

# 日本患者由来がんモデル学会学術集会 2022

## 抄録集

### 目次

ご挨拶	2
Time Schedule	3
Program	4
Summary	
特別講演	10
シンポジウムセッション 1	14
シンポジウムセッション 2	20
シンポジウムセッション 3	28
シンポジウムセッション 4	34
シンポジウムセッション 5	40
シンポジウムセッション 6	46
シンポジウムセッション 7	56
シンポジウムセッション 8	62
企業講演	70
ランチョンセミナー	76

## ご挨拶

患者由来がんモデルは、生体内の腫瘍組織・細胞で起きている事象を体外で再現し、病態の理解に向けて新しい遺伝子・タンパク質の機能を解析したり、新しい抗がん剤の薬効を調べたりするのに必須のツールです。生体内の腫瘍組織・細胞を体外で維持する実験は半世紀以上前から行われてきました。そして、がん研究の発展に伴ってよりよいモデルが求められるようになってきました。

今世紀に入りゲノムからプロテオームまで多層的に網羅的な解析が進み、がんの発生や進展の分子機構の解明が進んでいます。そのため、分子レベルの知見を個体レベルの理解へとつなげるためのモデルがますます重要となってきました。また、長年にわたるがん研究の成果として新しい抗がん剤が続々と開発されるようになり、臨床で使われるようになってきました。そのため、抗がん剤の前臨床研究のレベル向上のために、臨床での治療応答性をより正確に予測するモデルが求められるようになりました。このような時代の流れを背景に、患者由来がんモデルの開発と応用はますます盛んになっています。

一方、患者由来がんモデルには克服すべき課題がいくつも残されています。生体内の腫瘍に近いモデルを作る研究、限られた臨床試料を用いてモデルを効率よく作成する技術開発、作成されたモデルを共有するための仕組み作りなどです。このような課題に取り組むためには、複数の領域の研究者に加え、臨床医や患者さんの協力が必要です。

本学術集会において、学際的な視点から患者由来がんモデルを俯瞰する場を提供することで、医学・生命科学の発展、そしてがんの診断・治療法の開発に役立つ発見に貢献したいと考えています。皆様の御参加をお待ちしています。

オーガナイザー 近藤 格  
国立がん研究センター  
希少がん研究分野

# 日本患者由来がんモデル学会学術集会 2022

## Time Schedule

### 11月16日(水)《1日目》

9:00～9:10	開催の挨拶
9:10～10:30	シンポジウム1「薬剤耐性メカニズムの新展開：Drug tolerant persister (DTP)」
10:30～10:40	休憩1
10:40～12:00	シンポジウム2「臨床と基礎がつながるとき」
12:00～12:10	休憩2
12:10～13:10	企業ショートプレゼンテーション
13:10～13:20	休憩3
13:20～14:40	シンポジウム3「CAMモデルの新しい可能性」
14:40～14:50	休憩4
14:50～15:50	企業講演1 株式会社スクラム
15:50～16:00	休憩5
16:00～17:30	ポスターセッション1

### 11月17日(木)《2日目》

9:00～9:10	開催の挨拶
9:10～10:30	シンポジウム4「新規免疫不全マウスの開発とがん研究への応用」
10:30～10:40	休憩1
10:40～12:00	シンポジウム5「患者由来がんモデル：活用の工夫」
12:00～12:10	休憩2
12:10～13:10	ランションセミナー1 ジャスコインターナショナル社
13:10～13:20	休憩3
13:20～14:20	特別講演1
14:20～14:30	休憩4
14:30～15:50	シンポジウム6「がん三次元培養を活用したがんの分子機構の解明」
15:50～16:00	休憩5
16:00～17:30	ポスターセッション2

### 11月18日(金)《3日目》

9:00～9:10	開催の挨拶
9:10～10:30	シンポジウム7「オルガノイド培養による基礎と臨床の橋渡し」
10:30～10:40	休憩1
10:40～12:00	シンポジウム8「患者由来がんモデルの多様性；基礎から応用まで」
12:00～12:10	休憩2
12:10～13:10	ランションセミナー2 スクリーン社
13:10～13:20	休憩3
13:20～14:20	特別講演2
14:20～14:30	休憩4
14:30～15:30	企業講演2 Crown Bioscience-MBL社
15:30～15:40	休憩5
15:40～16:40	ポスターセッション
16:40～16:50	ポスター賞発表
16:50～	閉会の挨拶

# Program

## 特別講演

### 演題 1

がん細胞の代謝系を標的にした抗がん剤探索

静岡県立大学薬学部 特任教授  
理化学研究所 CSRS 化合物リソース開発研究ユニット ユニットリーダー  
長田 裕之

### 演題 2

ヒト多能性幹細胞を用いた血管内皮・造血系分化と疾患モデルへの応用

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門  
丹羽 明

## シンポジウムセッション 1

### 薬剤耐性メカニズムの新展開：Drug tolerant persister (DTP)

座長：井上 正宏

### 演題 1

薬剤耐性におけるがん細胞の運命決定

京都大学大学院医学研究科 クリニカルバイオリソース研究開発講座  
井上 正宏

### 演題 2

薬物治療残存がん細胞（DTP）における治療抵抗性に関わる因子の探索

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部  
片山 量平

### 演題 3

EGFR 変異肺がんにおける分子標的薬抵抗性細胞の発生機構

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科  
矢野 聖二

## シンポジウムセッション 2

### 臨床と基礎がつながるとき

座長：近藤 格

### 演題 1

小児がん ～その特徴と問題点～

国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科、腫瘍内科  
細野 亜古

### 演題 2

「(公財) がんの子どもを守る会」～その始まりとこれまで、そしてこれから～

(公財) がんの子どもを守る会 理事長  
山下 公輔



演題 3

PDX を用いた膵臓癌に対する個別化治療を目指して

大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師  
木村 健二郎

演題 4

積層培養技術による膵がん微小環境研究への挑戦

岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教  
国立病院機構 岡山医療センター 客員研究員  
田中 啓祥

シンポジウムセッション 3

CAM モデルの新しい可能性

座長：玉野井 冬彦

演題 1

骨軟部腫瘍・肉腫の鶏卵モデル作成とその可能性

徳島大学大学院医歯薬学研究部 運動機能外科学（整形外科）  
徳島大学大学院社会産業理工学研究部  
土岐 俊一、宇都 義浩

演題 2

消化器系がん CAM モデル—Precision Medicine の開発に向けて

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座  
京都大学医学部附属病院 腫瘍内科  
齋藤 伴樹、真辺 綾佳、大橋 真也、武藤 学

演題 3

変異 KRAS 標的治療の展開と CAM モデル

京都大学、高等研究院、物質—細胞統合システム拠点  
玉野井 冬彦、松本 光太郎、小松 葵、東 佑弥

シンポジウムセッション 4

新規免疫不全マウスの開発とがん研究への応用

座長：伊藤 守

演題 1

肺腺癌由来 PDX を移植した hPBMC 移入 MHC 欠損 NOG マウスによる  
免疫チェックポイント阻害薬評価系の確立

(公財) 実験動物中央研究所 トランスレーショナルリサーチ部門  
山本 大地

演題 2

高度免疫不全マウスを用いた癌免疫治療モデル

県立静岡がんセンター 研究所 免疫治療研究部 研究員  
飯塚 明

演題 3

患者腫瘍組織モデルを用いた白血病幹細胞根絶療法の開発

熊本大学 国際先端医学研究機構 幹細胞制御研究室 特任講師  
田中 洋介

シンポジウムセッション 5

患者由来がんモデル：活用の工夫

座長：宮城 洋平

演題 1

患者由来オルガノイド培養系を用いた甲状腺濾胞性腫瘍と濾胞癌の鑑別

神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん生物学部  
星野 大輔

演題 2

腎細胞癌組織内の共生現象を解明することを目的とした  
「組織実装マイクロデバイス」の開発

神奈川県立がんセンター 泌尿器科  
中井川 昇

演題 3

多がん種 PDX モデルのトランスクリプトーム解析に基づく  
がん-間質相互作用の包括的解析

東京大学大学院 医学系研究科 衛生学教室 助教  
河村 大輔

シンポジウムセッション 6

がん三次元培養を活用したがんの分子機構の解明

座長：後藤 典子

演題 1

トリプルネガティブタイプ乳がんの親玉がん幹細胞—root-Cancer stem cells

金沢大学がん進展制御研究所・分子病態研究分野  
後藤 典子

演題 2

患者由来癌モデルを用いたがんエコシステム解明

国立がん研究センター研究所 がん細胞システム研究ユニット、独立ユニット長  
関根 圭輔

演題 3

患者由来精巣がんモデルに基づく分子病態の解析と応用

埼玉医科大学医学部 ゲノム応用医学 教授  
堀江 公仁子

演題 4

シングルセル解析と空間的発現解析の統合によるがん難治性ネットワークの同定

帝京大学 先端総合研究機構  
岡本 康司

演題 5

幹細胞性と相分離機構を標的としたがん病態メカニズムの解明・創薬  
および患者由来がん三次元培養モデルの応用

東京都健康長寿医療センター研究所・システム加齢医学

井上 聡

シンポジウムセッション 7

オルガノイド培養による基礎と臨床の橋渡し

座長：筆宝 義隆

演題 1

胃がんオルガノイドを用いた薬剤耐性関連分子の研究

国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野

坂本 直也

演題 2

唾液腺癌研究における患者由来モデルの有用性

横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

佐野 大佑

演題 3

オルガノイドを用いた IPMN のエピゲノム解析

聖マリアンナ医科大学消化器内科

立石 敬介

シンポジウムセッション 8

患者由来がんモデルの多様性；基礎から応用まで

座長：吉松 有紀

演題 1

患者がん移植ゼブラフィッシュモデル（PDXZ）とプレシジョンメディシン

三重大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学 特定教授

田中 利男

演題 2

核酸および細胞を利用したがん治療用 DDS の開発

東京理科大学薬学部 生物薬剤学研究室

西川 元也、草森 浩輔

演題 3

伴侶動物のがん三次元培養法を活用した個別化獣医療の実現

東京農工大学農学研究院 獣医薬理学研究室 准教授

白井 達哉

演題 4

患者由来消化器がん細胞を用いた基礎研究と臨床応用を目指した  
治療効果予測モデルについての検討

大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座 学部内講師

三吉 範克

## 企業講演 1

### 演題 1

Accelerating drug discovery using drop-on demand 3D cell culture platform  
創薬研究を促進するドロップレット式 3D 培養プラットフォームのご紹介

Senior Go-to-Market Strategy and Operations Manager, Inventia Life Science  
Dr Jeremy Dobrowolski

## 企業講演 2

### 演題 1

Preclinical Assessment and Translation of the Oncology Therapeutic Drugs  
with *In Vivo* Cancer Models

Senior Director, Crown Bioscience  
Jessie, Jingjing Wang

### 演題 2

Evaluate oncology drugs using both patient derived organoids and patient tumors  
with preserved naïve tumor microenvironment

Senior Director, Crown Bioscience  
Xiaoxi Xu

## ランションセミナー 1 ジャスコインターナショナル社

### 演題 1

卓上走査型電子顕微鏡が導く膵臓がん細胞の多様性研究

東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学 高齢者がん  
石渡 俊行

## ランションセミナー 2 スクリーン社

### 演題 1

がんオルガノイド実験系の前臨床モデルへの応用

千葉県がんセンター研究所 所長  
筆宝 義隆



## がん細胞の代謝系を標的にした抗がん剤探索

長田 裕之

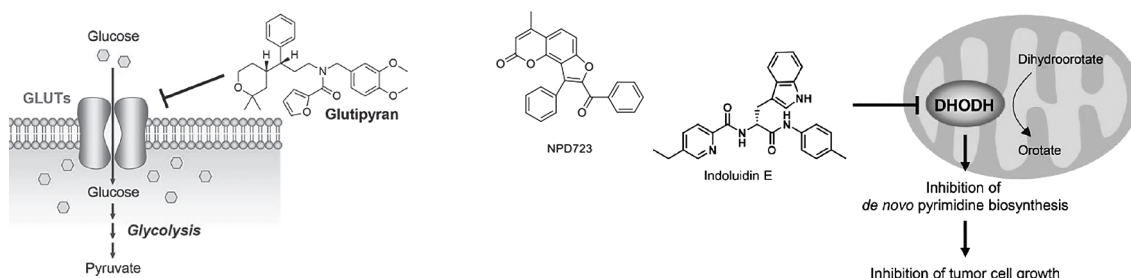
静岡県立大学薬学部 特任教授

理化学研究所 CSRS 化合物リソース開発研究ユニット ユニットリーダー

近年、がん細胞における特異的な代謝系と、がん遺伝子産物との関連が注目されている。我々は、アカデミア研究者のスクリーニングを支援するために、天然物および天然物をモデルにした合成化合物を取集した理研天然化合物バンク (RIKEN Natural Products Depository, NPDepo) を構築した<sup>1</sup>。我々自身も、独自のスクリーニング系によって、NPDepo の化合物ライブラリーから、がん代謝を標的とした新規抗がん剤リードの探索を行ってきたので、その研究成果を紹介する。

膵臓がん細胞 PANC-1 のエネルギー代謝を阻害する化合物をスクリーニングした結果、NPD403 ( $C_{30}H_{38}NO_5$ ) を見出した。NPD403 は、複数の立体異性体を含む混合物であったので、市販のアミン体を出発原料に 3 工程からなる合成ルートを確認し、それぞれの立体異性体を合成し、もっとも活性が強かった立体異性体 NPD403-5 (glutipyran と命名) を得た。我々が開発した薬剤標的の同定法 (プロテオームプロファイリング: ChemProteoBase)<sup>2</sup> により、glutipyran の標的分子が解糖系にかかわる glucose transporter (GLUT) であり、GLUT1 や GLUT3 に対するブロードな GLUT 阻害剤として作用することを明らかにした。Glutipyran は、膵臓がんゼノグラフトマウスモデルで有意な抗腫瘍効果を示した<sup>3</sup>。

