

令和 3 年 4 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04101

研究課題名(和文)次世代型レオウイルスによる癌関連線維芽細胞の高効率な殺傷と革新的癌治療法の開発

研究課題名(英文)Efficient lysis of cancer-associated fibroblasts by next-generation reovirus and development of innovative cancer virotherapy

研究代表者

櫻井 文教 (SAKURAI, FUMINORI)

大阪大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：70370939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：癌関連線維芽細胞(Cancer-associated fibroblasts; CAF)は、癌治療の重要な標的である。本研究では、腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスがCAFに対し殺細胞効果を示すかどうか検討した。その結果、レオウイルスはマウスCAFに対しアポトーシスを誘導することが明らかとなった。さらにレオウイルスは癌細胞およびCAFをアポトーシスを誘導することで、その後に投与されたナノ粒子製剤の腫瘍集積性を向上させることが示された。またレオウイルスは、癌組織での低酸素誘導因子1 α (HIF-1 α)の発現を低減させることで、癌組織の悪性化を抑制していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌関連線維芽細胞は、癌治療の重要な治療標的であるが、癌細胞と癌関連線維芽細胞の両者に殺細胞効果を示す薬剤は開発されていない。本研究では、レオウイルスが癌細胞と癌関連線維芽細胞の両者に殺細胞効果を示すことを明らかにした。このような腫瘍溶解性ウイルスは他には報告されておらず、レオウイルスの特長であると言える。またレオウイルスは、種々の抗癌剤と併用するプロトコルが臨床でも用いられているが、本研究ではレオウイルスの前投与によりナノ粒子製剤の腫瘍集積性が向上することが示された。これまでレオウイルスが併用する薬剤の体内動態に及ぼす影響は報告されておらず、本研究は重要な情報を提供できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Cancer-associated fibroblasts (CAF) are an important target for cancer therapy. In this study, we examined whether oncolytic reovirus mediated cytotoxic effects on mouse CAF. We demonstrated that reovirus induced apoptosis of mouse CAF. In addition, reovirus-mediated apoptosis of mouse tumor cells and CAF resulted in improvement of tumor accumulation of nanoparticle formulations following subsequent administration. Reovirus induced down-regulation of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) in the tumor following administration, resulting in malignant transformation of tumors.

研究分野：遺伝子治療学

キーワード：腫瘍溶解性ウイルス レオウイルス Drug delivery system 腫瘍ターゲティング ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

近年、癌細胞特異的に感染・増殖することで癌細胞を死滅させる腫瘍溶解性ウイルスが大きな注目を集めている。これまでに 10 種以上の腫瘍溶解性ウイルスが臨床試験・臨床研究に進んでいるが、なかでも 10 本の二本鎖 RNA をゲノムに持つレオウイルスは、腫瘍溶解性ウイルスとして多くの特長を有することから、大きな期待が寄せられている。

一方で近年、癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast; CAF) が、癌細胞の生存や悪性化に大きな役割を果たしていることが明らかとなってきた。CAF とは、線維芽細胞などが、主に癌細胞が産生する TGF- β などの刺激により変化した正常細胞で、癌組織に豊富に存在する。CAF は、癌細胞の転移や薬物耐性などを促進したり、細胞外マトリックスを多く産生して抗癌剤の腫瘍内分布を妨げたりすることから、CAF も癌細胞同様、癌治療の重要な治療標的であると考えられる。しかしこれまで CAF を標的とした薬剤は全く開発されていない。また腫瘍溶解性ウイルスは癌細胞でのみ感染・増殖する機構を搭載しているため、正常細胞である CAF には感染・増殖できないと考えられており、腫瘍溶解性ウイルスの CAF に対する効果は全く検討されてこなかった。申請者は、レオウイルスの特殊な感染機構と CAF の特性から、レオウイルスが CAF にも感染し死滅させうるのではないかと考え検討したところ、レオウイルスが CAF にも殺細胞効果を示すことを世界で初めて見出した。この特性は腫瘍溶解性ウイルスのなかでもレオウイルスのみが有するものである。従ってレオウイルスは癌細胞とともに CAF も死滅させることで高い抗腫瘍効果を示すと考えられる。しかし、CAF は線維芽細胞のみならず、様々な細胞から分化するため、その性質は多様で、レオウイルスの感染受容体を発現していない CAF も多い。さらにレオウイルスによる CAF の細胞死誘導メカニズムも明らかとなっていない。また、レオウイルスの臨床応用においては、抗がん剤との併用療法は試みられている。近年、抗がん剤については、抗体医薬や核酸医薬を含め、分子量の大きい医薬品も多く、またナノ粒子製剤化が進んでいる。しかし、レオウイルスとナノ粒子製剤との併用に関する研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、レオウイルスによる CAF の細胞死誘導機構について明らかにすることを試みた。さらに、レオウイルスの前投与が、腫瘍内微小環境、さらにその後に投与するナノ粒子製剤の腫瘍集積性に及ぼす影響について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) Mouse primary CAF の回収

