

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15437

研究課題名(和文)安全性の高い細胞移植治療を目的としたiC9システムによる細胞増殖制御法の確立

研究課題名(英文) Establishment of the cell regulation method based on iC9 system for safe cell transplantation therapy

研究代表者

草森 浩輔 (Kusamori, Kosuke)

東京理科大学・薬学部薬学科・助教

研究者番号：90707407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞移植治療は、様々な疾患に対して従来の治療法よりも長期間かつ高い治療効果を得られることが報告されている。しかしながら、移植細胞の生存期間や機能を調節可能な方法は存在しないことから、過剰な機能発現やがん化などをはじめ細胞移植の安全性は確立されていない。本研究では、生体内に移植した細胞の機能制御を目的に、inducible Caspase-9 (iC9) 発現細胞が、iC9特異的アポトーシス誘導剤AP20187によりアポトーシスするiC9システムを基盤とした細胞増殖制御法を開発した。移植細胞に対してiC9システムを搭載することにより有効かつ安全な細胞移植治療を実現できると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、移植細胞の機能を生体内で制御することを目的に、iC9システムを基盤とする細胞増殖制御法の開発に成功した。本法は、細胞移植治療において重要な課題とされている安全性を飛躍的に改善するものであり、次世代医療として期待されている細胞移植治療の発展に寄与することが予想されることから、医療の発展を介して社会へ貢献できると考える。また、移植細胞の増殖を薬物投与により制御することで、その治療効果を自在に制御しようとする研究はこれまでに例がなく、生物薬剤学または薬物動態学の概念や技術を細胞移植治療に応用した点で学術的に意義深いと考える。

研究成果の概要(英文)：Cell transplantation therapy can provide longer and higher therapeutic effect for various diseases than conventional therapies. However, there is no method to regulate the survival and function of transplanted cells, which could cause safety problems because of the overexpression of cellular functions or tumorigenesis. In this study, I successfully developed an inducible Caspase-9 (iC9) system-based cell regulation method using iC9 gene and iC9-specific apoptosis-inducer AP20187 for in vivo regulation of cellular function after transplantation. This cell regulation method will realize the safe and effective cell transplantation therapy.

研究分野：細胞治療、DDS、生物薬剤学

キーワード：細胞治療 細胞増殖制御 自殺遺伝子 間葉系幹細胞 iC9

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、分化万能性を有する induced pluripotent stem (iPS) 細胞の樹立を背景に、自己組織から様々な細胞の調製が可能となり、疾患治療を目的とした細胞移植治療法の開発に期待が高まっている。国内外における細胞移植治療法の応用例として、間葉系幹細胞による炎症性疾患治療、またはキメラ抗原受容体 T 細胞によるがん治療などにおいて高い治療効果が証明されており、細胞移植治療法は今後益々発展することが予想される。しかしながら、細胞移植による有害事象発現時や疾患治療後の移植細胞を除去または制御する手法についてはこれまでほとんど開発されていないことから、細胞移植治療法における安全性については確立されていないのが現状である。研究代表者は、生体内における移植細胞の制御が困難な理由として、移植細胞に対して特異的に作用する手法が存在しない点にあると考え、細胞が発現する特定の遺伝子に対して特異的に作用する薬物による細胞自殺に着目した。細胞自殺は、自殺遺伝子を発現する細胞に特定のアポトーシス誘導剤を投与することでアポトーシスを誘導する現象であり、移植細胞に自殺遺伝子を発現させることでアポトーシス誘導剤投与による細胞機能の制御が可能になると考えられる。Inducible Caspase-9 (iC9) 遺伝子は、アポトーシス誘導剤 AP1903 によってヒトカパーゼ 9 の活性化を誘導する自殺遺伝子であり、従来の細胞自殺と比較して AP1903 が生物活性を有さないことやヒトへの免疫原性が低い点で優れているだけでなく、アポトーシスの誘導が極めて速い細胞自殺システムとして注目されている。すでに、iC9 遺伝子を間葉系幹細胞や iPS 細胞から調製したキラー T 細胞へ遺伝子導入することにより、移植した細胞を AP1903 投与によって除去可能であることが報告されていることから、iC9 遺伝子が細胞移植における安全性を確保する必須遺伝子になり得ると考えられる。しかしながら、移植した iC9 発現細胞は AP1903 投与によって除去可能であることが報告されているのみで、iC9 遺伝子による細胞増殖制御法は確立されていないのが現状である。研究代表者はこれまでに、薬物送達に関する知識を細胞に応用し、細胞移植後の体内動態解析または生存期間の延長に成功してきた。また、薬物投与によって生体に移植した細胞を制御する手法の確立にいち早く着手し、自殺遺伝子の herpes simplex virus thymidine kinase (HSVtk) 遺伝子と HSVtk 発現細胞のアポトーシス誘導剤ガンシクロビル (GCV) を用いた細胞自殺による細胞増殖制御法の確立を試みてきた。そこで、これらの成果を iC9 遺伝子に応用することにより、細胞への iC9 遺伝子導入と iC9 特異的アポトーシス誘導剤 AP1903 または AP20187 投与による優れた細胞制御法を開発できると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、iC9 遺伝子と AP20187 による細胞増殖制御法を確立することにより、有効かつ安全な細胞移植治療の実現を試みた。具体的には、細胞自殺に必要な iC9 遺伝子の発現量及び AP20187 量を *in vitro* 及び *in vivo* において明らかにすることで、iC9 システムによる細胞増殖制御法を開発した。また、iC9 遺伝子とは別の自殺遺伝子として HSVtk 遺伝子を利用した細胞増殖制御法を確立し、比較検討を行った。さらに、自殺遺伝子と抗腫瘍性サイトカインである interferon gamma (IFN γ) を発現する間葉系幹細胞を担がんマウスに移植することで疾患治療を試みるとともに、細胞自殺を介した細胞増殖制御を応用することで機能調節可能な細胞介在型遺伝子治療が開発可能かについても評価した。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