白血病 HL-60 細胞の分化を誘導する化合物のスクリーニングを実施し、分化誘導剤 NPD723 ( $C_{25}H_{16}O_4$ ) を見出した。NPD723 は細胞内で H-006 ( $C_{25}H_{18}O_4$  furacoumavirin と命名) へ代謝され、HL-60 細胞や他のがん細胞の増殖も強く阻害した ( $IC_{50}$  1  $\mu$ M 以下)。Furacoumavirin の標的分子が de novo ピリミジン合成にかかわる dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) であり、強力かつ選択的な阻害剤であることを明らかにした。X 線結晶構造解析により、furacoumavirin が DHODH のユビキノン結合部位に結合することが示された。さらにスクリーニングを継続して、ペプチド系の DHODH 阻害剤を見出したので、化学合成によって構造の最適化を行い indoluidin E ( $C_{28}H_{30}N_4O_2$ ) を創出した。indoluidin E は、肺がんゼノグラフトマウスモデルで有意な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした<sup>4</sup>。最近の研究から、DHODH は、エネルギー代謝、転写、フェロトーシス、がん化などの様々な経路に関与していることが明らかになり、がんの創薬標的として期待されている。



## 【荣誉、学会賞】

2021年 紫綬褒章、2021年 Wayne G Watson Award for Biological or Experimental Research (米国)、2021年 長白山友好賞 (中国)、2016年 日本農芸化学会・特別賞、2015年 Inhoffen Award (ドイツ)、2009年 日本農芸化学会・学会賞、2007年 バイオインダストリー協会賞、2001年 文部科学大臣・功績賞、2000年 日本放線菌学会・学会賞、1996年 日本抗生物質学術協議会・住木梅澤記念賞

## 【社会活動】

日本放線菌学会会長 (2012–15年)、日本がん分子標的治療学会理事長 (2015–18年)、日本ケミカルバイオロジー学会会長 (2018年–)、International Chemical Biology Society Board Member (2018年–)、日本微生物学連盟理事長 (2020年–)、International Union of Microbiology Society 日本代表 (2020年–)、その他、ACS Chem Biolなどの学術雑誌で顧問やエディターを務める。

## 【研究費】

日本学術振興会：科研費 (A)：人工知能を活用した抗真菌剤の開発研究 (代表、2021–2024)、日本医療研究開発機構：次世代がん医療創生研究事業：ケミカルバイオロジーを基盤としたがん代謝制御薬剤の開発 (代表、2016–2022)

## 【論文】

1. Kato N, Takahashi S, et al. & Osada H: Construction of a microbial natural product library for chemical biology studies. *Curr Opin Chem Biol*, 16: 101–108 (2012).
2. Muroi M, Kazami S, et al. & Osada H: Application of proteomic profiling based on 2D-DIGE for classification of compounds according to the mechanism of action. *Chem Biol*, 17: 460–470 (2010).
3. Kawatani M, Aono H, et al. & Osada H: Identification of a small-molecule glucose transporter inhibitor, glutipyran, that inhibits cancer cell growth. *ACS Chem Biol*, 16: 1576–1586 (2021).
4. Kawatani M, Aono H, et al. & Osada H: Identification of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors– indoluidins–that inhibit cancer cell growth. *ACS Chem Biol*, 16(11): 2570–2580 (2021).



## 長田 裕之

静岡県立大学薬学部 特任教授

理化学研究所 CSRS 化合物リソース開発研究ユニット  
ユニットリーダー

---

1983年 理化学研究所抗生物質研究室・研究員  
1985–6年 米国国立がん研究所・Fogarty Fellow  
1992年 理化学研究所抗生物質研究室・主任研究員  
2008–13年 理研基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域・領域長  
2013–20年 理研環境資源科学研究センター・副センター長  
2013–22年 理研環境資源科学研究センターケミカルバイオロジー研究グループ・グループディレクター  
2022年 現職



## ヒト多能性幹細胞を用いた 血管内皮・造血系分化と疾患モデルへの応用

丹羽 明

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門

体細胞を初期化して得られる人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cell、iPS 細胞) は、その自己複製能と多分化能の2つの特質により、今日では再生医療だけでなく、疾患モデルを用いた創薬や病態解析の分野にも広く用いられるようになってきている。特に、臨床検体へのアクセスが困難な希少疾患については、作製した患者由来 iPS 細胞をバンク化することでより多くの研究者へ研究資材を提供できるようにする取り組みが、AMED の支援のもと継続して行われている。

ベッドサイドで見られる患者の臨床像をどのように切り取り、ベンチで解釈可能かつ再現可能な表現型へ翻訳するかは、*in vitro* か *in vivo* かを問わず、疾患モデルの質を左右する重要な要素である。その点、患者由来 iPS 細胞は確かに病態解明のために重要なリソースであるが、その検出力を高めるためには、iPS 細胞由来細胞と *bona fide* の細胞の違いを認識した上で、生体内の体細胞分化成熟過程を確実に、また簡便に模倣できる系を構築することが重要である。われわれは当初から、iPS 細胞を用いた血液疾患の新規病態解析・治療法開発を目標に研究に取り組んできた。その基盤技術として、まず異種フィーダー細胞や血清を含まず、胎児期の造血発生から各系統の成熟血液細胞の誕生に至る過程を *in vitro* に模倣する段階的な分化誘導法を構築した。その上で、特に個々の iPS 細胞クローンが単一体細胞に由来する点、患者から直接得ることの困難な前駆細胞を提供できる点に着目し、さまざまな血液難病の病態再現を試みている。例えば、強い自己炎症を特徴とする CINCA 症候群では原因遺伝子 NLRP3 の変異がごく低頻度にしか見られない体細胞モザイクの患者が存在する。そこで、単一患者から変異型および非変異型の両方の iPS 細胞を樹立し、マクロファージへ分化させた上で両者を単独または混合して IL-1 $\beta$  の分泌量を解析した。その結果、モザイク患者においても確かに変異型マクロファージが疾患表現型の原因であることが明らかになった。さらに、NLRP3 陰性の単一患者から樹立した複数の iPS 細胞クローンをマクロファージへ分化させた後に IL-1 $\beta$  の分泌能による群分けを行い、高分泌クローン群から新規の病因遺伝子として NLRP4 変異を同定した。また、ダウン症児に特有の一過性骨髄増殖症や先天性の DNA 損傷修復異常疾患である Fanconi 貧血について、患者由来 iPS 細胞を樹立した上で遺伝子編集技術を組み合わせ、造血前駆細胞レベルでの責任細胞分画を同定した。

iPS 細胞には、分化効率、頑強性、さらには生体カウンターパート細胞との整合性など、解決すべき課題も少なからず存在する。それらを踏まえた上で、細胞の特性をうまく活かすことが、疾患モデルの妥当性を向上させることになる。



## 【文献】

1. Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. *Blood*. 2021 Apr 15; 137(15): 2021–2032.
2. Matsuo S, Nishinaka-Arai Y, Kazuki Y, Oshimura M, Nakahata T, Niwa A\*, Saito MK. Pluripotent stem cell model of early hematopoiesis in Down syndrome reveals quantitative effects of short-form GATA1 protein on lineage specification. *PLoS One*. 2021; 16(3): e0247595.
3. Nishinaka-Arai Y, Niwa A\*, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK. Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with GATA1 mutation. *Haematologica*. 2021 Feb 1; 106(2): 635–640.
4. Matsubara H, Niwa A\*, Nakahata T, Saito MK. Induction of human pluripotent stem cell-derived natural killer cells for immunotherapy under chemically defined conditions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Apr 2. pii: S0006-291(19)30474-7.
5. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb; 69(2): 447–459.
6. Ohta R, Niwa A\*, Taniguchi Y, Suzuki NM, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, Watanabe A, Nakahata T, Sekiguchi K, Saito MK. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Sci Rep*. 2016 Nov 2; 6: 35680.
7. Suzuki NM, Niwa A, Yabe M, Hira A, Okada C, Amano N, Watanabe A, Watanabe K, Heike T, Takata M, Nakahata T, Saito MK. Pluripotent cell models of fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Apr; 4(4): 333–8.



## 丹羽 明

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門  
特定拠点講師

2001 年 京都大学医学部卒業

2009 年 京都大学大学院医学研究科博士課程内科系<発達小児科学分野>修了  
(指導教官：中畑龍俊教授)

2009 年 京都大学物質-細胞統合システム拠点 特定研究員

2012 年 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点助教

2020 年 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点講師

## 薬剤耐性におけるがん細胞の運命決定

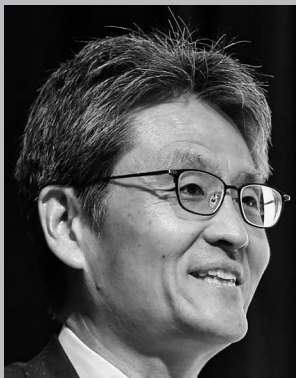
井上 正宏

京都大学大学院医学研究科 クリニカルバイオリソース研究開発講座

がん細胞の薬剤耐性のメカニズムとして、DTP (drug tolerant persister) という概念が導入されている。薬剤耐性細胞は薬剤暴露時に既に存在し、耐性は固定した形質ではなく、極めて可塑性があるとする点で、従来のゲノム変化による耐性のメカニズムとは一線を画している。マーカーやシグナチャーで DTP の定義が試みられているが、基本は「治療後に残る再増殖可能かつ元の耐性・感受性細胞を再構成可能ながん細胞」である。我々はがん細胞のたどる運命の決定という観点で DTP の解析を行っている。これまでに、我々はがん細胞のたどる運命を、厳密な単細胞からのスフェロイド形成能と増殖能を評価するアッセイ法を用いて追跡し、大腸がんオルガノイドが異なる 4 つの細胞運命をもった細胞で構成されていることを明らかにした：1) 比較的大きなスフェロイドを形成し、その構成細胞が大きなスフェロイドと小さなスフェロイドの両者を形成する運命の細胞 (L-cell)、2) 比較的小きなスフェロイドしか形成せず、その構成細胞も小さなスフェロイドしか形成しない運命の細胞 (S-cell)、3) ほとんど増殖しないスフェロイドを形成する運命の細胞 (P-cell)、4) 細胞死する細胞。クローン化した細胞からも 4 つの細胞運命に分かれることから、細胞運命の決定は non-genetic な制御を受けている。さらに、運命決定は、Notch シグナルが関与する細胞間コミュニケーションを介して行われていることを明らかにした。つまり、がん細胞における細胞運命は偶然によって定まるのではなく、細胞間コミュニケーションによる分子制御下にあることから、治療標的とすることが可能である。薬剤に暴露され、生き残ったオルガノイド内の細胞は、曝露直後は S-cell 様の形質を示し、その後 L-cell に転換する。このような細胞運命の転換は、通常は S-cell しか生まない単離した S-cell でも同様に観察されることから、細胞傷害性の治療に対して、L-cell が感受性を示し、耐性の S-cell が DTP として L-cell に運命転換して rebound することを示唆している。S-cell から L-cell への運命転換を阻止すること、S/L-cell を P-cell に運命転換することなどで、従来のがん細胞を傷害する治療法の効果を飛躍的に向上させることや、治療後再発を低減することが期待できる。

## 【文献】

1. Kondo J, Endo H, Okuyama H, et al. Retaining cell-cell contact enables preparation and culture of spheroids composed of pure primary cancer cells from colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108: 6235–40.
2. Piulats JM, Kondo J, Endo H, et al. Promotion of malignant phenotype after disruption of the three-dimensional structure of cultured spheroids from colorectal cancer. Oncotarget. 2018; 9: 15968–83.
3. Coppo R, Kondo J, Iida K, et al. Distinct and interchangeable growing patterns in colorectal cancer stem-like cells are regulated by Musashi-1. bioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.25.469977>



## 井上 正宏

京都大学大学院医学研究科

クリニカルバイオリソース研究開発講座

1987年 大阪大学医学部卒

1987年 臨床研修 大阪大学第一外科、小児外科など

1991年 大学院 大阪大学小児外科、大阪大学細胞工学センター

1998年 博士研究員 UC San Francisco

2001年 大阪国際がんセンター（旧 大阪府立成人病センター）生化学部 部長

2011年 大阪大学大学院薬学研究科 環境病因病態学分野 客員教授

2013年 京都大学大学院医学研究科 客員教授

2015年 大阪大学大学院医学研究科 客員教授

2018年 京都大学大学院医学研究科 クリニカルバイオリソース研究開発講座  
特定教授

## 薬物治療残存がん細胞（DTP）における 治療抵抗性に関わる因子の探索

片山 量平

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

進行がんの薬物療法は、がん分子標的治療薬の登場とドライバーがん遺伝子の同定、更にはがん免疫チェックポイント阻害薬の登場により、この20年間で大きな変貌を遂げてきた。ドライバーがん遺伝子に対応する分子標的薬は、多くの場合顕著な腫瘍縮小効果を誘導することで、予後の著しい改善をもたらす。しかし数年以内に大半の症例で獲得耐性が出現することが問題とされ、耐性機構の解明と耐性克服法の探索研究が、我々のグループを含め世界中で進められてきた。一方、免疫チェックポイント阻害薬については、一旦効果が得られると比較的長期間にわたって腫瘍縮小効果の持続が認められるものの、一部の患者においては、獲得耐性腫瘍の出現が問題となっている。また、ほとんど治療効果が得られない初期耐性を示す場合も少なくないため、治療効果が期待できる集団を効率的に抽出できる様なバイオマーカーの探索研究も盛んに行われてきた。しかしながら、獲得耐性、初期耐性ともに、一部のメカニズムは明らかになってきているものの、まだ不明な場合がほとんどである。また、どれほど顕著な治療効果（腫瘍縮小効果）が得られた場合でも大半のケースではやがて獲得耐性が生じてしまうことから、腫瘍縮小効果が得られた際にも細々と生き延びている「治療残存腫瘍細胞：Drug Tolerant Persister (DTP) cell」の性状を解明することが重要と考えられるようになってきた。

