

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07244

研究課題名(和文) セクレトーム解析に基づいた前がん病態からがん進展過程におけるがん間質の役割の解明

研究課題名(英文) Secretome analysis of tumor stroma involved in the process of cancer progression

研究代表者

梅津 知宏 (Umezu, Tomohiro)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40385547

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)：本研究では、がんの発育・進展に寄与するがん間質細胞の本質を明らかにすべく、MM患者由来間質細胞の網羅的分泌因子の解析を行い、miR-10aを含むmiRNAやLeptin、Resistinなどの腫瘍細胞増殖促進型の分泌因子を同定した。このmiR-10aはエクソソーム分泌経路を利用して細胞外に排出している可能性が考えられた。この排出されたmiR-10aが豊富に含有されるエクソソームをMM細胞株に添加するとその細胞増殖が促進され、MM患者由来およびMGUS患者由来BMSCsの細胞内では低発現であり、エクソソーム分泌経路を利用して細胞外に排出している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では機能的、すなわち腫瘍細胞の進展をサポート可能な間質細胞が放出する因子を探索した。そして、がん間質細胞を標的とする治療法の意義として、上皮性のがん細胞ががん間質細胞へと形質転換(Epithelial-mesenchymal transition: EMT)し、高い転移能やアポトーシスに対する抵抗性を獲得してしまうことが知られており、抗がん剤によって腫瘍細胞を抑制できたとしても、がん間質細胞が残存していると再発や治療抵抗性に多大な影響を及ぼすことが予想され、腫瘍細胞とともにがん間質細胞の撲滅が有効的であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the role of extracellular vesicles (EVs) from BMSCs derived from MM patients (MM-BMSCs). EV-encapsulated miR-10a expression was high while intracellular miR-10a was low in MM-BMSCs. We therefore hypothesized that miR-10a was packaged into EVs that were actively released into the extracellular space. Inhibition of EV release resulted in accumulation of intracellular miR-10a, inhibition of cell proliferation, and induction of apoptosis in MM-BMSCs. In contrast, proliferation and apoptosis of BMSCs derived from healthy individuals were unaffected by inhibition of EV release. Furthermore, miR-10a derived from MM-BMSCs was transferred into MM cells via EVs and enhanced their proliferation. These results suggest that inhibition of EV release induced apoptosis in MM-BMSCs and inhibited MM cell growth, indicating a possible role for MM-BMSC-targeted therapy.

研究分野：腫瘍発生学・発生工学

キーワード：がん間質 がん微小環境 多発性骨髄腫 miRNA エクソソーム セクレトーム

1. 研究開始当初の背景

(1) がん間質細胞の発生機序

2000年にはDr. Weinbergによって、もともと正常な間質細胞が腫瘍細胞の影響を受けて活性化し「がん間質、癌関連繊維芽細胞 (cancer-associated fibroblast: CAF)」となり、さらにこのがん間質が腫瘍細胞をサポートしてがんを悪化させていく、というがんの段階的な進展モデルが提唱された (Cell. 2000;100:57-70.)。近年、CAFの起源として一部は間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell)から、または血管内皮細胞が内皮間葉移行 (Endothelial-mesenchymal transition: EndMT)を経て生成されるという報告がなされ (Br J Cancer. 2008;99:1375-1379.)。生体内でのがん間質の存在様式や機能が明らかになりつつある。一方で、がん間質はヘテロな集団であり、腫瘍細胞周辺の間質が全てがん間質化しているわけではないことなどからその発生機序は未だ不明な点が多い。

(2) 間質細胞の加齢性変化

本研究の研究代表者らは、文科省・科研費 (H27~H29、基盤研究C)の研究期間内において、間質細胞の加齢に伴う機能変化、機能低下が「がん間質化」の要因となっているのではないかと仮説を立て、若年健常者 (19-20才)由来骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cells: BMSCs)と高齢健常者 (68-72才)由来 BMSCsの機能の加齢性変化 (当該研究課題では特に細胞外小胞エクソソームの変化)を解析した。また、腫瘍細胞との共培養により健常者由来 BMSCをがん間質へと誘導可能か試みていたが、予想以上に健常者由来 BMSCsの「防御力」が高く、現時点ではがん間質化モデルの確立には至らなかった。しかし、健常人由来 BMSCsの防御力の高さに注目し、若年者由来 BMSCのエクソソームには「腫瘍血管新生を抑制する miRNA」が内包されていることを見出し、研究計画の最終年度において Blood advances誌にて報告した (Umezumi et al. Blood Adv. 2017)。