マウス脾 β 細胞株 MIN6 細胞、HSVtk 発現 MIN6 細胞、NanoLuc ルシフェラーゼ (Nluc) 発現 MIN6 細胞、Nluc 発現 MIN6/HSVtk 細胞は、9% FBS、0.6% 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液、0.9% StemSure 50 mmol/L MTG ($\times 100$) を添加した DMEM 培地で、37°C、5% CO $_2$ 、加湿条件下で培養した。マウス間葉系幹細胞株 C3H10T1/2 細胞、C3H10T1/2/HSVtk 細胞、C3H10T1/2/IFN γ 細胞、C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞、C3H10T1/2/Nluc 細胞、C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞は、15% FBS、0.6% 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液を添加した DMEM 培地で、37°C、5% CO $_2$ 、加湿条件下で培養した。ホタルルシフェラーゼ (luc) 発現マウス結腸癌細胞株 colon26/luc 細胞は、10% FBS、0.6% 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液を添加した RPMI 培地で、37°C、5% CO $_2$ 、加湿条件下で培養した。ヒト間葉系幹細胞株 UE7T-13 細胞、UE7T-13/HSVtk 細胞、UE7T-13/iC9 細胞、UE7T-13/HSVtk/Nluc 細胞、UE7T-13/iC9/Nluc 細胞は、10% FBS、0.6% 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液を添加した DMEM 培地で、37°C、5% CO $_2$ 、加湿条件下で培養した。なお、遺伝子安定発現株の培養には遺伝子発現の維持を目的に各種抗生物質を添加した。

(2) 実験動物

8 - 10 週齢雄性 C57BL/6 マウスは、日本エスエルシー株式会社より購入し、SPF 環境下で飼育した。5 週齢雄性 BALB/c Slc-*nu/nu* マウスは、日本エスエルシー株式会社または三協ラボサービス株式会社より購入し、SPF 環境下で飼育した。動物実験は、京都薬科大学および東京理科大学における動物実験委員会による承認を受けて実施した。また、動物が関与するすべての実験は、国立衛生研究所の実験動物の管理と使用に関する指針に概説されている原則と手順に従って実施した。

(3) GCV による MIN6/HSVtk 細胞の増殖制御

MIN6 細胞または MIN6/HSVtk 細胞を 12 ウェル細胞培養プレートに 1×10^5 細胞 / ウェルとなるように播種し、37°C、5% CO₂、加湿条件下で一晩培養した。翌日、様々な濃度の GCV を含有する培地に交換し、4 日ごとにトリパンブルー色素排除法を用いて細胞数を計数した。動物実験においては、MIN6/Nluc 細胞または MIN6/HSVtk/Nluc 細胞をマトリゲルと混合して、 3×10^6 細胞 / マウスとなるように C57BL/6 マウスの背部皮下に移植した。細胞を移植して 7 日後から 100 mg/kg の投与量で GCV 溶液を細胞移植部位に 3 日間連日投与した。マウスにおける細胞由来の発光は、Nano-Glo assay reagent を細胞移植部位に投与後、IVIS イメージングシステムを用いて検出した。