我々は、ALK陽性肺がん患者の胸水から樹立した初代培養がん細胞株を用いて、ALK阻害薬を9日間～2週間の短期間処理し、治療残存細胞の取得・解析を行った。また、Crisprノックアウトライブラリーを導入した同患者由来細胞を作製し、*in vitro* および *in vivo* で短期間ALK阻害薬を処理し、DTPを回収した。回収したがん細胞または腫瘍片からゲノムDNAを抽出し、次世代シーケンサによりどのような遺伝子をノックアウトすることでDTP出現が増強するかの同定を試みた。その結果、RAS関連分子やアポトーシス促進たんぱく質に加え、新たな因子の同定にも成功した。同様の検討を、がん免疫チェックポイント阻害薬の研究で広く使用されているマウスSyngeneicモデル（MC38マウス腫瘍をC57BL/6に移植するモデル）を用いてCrisprノックアウトライブラリー導入MC38細胞を移植し、抗腫瘍免疫を逃れて生き延びるのに関わる因子の同定を行った。これらの残存腫瘍の解析と、スクリーニングから同定された因子と獲得耐性腫瘍から同定したメカニズムの比較検討をするとともに、1細胞レベルでDTP出現過程の遺伝子発現変動を追跡すること等を通じ、残存腫瘍から獲得耐性が出現していく様子の一端が明らかになりつつある。

## 【学会賞など】

- 2015年10月 日本癌学会 奨励賞  
 2017年6月 日本がん分子標的治療学会 研究奨励賞  
 2018年2月 BMS Award in Nagoya Symposium 2018  
 2018年4月 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞  
 2019年9月 日本癌学会 JCA Mauvernay Award

## 【文献】

- Mizuta H, Okada K, Araki M, Adachi J, Takemoto A, Kutkowska J, Maruyama K, Yanagitani N, Oh-Hara T, Watanabe K, Tamai K, Friboulet L, Katayama K, Ma B, Sasakura Y, Sagae Y, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Takagi S, Simizu S, Nishio M, Okuno Y, Fujita N, \***Katayama R**. Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer. **Nature Commun.** 2021 Feb 24; 12(1): 1261.
- \***Katayama R**, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, Kamai Y, Tominaga Y, Takeda Y, Kagoshima Y, Shimizu Y, Seto Y, Oh-hara T, Koike S, Nakao N, Hanzawa H, Watanabe K, Yoda S, Yanagitani N, Hata A, Shaw AT, Nishio M, Fujita N, Isoyama T. The new-generation selective ROS1/NTRK Inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. **Nature Commun.** 2019; Aug 9; 10(1): 3604.
- Gong B., Kiyotani K., Sakata S., Nagano S., Kumehara S., Baba S., Besse B., Yanagitani N., Friboulet L., Nishio M., Takeuchi K., Kawamoto H., Fujita N., \***Katayama R**. Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. **J Exp Med.** 2019; 216(4): 982–1000.
- Uchibori K, Inase N, Araki M, Kamada M, Sato S, Okuno Y, Fujita N, \***Katayama R**. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. **Nature Commun.**, 2017 Mar 13; 8: 14768.
- Friboulet L<sup>†</sup>, Li N<sup>†</sup>, **Katayama R**<sup>†</sup>, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, Michellys PY, Awad MM, Yanagitani N, Kim S, Pferdekamper AC, Li J, Kasibhatla S, Sun F, Sun X, Hua S, McNamara P, Mahmood S, Lockerman EL, Fujita N, Nishio M, Harris JL, Shaw AT, Engelman JA. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. **Cancer Discov.** 2014 Jun; 4(6): 662–73. <sup>†</sup>:co-first authors.
- Katayama R**<sup>†</sup>, Shaw AT<sup>†</sup>, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, Jessop NA, Wain JC, Yeo AT, Benes C, Drew L, Saeh JC, Crosby K, Sequist LV, Iafrate AJ, Engelman JA. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. **Sci Transl Med.** 2012 Feb 8; 4(120): 120ra17. <sup>†</sup>:co-first authors



## 片山 量平

(公財) がん研究会 がん化学療法センター  
 基礎研究部 部長

- 2006年3月 東京大学大学院 薬学系研究科 博士課程修了 (薬学博士)  
 2006年4月 - (財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 研究員  
 2010年3月 - 日本学術振興会 海外特別研究員として米国留学  
 留学先: マサチューセッツ総合病院がんセンター  
 2012年7月 - (公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 研究員 (復職)  
 2015年10月 - (公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 主任研究員  
 2017年10月 - (公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 部長

## EGFR 変異肺がんにおける分子標的薬抵抗性細胞の発生機構

矢野 聖二

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科

分子標的薬に曝露されたがん細胞は、一部が抵抗性細胞 (Drug tolerant persisters: DTP) として生存し、後に増殖を可能にする耐性因子を獲得して耐性腫瘍を形成する。われわれは、EGFR 変異肺がんにおいて第一選択薬である第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬にさらされたがん細胞の一部がチロシンキナーゼ型受容体 (RTK) を活性化し DTP として生き残ることを見出した。RTK である AXL を高発現した EGFR 変異肺がん細胞では、オシメルチニブに曝露された際に、AXL にかけている抑制がはずれることにより AXL が活性化し、主に AKT 経路を介して生存シグナルが補われ DTP 化した。一方、AXL 低発現の EGFR 変異肺がん細胞はオシメルチニブに高い感受性を示すが、やはり一部が DTP となり最終的に獲得耐性が生じ再発する。AXL 低発現細胞の一部はもともと IGF-1R のリン酸化がある程度亢進しているが、オシメルチニブにより転写因子 FOXA1 の発現が上昇し、その転写活性の上昇により IGF-1R 蛋白質の発現が上昇して IGF-1R のリン酸化が亢進して DTP 化した。また、それぞれ AXL 阻害薬あるいは IGF-1R 阻害薬をオシメルチニブに併用することで DTP の発生を阻止でき、EGFR 変異肺がん細胞株や患者由来腫瘍 (PDX) を皮下移植したマウスモデルでは、耐性までの期間の著明な延長あるいは治癒が得られた。DTP の発生を阻止する阻害薬とオシメルチニブの併用療法により予後改善が期待されるが、併用による副作用増強をいかに回避できるかが今後の課題と考えられる。



## 【受賞歴】

- 平成 17 年 9 月 日本癌学会 奨励賞  
 平成 22 年 11 月 日本肺癌学会 篠井・河合賞  
 平成 25 年 10 月 JCA-Mauvernay Award (Applied research) (モーベルネ賞)  
 平成 26 年 6 月 日本がん分子標的治療学会 鶴尾隆賞  
 平成 29 年 3 月 金沢大学功労賞  
 令和 2 年 4 月 文部科学大臣表彰 科学技術賞

## 【文献】

1. Nanjo S, Wu W, Karachaliou N, Blakely CM, Suzuki J, Chou YT, Ali SM, Kerr DL, Olivas VR, Shue J, Rotow J, Mayekar MK, Haderk F, Chatterjee N, Urisman A, Yeo JC, Skanderup AJ, Tan AC, Tam WL, Arrieta O, Hosomichi K, Nishiyama A, **Yano S**, Kirichok Y, Tan DS, Rosell R, Okimoto RA, Bivona TG. Deficiency of the splicing factor RBM10 limits EGFR inhibitor response in EGFR mutant lung cancer. **J Clin Invest.** 2022 132: e145099.
2. Tanimoto A, Matsumoto S, Takeuchi S, Arai S, Fukuda K, Nishiyama A, Goto K, **Yano S**. Proteasome inhibition overcomes ALK-TKI resistance by p53 inactivation through Noxa expression in *ALK*-rearranged NSCLC. **Clin Cancer Res**, 2021 27: 1410–20.
3. Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, Terashima M, Ishimura A, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yamashita K, Yamano T, Yoshimura A, Takayama K, Kaira K, Taniguchi Y, Atagi S, Uehara H, Hanayama R, Matsumoto I, Han X, Matsumoto K, Wang W, Suzuki T, **Yano S**. Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing *EGFR* mutated lung cancer. **Nat Commun**, 2020 Sep 14; 11(1): 4607.
4. Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Araujo LH, Boroni M, Yoshimura A, Shiotsu S, Matsumoto I, Watanabe S, Kikuchi T, Miura S, Tanaka H, Kitazaki T, Yamaguchi H, Mukae H, Uchino J, Uehara H, Takayama K, **Yano S**. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. **Nat Commun**, 2019 Jan 16; 10(1): 259.
5. Arai S, Takeuchi S, Fukuda K, Taniguchi H, Nishiyama A, Tanimoto A, Satouchi M, Yamashita K, Ohtsubo K, Nanjo S, Kumagai T, Katayama R, Nishio M, Zheng MM, Wu YL, Nishihara H, Yamamoto T, Nakada M, **Yano S**. Osimertinib overcomes alectinib resistance caused by amphiregulin in a leptomeningeal carcinomatosis model of *ALK*-rearranged lung cancer. **J Thorac Oncol**, 2020 15: 752–65.
6. Kitai H, Ebi H, Tomida S, Floros KV, Kotani H, Adachi Y, Oizumi S, Nishimura M, Faber AC, **Yano S**. Epithelial-to-mesenchymal transition defines feedback activation of receptor tyrosine kinase signaling induced by MEK inhibition in *KRAS* mutant lung cancer. **Cancer Discov**, 2016 6: 754–69.



## 矢野 聖二

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科 教授

- 1990 年 徳島大学医学部医学科卒業  
 1995 年 徳島大学大学院医学研究科博士課程修了  
 1997 年 テキサス大学 MD Anderson がんセンター研究員  
 2000 年 徳島大学呼吸器・膠原病内科 講師  
 2007 年 金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授  
 2017 年 同 ナノ生命科学研究所 主任研究員 (兼任)  
 2021 年 同 医薬保健研究域医学系呼吸器内科 教授

## 小児がん ～その特徴と問題点～

細野 亜古

国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科、腫瘍内科

小児に発生するがんは成人に発症するがんとは性質、予後などが大きく違う。その違いとは成人がんは体の表面を形成する細胞（上皮）が悪性化した癌がほとんどであるのにくらべて、小児は非上皮性（間葉性）の肉腫や芽腫がほとんどである。早期からリンパ節転移や骨髄転移をおこすがん種も多く原発巣、転移巣の局在から疾患名を類推することは困難である。成人がんでは食生活や喫煙などに起因するがんが存在するのに比べて、小児がんは生活習慣病ではないことも特徴である。また、急速に進行し、低年齢では自覚症状の訴えもないため、初診時には進行期のものや巨大な腫瘍となっているものが多い。しかし最も重要な特徴は抗がん剤や放射線治療に対する感受性が強く進行がんでも治癒可能であるということである。治癒が目指せるがゆえに治療を担う医師は複雑な集学的治療を正確な知識を持って確実に行うことが必要である。また、小児に発症するがん治療にはトータルケアが重要である。小児は心も体も発達途上であること、またこの世代にはさまざまなターニングポイントがあることより、治療中の生活にも特別な配慮を行うことは治療を確実に行うことと同様に大切なことである。一方、問題点としては、日本における年間の発症数が約2000人と希少なことから、治療開発が進まないことがある。現在成人領域では分子標的薬や免疫チェックポイント剤などの開発が急速に進んでいるが、小児領域ではその希少性よりなかなか臨床試験や製薬会社主導の治験が進まないため、抗がん剤以外に使用できる薬剤が極めて少ない。そのため一部の予後不良の固形がんでは40年以上前から治療の進歩がない状況である。しかし近年ではがん遺伝子パネル検査が小児でも利用できるようになり、一部の患者さんではその結果により治療選択肢が増える可能性も出てきた。

子どもの治療をすること、子どものがんの治すことは、本人の未来のみならず日本の未来につながることである。今回は小児がんの特徴と問題点について概説し、子どものがんの治療開発の重要性を伝えたい。





## 細野 亜古

国立がん研究センター東病院  
小児腫瘍科・腫瘍内科 医長

---

1993年 日本大学医学部卒業、付属板橋病院小児科学教室入局  
2002年 国立がんセンター中央病院 がん専門修練医  
2004年 国立がんセンター中央病院 小児科医員  
2011年 国立がん研究センター東病院小児腫瘍科、腫瘍内科医長

## 「(公財) がんの子どもを守る会」 ～その始まりとこれまで、そしてこれから～

山下 公輔

(公財) がんの子どもを守る会 理事長

公益財団法人 がんの子どもを守る会は、1960年代の初めに時を同じくして小児がんで子ども亡くした二人の父親が出会い、「小児がんを治る病気にしたい」そして「小児がんで苦しむ家族のいない世の中を実現したい」という思いを分かち合っ始めた活動がその原点である。不治の病とされ、小児がんに対する社会の理解など皆無に近い当時の環境下での困難な活動を経て、1968年に本邦で初めて、国際的にも数少ない小児がんの家族の会として、財団法人 がんの子供を守る会が設立され、現在の公益財団法人 がんの子どもを守る会に至っている。

設立時には、小児がんの子どもを持つ家族への相談・支援活動、がんの子どものいる家庭に対する医療費の援助、医師・研究者による治療研究の支援・助成の三つを事業の柱として活動を開始した。その後の様々な環境の変化に呼応しつつ、小児がんに関する啓発・調査・研究協力活動、経験者支援、兄弟支援、総合支援施設／宿泊施設の運営、小児がん経験者奨学金運営、国際活動等々、小児がんに関する患者・家族の立場での幅広い事業を推進してきている。

現在の会は、親を中心とした12名の理事による理事会の下、東京・浅草橋の本部に加え、亀戸（東京）と大阪に宿泊施設を併設した事務所（総合支援施設と呼ぶ）を持ち、5名のソーシャルワーカーを含む13人の常勤職員と数名の非常勤スタッフにより運営されている。又、設立と当初から全国への展開を図っており、現在では全国に21の支部があり、親や経験者のボランティアが中心になり活動している。

設立以来50数年を経た現在、未だに小児がんは子どもの病気による死因の第一位であるが、医療の進歩により8割近くが「治る」病気となっている。その一方で、治すためには侵襲性の高い治療が必要であり、幼少年・青年期に厳しい経験を経て成人していく小児がん経験者が増え続けている。