(3) Soil-targeted therapy

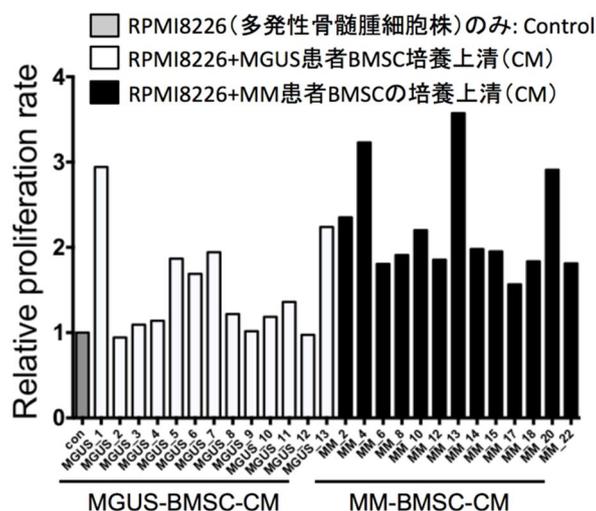
がん微小環境を標的とした Soil-targeted therapyでは、接着シグナル阻害剤を用いて腫瘍細胞とがん間質の直接的な細胞間相互作用を阻害する、がん間質細胞が分泌するサイトカインや増殖因子に対する阻害剤を用いる、などの手法を用いて抗腫瘍効果の検討が行われている。一方で、がん間質細胞自身を特異的に標的とする治療法の開発報告例はこれまでにない。その理由として、がん間質細胞が何者であるか明らかにされていないことが最大の原因と考えられ、がん間質の特性、発生機序を明らかにすることを目的とした本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

上記の研究における技術的ノウハウと改善点を踏まえ、正常間質細胞から「機能的な」がん間質細胞を誘導するモデル系を構築し、がん間質細胞の発生機序を解明することを目的とした。そして、がん間質化メカニズムを標的とした新規の soil-targeted therapyの開発を試みた。すなわち、本研究では多発性骨髄腫患者から採取した骨髄間質細胞を用いて、がん微小環境における「がん間質」の機能解明を目指した。また、がんの発育・進展に寄与するがん間質細胞の本質を明らかにすべく、骨髄腫患者由来間質細胞の網羅的分泌タンパク (secretome)解析を行った。そして、機能的がん間質に特異的な因子を同定し、さらにこの特異的因子の発現を指標に健常者由来間質細胞から「がん間質細胞」の誘導モデル系を構築し、がん間質化メカニズムの解明を目指した。

3. 研究の方法

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma: MM)は、B細胞の終末分化形態である形質細胞が骨髄内で腫瘍性に増殖・蓄積し、溶骨性変化や造血障害など様々な症状を呈し、近年の高齢化社会に伴い患者数が増加傾向にある。これまでの我々の研究結果において MM患者と前がん病態である MGUS患者数名から骨髄間質細胞 (BMSCs)を採取し、各 BMSCsの培養上清を MM細胞株に添加し、腫瘍細胞の増殖促進効果を比較した結果、MM患者 BMSCsの培養上清は腫瘍細胞の増殖を促進する傾向にあったが、MGUS患者 BMSCsの培養上清は増殖促進するものとしなものの2種類に分類された (右図)。固形腫瘍における「CAF」と同様の役割を有

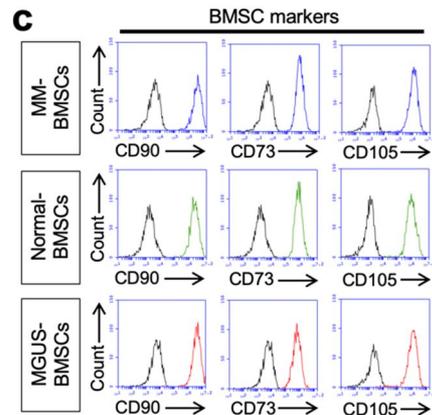


する間葉系細胞が、白血病やリンパ腫などの造血器腫瘍にも存在することが示されている。固形腫瘍と比較して造血器腫瘍における「がん間質」の定義や解析手法が混沌としてはいるものの、がん間質を標的とした治療法の開発にも注目が集まっている。研究代表者らは造血器腫瘍の中でも腫瘍細胞 間質細胞相互作用に関する研究が盛んな多発性骨髄腫を研究対象とした。また、腫瘍細胞との共培養などによって正常間質細胞をがん間質に誘導する試みがなされているものの、がん間質の起源に関して未解明な部分が多いことから「がん間質に変わった」という評価が難しい現状がある。そこで、本研究では以下の実験方法で解析を進めた。