(4) MIN6/HSVtk 細胞を移植後のストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病マウスにおける血糖値制御

MIN6 細胞または MIN6/HSVtk 細胞をマトリゲルと混合して、 3×10^6 細胞 / マウスとなるようにストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病 C57BL/6 マウスの背部皮下に移植した。細胞を移植後、血糖値が 150 mg/dL 以下になったマウスに対して 50 mg/kg の投与量で GCV 溶液を連日腹腔内投与した。マウスの血糖値は LIFE CHECK と ACCU-CHEK を用いて、一週間に 2 回採血して測定した。

(5) Colon26/luc 細胞の増殖に対する C3H10T1/2/IFN γ 細胞または C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞の効果

Colon26/luc 細胞を 12 ウェル細胞培養プレートに 2.5×10^4 細胞 / ウェルとなるように播種し、37°C、5% CO₂、加湿条件下で一晩培養した。翌日、C3H10T1/2/IFN γ 細胞または C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞を、colon26/luc 細胞を播種したウェルに 2×10^5 細胞 / ウェルとなるように播種し、37°C、5% CO₂、加湿条件下で 48 時間共培養した。その後、細胞を細胞溶解液で溶解し、Picagene キットを用いてライセート中の発光強度を EnVision multi-label plate reader で測定した。動物実験においては、 2.5×10^5 細胞の colon26/luc 細胞と 2×10^6 細胞の C3H10T1/2 細胞、 2×10^6 細胞の C3H10T1/2/IFN γ 細胞、 5×10^6 細胞の C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞をそれぞれ混合して、BALB/c Slc-nu/nu マウスの背部皮下に移植した。その後、一週間に 2 回ノギスを用いて腫瘍径を測定した。腫瘍径の体積は、(腫瘍の長径) × (腫瘍の短径)² × 0.5236 の式を用いて算出した。

(6) GCV によるマウスに移植した C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞の除去

C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞をマトリゲルと混合して、 1×10^6 細胞 / マウスとなるように BALB/c Slc-nu/nu マウスの背部皮下に移植した。細胞を移植して 7 日後、50 mg/kg の投与量で GCV 溶液を細胞移植部位に 3 日間連日投与した。細胞由来の発光は、Nano-Glo assay reagent を細胞移植部位に投与後、In-Vivo Xtreme イメージングシステムを用いて検出した。また、C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞を、 5×10^6 細胞 / マウスとなるように BALB/c Slc-nu/nu マウスの背部皮下に移植した。その後、50 mg/kg の投与量で GCV 溶液を細胞移植部位に 12 時間おきに 10 日間連日投与した。その後、マウスの皮膚を回収してホモジナイズしたサンプルを 10,000 g で 10 分間遠心分離し、上清中の IFN γ 濃度を ELISA 法を用いて測定した。

(7) アポトーシス誘導剤に対する UE7T-13/iC9 細胞と UE7T-13/HSVtk 細胞の感受性

UE7T-13/iC9 細胞または UE7T-13/HSVtk 細胞を 96 ウェル細胞培養プレートに 1×10^4 細胞 / ウェルとなるように播種し、37°C、5% CO₂、加湿条件下で一晩培養した。翌日、様々な濃度の AP20187 または GCV を含有する培地に交換し、添加後 6、24、48、96 時間後の細胞生存率を Cell Counting Kit-8 キットを用いて評価した。

(8) AP20187 投与によるマウスに移植した UE7T-13/iC9 細胞の除去

UE7T-13/iC9/Nluc 細胞または UE7T-13/HSVtk/Nluc 細胞をそれぞれ 1×10^6 細胞 / マウスとなるように BALB/c Slc-nu/nu マウスの背部皮下に移植した。UE7T-13/iC9/Nluc 細胞を移植したマウスは、移植 24 時間後から、3.7 μ g/kg の投与量で AP20187 を 12 時間おきにマウスの細胞移植部位に 2 回投与した。また、UE7T-13/HSVtk/Nluc 細胞を移植したマウスは、移植 24 時間後から、25 mg/kg の GCV を 12 時間おきにマウスの細胞移植部位に 5 日間連日投与した。細胞由来の発光はこれまでと同様に検出した。