DsRed および Thymidine kinase (TK) を発現する B16DsRed-TK 細胞を 5.0×10^5 cells/mouse でマウス背部皮下に移植した。移植 2-3 週間後に腫瘍から Tumor dissociation kit (Miltenyi) を用いて細胞を単離し、Cell strainer (70 μ m) に通したのち、溶血を行った。続いて、氷上で、3% FBS/PBS で 1000 倍希釈した FcR Blocking Reagent (Miltenyi) と 15 分間反応後、3% FBS/PBS で 200 倍希釈した FITC anti-mouse CD45 Antibody (Bio Legend) と 30 分間反応させた。3% FBS/PBS で wash 後、5 分間遠心し、MACS buffer に細胞を懸濁した。氷上で細胞と Anti-FITC Microbeads (Miltenyi) を 10 分間反応後、autoMACS Pro Separator (Miltenyi) を用いて非標識細胞を回収した。細胞を遠心後、氷上で 3% FBS/PBS で 50 倍希釈した Biotin anti-mouse CD140a (PDGFR α) Antibody を 30 分間反応させた。3% FBS/PBS で wash し、5 分間遠心後、MACS buffer に細胞を懸濁した。氷上で細胞と Anti-Biotin Microbeads (Miltenyi) を 10 分間反応させ、auto MACS Pro Separator で標識細胞を回収した。回収した細胞は、Ganciclovir (20 μ g/ml) 存在下で培養することで混入した B16-DsRed-TK 細胞を死滅させた。さらに顕微鏡下、B16 細胞のコロニーを取り除いた。CAF を 6-8 日間培養後、以下の実験に用いた。

(2) Mouse primary CAF へのレオウイルス感染と細胞死誘導機構の解析

96 well plate に CAF を 2.5×10^3 cells/100 μ L/well で播種した。翌日、レオウイルスを

Multiplicity of infection (MOI) 20 で感染させた。48 時間後に WST-8 アッセイにより細胞生存率を計測した。なお、Cathepsin B 及び L 阻害時には、10 μ M CA-074 (Sigma) 及び 10 μ M Cathepsin L inhibitor (Sigma) を、NF- κ B 阻害時には 2 μ M Bay 11-7082 (InvivoGen) を、1 時間作用させた後にレオウイルスを作用させた。TGF- β 阻害時には 10 μ M SB431542 (Cayman Chemical Company) を、アポトーシス阻害時には 10 μ M Z-VAD-FMK (PEPTIDE INSTITUTE) を、ネクロトーシス阻害時には 40 μ M Necrostatin-1 (Santa Cruz) を 24 時間作用させた後に、レオウイルスを作用させた。またレオウイルス作用 48 時間後に RNA および培養上清を回収し、定量的 RT-PCR により各種遺伝子の発現を、ELISA により培養上清中の High-mobility group box 1 (HMGB1)量を評価した。

(3) HIF-1 α 依存的に Luciferase を発現するヒトがん細胞ならびに担癌マウスの作製

HIF-1 α 依存的に Luciferase を発現する p5HRE-Fluc 安定発現 H1299 細胞 (H1299-5HRE-Luc 細胞)、Luciferase を安定的に発現する pEF-Fluc 安定発現 H1299 細胞 (H1299-EF-Luc 細胞) は、以下の方法で作製した。60 mm 培養 dish に 1.0×10^6 cells/dish で播種し、24 時間培養後に p5HRE-Fluc、pEF-Fluc を transfection を行った。Transfection 24 時間後に細胞を回収し、500 μ g/mL G418 含有培地を用いて培養することにより回収した。得られた細胞を 5×10^6 cells/mouse で BALB/c Slc-nu マウス (5 週齢、) の腹部皮下に移植した。