この状況を見ると、設立時から当会が目指した二つのミッションの内「小児がんを治る病気にしたい」の想いは、実現に近づいている様にも見えるが、一方で「小児がんで苦しむ家族のいない世の中の実現」は、厳しい治療や増え続ける小児がん経験者など考えると、その実現は未だ遠い将来と思わざるを得ないのが現実である。

2018年に設立50周年を迎えた時点での当会の新たな想いは、これからの50年に向け、如何にこれまで以上に小児がんの患児とその家族に寄り添い、環境の変化に合わせた効果的な支援の継続を以下に実現していくかであった。その思いに沿い2020年からは、コロナ禍と云う思いがけない困難に遭遇しつつ、ひるむことなくこれまでの事業の継続を図ると共に、二つの新たな事業の取り組みを開始するなど、幅広く持続的な支援活動を展開している。



## 山下 公輔

(公財) がんの子どもを守る会 理事長

---

1945年3月 東京生まれ

1967年3月 早稲田大学第一工学部建築学科卒業

1984年、当時2歳半の長女が急性リンパ性白血病を発症、幸いにして無事治癒。その後'90年代後半から、妻は親として娘は経験者として、がんの子どもを守る会でボランティアとして活動。仕事人間で、サポートだけで具体的な活動はしていなかった本人は、第二の人生に入った2008年に評議員として参画を始め、2011年7月理事長就任、現在に至る。

## PDX を用いた膵臓癌に対する個別化治療を目指して

木村 健二郎

大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

2018年に米国のトーマスジェファーソン大学からの留学より帰学された本学放射線科の影山健先生の勧めにより、患者組織由来腫瘍モデル（Patient derived xenograft、以下 PDX）の研究に着手した。教室で手術対象となる難治癌に対する PDX の確立を目指し、膵臓癌をはじめとして、肝細胞癌、肝内胆管癌、大腸癌肝転移、肉腫（平滑筋肉腫、脂肪肉腫）などの PDX 作成をこころみるもその生着は散々たる結果であった。そこで、比較的高い生着率がえられた膵臓癌に的を絞り研究をすすめることにした。影山先生より‘Liver pocket method’（Kageyama K, et al., J Vis Exp. 2019.）を教授いただき、膵臓癌の最も頻度の高い転移臓器である肝転移モデルの作成を開始した。その結果、肝臓への生着は 60% の症例で成功し、その生着を成功させる因子として、癌組織の高い Ki-67 の発現と摘出した癌組織の短い凍結保存期間であることを報告した（Tanaka R, Kageyama K, Kimura K, et al. Anticancer Res. 2020）。

次に、いずれの臓器が最も生着に適しているかを検討する研究を行うこととした。膵原発モデルをはじめ、臨床上、高頻度の転移臓器である肝転移モデルと腹膜播種モデル、さらに皮下モデルの 4 モデルを作成し、いずれの臓器が高い生着率が得られるのかを検討した。その結果、予想外に膵同所モデルや肝転移モデル、腹膜播種モデルに比較して皮下移植モデルが最も高い生着率を示した。また、CAF の発現は、作成した 4 モデルで有意差は認めず、血管内皮細胞のマーカーである CD31 の発現と血管増殖因子の VEGF-A の発現が他のモデルに比較して皮下移植モデルが有意に高い結果であった。さらに興味深いことに、生着がえられた皮下モデルの PDX の血管内皮細胞は、第 1 世代よりヒトの内皮細胞から、ドナーのラットの内皮細胞に全て置き換わっていた。この結果は、PDX はヒト原発巣の癌組織の微小環境を引き継いでいるものの生着に関わる血管の内皮細胞はラットに置き換わっていることが示唆される結果であった。

膵臓癌の実臨床において、膵臓癌に対する化学療法の主な選択肢は GnP 療法（Gemcitabine + nab-paclitaxel）、あるいは FOLFIRINOX 療法（5Fu + Leucovorin + L-OHP + CPT-11）が主なレジメンであるが、その感受性を予見するマーカーがないことが臨床上での問題であった。よって、膵臓癌の皮下移植モデルの PDX を用いて薬剤感受性試験を行うことを計画した。しかしながら、in vivo で使用する薬剤購入にかかるコストは膨大であり、研究費のうで大きな問題に直面した。そこで、2020年にクラウドファンディングを利用して寄付を募集したところ当初の 300 万円をはるかに超える約 800 万円の寄付をいただけることになった。公的機関に所属するわれわれは目立った広報活動を行うことを控えたが、口コミで広がり全国より多額の御寄附を頂戴した。クラウドファンディングを通じて寄付金のみならず、研究を推進する大きなモチベーションも頂いた。現在は、Gemcitabine、nab-paclitaxel、5Fu、L-OHP、CPT-11、Bevacituzumab の抗癌剤を用いて、PDX モデルでの至適投与量の検討や、それぞれの投与量での実際の PDX での感受性の相違の確認し、さらに、

臨床での効果との比較検討を行っている。さらに、直近では、PDXモデルでのGnP療法とFOLFIRINOX療法での至適投与量の設定にも成功し、特許出願にむけて準備を行っている。

#### 【学会賞】

- 2007年2月 大阪市医学会学会賞
- 2007年2月 大阪市医学会市長賞
- 2014年11月 45th ANNIVERSARY MEETING of American Pancreatic Association (APA) Poster Distinction
- 2017年8月 第44回膵切研究会優秀演題賞
- 2018年11月 第80回日本臨床外科学会総会 会長推薦演題

#### 【研究費】

1. 2012–2015年 研究成果展開事業 大学発新産業創出プログラム (START プロジェクト)  
miRNA プロファイルモジュレーションシステムの開発 (研究分担者)
2. 2020–2023年 (科研費) 基盤研究 (C) 分子シャペロン HSP70 によるがんの転移制御 (研究分担者)
3. 2021年 クラウドファンディング  
“難治癌の代表”膵臓癌に対し、個人にあった治療法開発をしたい”

#### 【文献】

1. Tanaka R, Kageyama K, Kimura K, et al. Establishment of a Liver Transplant Patient-derived Tumor Xenograft (PDX) Model Using Cryopreserved Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2020 May; 40(5): 2637–2644.
2. Eguchi S, Kimura K, Kageyama K, et al. Optimal Organ for Patient-derived Xenograft Model in Pancreatic Cancer and Microenvironment that Contributes to Success. *Anticancer Res.* 2022 May; 42(5): 2395–2404.



## 木村 健二郎

大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

- 2000年 大阪市立大学医学部卒業
- 2006年 大阪市立大学大学院医学研究科卒業 (医学博士)
- 2010年 大阪市立大学大学院 腫瘍外科 病院講師
- 2014年 大阪市立大学大学院 腫瘍外科 講師
- 2019年 大阪市立大学大学院 肝胆膵外科 講師
- 2022年 大阪公立大学大学院 肝胆膵外科 講師

## 積層培養技術による膵がん微小環境研究への挑戦

田中 啓祥

岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教  
国立病院機構 岡山医療センター 客員研究員

細胞培養実験は、動物実験と並び、疾患基礎研究の根幹をなす技法である。特に、患者由来、疾患モデル動物由来の細胞培養実験は、分子細胞生物学の隆盛とともに、多くの疾患に関する我々の理解の深化に貢献してきた。従来の培養実験において、通常、細胞はプラスチックやガラス製の培養基材上で平面的（二次元的）に培養されていた。近年、こうした平面培養系の問題点が明らかとなってきている。すなわち、平面培養系では、生体内において細胞が置かれている微小環境を十分に再現しえない。たとえば、細胞外基質（extracellular matrix: ECM）や多様な細胞種より成る組織構築、細胞の足場特性（硬さや密度など）、酸素分圧や組織 pH の勾配などがそうした微小環境要因の例である。これら要因が、細胞の挙動・形質に多大な影響を及ぼし、各種モデルティの治療への応答性の重要な規定因子であることも判明してきている。ゆえに、微小環境要因を模し、さらには実験的に制御しうる新たな培養技術の確立を通じ、細胞の置かれている疾患微小環境の理解を深めることが有効な治療法を確立する上で極めて重要である。

本講演では、特に膵がんとその微小環境について、積層培養技術を利用した立体（三次元）培養モデルの開発と解析についての我々の取り組みを紹介したい。膵がん微小環境は、腫瘍の大半を占める顕著な線維化によって特徴づけられる。膵がん線維化組織中の線維芽細胞は、主に腫瘍細胞との相互作用を通じ、腫瘍随伴線維芽細胞 cancer-associated fibroblast (CAF) の形質を獲得（活性化）すると考えられているが、その機序の詳細は不明である。特に、線維芽細胞は生体組織より数オーダー大きい硬さを有するプラスチック上の平面培養系で自ずと活性化してしまうことが知られる。また、線維化組織において特徴的な ECM 線維の異常構築も、平面培養系では再現が難しい。さらに、こうした CAF や CAF の産生する ECM により構築された線維化組織が、膵がんに対する血管を介した薬剤送達への障壁となることも明らかとなっているが、平面培養系では組織構築を模倣することが難しく、薬剤送達の研究への応用はやはり難しい。

そこで、我々は、ヒト膵がん病理組織学的解析に基づき、膵がん線維化組織や線維化を伴う膵がん微小環境の立体培養法を応用し、モデル開発を行ってきた。その結果、立体培養した線維芽細胞は自発的には活性化しないことが見出された。また、立体培養モデルを用いることで、膵がん CAF による ECM の異常構築や、正常線維芽細胞の膵がん細胞との共培養による CAF への分化の *in vitro* での再現およびその分子機序の解析に成功した。さらに、これら最新の知見と、特に線維化の治療的制御へ向けた今後の展望について紹介する。



## 【研究費】

1. 日本学術振興会：科研費（若手研究）「立体培養法を用いた膵がん間質線維化における細胞とECMの異常配向獲得の機序解析」（代表、2020–2022）
2. 稲盛財団：2022年度研究助成「膵がんにおける線維化障壁を克服するナノメディシン戦略の開発」（代表、2022）
3. 薬学研究奨励財団：第42回（2021年度）研究助成「膵がんにおける線維化の治療的制御に基づくナノ薬剤送達戦略の開発」（代表、2021）
4. 日本膵臓病研究財団：第27回（2019年度）膵臓病研究奨励賞「膵がん間質のECM構築異常を標的としたナノ薬剤送達改善のための間質改築戦略の開発」（代表、2019）

## 【学会活動】

日本癌学会、日本薬学会、日本DDS学会  
次世代医工学研究会 幹事（2019年～）

## 【文献】

1. Tanaka HY. Modeling and Analysis of Disease Microenvironments with 3D Cell Culture Technology. *Yakugaku Zasshi*. 2021; 141(5): 647–653.
2. Tanaka HY, Kurihara T, Nakazawa T, Matsusaki M, Masamune A, Kano MR. Heterotypic 3D pancreatic cancer model with tunable proportion of fibrotic elements. *Biomaterials*. 2020; 251: 120077.
3. Tanaka HY, Kitahara K, Sasaki N, Nakao N, Sato K, Narita H, Shimoda H, Matsusaki M, Nishihara H, Masamune A, Kano MR. Pancreatic stellate cells derived from human pancreatic cancer demonstrate aberrant SPARC-dependent ECM remodeling in 3D engineered fibrotic tissue of clinically relevant thickness. *Biomaterials*. 2019; 192: 355–367.
4. Tanaka HY, Kano MR. Stromal Barriers to Nanomedicine Penetration in the Pancreatic Tumor Microenvironment. *Cancer Sci*. 2018; 109(7): 2085–2092.



## 田中 啓祥

岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教

国立病院機構 岡山医療センター 客員研究員

- 
- 2013年 東京大学 医学部医学科 卒業  
東京大学 大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 分子病理学  
武田学振興財団 医学部博士課程奨学生
- 2016年 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 助教  
国立病院機構 岡山医療センター 客員研究員
- 2019年 Mansfield-PhRMA Translational Research Program Scholar (7<sup>th</sup> cohort)
- 2021年 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教（組織改編に伴う配置換え）

## 骨軟部腫瘍・肉腫の鶏卵モデル作成とその可能性

土岐 俊一、宇都 義浩

徳島大学大学院医歯薬学研究部 運動機能外科学（整形外科）  
徳島大学大学院社会産業理工学研究部

希少がんである肉腫は、研究資源や症例数の少なさから新規治療開発が遅れており、特に地方大学では大きな課題である。本学の研究班や私はこれまでに、骨肉腫や滑膜肉腫をはじめとする肉腫における新規治療法開発の基礎研究を行ってきたが、トランスレーショナル研究の種々の問題に直面してきた。また臨床的には、本邦でもがん遺伝子パネル検査が保険収載され3年が経過したが、多くの肉腫症例はその恩恵としての治療薬に辿り着けていない。薬剤選択に関する個別化医療の実現やドラッグリポジショニング等の探索的研究の推進へ向けては、手術検体やリキッドなどの患者臨床検体を用いた簡便かつ迅速で確度の高いプラットフォームの開発が必要であると考えます。

近年、本学では宇都研究室を中心に発育鶏卵を用いた患者由来がん移植モデルの作成、開発研究が進み、鶏卵モデルを中心に添えた複数の研究・臨床診療部門によるネットワークを形成し、トランスレーショナル研究のための新規プラットフォーム開発に注力している。昨年の本会においては、泌尿器科癌鶏卵モデル確立と免疫療法開発に向けた取り組みが発表された。今回は、希少がんの中では比較的メジャーで、新規治療開発のモデルケースともなりうる骨軟部腫瘍・肉腫における開発状況について紹介する。組織亜型横断的な細胞株や、患者由来検体を用いた鶏卵モデル作成の最適化と病理学的検証、また新規治療法として現在取り組んでいる光照射による抗腫瘍効果研究の実例を挙げ、本モデルの課題と今後の可能性について発表する予定である。



## 【研究費】

1. 令和4年度 文部科学省科学研究費補助金（若手研究）22K18213
2. 大学支援機構 おつくるクラウドファンディング寄附金
3. 令和元年度 公益財団法人 整形災害外科学研究助成財団 研究助成
4. 平成31年度 文部科学省科学研究費補助金（若手研究）19K16801