4. 研究成果

(1) GCV による MIN6/HSVtk 細胞の増殖制御

細胞を播種して 16 日間、細胞の増殖性を評価したところ、MIN6 細胞は GCV の濃度に関わらず経日的に増殖したのに対し、MIN6/HSVtk 細胞の細胞数は GCV の濃度に依存して減少した。この時、0.25 μ g/mL の GCV 添加群において、MIN6/HSVtk 細胞の細胞数は 16 日間ほぼ一定であった。これらの結果から、MIN6/HSVtk 細胞の細胞数は GCV 濃度を調節することで制御可能であることが示された。さらに、マウスに移植した MIN6/Nluc 細胞または MIN6/HSVtk/Nluc 細胞の残存をルシフェラーゼ由来の発光を指標に経日的に評価したところ、MIN6/Nluc 細胞は GCV 溶液投与に関わらず移植後 10 日

目まで移植部位に細胞が残存した。一方で、MIN6/HSVtk/Nluc 細胞は、GCV 投与開始時までは移植部位に発光が検出されていたものの、GCV 投与開始 3 日後(移植後 10 日目)には発光が消失した。これらの結果から、マウスに移植した MIN6/HSVtk 細胞は GCV に応答して死滅することが示された。

(2) MIN6/HSVtk 細胞移植 1 型糖尿病マウスに対する GCV による血糖値制御

MIN6 細胞または MIN6/HSVtk 細胞を移植した糖尿病マウスの血糖値を経日的に測定した。細胞移植前はいずれのマウスも高い血糖値を示したのに対し、GCV を投与しなかった細胞移植マウスはいずれも実験終点である 35 日目において低血糖を示した(図 1B)。そこで、マウスの血糖値が約 150 mg/dL 以下の細胞移植マウスに 50 mg/kg の投与量で GCV を連日投与したところ、MIN6 細胞移植マウスは実験終点である 35 日目において低血糖を示したのに対し、MIN6/HSVtk 細胞移植マウスの血糖値は実験終点である 35 日まで正常血糖値(100 ~ 150 mg/dL)を維持した(図 1C)。以上のことから、MIN6 細胞に HSVtk 遺伝子を導入し、適切な量の GCV を投与することで、生体に移植した MIN6 細胞の増殖および機能を調節することが可能であった。

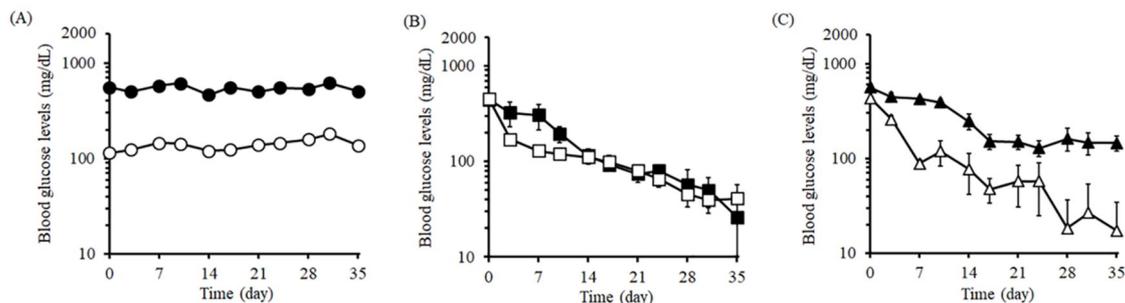


図 1. MIN6/HSVtk 細胞移植 1 型糖尿病マウスにおける GCV による血糖値制御。MIN6 細胞または MIN6/HSVtk 細胞を 1 型糖尿病マウスの背部皮下に移植した。GCV 溶液 (50 mg/kg) は、血糖値が 150 mg/dL 以下のマウスの腹腔内に連日投与した。(A) 正常マウス(○)、糖尿病マウス(□)、(B) MIN6 細胞移植糖尿病マウス(□)、MIN6/HSVtk 細胞移植糖尿病マウス(△)、(C) MIN6 細胞移植糖尿病マウス + GCV(□)、MIN6/HSVtk 細胞移植糖尿病マウス + GCV(△)。結果は、3-7 匹のマウスの平均値(±SE)で示す。