(1) 多発性骨髄腫患者由来 BMSCs と前がん病態である MGUS (意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症) 患者由来 BMSCs、および健常者由来 BMSCs のセクレトームを比較し、がん間質細胞の機能の特徴付ける分泌性因子 (tumor-associated stromal diffusible factors: TASDFs) を同定する。候補因子に関して MM、MGUS 患者由来 BMSCs および培養上清における発現をウエスタンブロットにて確認する。

(2) BMSCs の加齢性変化を踏まえ、MM 細胞株と共培養して高齢健常者由来 BMSCs のがん間質化を試みる。共培養系 (直接接触型、カルチャーインサートをを用いた非接触型) および共培養日数 (1-2 週間、1 ヶ月) を検討する。TASDFs の発現・分泌を指標にがん間質化をモニタリングする。患者由来 BMSCs が培養下でも CAF としての機能を有していることから、がん間質へと誘導した BMSCs は共培養から単独培養に移行してもその機能は維持されると予想される。従って、誘導前の正常 BMSCs とがん間質化誘導 BMSCs の遺伝子発現解析および細胞内、エクソソーム内の miRNA の変化を解析する。

(3) マトリゲルを用いて腫瘍細胞と混合してヌードマウス皮下に移植し、生体内での挙動を確認し、がん間質の発生機序を分子レベルで明らかにし、がん間質化を阻害する、またはがん間質の正常化を試み、がん間質を標的とした新規治療法の開発を行う。



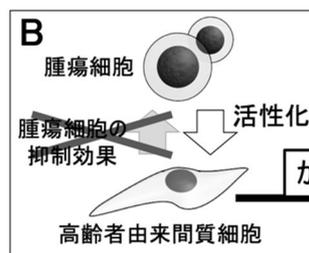
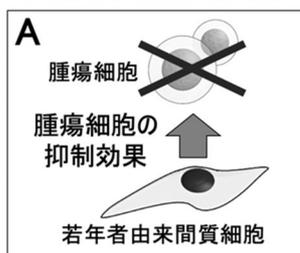
4. 研究成果

(1) 多発性骨髄腫患者由来 BMSCs と前がん病態である MGUS (意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症) 患者由来 BMSCs、および健常者由来 BMSCs の特徴を比較するために、形態観察、細胞表面マーカー解析を比較した結果、形態や細胞表面マーカーについては健常者由来 BMSCs と患者由来 BMSCs での相違は見受けられなかった (上図)。

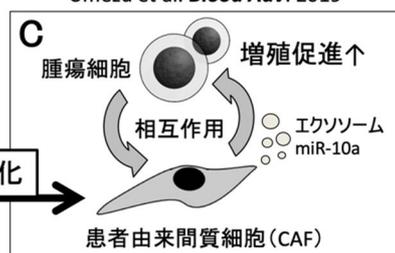
(2) がん間質細胞の機能の特徴付ける分泌性因子を同定するために、マイクロアレイを用いたそれぞれの BMSCs における遺伝子発現解析と PCR アレイを用いた miRNA 発現解析を行った。その結果、遺伝子発現プロファイルと miRNA 発現プロファイルには相違が見られた。特に、MM 細胞株と共培養を行なってその増殖を促進することが可能なタイプの MM 患者由来および MGUS 患者由来 BMSCs に特徴的な発現を示すエクソソーム miRNA が miR-10a であることを見出した。この miR-10a は MM 患者由来および MGUS 患者由来 BMSCs の細胞内では低発現であり、エクソソーム分泌経路を利用して細胞外に排出している可能性が考えられた。この排出された miR-10a が豊富に含有されるエクソソームを MM 細胞株 (RPMI8226, U266) に添加するとその細胞増殖が促進された。