(4) レオウイルス投与による腫瘍における HIF-1 α の発現量低下

レオウイルスを 1.0×10^8 pfu/200 μ l/mouse で静脈内投与した。その後、経時的に D-Luciferin (和光純薬) 溶液を 2 mg/mouse で静脈内投与し、NightOWL II LB983 (BERTHOLD) を用いて *in vivo* imaging analysis を行った。また経日的に腫瘍径を測定した。腫瘍体積は、以下の式を用いて算出した。tumor volume = 短径² × 長径 ÷ 2 (mm³)。また免疫組織化学染色については、担がんマウスにレオウイルスを静脈内投与 120 時間後に 1.2 mg/mouse Hypoxyprobe-1 (Hypoxyprobe) を静脈内投与した。投与 1 時間後にマウスから腫瘍組織を回収し、O.C.T. Compound (Sakura Finetech) を用いて凍結ブロックを作製した。免疫染色は Mouse Anti-reovirus σ 3 monoclonal antibody (clone: 4F2, 1:15; Developmental Studies Hybridoma Bank)、Rabbit Anti-pimonidazole antisera (1:20; Hypoxyprobe) を一次抗体として用いて行った。TUNEL 染色は ApopTag Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit (Merck Millipore) を用いて行った。

(5) レオウイルスの前投与がナノ粒子製剤の腫瘍移行性に与える影響の解析

B16 メラノーマ細胞をマウス背部皮下に 5×10^5 cells/mouse で移植した。約 2 週間後、腫瘍径が約 100mm³ に達したマウスに対し、レオウイルスおよび紫外線照射により不活性化したレオウイルス (UV-Reo) (ともに 4×10^6 PFU/mouse) もしくは PBS を尾静脈より静脈内投与した。投与 72 時間後、蛍光色素 DiO で標識した PEG 修飾 Liposome (PEG-Liposome) を総脂質量 1 μ mol/mouse の投与量で静脈内投与し、Maestro EX (Caliper Life Sciences) を用いてイメージングにより PEG-liposome の体内動態を評価した。さらに、腫瘍を摘出して組織切片を作成し、光学顕微鏡下、観察を行った。同様に BxPC-3 細胞 (2.5×10^6 cells/mouse) とマトリゲルを 3:1 で混合したものをマウス背部に移植した。約 3 週間後、レオウイルス (2×10^7 PFU/mouse) もしくは PBS を尾静脈より静脈内投与し、96 時間後に PEG-Liposome を静脈内投与した。PEG-Liposome の腫瘍集積性は上記と同様に実施した。PEG-Liposome は、以下の組成のものを使用した。Hydrogenated Soybean phosphatidylcholine (HSPC): cholesterol: PEG2000-distearoyl-phosphatidylethanolamine (DSPE): DiO=90:10:5:5 (mol 比)。

4 . 研究成果

(1) Mouse primary CAF へのレオウイルス感染と細胞死誘導機構の解析

Mouse primary CAF にレオウイルスを MOI20 で作用させたところ、作用 48 時間後には細胞生存率は約 60% まで低下した。一方で、Tail-tip fibroblast では有意な細胞生存率の低下は観察されなかった。実際にウイルスが感染しているか Western blotting にてウイルスタンパク質の

発現を検討したところ、ウイルスタンパク質の発現が確認された。さらにウイルスゲノムの増幅も確認された。以上の結果より、レオウイルスは Mouse primary CAF に感染し、細胞死を誘導していることが示された。

次に、レオウイルスによる Mouse primary CAF の細胞死誘導機構について検討した。まずアポトーシス関連遺伝子の発現を検討したところ、検討した全ての遺伝子で有意な発現上昇が観察され、特に TRAIL は顕著な発現上昇を示した。そこでさらにアポトーシスの関与について検討するため Caspase-3 陽性細胞数を Flow cytometry で検討したところ、レオウイルス作用群で有意な Caspase-3 陽性細胞数の増加が観察された。さらに培養上清中の HMGB1 量についても、レオウイルス作用群で有意に上昇した。また Caspase の阻害剤である Z-VAD-FMK で Mouse primary CAF を処理したところ、制帽生存率の有意な上昇が観察された。以上の結果より、レオウイルスは Mouse primary CAF のアポトーシスを誘導していることが示された。