(3) C3H10T1/2/IFN γ 細胞または C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞の抗腫瘍効果

C3H10T1/2 細胞、C3H10T1/2/HSVtk 細胞、C3H10T1/2/IFN γ 細胞、C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞を colon26/luc 細胞と共培養したところ、C3H10T1/2 細胞と C3H10T1/2/HSVtk 細胞は colon26/luc 細胞の生存率にほとんど影響を与えなかったのに対し、C3H10T1/2/IFN γ 細胞と C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞は colon26/luc 細胞の生存率を有意に減少させた。次に、C3H10T1/2 細胞、C3H10T1/2/IFN γ 細胞、C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞を colon26/luc 細胞と混合してマウスの背部皮下に移植したところ、C3H10T1/2 細胞は腫瘍増大を促進したのに対し、C3H10T1/2/IFN γ 細胞と C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞は腫瘍の増大を有意に抑制した。

(4) GCV によるマウスに移植した C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞の除去

C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞をマウスに移植したところ、10 日まで細胞由来の発光が検出された(図 2)。一方、C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞をマウスに移植して 7 日目から 3 日間連日 GCV 溶液を投与したところ、10 日目において細胞由来の発光が消失した。次に、C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞移植マウスの細胞移植部位に GCV 溶液を 12 時間おきに 10 日間連日投与して皮膚中の IFN γ 濃度を測定したところ、GCV 投与群は GCV 非投与群と比較して有意に低い IFN γ 濃度を示し、その値は未処置マウスにおける皮膚中 IFN γ 濃度とほぼ同程度であった。以上のことから、マウスに移植した C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞は GCV 投与により除去可能であり、これに相関して移植部位において C3H10T1/2/HSVtk/IFN γ 細胞が放出した IFN γ 濃度も低下することが示された。

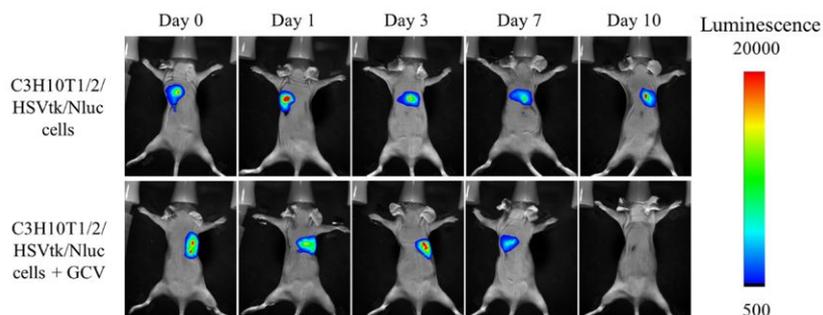


図2. GCV による C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞の除去。C3H10T1/2/HSVtk/Nluc 細胞は BALB/c Slc-nu/nu マウスの背部皮下に移植した。細胞を移植して 7 日後から 50 mg/kg の投与量で GCV を 3 日間連日細胞移植部位に投与した。細胞由来の発光は In-Vivo Xreme イメージングシステムを用いて検出した。

(5) アポトーシス誘導剤に対する UE7T-13/iC9 細胞と UE7T-13/HSVtk 細胞の感受性

UE7T-13 細胞と UE7T-13/iC9 細胞を様々な濃度の AP20187 含有培地で培養した時、UE7T-13/iC9 細胞の生存率は AP20187 濃度依存的に低下した(図3A)。一方、AP20187 は UE7T-13 細胞の生存率に対してほとんど影響を及ぼさなかった。この時、AP20187 が 0.05 nM 以上の条件において、UE7T-13/iC9 細胞は 6 時間以内にほぼ死滅した。UE7T-13 細胞と UE7T-13/HSVtk 細胞を様々な濃度の GCV 含有培地で培養した時、UE7T-13/HSVtk 細胞の生存率は GCV 濃度依存的に低下した(図3B)。一方、GCV は UE7T-13 細胞の生存率に対してほとんど影響を及ぼさなかった。この時、GCV が 500 nM 以下の条件において、UE7T-13/HSVtk 細胞は死滅するまでに 96 時間以上を要した。これらの結果から、iC9 発現細胞は HSVtk 発現細胞よりも迅速なアポトーシスが誘導されることが示された。