## 【学会賞、受賞歴】

1. 令和2年 康楽賞
2. 第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 優秀ポスター賞
3. 第40回日本骨折治療学会 学会賞

## 【文献】

1. Guder WK, Hartmann W, Buhles C, Burdack M, Busch M, Dünker N, Harges J, Dirksen U, Bauer S, Streitbürger A. 5-ALA-mediated fluorescence of musculoskeletal tumors in a chick chorio-allantoic membrane model: preclinical in vivo qualification analysis as a fluorescence-guided surgery agent in Orthopedic Oncology. *J Orthop Surg Res*. 2022 Jan 15; 17(1): 34. doi: 10.1186/s13018-022-02931-x.
2. Komatsu A, Matsumoto K, Yoshimatsu Y, Sin Y, Kubota A, Saito T, Mizumoto A, Ohashi S, Muto M, Noguchi R, Kondo T, Tamanoi F. The CAM Model for CIC-DUX4 Sarcoma and Its Potential Use for Precision Medicine. *Cells*. 2021 Oct 1; 10(10): 2613. doi: 10.3390/cells10102613.
3. Toki S, Yoshimaru T, Matsushita Y, Aihara H, Ono M, Tsuneyama K, Sairyō K, Katagiri T. The survival and proliferation of osteosarcoma cells are dependent on the mitochondrial BIG3-PHB2 complex formation. *Cancer Sci*. 2021 Aug 7. doi: 10.1111/cas.15099.
4. 大豆本圭, 金山博臣, 上原久典, 宇都義浩. 鶏卵を用いた次世代患者由来がんモデルの開発. *Medical Science Digest*. 46(4) 233–235. 2020.
5. Guder WK, Hartmann W, Trautmann M, Harges J, Wardelmann E, Balke M, Streitbürger A. Analysis of drug sensitivity of human high-grade osteosarcoma in a chick chorioallantoic membrane (CAM) model: a proof of principle study. *BMC Res Notes*. 2020 Sep 15; 13(1): 432. doi: 10.1186/s13104-020-05269-x.
6. Smith HL, Beers SA, Gray JC, Kanczler JM. The Role of Pre-Clinical 3-Dimensional Models of Osteosarcoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 31; 21(15): 5499. doi: 10.3390/ijms21155499.
7. Nowak-Sliwinska P, Segura T, Iruela-Arispe ML. The chicken chorioallantoic membrane model in biology, medicine and bioengineering. *Angiogenesis*. 2014 Oct; 17(4): 779–804. doi: 10.1007/s10456-014-9440-7.
8. Sys GM, Lapeire L, Stevens N, Favoreel H, Forsyth R, Bracke M, De Wever O. The in ovo CAM-assay as a xenograft model for sarcoma. *J Vis Exp*. 2013 Jul 17; (77): e50522. doi: 10.3791/50522.
9. Vargas A, Zeisser-Labouèbe M, Lange N, Gurny R, Delie F. The chick embryo and its chorioallantoic membrane (CAM) for the in vivo evaluation of drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007 Sep 30; 59(11): 1162–76. doi: 10.1016/j.addr.2007.04.019. Epub 2007 Aug 16.



## 土岐 俊一

徳島大学大学院医歯薬学研究部 運動機能外科学分野

- 2008年 日本大学医学部医学科卒業  
 2010年 徳島大学運動機能外科学（整形外科）  
 2016年 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科  
 2018年 徳島大学先端酵素学研究所プロテオゲノム研究領域ゲノム制御学分野  
 徳島大学運動機能外科学（整形外科）特任助教  
 2020年 徳島大学運動機能外科学（整形外科）助教  
 2021年 徳島大学運動機能外科学（整形外科）特任講師  
 2022年 徳島大学運動機能外科学（整形外科）講師

## 消化器系がん CAM モデル —Precision Medicine の開発に向けて

齋藤 伴樹、真辺 綾佳、大橋 真也、武藤 学

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

### 【背景・目的】

鶏卵尿漿膜 (chick chorioallantoic membrane: CAM) モデルは発育鶏卵へ腫瘍検体を移植する実験的腫瘍形成モデルであるが、移植後の腫瘍と元の組織との組織学的・遺伝学的の同一性は十分にわかっていない。また、実際のがん患者の腫瘍検体を CAM へ移植し、その薬剤感受性を評価する実験系も十分確立されていない。本研究は CAM モデルの臨床応用への可能性を検討することを目的とする。

### 【方法】

11 種類の消化器系のがん細胞株 (食道がん、胃がん、大腸がん、胆道がん、肝臓がん、膵臓がん) から作成した xenograft 腫瘍を CAM へ移植し、生着した腫瘍と元の xenograft 腫瘍との病理像を比較した。次に、食道がん患者から作成した PDX 腫瘍を CAM へ移植し、生着した腫瘍と元の腫瘍との組織学的及び遺伝学的の同一性を病理像及び全エクソン解析で検討した。最後に、患者の直腸 GIST の手術検体から採取した腫瘍組織を CAM へ移植し、移植後 7 日目にイマチニブを鶏卵に投与 (0 vs 1 vs 3  $\mu\text{g}$ 、卵重量当たり (gEW)、各群  $n=6$ ) し、投与後 3 日目に腫瘍重量を測定した。

### 【結果】

細胞株由来の xenograft 腫瘍を CAM へ移植した実験では、11 種類中 9 種類で 5 割以上の生着率を認め、その組織型 (分化度) は 9 種類中 8 種類 (88.9%) で元の腫瘍と一致した。食道がん PDX 腫瘍を CAM へ移植した実験では、アレル頻度の高い遺伝子変異は高率に保存されていることが確認でき、遺伝学的にも高い同一性が確認できた。患者腫瘍 (GIST) を CAM へ移植した実験では、平均腫瘍重量が、0、1、3  $\mu\text{g/gEW}$  の各群でそれぞれ  $13.3 \pm 3.9 \text{ mg}$ 、 $7.0 \pm 2.1 \text{ mg}$ 、 $4.5 \pm 2.5 \text{ mg}$  で、用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。

### 【結語・展望】

腫瘍組織から CAM へ移植する実験系の病理学的・遺伝学的の同一性を明らかにし、薬剤感受性評価に応用する実験系を確立できた。今後は症例を集積して、本モデルが Precision Medicine に有用であるか評価したい。

我々は、京都大学医学部附属病院クリニカルバイオリソースセンターの協力の下、希少がんを含む様々な臓器の腫瘍検体を用いて患者がん由来モデルを作成する体制を構築している。CAM モデル、PDX モデルやオルガノイドなどを作成し、それらを比較することで、患者がん由来モデルにおける CAM モデルの存在意義をより明確にしたい。

本研究は、京都大学アイセムス物質-細胞統合システム拠点 (研究代表 玉野井冬彦先生)、京都大学医学部附属病院消化管外科との共同研究である。

## 【研究費】

1. 令和3～4年度 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 特別研究員奨励費
2. 令和2年度 公益財団法人ホクト生物科学振興財団 研究奨励金助成

## 【文献】

1. Komatsu, A., Matsumoto, K., Yoshimatsu, Y., Sin, Y., Kubota, A., **Saito, T.**, Mizumoto, A., Ohashi, S., Muto, M., Noguchi, R., Kondo, T. and Tamanoi, F. The CAM Model for CIC-DUX4 Sarcoma and Its Potential Use for Precision Medicine. *Cells*. 2021; 10(10): 2613.
2. **Saito T**, Ohashi S, Mizumoto A, Muto M. Patient-derived tumor models of esophageal cancer. *Enzymes*. 2019; 46: 97–111.
3. **Saito T**, Ohashi S, Muto M. 「食道がん（扁平上皮がん）のPDX作製法」, 実験医学別冊：患者由来がんモデル実験ガイド, 第5章, 2019年10月1日



## 齋藤 伴樹

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座  
京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

- 
- 2013年 福島県立医科大学医学部卒業  
2013年 京都大学医学部附属病院  
2015年 神戸市立医療センター中央市民病院  
2018年 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学 博士課程  
2021年 日本学術振興会 特別研究員 (DC2)

## 変異 KRAS 標的治療の展開と CAM モデル

玉野井 冬彦、松本 光太郎、小松 葵、東 佑弥

京都大学、高等研究院、物質－細胞統合システム拠点

すい臓がんの 90% 近くのケースで変異が見つかる KRAS 遺伝子はがんの標的治療の重要な対象として今まで様々な試みがとられてきた。しかしながら変異 KRAS 標的分子標的薬の開発は今にいたるまで未踏の頂として残っていた。こうした事情が近年大きく変わりつつある。米国 NCI の RAS initiative などの活動により変異 KRAS 標的薬が開発されてきている。最初の成功例は KRASG12C に対する薬である。その後 KRASG12D に対する薬が開発され、また KRASG12V に対する薬も臨床での知見に入っている。一方、杉山らは 2015 年に変異 KRAS 遺伝子に選択的に結合する化合物として KR12-PIP を開発した (1)。ピロールイミダゾールポリアミド (PIP) は DNA のマイナーグループに結合する化合物であり PIP の配列をデザインすることで特定の遺伝子の DNA に結合させることができる。

私たちは杉山研究室との共同実験によりこの化合物 KR12 が高い腫瘍蓄積能を持っていることを明らかにした (2)。この知見は CAM モデルを用いて行われた。今までもナノ粒子の腫瘍蓄積能を検討するのに CAM モデルは有益な系を提供してきているが、今回は蛍光標識した KR12 を調製するために TAMRA が結合した KR12-TAMRA を合成した。KR12-TAMRA を、がん細胞を移植して腫瘍を CAM 膜上に作った有精卵に静脈注射した。GFP を発現しているがん細胞を使うと腫瘍は緑色の蛍光を持つ。TAMRA の赤い蛍光との共局在を確認できた。一方、肝臓、心臓、肺、脾臓、腎臓などの組織では赤い蛍光は検出されなかった。また、KR12-TAMRA は A549 肺がん細胞に効率よくとりこまれ、蛍光の殆どが細胞核内に局在されることも明らかにした。

KR12 はナノ粒子と異なり分子量が約 2000 の化合物である。中分子量化合物にもかかわらず腫瘍蓄積能を示すのは驚きであった。今後、変異 KRAS を持った腫瘍に放射線増感剤などの試薬を選択的に送り込む担体としての利用が期待される。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. Japan Society for Promotion of Science KAKENHI Grant No. JP20H00331 日本学術振興会科研費
2. Japan Agency for Medical Research and Development grants JP21ck0106469 日本医療研究開発機構

## 【文献】

1. Hiraoka et al. (2015) Inhibition of KRAS codon 12 mutants using a novel DNA-alkylating pyrrole-imidazole polyamide conjugate, *Nature Comm* **6**, 6706.
2. Higashi, Y., Ikeda, S., Matsumoto, K., Satoh, S., Komatsu, A., Sugiyama, H., Tamanoi, F. (2022) Tumor accumulation of PIP-based KRAS inhibitor KR12 evaluated by the use of a simple, versatile chicken egg tumor model. *Cancers* **14**, 951.



## 玉野井 冬彦

京都大学、高等研究院、量子ナノ医療研究センター

- 
- |       |                  |
|-------|------------------|
| 1977年 | 名古屋大学理学部博士号分子生物学 |
| 1978年 | ハーバード大学医学部       |
| 1980年 | コールドスプリングハーバー研究所 |
| 1985年 | シカゴ大学            |
| 1994年 | カリフォルニア大学ロサンゼルス校 |
| 2017年 | 京都大学             |

## 肺腺癌由来 PDX を移植した hPBMC 移入 MHC 欠損 NOG マウスによる 免疫チェックポイント阻害薬評価系の確立

山本 大地

(公財) 実験動物中央研究所  
トランスレーショナルリサーチ部門

### 【背景と目的】

近年、抗 PD-1 抗体製剤に代表される免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の創薬研究が隆盛を極めている。ヒト抗体を用いて実施される前臨床研究も多く、従来の動物モデルでは、ヒト免疫細胞とヒト腫瘍細胞の相互作用の再現という点で不十分であった。本研究では、移植片対宿主病 (GVHD) の発症を抑えヒト末梢血由来単核球 (hPBMC) の移植を可能とする MHC class I / class II を欠損した重度免疫不全 NOG マウス (NOG- $\Delta$ MHC) に実中研で樹立した PDX (CIEA-PDX) を移植することでヒト免疫細胞とヒト腫瘍細胞の相互作用を再現する外挿性の高い動物モデルを作製し、新規 ICI 評価系を確立することを目的とした。

### 【方法】

肺腺癌 CIEA-PDX を皮下移植した PBMC 移入 NOG- $\Delta$ MHC マウスに ICI を投与し、腫瘍の退縮ならびに免疫反応が再現されるかを評価した。hPBMC の移入 1 週間後に肺腺癌 CIEA-PDX を皮下移植した。抗 PD-1 抗体製剤または対照物質を腫瘍移植の約 2 週間後から週 2 回、4 週間に渡って腹腔内に投与した。薬効評価は、1. 腫瘍体積の変化、2. フローサイトメトリーによる腫瘍内ならびに血液中のヒト T 細胞の細胞数及び性状の解析、3. 免疫組織化学染色によるヒト T 細胞の動態の観察により実施した。

### 【結果】

抗 PD-1 抗体製剤を投与した群では、対照群と比較して腫瘍体積の増加が抑制される傾向にあった。またフローサイトメトリー解析の結果、抗 PD-1 抗体製剤投与群では腫瘍内に浸潤するヒト細胞が増加する傾向にあり、且つ腫瘍内ならびに末梢血中において抗腫瘍作用を有するエフェクターメモリー T 細胞の割合が増加し、一方で免疫寛容の状態において増加するセントラルメモリー T 細胞の割合が減少していた。病理解析において、抗 PD-1 抗体製剤の投与により、ヒト CD8<sup>+</sup> T 細胞の腫瘍実質への浸潤の亢進がみられ、腫瘍巣の退縮、腫瘍細胞の変性、線維化などの腫瘍退縮効果が観察された。また、これらの効果を示すためには一定上のキメラ率、例えば実験期間を通じて 10% 以上のヒト免疫細胞が末梢血中に維持することが薬効を正しく評価することに重要であると示唆された。