そこでレオウイルスによる Mouse primary CAF のアポトーシス誘導にどのようなシグナルが関与しているか検討した。レオウイルスによるがん細胞のアポトーシス誘導に NF- κ B が関与することが報告されていることから、NF- κ B 阻害剤存在下でレオウイルスを作用させたところ、細胞生存率の有意な変化は観察されなかった。また CAF の誘導に重要な TGF- β シグナルの阻害剤についても検討したが、細胞生存率の有意な変化は見られなかった。以上の結果より、NF- κ B シグナル、TGF- β シグナルともにレオウイルスによる Mouse primary CAF のアポトーシス誘導には関与しないことが示された。

(2) レオウイルス投与による腫瘍における HIF-1 α の発現量低下

これまでに我々は、レオウイルスががん細胞における HIF-1 α の発現量を低下させることを報告している。そこでレオウイルスが腫瘍組織においても HIF-1 α の発現量を低下させるか検討するため、HIF-1 α 依存的に Luciferase を発現するがん細胞 (H1299-5HRE-Luc 細胞) を作製した。コントロールとなる細胞としては、EF-1 α プロモーターにて安定的に Luciferase を発現する細胞 (H1299-EF-Luc 細胞) を作製した。両細胞 (H1299-5HRE-Luc 細胞、H1299-EF-Luc 細胞) に関して、HIF-1 α 発現量依存的に Luciferase の発現が誘導されるか検討を行ったところ、H1299-5HRE-Luc 細胞ではレオウイルスを作用させることで顕著な Luciferase 活性の減弱が観察されたのに対して、H1299-EF-Luc 細胞では顕著な Luciferase 活性の減弱は観察されなかった。

そこで次に、これら2種類の細胞をマウスに移植し、*in vivo* imaging analysis により静脈内投与されたレオウイルスが HIF-1 α 発現量を低下させるか検討した。Luciferase 発現による強い発光を観察することができた時点でレオウイルスを静脈内投与したところ、レオウイルス投与120時間後に、H1299-5HRE-Luc 細胞移植マウスにて有意な発光の減弱が観察された。一方、H1299-EF-Luc 細胞移植マウスでは発光の減弱は観察されなかった。さらに Western blotting により腫瘍組織の HIF-1 α 発現量を解析したところ、レオウイルス投与群で HIF-1 α の有意な発現量の低下が観察された。以上の結果より、静脈内投与されたレオウイルスは、マウス皮下腫瘍においても HIF-1 α の発現量低下を誘導することが明らかになった。

次にレオウイルスによる HIF-1 α の発現量低下が腫瘍の細胞死に起因するものではないことを確認するために、腫瘍細胞のアポトーシス誘導について検討を行った。その結果、レオウイルス静脈内投与120時間後での TUNEL 陽性細胞の割合は、PBS 投与群とレオウイルス投与群間で有意な差は認められなかった。また、caspase-3 の活性化についても、レオウイルス投与群でわずかに増加傾向を示す程度であった。さらに、この時点の腫瘍体積に PBS 投与群とレオウイルス投与群間で有意な差は認められなかった。以上の結果より、レオウイルス静脈内投与120時間後に観察された HIF-1 α の発現量低下は、腫瘍の細胞死によるものではないことが示された。

腫瘍組織にて HIF-1 α が高発現している低酸素領域は血管構造が乏しく、静脈内投与されたレオウイルスが、低酸素領域のがん細胞まで効率よく到達できないことが予想された。そこで、腫瘍組織の低酸素領域へのレオウイルスの感染レベルを評価するとともに、レオウイルス投与により腫瘍組織の低酸素レベルに変化が起きているか検討を行った。その結果、pimonidazole 陰性の通常酸素濃度領域のがん細胞のみならず、低酸素領域である pimonidazole 陽性領域においても、レオウイルスタンパク質の発現が検出された。また、pimonidazole 陽性領域の面積に関しては、PBS 投与群とレオウイルス投与群間で大きな差は認められなかった。つまり、静脈内投

