解析、第38回日本分子生物学会年会、2015年12月1-4日、神戸

堤愛姫、竹尻崇人、水谷昭文、Arun Vaidyanath、大原利章、岩崎良章、笠井智成、妹尾昌治、肝臓がんへ分化するがん幹細胞モデルの作成、第38回日本分子生物学会年会、2015年12月1-4日、神戸

恩賀咲、平本祐樹、松田修一、村上宏、増田潤子、Arun Vaidyanath、笠井智成、水

谷昭文、妹尾昌治、がん幹細胞ニッチでのがん幹細胞自己複製促進、第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年 12 月 1-4 日、神戸

相澤一輝、宗田龍幸、谷口早紀、尾上稜馬、村上宏、増田潤子、Arun Vaidyanath、笠井智成、水谷昭文、妹尾昌治、マウス iPS 細胞由来がん幹細胞におけるダウノルピシンによる p53 経路の活性化、第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年 12 月 1-4 日、神戸

Takayuki Kudoh, Tomonari Kasai, Saki Sasada, Kenta Hoshikawa, Takuma Matsumoto, Anna Sanchez Calle, Arun Vaidyanath, Masaharu Seno, Exploration of Target Molecules Affecting the Conversion of iPS Cells into Cancer Stem Cells Using Chemical Compound Library, CBI 学会 2015 年大会、2015 年 10 月 27-29 日、東京

笠井智成、バイディナード アルン、竹尻崇人、村上知加恵、ナイルネハ、サンチェスカレ アンナ、妹尾彬正、水谷昭文、工藤孝幸、陳凌、妹尾昌治、多能性幹細胞から作るがん幹細胞モデル、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 8-10 日、名古屋

平本祐樹、渡邊直哉、松田修一、Yan T, Marta P Vila, 水谷昭文、村上宏、笠井智成、妹尾昌治、がん幹細胞ニッチにおけるがん幹細胞の自己複製制御機構の解析、第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 25-27 日、横浜

笠井智成、水谷昭文、工藤孝幸、佐藤あやの、陳凌、妹尾昌治、ヒト iPS 細胞から作るがん幹細胞、第 37 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25-27 日、横浜

笠井智成、本原仁子、公文一輝、星川健太、竹尻崇人、朝倉真実、水谷昭文、村上宏、妹尾昌治、iPS 細胞から作るがん幹細胞ライブラリー-抗がん剤スクリーニングプラットフォームとして-、化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム、2014 年 5 月 12 日、沖縄

Mizutani A, Matsuda S, Yan T, Prieto-Vila M, Chen L, Satoh A, Kasai T, Masuda J, Kudoh T, Murakami H, Fu L, Salomon DS, Seno M, Cancer stem cells maintain a hierarchy of differentiation by creating their niche, AACR Annual meeting 2014, 2014 年 4 月 5-9 日、サンディエゴ(アメリカ)

Yan T, Masuda J, Mizutani A, Chen L, Shigehiro T, Matsuda S, Kasai T, Kudoh T, Murakami H, Hendrix MJ, Strizzi L, Salomon DS, Seno M, Characterization of cancer stem-like cells derived from mouse induced pluripotent stem cells transformed by tumor-derived exosomes/microvesicles, AACR Annual meeting 2014, 2014 年 4 月 5-9 日、サンディエゴ(アメリカ)

Takayuki Kudoh, Tiago Rodrigues, Filip Roudnicky, Yi Fan Lim, Yen-Chu Lin, Christian P. Koch, Masaharu Seno, Michael Detmar, and Gisbert Schneider, Development

of Highly Selective VEGFR-2 Inhibitor by Fragment Based De Novo Drug Design, The 7th International Symposium for Future Technology Creating Better Human Health and Society, "Recent Progress in Cancer Biology through Multidisciplinary Mode", 2014 年 2 月 7 日、岡山

〔図書〕(計 1 件)

Mizutani A, Yan T, Vaidyanath A, Masuda J, Seno A, Kasai T, Murakami H, Seno M, Insight into Cancer Stem Cell Niche; Lessons from Cancer Stem Cell Models Generated In Vitro, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (Springer International Publishing)、査読有、1 巻、2015、pp 211-226、https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-21702-4_10

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

妹尾 昌治 (SENO, Masaharu)
岡山大学・大学院自然科学研究科・教授
研究者番号：90243493

(2) 研究分担者

濱田 博喜 (HAMADA, Hiroki)
岡山理科大学・理学部・教授
研究者番号：10164914
日沼 州司 (HINUMA, Shuji)
千里金蘭大学・生活科学部・教授
研究者番号：60550522
加来田 博貴 (KAKUTA, Hiroki)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：80362961
村上 宏 (MURAKAMI, Hiroshi)
岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授
研究者番号：90260174
笠井 智成 (KASAI, Tomonari)
岡山大学・大学院自然科学研究科・講師
研究者番号：30530191
水谷 昭文 (MIZUTANI, Akifumi)
岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
研究者番号：50598331
工藤 孝幸 (KUDOH, Takayuki)
岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
研究者番号：00346412