この miR-10a に注目して解析を進め、MM 患者由来および MGUS 患者由来 BMSCs の細胞内では低発現であり、エクソソーム分泌経路を利用して細胞外に排出している可能性が考えられた。この排出された miR-10a が豊富に含有されるエクソソームは MM 細胞 (RPMI8226, U266) の細胞増殖が促進することを明らかにし、がん微小環境中でこの患者由来 BMSCs からエクソソーム miR-10a を排出できなくすれば MM 細胞の増殖を抑えられることから、in vivo モデルを用いたエクソソーム放出阻害剤による MM の進展を抑制する新たな治療法の開発を行った。この in vivo モデルを用いて得られた成果は、Blood advances (2019) 3 (21): 3228-3240 にて発表した (下図)。

Umezu et al. *Blood Adv.* 2017



Umezu et al. *Blood Adv.* 2019



加齢に伴う遺伝子異常の蓄積

間質への変異の蓄積が素因となる？

(3) MM 患者由来および MGUS 患者由来 BMSCs および健常者 (若年者、高齢者) 由来 BMSCs の培養

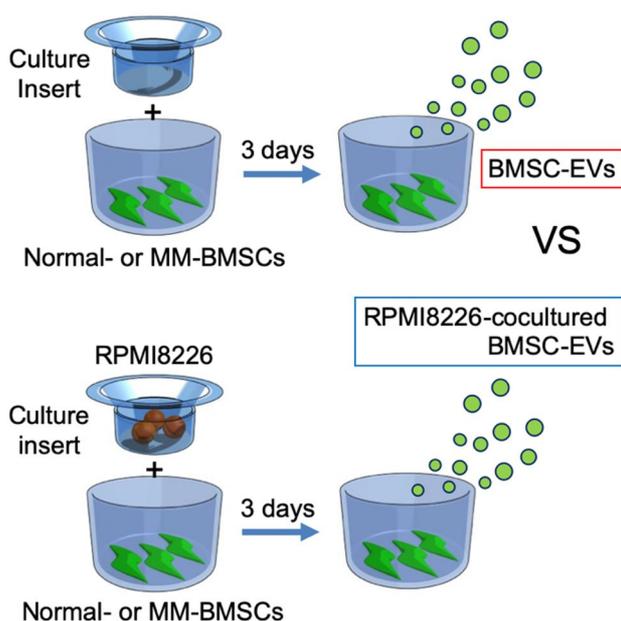
上清を回収して質量分析 LC-MS/MS を用いてプロテオーム解析を行った。その結果、細胞外マトリクス関連因子が、高齢者と若年者由来 BMSCs 培養上清中の含有率に相違が見られたが、健常者と患者由来 BMSCs では発現差は見受けられなかった。

そこで、Human Cytokine ELISA plate array を用いて、サイトカインを含む 31 種類の分泌因子について解析を行った。その結果、健常者と比較すると、MGUS 患者由来 BMSCs の培養上清では、細胞増殖を促進した。また、MGUS 患者由来と比較して MM 患者由来 BMSCs では Leptin、Resistin を含む分泌因子が増加していた。

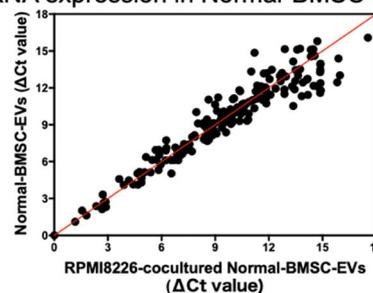
健常者 vs MM患者

	Adipokines	増殖因子	Interleukins	造血因子	Interferons	Chemokines
増加	Leptin Resistin	VEGF EGF PDGF PIGF β-NGF	IL-6 IL-10 IL-13	GCSF	IFNγ	
減少	Adiponectin PAI-1					
有意差なし	TNFα	SCF FGF2 IGF-1 TGF-β	IL-1α IL-2 IL-4 IL-8 IL-12 IL-17α	GMCSF		IP-10 Rantes Eotaxin MCP-1 MIP-1α

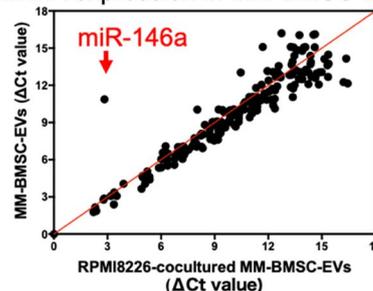
セクレトーム解析の一環として上記の発現プロファイルにおいて抽出された miR-10a 以外の miRNA にも注目した。MM 患者由来 BMSCs を MM 由来細胞株 RPMI8226 と 3 日間カルチャーインサートをを用いた非接触培養系で共培養を行うと、健常者由来 BMSCs に比べ、MM 患者由来 BMSCs で miR-146a の発現が上昇していることが明らかとなった。また、MM 患者由来 BMSCs が放出するエクソソームにも miR-146 が豊富に内包されていた。また、腫瘍細胞と共培養した患者由来間質細胞から放出されたエクソソームは NK 細胞の活性化が低く、一方で健常人由来 BMSCs のエクソソームを添加した NK 細胞は活性化され RPMI8226 細胞のアポトーシスを誘導した。このことから、患者由来 BMSCs は、微小環境においてがん細胞を取り囲む免疫システムの制御に関与している可能性が示された。