与されたレオウイルスは、腫瘍の通常酸素濃度領域のがん細胞のみならず、低酸素領域のがん細胞にまで感染すること、腫瘍組織の低酸素レベルには大きな影響を及ぼさないことが明らかになった。以上の結果より、静脈内投与されたレオウイルスは、腫瘍組織の低酸素領域へと感染し、腫瘍の細胞死を誘導する前に HIF-1 α の発現量低下を誘導することが明らかになった。

(3) レオウイルスの前投与がナノ粒子製剤の腫瘍移行性に与える影響の解析

近年、抗がん剤のナノ粒子製剤が大きな注目を集めているが、腫瘍組織は間質が豊富で、腫瘍血管に乏しいため、ナノ粒子製剤が特に腫瘍組織内部に集積しにくいことが知られている。そこでレオウイルスを担がんマウスに前投与することで、PEG-Liposome の腫瘍への移行性集積性が向上するか検討した。PBS 群と比較してレオウイルス前投与群および UV-Reo 前投与群では、PEG-Liposome 投与 24、48 時間後において、腫瘍における PEG-Liposome 由来の蛍光強度が上昇する様子が観察された。また、画像の蛍光強度を数値化し解析したところ、レオウイルス前投与群で約 2 倍の蛍光強度の向上がみられた。さらに腫瘍の組織切片を作成して PEG-Liposome の腫瘍内分布を検討したところ、PBS 群では PEG-Liposome 由来の蛍光が腫瘍の周囲に強く観察され、腫瘍内部ではほとんど観察されなかった。一方でレオウイルス前投与群では腫瘍周囲のみならず、腫瘍内部まで広範な範囲で蛍光が観察された。したがって、レオウイルス前投与により、PEG-Liposome の腫瘍内部への移行性が向上することが示された。

次にレオウイルス前投与が、腫瘍以外の臓器への PEG-Liposome の集積に及ぼす影響について検討した。その結果、肝臓や脾臓を含め、全ての臓器において PBS 群およびレオウイルス前投与群との間に統計的な有意差は観察されなかった。以上の結果より、レオウイルスの前投与は、腫瘍以外の臓器への PEG-Liposome の集積に影響しないことが示された。