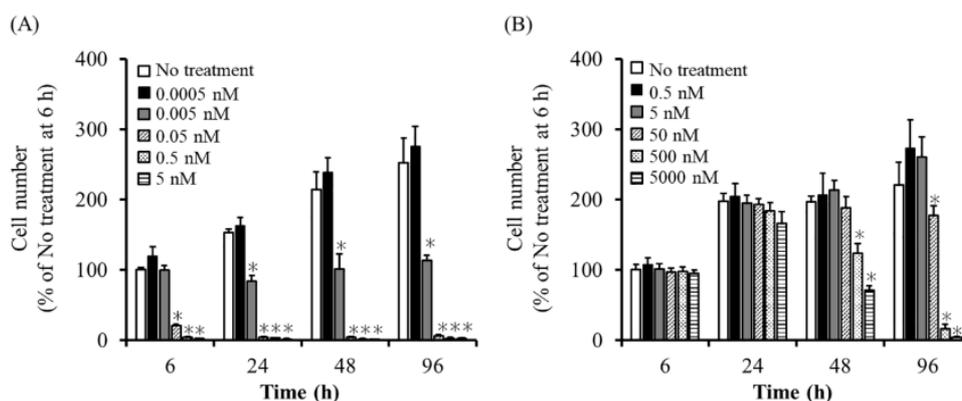


図3. アポトーシス誘導剤に対する UE7T-13/iC9 細胞と UE7T-13/HSVtk 細胞の感受性。(A) 様々な濃度の AP20187 を含有する培地で培養した UE7T-13/iC9 細胞の生存率。(B) 様々な濃度の GCV を含有する培地で培養した UE7T-13/HSVtk 細胞の生存率。データは、3-4 サンプルの平均値(± SD)で示し、未処置群に対して p 値が 0.05 未満を統計学的に有意であるとした。

(6) AP20187 投与によるマウスに移植した UE7T-13/iC9/Nluc 細胞の除去

UE7T-13/iC9/Nluc 細胞をマウスに移植して AP20187 を投与したところ、細胞由来の発光は細胞移植後 24 時間後に消失した。一方、UE7T-13/HSVtk/Nluc 細胞をマウスに移植して GCV を投与したところ、GCV 投与開始から 4 日目まで発光が検出された後、6 日目において発光が消失した。いずれの細胞もアポトーシス誘導剤を投与しなかった場合、実験終点まで発光が検出された。以上のことから、マウスに移植した場合においても、UE7T-13/iC9/Nluc 細胞はアポトーシス誘導剤の投与により、UE7T-13/HSVtk/Nluc 細胞よりも速く除去されることが示された。

< 引用文献 >

- Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Chihiro Oda, Airi Miyazaki, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Makiya Nishikawa, and Akira Yamamoto. Regulation of proliferation and functioning of transplanted cells by using herpes simplex virus thymidine kinase gene in mice. *Journal of Controlled Release* 275, 78-84 (2018)
- Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa. Rapid regulation of human mesenchymal stem cell proliferation using inducible caspase-9 suicide gene for safe cell-based therapy. *International Journal of Molecular Sciences* 20, E5759 (2019).
- Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto, Makiya Nishikawa. Cell-based interferon gene therapy using proliferation-controllable, interferon-releasing mesenchymal stem cells. *Scientific Reports* 9, 18869 (2019).