miRNA expression in Normal-BMSC-EVs



miRNA expression in MM-BMSC-EVs



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 10件）

1. 著者名 Umezumi T, Tsuneyama K, Kanekura K, Hayakawa M, Tanahashi T, Kawano M, Taguchi Y-H, Toyoda H, Tamori A, Kuroda M, Murakami Y.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 21766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78500-1.	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 Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Umezumi T, Suwanai H, Kuroda M, Goto H.	4. 巻 9(11)
2. 論文標題 Comprehensive gene analysis of IgG4-related ophthalmic disease using RNA sequencing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 3548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9113458.	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 Gladkov N, Umezumi T, Imanishi S, Kawana C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	4. 巻 33(3)
2. 論文標題 Effect of the extracellular component of bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors on hematologic neoplasms and their angiogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 599-609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00332-y.	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 Saitoh Y, Umezumi T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Suguro T, Fujimoto H, Akahane D, Kobayashi-Kawana C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	4. 巻 19(3)
2. 論文標題 Downregulation of extracellular vesicle microRNA-101 derived from bone marrow mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndrome with disease progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 2053-2061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11282.	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 Katagiri S, Makishima H, Azuma K, Nannya Y, Saitoh Y, Yoshizawa S, Akahane D, Fujimoto H, Ito Y, Velaga R, Umez T, Ohyashiki JH, Ogawa S, Ohyashiki K.	4. 巻 Nov 7
2. 論文標題 Predisposed genomic instability in pre-treatment bone marrow evolves to therapy-related myeloid neoplasms in malignant lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica.	6. 最初と最後の頁 229856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.229856.	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 Umez T, Imanishi S, Yoshizawa S, Kawana C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	4. 巻 3(21)
2. 論文標題 Induction of multiple myeloma bone marrow stromal cell apoptosis by inhibiting extracellular vesicle miR-10a secretion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3228-3240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019000403.	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 Asano M, Ohyashiki JH, Kobayashi-Kawana C, Umez T, Imanishi S, Azuma K, Akahane D, Fujimoto H, Ito Y, Ohyashiki K.	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel non-invasive monitoring assay of 5-azacitidine efficacy using global DNA methylation of peripheral blood in myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Des Devel Ther.	6. 最初と最後の頁 1821-1833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DDDT.S195071.	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 Kubota S, Tokunaga K, Umez T, Yokomizo-Nakano T, Sun Y, Oshima M, Tan KT, Yang H, Kanai A, Iwanaga E, Asou N, Maeda T, Nakagata N, Iwama A, Ohyashiki K, Osato M, Sashida G.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Lineage-specific RUNX2 super-enhancer activates MYC and promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09710-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 Ito Y, Umezū T, Tadokoro K, Saito Y, Katagiri S, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Akahane D, Tanaka Y, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Tauchi T, Kawana C, Ohyashiki JH, Nakamura N, Ohyashiki K.	4. 巻 60(5)
2. 論文標題 BIM deletion polymorphism accounts for lack of favorable outcome in Japanese females with follicular lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leuk Lymphoma.	6. 最初と最後の頁 1283-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2018.1529310.	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 Yoshizawa S, Umezū T, Saitoh Y, Gotoh M, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	4. 巻 19(9)
2. 論文標題 Exosomal miRNA Signatures for Late-Onset Acute Graft-Versus-Host Disease in Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 pii: E2493.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19092493.	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 Imanishi S, Umezū T, Kobayashi C, Ohta T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH.	4. 巻 9
2. 論文標題 Chromatin Regulation by HP1 Contributes to Survival of 5-Azacytidine-Resistant Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2018.01166.	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 Ohyashiki JH, Umezū T, Ohyashiki K.	4. 巻 373(1737)