Reovirus 前投与による PEG-Liposome の腫瘍内集積の向上に関する検討を、BxPC-3 ヒト膵臓がん細胞株を用いて行った。BxPC-3 細胞は、間質が豊富で、薬剤が移行しにくい固形がんを形成することが報告されている。BxPC-3 細胞を移植した担がんマウスにレオウイルスを静脈内投与し、その 96 時間後に PEG-Liposome を静脈内投与した。その結果、PBS 群と比較し、レオウイルス前投与群において、腫瘍における PEG-Liposome 由来の蛍光強度が上昇する様子が観察された。また、画像の蛍光強度を数値化し解析したところ、レオウイルス前投与群で約 1.5 倍蛍光強度の増加がみられた。さらに腫瘍の組織切片を作成して PEG-Liposome の腫瘍内分布を検討したところ、PBS 群では B16 マウスメラノーマ細胞と同様に、PEG-Liposome 由来の蛍光が腫瘍の周囲に強く観察され、腫瘍内部ではほとんど観察されなかった。一方で Reovirus 前投与群では、B16 マウスメラノーマ細胞ほどではないものの、腫瘍周囲のみならず、腫瘍内部まで広範な範囲で蛍光が観察された。したがって、ヒト膵臓がんのような、間質が豊富であり、腫瘍への薬剤の送達が困難であることが知られているがん種でも、レオウイルス前投与によって、PEG-Liposome が腫瘍内部への移行性が向上することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takuma Hotani, Hiroyuki Mizuguchi, Fuminori Sakurai	4. 巻 12
2. 論文標題 Systemically Administered Reovirus-Induced Downregulation of Hypoxia Inducible Factor-1 in Subcutaneous Tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Ther Oncolytics .	6. 最初と最後の頁 162-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2018.12.012	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 K Wakabayashi, M Machitani, M Tachibana, F Sakurai, H Mizuguchi	4. 巻 93
2. 論文標題 A MicroRNA Derived From Adenovirus Virus-Associated RNAII Promotes Virus Infection via Posttranscriptional Gene Silencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Virol	6. 最初と最後の頁 e01265-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01265-18.	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 Kyoko Tomita, Fuminori Sakurai, Shunsuke Iizuka, Masahisa Hemmi, Keisaku Wakabayashi, Mitsuhiro Machitani, Masashi Tachibana, Kazufumi Katayama, Haruhiko Kamada, Hiroyuki Mizuguchi	4. 巻 8
2. 論文標題 Antibodies Against Adenovirus Fiber and Penton Base Proteins Inhibit Adenovirus Vector-Mediated Transduction in the Liver Following Systemic Administration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30947-z.	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 Sakurai F, Inoue S, Kaminade T, Hotani T, Katayama Y, Hosoyamada E, Terasawa Y, Tachibana M, Mizuguchi H.	4. 巻 524
2. 論文標題 Cationic liposome-mediated delivery of reovirus enhances the tumor cell-killing efficiencies of reovirus in reovirus-resistant tumor cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 238-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2017.04.006.	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 Katayama Y, Tachibana M, Kurisu N, Oya Y, Terasawa Y, Goda H, Kobiyama K, Ishii KJ, Akira S, Mizuguchi H, Sakurai F.	4. 巻 200
2. 論文標題 Oncolytic Reovirus Inhibits Immunosuppressive Activity of Myeloid-Derived Suppressor Cells in a TLR3-Dependent Manner.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2987-2999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700435.	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 Machitani M, Sakurai F, Wakabayashi K, Takayama K, Tachibana M, Mizuguchi H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Type I Interferons Impede Short Hairpin RNA-Mediated RNAi via Inhibition of Dicer-Mediated Processing of Small Interfering RNA.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids.	6. 最初と最後の頁 173-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2016.12.007.	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 平田聖也、上撫忠孝、大河原賢一、水口裕之、櫻井文教
2. 発表標題 腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスの前投与によるリポソーム製剤の腫瘍ターゲティング向上に関する検討
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuma Hotani, Hiroyuki Mizuguchi, Fuminori Sakurai
2. 発表標題 Reovirus induces down-regulation of HIF-1α in subcutaneous tumors following systemic administration
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井文教、宝谷拓磨、水口裕之
2. 発表標題 腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスは、全身投与後、癌組織中のHIF-1 α 量を低減させる
3. 学会等名 第16回がんとハイポキシア研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗栖望、上撫忠孝、水口裕之、櫻井文教
2. 発表標題 腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスは、癌関連線維芽細胞に感染し死滅させる
3. 学会等名 第16回がんとハイポキシア研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fuminori Sakurai, Takuma Hotani, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Reovirus induces down-regulation of HIF-1 α in the subcutaneous tumors following intravenous administration
3. 学会等名 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井文教、平田聖也、上撫忠孝、大河原賢一、水口裕之
2. 発表標題 腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスの前投与によるPEG修飾リポソームの腫瘍集積性の向上に関する検討
3. 学会等名 第33回日本DDS学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fuminori Sakurai, Takuma Hotani, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Elucidation of mechanism of reovirus-mediated down-regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha in tumor cells
3. 学会等名 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuo Takayama, Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Highly efficient biallelic genome editing of human ES/iPS cells using a CRISPR/Cas9 system
3. 学会等名 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 櫻井文教、竇谷琢磨、立花雅史、水口裕之
2. 発表標題 腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスは、皮下腫瘍におけるHIF-1alphaの分解を促進させる
3. 学会等名 第15回がんとハイポキシア研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 栗栖望、上撫忠孝、水口裕之、櫻井文教
2. 発表標題 レオウイルスの癌関連線維芽細胞に対する殺細胞効果に関する検討
3. 学会等名 第17回遺伝子デリバリー研究会シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takuma Hotani, Masashi Tachibana, Hiroyuki Mizuguchi, Fuminori Sakurai
2. 発表標題 Reovirus-mediated down-regulation of HIF-1alpha in subcutaneous tumors following systemic administration
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 櫻井文教
2. 発表標題 ウイルスを基盤とした遺伝子治療薬の臨床開発の現状と今後の展望
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗栖望、上撫忠孝、水口裕之、櫻井文教
2. 発表標題 腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスの癌関連線維芽細胞における細胞死誘導メカニズムに関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018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	大河原 賢一 (Ogawara Ken-ichi) (30291470)	神戸薬科大学・薬学部・教授 (34512)	

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	水口 裕之 (Mizuguchi Hiroyuki) (50311387)	大阪大学・薬学研究科・教授 (14401)	

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