## 【研究費】

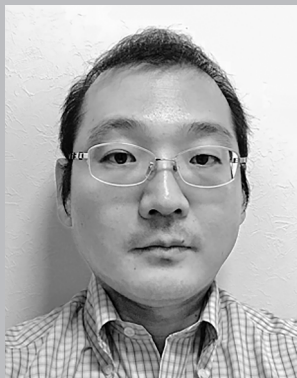
1. National Institute of Health (NIH)  
Term: 2010/6/1–2014/5/31  
Title: Effect of apolipoprotein structural adaptability (30%)
2. Tobacco-Related Disease Research Program  
Term: 2008/7/1–2011/6/30  
Title: Interaction of LDL receptor family members with ligands (100%)
3. National Institute of Health (NIH)  
Term: 2009/6/1–2010/5/31  
Title: Apolipoprotein structural adaptability and receptor binding (30%)
4. Tobacco-Related Disease Research Program  
Term: 2006/7/1–2008/6/30  
Title: The molecular basis of apoE and LDL receptor interaction (100%)

## 【学会賞】

2007 年 San Francisco Bay Area Seminar (Oral Presentation Award)

## 【文献】

1. Improved engraftment of human peripheral blood mononuclear cells in NOG MHC double knockout mice generated using CRISPR/Cas9. Ka Y, Katano I, Nishinaka E, Welcker J, Mochizuki M, Kawai K, Goto M, Tomiyama K, Ogura T, Yamamoto T, Ito M, Ito R, Takahashi R. *Immunol Lett.* 2021 Jan; 229: 55–61.
2. Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model. Abe Y, Ikegawa N, Yoshida K, Muramatsu K, Hattori S, Kawai K, Murakami M, Tanaka T, Goda W, Goto M, Yamamoto T, Hashimoto T, Yamada K, Shibata T, Misawa H, Mimura M, Tanaka KF, Miyakawa T, Iwatsubo T, Hata JI, Niikura T, Yasui M. *Acta Neuropathol Commun.* 2020 May 12; 8(1): 67.



## 山本 大地

(公財) 実験動物中央研究所

トランスレーショナルリサーチ部門

---

1999 年 京都大学 農学研究科 応用生命科学専攻 修士課程修了  
 1999–2005 年 キッコーマン株式会社 研究本部  
 2004 年 東京理科大学 理学博士取得 (論文博士)  
 2005–2011 年 オークランド小児病院研究所  
 2013–2016 年 静岡大学農学部 非常勤講師  
 現在 (公財) 実験動物中央研究所 トランスレーショナルリサーチ部門  
 副部門長  
 インビボサイエンス (株) 取締役執行役員  
 京都産業大学 非常勤講師

## 高度免疫不全マウスを用いた癌免疫治療モデル

飯塚 明

県立静岡がんセンター 研究所 免疫治療研究部 研究員

ヒトの癌細胞を免疫不全マウスに移植する異種移植モデルが広く一般的に使用されているが、免疫不全マウスを癌免疫治療のモデルに用いることは出来ないため、ヒト癌細胞に対する効果を見るためにはヒトの免疫系を持ったモデルが必要である。癌免疫治療モデルでは抗原提示分子である主要組織適合抗原 (MHC) を適合させるため、マウスに同系マウス由来の癌細胞株を移植する同種腫瘍移植モデルが使用されてきた。しかしながら、マウスの免疫系はヒトの免疫系とイコールではない。また、がん遺伝子変異由来の変異抗原が癌特異的な標的として近年注目されているが、MHC (HLA) 分子のアレル多型上に提示される抗原分子はマウスとヒトでは全く異なるため、ヒトにおける免疫治療の効果をマウスモデルで予測、再現することは不可能であった。免疫系を持ったマウスにヒト癌細胞株は生着せず、また、免疫不全マウスにヒト免疫系を移植すると GVH 反応でマウスが死ぬため、ヒト癌細胞とヒト免疫細胞を同時に移植可能な MHC 欠損免疫不全マウスの開発が進められてきた。

我々はいくつかの高度免疫不全マウスを使用してきたが、マウス MHC-class-I 及び -class-II を欠損した NOG-Iab KO、B2m KO2 マウスを用いることでヒト癌細胞とヒト免疫細胞との反応をマウス体内で観察することのできるモデルを作製し、いくつかの実験に給することが出来た。ここでは、免疫治療の異種移植モデルとして行った、ヒトリンパ腫由来細胞株に対する抗 PD-1 抗体治療モデルおよびヒト乳癌細胞株に対する抗 B7-H4/抗 CD3 二重特異性抗体治療モデルについての結果を紹介する。B7-H4 は多くのヒト癌で高発現していることが知られており、以前我々はマウス抗ヒト B7-H4 モノクローナル抗体を作製したが、ヌードマウスを用いた *in vivo* の実験では B7-H4 陽性の乳癌細胞株に対して優位な抗腫瘍効果は得られなかった。そのため、我々は Fab と scFv を構造ベースとする抗 B7-H4 二重特異性抗体を新規に設計、作製したところ、*in vitro* 及びヒト癌細胞免疫細胞同時移植マウスモデルを用いた *in vivo* の実験で強力な細胞傷害活性を得ることに成功した。

また、ヒト由来癌細胞を用いて研究を行う際に、特定の抗原を提示する HLA 分子のアレル多型を癌細胞株と免疫細胞で合致させることは難しく実験上の妨げとなっていたが、ゲノム編集技術を用いることで特定の HLA-class-I アレル分子のみを発現させた細胞株の作製も用意となっており、その実例についてもご紹介する。



## 【研究費】

1. 科学研究費助成事業：免疫制御分子 B7-H4 を標的とした二重特異性抗体の開発（代表、2017-2019）
2. 科学研究費助成事業：MHC ダブルノックアウト NOG マウスを利用した自家免疫療法モデルの作製（代表、2014-2016）

## 【論文】

1. Iizuka A, Nonomura C, Ashizawa T, Kondou R, Ohshima K, Sugino T, Mitsuya K, Hayashi N, Nakasu Y, Maruyama K, Yamaguchi K, Akiyama Y. T-cell-engaging B7-H4/CD3 bispecific Fab-scFv antibody targeting human breast cancer. Clin Cancer Res, 2019 Feb 8. [Epub ahead of print]
2. Ashizawa T, Iizuka A, Nonomura C, Kondou R, Maeda C, Miyata H, Sugino T, Mitsuya K, Hayashi N, Nakasu Y, Maruyama K, Yamaguchi K, Katano I, Ito M, Akiyama Y. Antitumor effect of programmed death-1 (PD-1) blockade in humanized the NOG-major histocompatibility complex (MHC) double knockout mouse. Clin Cancer Res 23(1): 149-158, Jan 2017.

**飯塚 明**

県立静岡がんセンター 研究所  
免疫治療研究部 研究員

---

2007 年 東京医科歯科大学医歯学総合研究科包括病理部修了医学博士  
2007 年 県立静岡がんセンター研究所 研究員

## 患者腫瘍組織モデルを用いた 白血病幹細胞根絶療法の開発

田中 洋介

熊本大学 国際先端医学研究機構 幹細胞制御研究室 特任講師

慢性骨髄性白血病（CML）は造血幹細胞を原発とする骨髄増殖性疾患であり、9番と22番染色体の相互転座 t(9:22)(q34;q11) によって形成される Philadelphia(Ph) 染色体を特徴とします。Ph 染色体上に生じた BCR-ABL1 融合遺伝子がコードする BCR-ABL1 チロシンキナーゼが恒常的に活性化することで、細胞増殖の亢進やアポトーシス抑制をもたらす、造血幹細胞の腫瘍化を引き起こす。近年、イマチニブを始めとする種々のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）により CML の予後は劇的に改善した。しかし CML が完全寛解しても CML 幹細胞が休止期（G0 期）にあり TKI 抵抗性であることから残存し再発の原因となっていた。

本研究では、マウス CML 様モデルにおいて G0 期の CML 幹細胞の TKI 抵抗性の分子基盤を解析し CML 根治を目指した治療法を模索した。まず、G0 期の細胞を可視化できる G0 マーカーマウス（Fukushima et al. Cell Rep. 29, 4144–4158, 2019）を用いて CML 幹細胞は G0 マーカー /CD27 共陽性分画に多く含まれることが明らかにした。この分画はイマチニブに対する抵抗性があったため、この分画を再発の原因となる TKI 抵抗性 CML 幹細胞として研究を進めた。イマチニブ抵抗性の分子基盤を探るために、無治療群とイマチニブ治療群とから採取した CML 幹細胞の遺伝子発現比較解析を行ったところ、イマチニブ治療群の CML 幹細胞では IL-R1/TLR-IRAK1/4-NF-kB 経路が活性化し、その下流で PD-L1 の発現が惹起されることがわかった。そこで IRAK1/4 阻害剤と抗 PD-L1 抗体の治療効果を調べたところ、それぞれ単独で若干の効果を示し、イマチニブとの併用では強い協調効果が認められた。また、無治療群、単独治療群と比べて、両併用群では CML 幹細胞の絶対数の激減、アポトーシスの亢進、さらに NF-kB の不活性化が確認できたことから、併用療法の CML 幹細胞への有効性が確認できた。

次に、ヒト CML 幹細胞に対する IRAK1/4 阻害剤の効果を検証した。培養系並びにゼノグラフトモデルにおいて、IRAK1/4 阻害剤とイマチニブとの併用は IRAK1/4 阻害剤の濃度依存的に初診の CML 検体より採取したヒト CML 幹細胞に対して効果を認めた。これらの結果から、ヒト CML 幹細胞に対しても IRAK1/4 阻害剤とイマチニブとの併用療法の有効性が明らかになった。

さらに本論文では、腎細胞癌治療中に CML を発症した症例にダサチニブとニボルマブが投与された臨床例において CML が寛解に入る速度が早かったことを報告した。これらの研究成果は、TKI と炎症シグナル阻害剤及び TKI と免疫チェックポイント阻害薬の併用がヒト CML 幹細胞の駆逐に効果的である可能性を示唆するものであり、CML の根治療法の開発へのヒントを与えるものであった。

## 【研究費】

1. 先進医薬研究振興財団若手研究助成金：G0 期マーカー mVenu-p27K-プローブを用いた造血幹細胞の in vitro in vivo における解析（代表・2016–2017）
2. 先進医薬研究振興財団若手研究助成金：白血病幹細胞の薬剤抵抗性と G0 期の深さと抗腫瘍免疫抵抗性とのクロストークの解明（代表・2020–2021）

## 【学会賞】

2011 年 Cell Stem Cell Poster Prize in Stem Cells in Development and Disease meeting at MDC in Berlin-Buch

## 【文献】

1. **Tanaka, Y.**, Takeda, R., Fukushima, T., Mikami, K., Tsuchiya, S., Tamura, M., Adachi, K., Umemoto, T., Asada, S., Watanabe, N., Morishita, S., Imai, M., Nagata, M., Araki, M., Takizawa, H., Fukuyama, T., Lamagna, C., Masuda, E.S., Ito, R., Goyama, S., Komatsu, N., Takaku, T., Kitamura, T., 2022. Eliminating chronic myeloid leukemia stem cells by IRAK1/4 inhibitors. *Nat Commun* 13, 271.
2. **Tanaka, Y.**, Fukushima, T., Mikami, K., Adachi, K., Fukuyama, T., Goyama, S., Kitamura, T., 2020. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors on a mouse chronic myeloid leukemia model and chronic myeloid leukemia stem cells. *Experimental Hematology* 90, 46–51.e2.
3. Fukushima, T., **Tanaka, Y.**, Hamey, F.K., Chang, C.-H., Oki, T., Asada, S., Hayashi, Y., Fujino, T., Yonezawa, T., Takeda, R., Kawabata, K.C., Fukuyama, T., Umemoto, T., Takubo, K., Takizawa, H., Goyama, S., Ishihama, Y., Honda, H., Göttgens, B., Kitamura, T., 2019. Discrimination of Dormant and Active Hematopoietic Stem Cells by G0 Marker Reveals Dormancy Regulation by Cytoplasmic Calcium. *Cell Reports* 29, 4144–4158.e7.