2. 論文標題 Extracellular vesicle-mediated cell-cell communication in haematological neoplasms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 pii: 20160484.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2016.0484.	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 Katagiri S, Umezu T, Azuma K, Kobayashi C, Akahane D, Suguro T, Furuya N, Fujimoto H, Nakamura N, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Maintenance 5-azacytidine therapy by MRD monitoring after allogeneic HSCT in myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-019-0436-1.	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 Katagiri S, Umezu T, Azuma K, Asano M, Akahane D, Makishima H, Yoshida K, Watatani Y, Chiba K, Miyano S, Ogawa S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 Hidden FLT3-D835Y clone in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia that evolved into very late relapse with T-lymphoblastic leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leuk Lymphoma.	6. 最初と最後の頁 1490-1493.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2017.1382696.	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 Ogawa-Tominaga M, Umezu T, Nakajima T, Tomooka Y.	4. 巻 99(4)
2. 論文標題 Stratification of mouse vaginal epithelium. 1. Development of three-dimensional models in vitro with clonal cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 715-726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iocy114	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 Takashina R, Nakajima T, Umezu T, Murakami Y, Tomooka Y.	4. 巻 99(4)
2. 論文標題 Stratification of mouse vaginal epithelium 2. Identification of factors inducing stratification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 727-734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iocy113	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Tomohiro Umezu, Kazuma Ohyashiki, Masahiko Kuroda.
2. 発表標題 Acerola derived exosome-like nanovesicles enhances the repair of ultraviolet B-induced DNA damage in cultured skin fibroblasts
3. 学会等名 ANNUAL MEETING ISEV2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅津知宏、高梨正勝、大野慎一郎、村上善基、黒田雅彦
2. 発表標題 アセロラ果汁由来小胞を用いたドラッグデリバリーシステムの開発
3. 学会等名 第7回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiro Umezu, Akihiro Tamori, Takahiro Ochiya, Masahiko Kuroda, Yoshiki Murakami
2. 発表標題 Aging-associated aberrant microRNA expression plays a role in hepatocarcinogenesis
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiro Umezu, Kazuma Ohyashiki, Masahiko Kuroda.
2. 発表標題 Extravellular vesicles derived from bone marrow stromal cells promote evasion of multiple myeloma cells from NK cell anti-tumor activity
3. 学会等名 ANNUAL MEETING ISEV 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅津 知宏、大屋敷一馬、黒田雅彦.
2. 発表標題 がん間質細胞由来エクソソームはNK細胞の抗腫瘍効果を抑制する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅津 知宏、高梨 正勝、斎藤 彰、工藤 勇人、嶋田 善久、大平 達夫、池田 徳彦、黒田 雅彦
2. 発表標題 肺がん患者由来エクソソームmiRNAを用いた診断バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅津 知宏、高梨正勝、大野慎一郎、黒田雅彦
2. 発表標題 アセロラ果汁由来小胞の機能解析とその有用性に関する研究
3. 学会等名 第6回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐誠一郎、吉澤成一郎、梅津知宏、齋藤優、勝呂多光子、赤羽大悟、田中裕子、古屋奈穂子、藤本博昭、後藤守孝、大屋敷一馬
2. 発表標題 ステロイド抵抗性急性GVHDに対するヒト骨髄由来間葉系幹細胞治療
3. 学会等名 免疫アレルギー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umezū T, Gladkova N, Imanishi S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH
2. 発表標題 Characterization of novel bone marrow stromal cells from healthy donors.
3. 学会等名 第36回ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umezū T, Imanishi S, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH
2. 発表標題 Extracellular vesicle-mediated miRNA transfer enhances growth and survival of multiple myeloma.
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 Imanishi S, Azuma K, Umezū T, Kawana C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH
2. 発表標題 5-azacytidine targets chromatin regulation through piRNA pathway.
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 Kubota S, Umezū T, Iwama A, Ohyashiki K, Osato M, Sashida G
2. 発表標題 Lineage-specific RUNX2 super-enhancer activates MYC via a chromosomal translocation and promotes the BPDCN.
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 Umezū T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH
2. 発表標題 The role of extracellular vesicle-mediated miR-10a transfer in bone marrow microenvironment of patients with multiple myeloma.
3. 学会等名 International Society for Extracellular Vesicles 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umezū T, Imanishi S, Gladkova N, Ohyashiki K, Ohyashiki JH
2. 発表標題 Bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors secrete anti-angiogenic EVs as well as soluble factors having growth inhibitory effect in MM.
3. 学会等名 European Hematology Association 2018 (国際学会)
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

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