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 4件）

1. 著者名 Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Chihiro Oda, Airi Miyazaki, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Makiya Nishikawa, Akira Yamamoto	4. 巻 275
2. 論文標題 Regulation of proliferation and functioning of transplanted cells by using herpes simplex virus thymidine kinase gene in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 78-84
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2018.02.018	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 Kosuke Kusamori, Yukiya Takayama, Makiya Nishikawa	4. 巻 47
2. 論文標題 Stable Surface Modification of Mesenchymal Stem Cells Using the Avidin-Biotin Complex Technique	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Protocols in Stem Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cpsc.66	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 Yukiya Takayama, Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa	4. 巻 24
2. 論文標題 Click Chemistry as a Tool for Cell Engineering and Drug Delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24010172	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 Yukiya Takayama, Kosuke Kusamori, Mika Hayashi, Noriko Tanabe, Satoru Matsuura, Mari Tsujimura, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Makiya Nishikawa, Akira Yamamoto	4. 巻 7
2. 論文標題 Long-term drug modification to the surface of mesenchymal stem cells by the avidin-biotin complex method	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16953
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-17166-8	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 Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa	4. 巻 20
2. 論文標題 Rapid regulation of human mesenchymal stem cell proliferation using inducible caspase-9 suicide gene for safe cell-based therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E5759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225759.	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 Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto, Makiya Nishikawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Cell-based interferon gene therapy using proliferation-controllable, interferon-releasing mesenchymal stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55269-6.	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20件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 辻村 真里, 草森 浩輔, 西川 元也
2. 発表標題 細胞増殖制御法を応用した機能調節可能な細胞介在型遺伝子治療法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山 幸也, 草森 浩輔, 西川 元也
2. 発表標題 静脈内投与した間葉系幹細胞の肺移行回避を目的とした細胞表面への PEG 修飾
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 凌太, 草森 浩輔, 西川 元也
2. 発表標題 移植細胞機能制御のための自殺遺伝子導入細胞内包アルギン酸カプセルの開発
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa
2. 発表標題 Improving Functioning of Insulin-secreting Cells by Multicellular Spheroid Formation
3. 学会等名 Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa
2. 発表標題 Regulation of Proliferation and Functioning of Transplanted Cells by Using Suicide Gene
3. 学会等名 Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukiya Takayama, Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa
2. 発表標題 Development of Mesenchymal Stem Cells Modified with Doxorubicin-loaded Liposomes for Cancer Therapy
3. 学会等名 Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mari Tsujimura, Kosuke Kusamori, Makiya Nishikawa
2. 発表標題 Development of Therapeutic Cells with Controllable Functions for Cell-based Gene Therapy
3. 学会等名 The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻村 真里, 草森 浩輔, 勝見 英正, 坂根 稔康, 山本 昌, 西川 元也
2. 発表標題 安全な細胞移植治療の実現に向けた細胞増殖制御法の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Kusamori
2. 発表標題 Cell-based therapy with high safety through manipulating the in vivo fate of transplanted cells
3. 学会等名 日本薬物動態学会第32回年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 草森浩輔、西川元也
2. 発表標題 オンデマンド機能制御可能な細胞介在型遺伝子治療システムの開発
3. 学会等名 第7回超異分野学会本大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 辻村真里、草森浩輔、宮崎愛梨、勝見英正、山本 昌、西川元也
2. 発表標題 安全ながん治療を目的とした自殺遺伝子によるインターフェロン分泌細胞の増殖制御
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山幸也、草森浩輔、月森千尋、勝見英正、山本 昌、西川元也
2. 発表標題 ドキシルピシン封入りポソーム修飾間葉系幹細胞のがん細胞増殖抑制効果
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草森浩輔
2. 発表標題 細胞を利用した疾患治療システムの開発
3. 学会等名 第5回慈恵医科大学 東京理科大学合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 真里、草森 浩輔、西川 元也
2. 発表標題 迅速なアポトーシス誘導を可能にするiC9システムを利用した移植細胞の機能制御
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山 幸也、草森 浩輔、辻村 真里、西川 元也
2. 発表標題 細胞自殺と抗がん剤の細胞間輸送の組み合わせによる間葉系幹細胞の抗腫瘍効果の増強
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 真里、草森 浩輔、西川 元也
2. 発表標題 安全な細胞移植治療を目的としたinducible caspase 9 遺伝子の 利用による細胞増殖制御の迅速化
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川 元也、草森 浩輔
2. 発表標題 細胞および細胞外小胞を基盤とする疾患治療システムの開発
3. 学会等名 第5回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム・第17回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 真里、草森 浩輔、高村 皓大、西川 元也
2. 発表標題 細胞移植治療における細胞品質の事前評価を目的とした細胞活性評価システムの利用
3. 学会等名 第11回JBFシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻村 真里、草森 浩輔、高村 皓大、西川 元也
2. 発表標題 細胞活性評価システムを利用した治療用細胞スフェロイドの機能評価
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山 幸也、草森 浩輔、辻村 真里、西川 元也
2. 発表標題 バイスタンダー効果による抗腫瘍活性を示す間葉系幹細胞表面への抗がん剤修飾による活性増強
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 草森浩輔、西川元也、高橋有己、山本 昌、高倉喜信	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 492
3. 書名 DDS先端技術の製剤への応用開発 (第4章10節. 細胞治療へのDDS技術の応用)	

〔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