## 田中 洋介

熊本大学 国際先端医学研究機構 幹細胞制御研究室

2008 年 独立行政法人理化学研究所発生・再生科学総合研究センター（CDB）、幹細胞研究グループ、研究員

2013 年 イギリス、Cambridge University, Department of Haematology, Cambridge Institute for Medical Research, Wellcome Trust/MRC Stem Cell Institute, Visiting Researcher（日本学術振興会、海外特別研究員）

2015 年 東京大学医科学研究所 細胞療法分野 助教

2022 年 熊本大学 国際先端医学研究機構 特任講師

## 患者由来オルガノイド培養系を用いた甲状腺濾胞性腫瘍と濾胞癌の鑑別

星野 大輔

神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん生物学部

新薬は基礎研究の成果であるが、その成功率は著しく低いのが現状である。その原因は多種多様であるが、基礎研究で使用している培養細胞株が原因の一つであることが指摘されている。例えば、いくつかの培養細胞株は、これまでに信じられてきた臓器の由来が異なること、生体内の性質を遺伝子変異レベルやタンパク質レベルで保持していないことが明らかになっている。特に、甲状腺分化癌培養細胞株は、分化度が維持されていないことが報告されたことから、生体に近い分化度を保持した細胞株の開発が望まれている (Landa et al, *Clinical Cancer Res.* 2019)。昨年、我々はオルガノイド培養法を用いて、甲状腺乳頭癌の患者由来オルガノイドライブラリーを作成し、従来の細胞株と比較して分化度が保持されていることを発表した。今回は、濾胞性腫瘍と濾胞癌のオルガノイド樹立と、これらを用いた良悪性の鑑別を報告する。

甲状腺の濾胞性腫瘍と濾胞癌の診断基準は、被膜浸潤、脈管浸潤、転移の有無により行われ、細胞所見は両者の鑑別に関与しない。濾胞癌の再発や遠隔転移は 15-30%とされ、10 年生存率は約 80% である。超音波や細胞診で濾胞性腫瘍と判断した場合、原則的に手術となるが、術後の病理診断では約 25% が悪性 (濾胞癌) と判定される。このため、術前に濾胞性腫瘍と濾胞癌の鑑別がつけば、経過観察などの選択肢を提供することができる。

まず、我々は甲状腺濾胞性腫瘍と濾胞癌のオルガノイドを樹立した。次に、これらを用いて、ボイデンチャンバー浸潤アッセイを行なったところ、濾胞性腫瘍では浸潤しなかったが、濾胞癌で浸潤が認められた。しかし、現在のアッセイ系では widely invasive 濾胞癌のみ浸潤が認められたため、今後は minimally invasive と濾胞性腫瘍の区別が課題である。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 次世代がん医療創生研究事業 チーム型B分担 2016–2021
2. 基盤C：腫瘍内不均一性を反映したシングルセルオルガノイド培養系の構築と薬剤耐性機構の解明 2021–2024
3. 第20回日本がん転移学会研究奨励賞

## 【文献】

1. Toda S, ..., **Hoshino D**. TROP-2, Nectin-4, GPNMB, and B7-H3 are potentially therapeutic targets for anaplastic thyroid carcinoma. *Cancers*. 14(3): 579–592, 2022.
2. Yoshida T, ..., **Hoshino D**. Membrane type 1 matrix metalloproteinase regulates anaplastic thyroid carcinoma cell growth and invasion into the collagen matrix. *Biochem Biophys Res Commun*. 529(4): 1195–1200, 2020.



## 星野 大輔

神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん生物学部

- 
- 2008年 東京大学大学院医学系研究科病因・病理専攻博士課程卒業
  - 2008年 東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学分野・ポスドク
  - 2009年 東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学分野・助教
  - 2012年 Vanderbilt 大学医学センター・ポスドク
  - 2014年 神奈川県立がんセンター臨床研究所がん生物学部・主任研究員
  - 2019年 神奈川県立がんセンター臨床研究所患者由来オルガノイド開発ユニット・ユニット長
  - 2020年 神奈川県立がんセンター臨床研究所がん生物学部・部長代理

## 腎細胞癌組織内の共生現象を解明することを目的とした「組織実装マイクロデバイス」の開発

中井川 昇

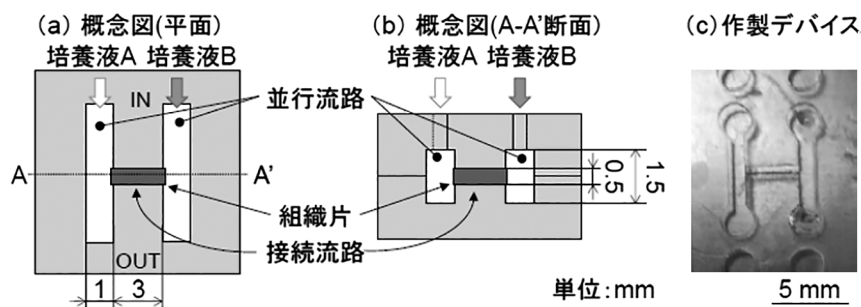
神奈川県立がんセンター 泌尿器科

腎細胞癌は血管新生阻害剤が奏効を示すことから分かるように、酸素、栄養、サイトカイン、免疫細胞といった血管を介して運ばれる刺激に鋭敏に反応する。私達はマクロの視点から腎細胞癌の薬物に対する反応、抵抗性獲得には糖代謝が重要な働きをしていることを明らかにしてきた。その一方で、ミクロの視点から癌を観察した多くの研究によって、癌組織内を構成する個々の癌細胞、微小環境を構成する細胞は外部の刺激に対して異なった糖代謝を示すことが明らかになってきた。

例えば、腎細胞癌マウス移植モデルに血管新生阻害剤を投与すると、腫瘍血管に近い癌細胞では乳酸を利用した糖新生が亢進し、腫瘍血管から数10  $\mu\text{m}$  離れた癌細胞では糖トランスポーターの発現が亢進し前者が産生したブドウ糖をエネルギー源として生命活動を維持するという共生現象“Symbiosis”によって耐性を獲得している。また、癌組織内の線維芽細胞が癌細胞へ乳酸を供給するといった異種細胞間の共生現象も明らかになってきている。このように癌組織内では酸素や栄養といった外的刺激の“マイクロスケール”での graduation が重要な働きをしている可能性があり、癌微小環境内の共生現象の詳細を明らかにするためにはマイクロスケールで酸素、栄養、サイトカインといった外的刺激の濃度勾配を再現できる癌組織の培養システムを確立する必要がある。

そこで、我々は東京工業大学工学院石田教室との共同研究として“マイクロ流路技術”を用い、培養液の流量を制御しながら還流することによってマイクロスケールでの液体成分、気体成分の濃度勾配の調整が可能な空間で組織片を培養する“組織実装マイクロデバイス”の開発を始めた。

現時点では模擬組織を用いた基礎実験の段階ではあるが、“組織実装マイクロデバイス”の必要性とその可能性について解説したい。



現在開発中の“組織実装マイクロデバイス”



## 【研究費】

科研費 基盤研究◎「FDG PET/CT を活用した腎細胞癌の血液マーカー・新規治療法開発のための研究」2016–2018 年

科研費 基盤研究◎「PET/CT を活用した免疫チェックポイント阻害剤の血液バイオマーカーの同定」2019–2022 年

## 【学会賞】

2008 年 第 15 回日本泌尿器科学会賞、2012 年 第 100 回日本泌尿器科学会総会賞、2013 年 第 28 回欧州泌尿器科学会会議ベストポスター賞、2016 年 第 54 回日本癌治療学会学術集会優秀演題賞、2017 年 第 55 回日本癌治療学会学術集会優秀演題賞

## 【特許】

「腎癌薬物療法の効果判定のための血中バイオマーカー」 国内特許第 6325177 号  
米国特許 US11,061,034.

## 【文献】

1. Inactivation of von Hippel-Lindau gene induces constitutive phosphorylation of MET protein in clear cell renal carcinoma. Nakaigawa N\*, Yao M, Baba M, Kato S, Kishida T, Hattori K, Nagashima Y, Kubota Y. Cancer Res. 2006 66: 3699–705.
2. The acceleration of glucose accumulation in renal cell carcinoma assessed by FDG PET/CT demonstrated acquisition of resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy. Nakaigawa N, Kondo K, Ueno D, Namura K, Makiyama K, Kobayashi K, Shioi K, Ikeda I, Kishida T, Kaneta T, Minamimoto R, Tateishi U, Inoue T, Yao M. BMC Cancer. 2017 17: 39.
3. Development of a Microfluidic Device to Form a Long Chemical Gradient in a Tissue from Both Ends with an Analysis of Its Appearance and Content. Tokuoka Y, Kondo K, Nakaigawa N, Ishida T. Micromachines (Basel). 2021. 12: 1482.



## 中井川 昇

神奈川県立がんセンター 泌尿器科

1989 年 横浜市立大学医学部卒  
1991 年 横浜市立大学附属病院 泌尿器科 助手  
1996 年 米国国立がん研究所 客員研究員  
1999 年 横浜市立大学附属病院 泌尿器科 助手  
2005 年 横浜市立大学附属病院 泌尿器科 准教授  
2014 年 横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学 准教授  
2022 年 現職

## 多がん種 PDX モデルのトランスクリプトーム解析に基づくがん-間質相互作用の包括的解析

河村 大輔

東京大学大学院 医学系研究科 衛生学教室 助教

1889年のがん転移の臓器選択性を説明するために「seed and soil」仮説が提唱された。それ以来、多くの研究により、悪性腫瘍の生着、増殖、浸潤、転移などの挙動は、「seed」=がん細胞と「soil」=腫瘍微小環境（TME）の生物学的相互作用に依存していることが明らかにされてきた。従って、がん-間質相互作用は有効な治療ターゲットになりうると考えられている。

患者由来のPDXモデルはTMEをよく再現し、薬剤介入実験も可能であることから、がん-間質相互作用における治療標的探索に適した研究ツールである。我々は神奈川がんセンター、実験動物中央研究所と共同で樹立した9種のがん種からなる70検体由来のPDXモデルを樹立し、トランスクリプトームシーケンスを行った。ヒトとマウスのオーソログ配列の差は平均15%にもなるため、がん細胞（ヒト）由来及び間質細胞（マウス）由来のシーケンスリードを配列の違いから*in silico*で分離し、がん細胞のみ、間質細胞のみの発現プロファイルを作成することができる。我々はこのデータを用いて様々な解析を行い、がん-間質相互作用におけるハブ制御因子の同定を試みた。

まず、PDXの組織は臨床がん組織の腫瘍率や間質細胞の組成がよく再現されることを確認した。また、様々ながん種の腫瘍・間質発現プロファイルを比較することでがん細胞のみならず間質細胞のシグナルもがん種によって多様であることが明らかになった。特に腎淡明細胞がんや膠芽腫の間質は、大腸がん、肺がん、膵がんなどの線維性間質を作るがんと比較して特徴的であり、腎がんでは低酸素シグナルや血管内皮の増加が明瞭であった。腎がん間質の特徴的トランスクリプトームを支配する上流レギュレーターシグナル伝達経路及び、そのトリガーとなるがん細胞側からの細胞間シグナルの統合解析を行なったところ、血管新生もしくは低酸素に関連したTME形成に関与する可溶性因子とパラクリンエフェクターであるAPELINを同定した。その後、腎がんPDXマウスを用いたAPELINシグナル阻害実験により、この可溶性因子が腎がんの進行に関与していることを確認した。

これらの一連の解析と実験により、PDXモデルのトランスクリプトーム解析はがん-間質相互作用解析における分子標的を同定するための有望なアプローチであると考えられる。

## 【研究費】

1. 日本学術振興会：科学研究費 基盤研究 B：深層テクスチャを用いたがん病理組織像の大規模解析基盤の構築と検証（代表、2021–2024）
2. 日本学術振興会：科学研究費 若手研究 A：1 細胞がん–間質相互作用解析による抗癌剤耐性克服ターゲットの探索（代表、2017–2019）

## 【文献】

1. Komura D, Kawabe A, Fukuta K, Sano K, Umezaki T, Koda H, Suzuki R, Tominaga K, Ochi M, Konishi H, Masakado F, Saito N, Sato Y, Onoyama T, Nishida S, Furuya G, Katoh H, Yamashita H, Kakimi K, Seto Y, Ushiku T, Fukayama M, Ishikawa S. Universal encoding of pan-cancer histology by deep texture representations. *Cell Rep.* 2022 Mar 1; 38(9): 110424.
2. Sueyoshi K, Komura D, Katoh H, Yamamoto A, Onoyama T, Chijiwa T, Isagawa T, Tanaka M, Suemizu H, Nakamura M, Miyagi Y, Aburatani H, Ishikawa S. Multi-tumor analysis of cancer-stroma interactomes of patient-derived xenografts unveils the unique homeostatic process in renal cell carcinomas. *iScience.* 2021 Oct 21; 24(11): 103322.
3. Komura D, Isagawa T, Kishi K, Suzuki R, Sato R, Tanaka M, Katoh H, Yamamoto S, Tatsuno K, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. CASTIN: a system for comprehensive analysis of cancer-stromal interactome. *BMC Genomics.* 2016 Nov 9; 17(1): 899.



## 河村 大輔

東京大学大学院 医学系研究科 衛生学教室 助教

- 
- 2007年 東京大学大学院 工学系研究科 博士課程 修了、博士（工学）
  - 2007年 日本電気株式会社 中央研究所
  - 2013年 千葉大学医学部医学科 卒業
  - 2015年 東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野 特任助教
  - 2016年 東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野 助教
  - 2018年 東京大学大学院 医学系研究科 衛生学教室 助教

## トリプルネガティブタイプ乳がんの 親玉がん幹細胞—root-Cancer stem cells

後藤 典子

金沢大学がん進展制御研究所・分子病態研究分野

乳がんは、女性のがんの中では最も罹患数が多く、死亡数も増加傾向にある。特にトリプルネガティブサブタイプに分類される、ホルモン受容体及び HER2 受容体ともに陰性の症例に対する良い分子標的薬は存在しないため、従来型の抗がん剤で治療される。しかしその予後は不良である。近年、がん幹細胞が治療抵抗性、再発、転移の原因であることがわかってきて、これまでの従来型抗がん剤を用いた治療のみならず、分子標的治療を行う上でも見逃されていた真の標的として世界的に注目されている。多くの細胞膜上のたんぱく質や酵素活性等が、がん幹細胞を濃縮する手段として、私どもを含めた多くの研究者より報告されている。例えば乳がんでは、CD44<sup>high</sup> CD24<sup>low</sup>、CD133、ALDH 活性、Neuropilin (NRP)1、IGF1 受容体 (IGF1R) などを用いて、がん幹細胞を濃縮できる。しかし、これらのたんぱく質等を用いて濃縮された細胞集団の性質は、それぞれ異なる。例えば私どもはこれまでに、NRP1 はがん幹細胞の対称性分裂を起こすこと、IGF1R は未分化性を誘導する ID1 転写因子を活性化することを示してきた。つまりがん幹細胞が濃縮されている細胞集団自体も不均一である。

では、がん幹細胞の親ともいえる共通の祖先細胞は果たして存在しているのだろうか。乳がん幹細胞の起源は、未分化な乳腺前駆細胞と考えられている。マウス乳腺細胞のシングルセル RNA シークエンスをもとに、それぞれの分化段階の乳腺細胞に高発現する遺伝子シグネチャーが報告されている。これを用いて私どもが樹立したトリプルネガティブ乳がんの Patient-derived xenograft (PDX) モデルを解析したところ、ルミナル前駆細胞と、妊娠期に急速に発達する腺房の前駆細胞のシグネチャーを高発現する細胞が散在することがわかった。このことは、起源細胞の性質を備えた親玉がん幹細胞が、がん組織内に維持されていることを示唆する。次に NRP1 と IGF1 受容体を用いて、トリプルネガティブ乳がん患者由来のがん細胞をスフェロイド培養し、NRP1 もしくは IGF1R にて FACS ソーティングを行い、シングルセルにして網羅的に RNA シークエンスを行った。Seurat を用いたクラスタリングを行った結果、細胞群が5つに分かれた。そのうちクラスター1と2はルミナル前駆細胞、もしくはより未分化な乳腺幹細胞のシグネチャーを高発現していた。一方クラスター3と4は腺房前駆細胞のシグネチャーを高発現していた。さらに解析を進めた結果、クラスター1と2の細胞群が「親玉がん幹細胞」であることがわかった。私どもはこの細胞群を「root-Cancer stem cells」と名付けた。

## 【文献】

1. Sato W, Ikeda K, Gotoh N, Inoue S, Horie K.: Efp promotes growth of triple-negative breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 624, 81–88, 2022
2. Takeuchi Y, Kimura N, Murayama T, Machida Y, Iejima D, Nishimura T, Terashima M, Wang Y, Li M, Sakamoto R, Yamamoto M, Itano N, Inoue Y, Ito M, Yoshida N, Inoue J-I, Akashi K, Saya H, Fujita K, Kuroda M, Kitabayashi I, Voon D, Suzuki T, Tojo A, Gotoh N.: The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 118(43), e2103658118, 2022.
3. Reheman Y, Takeuchi Y, Nishimura T, Li M, Wang Y, Meguro-Horike M, Kohno T, Horike S, Nakata A, Gotoh N.: MUSASHI-2 confers resistance to third-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitor osimertinib in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 112(9), 3810–3821, 2021.
4. Murayama T, Takeuchi Y, Yamawaki K, Natsume T, Mengjiao L, Marcela N R-C, Nishimura T, Kogure Y, Nakata A, Tominaga K, Sasahara A, Yano M, Ishikawa S, Ohta T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S, Seki M, Suzuki Y, Sugano S, Enomoto T, Tanabe M, Tada K, Kanemaki T M, Okamoto K, Tojo A, Gotoh N.: MCM10 compensates for Myc-induced DNA replication stress in breast cancer stem-like cells. *Cancer Sci*, 112(3), 1209–1224, 2021
5. Murayama T, Gotoh N.: Patient-derived xenograft models of breast cancer and their application. *Cells*, 8, E621, 2019.
6. Tominaga K, Minato H, Murayama T, Sasahara A, Nishimura T, Kiyokawa E, Kanauchi H, Shimizu S, Sato A, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Ogawa T, Ishii H, Mori M, Akashi K, Okamoto K, Tanabe M, Tada K, Tojo A, Gotoh N.: Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 116, 625–630, 2019.
7. Nishimura T, Nakata A, Chen X, Nishi K, Meguro-Horike M, Sasaki S, Kita K, Horike S-I, Saitoh K, Kato K, Igarashi K, Murayama T, Kohno S, Takahashi C, Mukaida N, Yano S, Soga T, Tojo A, Gotoh N.: Cancer stem-like properties and gefitinib-resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2. *Oncogene*, 38, 2464–2481, 2019.
8. Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada K, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.: Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*, 36,1276–1286, 2017.
9. Murayama T, Nakaoku T, Enari T, Nishimura T, Tominaga K, Nakata A, Tojo A, Sugano S, Kohno T, Gotoh N.: Oncogenic fusion gene CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit. *Cancer Res*, 76, 974–983, 2016.
10. Hinorara K, Kobayashi S, Kanauchi H, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Tada K, Umezawa K, Mori M, Ogawa T, Inoue J, Tojo A. & Gotoh N: ErbB/NF- $\kappa$ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 109, 6584–6589, 2012.



## 後藤 典子

金沢大学がん進展制御研究所・分子病態研究分野

- 
- 1989年 金沢大学医学部卒業
  - 1993年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
  - 1993年 東京大学医科学研究所助手
  - 1998年 ニューヨーク大学医学部 Department of Pharmacology
  - 2005年 東京大学医科学研究所助教授
  - 2007年 東京大学医科学研究所特任准教授（独立）

## 患者由来癌モデルを用いたがんエコシステム解明

関根 圭輔

国立がん研究センター研究所 がん細胞システム研究ユニット、独立ユニット長

癌細胞社会を理解するためには、癌細胞のみならず間質に存在する間葉系細胞、血管内皮細胞など、癌を構成する様々な細胞の理解が必須である。膵癌は特に間質が豊富であり、豊富な間質が膵癌の治療抵抗性および予後と深く関与することが知られている。そのため、膵癌細胞-間質相互作用を理解し、制御することが重要であると考えられる。患者由来癌モデルとしてオルガノイドの利用が盛んに行われているが、膵癌細胞-間質の相互作用の解析、膵癌の薬剤感受性の正確な評価のためには膵癌間質を再現可能な培養系の構築が必須である。

我々はこれまでにヒト組織を構成する複数の細胞間の立体的な相互作用を再現することで機能臓器（肝臓原基：iPSC 肝芽）の創出技術を開発してきた。この技術を立体的ながん組織の人為的な再構成に応用し、患者由来プライマリ膵癌細胞より間質を含むヒト膵癌組織（膵癌オルガノイド）を再構成に成功している。膵癌オルガノイドの *in vitro* における薬剤感受性を評価したところ、癌細胞単独群に比べ、膵癌の治療薬であるゲムシタビンを含む複数の薬剤への感受性が大きく低下することが明らかとなった。そこで、膵癌の癌細胞社会の解明へ向けた端緒として、患者由来がん組織および間質を豊富に含む膵癌オルガノイドを用いてがん細胞-間質細胞相互作用の解明に向けたトランスクリプトーム解析を実施した。これらの解析から、既知の相互作用因子の他複数の相互作用候補分子を同定した。現在、これら相互作用因子の解析を進めると共に、オルガノイドの患者由来がんモデルとしての更なる精度向上を目指し、患者組織の詳細な解析と高度な組織構造の再現に取り組んでいる。



## 【文献】

1. Krumm J, Sekine K., et al., Cell Reports. 38(13): 110604. (2022)
2. Yasui R, Matsui A, Sekine K\*, et al., Stem Cell Rev Rep. 10.1007/s12015-022-10402-3 \*corresponding author
3. Sekine K. Front Genet. 12: 759366. (2021)
4. Yasui R, Sekine K\*, et al., Stem Cells 39(4): 429–442. (2021) \*corresponding authors
5. Sekine K\*, et al., Scientific Reports 10, Article number: 17937 (2020) \*corresponding authors.
6. Sekine K\*, et al., Scientific Reports 10, Article number: 10293 (2020) \*corresponding authors.
7. Takada K, Sekine K, et al., Int J Cancer 148(1): 193–202. (2020)
8. Takahashi Y, Sekine K, et al., Cell Reports 23(6): 1620–1629. (2018)
9. Sekine K † \*, Camp JG † , et al., Nature 546: 533–538. (2017) † equal contribution, \* corresponding author.
10. Takebe T, Sekine K, et al., Cell Reports 21(10): 2661–2670. (2017)



## 関根 圭輔

国立がん研究センター研究所  
がん細胞システム研究ユニット

2000年 東京大学大学院農学生命科学研究科修了 博士（農学）  
2000年 東京大学分子細胞生物学研究所 助手  
2009年 横浜市立大学大学院医学研究科 助教  
2018年 同 講師  
2019年 東京大学医科学研究所 准教授  
2020年より現職

## 患者由来精巣がんモデルに基づく 分子病態の解析と応用

堀江 公仁子

埼玉医科大学医学部 ゲノム応用医学 教授

精巣がんは希少がんながら AYA 世代の若年男性に最も多い固形がんである。その  $\geq 90\%$  は胚細胞腫瘍であり、診断時に有転移症例は 30% で進行が速いがんである。精巣胚細胞腫瘍は主に Germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS) 由来であり、GCNIS 由来がんは病理組織学的にセミノーマ（精上皮腫）と非セミノーマ（セミノーマ以外の組織型を一種類以上含むがん）に分類される。有転移症例は病理組織、ステージ、腫瘍マーカー値に基づく国際予後リスク分類により治療方針が決定され、化学療法、放射線療法、手術療法を合わせた集学的治療が行われている。70 年代にシスプラチンが導入されて以降、化学治療後の有転移精巣がんの予後は向上した一方で、難治性がんは一定数存在し、非セミノーマの予後不良群では 5 年生存率が現在も 70% を下回っている。シスプラチンを含む初期治療が有効でない症例は難治化しやすいため、精巣がん実臨床における分子病態の解明は新たながん戦略を開発する上で重要と考えられる。

私たちはスフェロイド培養法を用いて非セミノーマ精巣胚細胞腫瘍の患者由来がん培養系を複数系統確立し、その移植腫瘍系も作製して、*in vitro* および *in vivo* 実験系の相移行が容易な患者由来がんモデルを用いて、がん分子病態の解析を進めている。これらがモデルにおいて、トランスクリプトーム解析より低酸素応答経路の亢進が認められ、HIF1 $\alpha$  阻害薬や *HIF1A* 遺伝子特異的 siRNA を用いることにより、培養系と移植腫瘍の増殖は有意に抑制された。HIF1 $\alpha$  下流因子として neuritin 1 (NRN1) が同定され、NRN1 発現抑制によっても患者由来がんの増殖が抑制され、精巣胚細胞腫瘍に対する新規分子標的になりうる可能性を見出した。患者由来がんのシスプラチン耐性モデルを確立し、トランスクリプトーム解析から、シスプラチン抵抗性関連因子として報告されている CNTN1 等の因子の他、DNA 損傷修復に関与する因子の発現変化を見出し、移植腫瘍系での発現調節による治療効果について検討を進めている。さらに、患者由来がん培養系におけるエピゲノム解析により、精巣胚細胞腫瘍の分子病態において重要な転写活性化領域等の同定に着目している。精巣胚細胞腫瘍のうち、特に非セミノーマは胚形成の分化段階に相当する多彩な組織像を呈するがんであることから、今後、組織型ごとの分子病態や治療感受性について解明されていくことにより、精巣胚細胞腫瘍に対する精密医療の確立が期待される。

## 【研究費】

1. 日本学術研究振興会：科学研究費助成事業基盤研究（B）：ホルモン依存性女性がん患者由来・移植系における病態特異的代謝機構の解明と応用（代表、2020–2023）
2. 車両競技公益資金記念財団：医療の基礎的、先駆的研究 助成事業：女性がん患者由来モデルに基づく性ホルモン作用の解明と臨床応用（代表、2020–2023）

## 【受賞歴】

- 2010年 第10回日本抗加齢医学会総会・最優秀演題賞  
2013年 日本抗加齢協会・第5回研究奨励賞

## 【社会活動】

日本抗加齢医学会評議員（2013年～）、日本内分泌学会評議員（2015年～）

## 【文献】

1. Shiba S, Ikeda K, Suzuki T, Shintani D, Okamoto K, Horie-Inoue K, Hasegawa K, Inoue S. Hormonal regulation of patient-derived endometrial cancer stem-like cells generated by three-dimensional culture. *Endocrinology*. 2019; 160(8): 1895–1906.
2. Mitobe Y, Iino K, Takayama KI, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, Kawabata H, Suzuki Y, Horie-Inoue K, Inoue S. PSF Promotes ER-Positive Breast Cancer Progression via Posttranscriptional Regulation of *ESR1* and *SCFD2*. *Cancer Res*. 2020; 80(11): 2230–2242.
3. Namekawa T, Kitayama S, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, Yano A, Kawakami S, Inoue S. HIF1 $\alpha$  inhibitor 2-methoxyestradiol decreases NRN1 expression and represses *in vivo* and *in vitro* growth of patient-derived testicular germ cell tumor spheroids. *Cancer Lett*. 2020; 489: 79–86.
4. Kamada S, Namekawa T, Ikeda K, Suzuki T, Kagawa M, Takeshita H, Yano A, Okamoto K, Ichikawa T, Horie-Inoue K, Kawakami S, Inoue S. Functional inhibition of cancer stemness-related protein DPP4 rescues tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2021; 40(22): 3899–3913.
5. Sato W, Ikeda K, Gotoh N, Inoue S, Horie K. Efp promotes growth of triple-negative breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022; 624: 81–88.



## 堀江 公仁子

埼玉医科大学医学部 ゲノム応用医学 教授

- 1988年 東京医科歯科大学医学部卒業 東京大学医学部附属病院研修医  
1994年 東京大学医学部助手 眼科外来副医長  
1995年 癌研究会付属病院眼科部長 癌研究所生化学部嘱託研究員  
1997年 カリフォルニア大学サンディエゴ校薬理学客員研究員  
2000年 国立がんセンター中央病院眼科医師  
2002年 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター講師  
2008年 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター准教授  
2016年 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター教授  
2020年 埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学教授

## シングルセル解析と空間的発現解析の統合によるがん難治性ネットワークの同定

岡本 康司

帝京大学 先端総合研究機構

難治がんの治療抵抗性獲得において、がん細胞と非がん細胞により形成される生存増殖ニッチの形成が重要な役割を担うと考えられる。がん組織中には、がん関連繊維芽細胞（CAF）、内皮細胞、マクロファージ等の非がん細胞が存在するが、がん細胞はこれらの非がん細胞との相互作用により、自らの生存増殖に有利な微小環境を構築していると考えられる。このような微小環境を構成する理解する方法論として、がん組織のシングルセル解析が盛んに行われるようになってきた。しかしながら、シングルセル解析においては、細胞の空間的位置情報は失われてしまうため、細胞間相互作用を正確に理解する事は難しい。そこで我々のグループでは、シングルセル解析を空間的トランスクリプトーム解析、多抗体イメージング等の空間的発現解析と組み合わせる事により、難治がんの治療抵抗性ニッチの本態解明を目指している。本演題では、大腸がん、卵巣がんを対象とした統合解析について紹介する。

大腸がんの解析アプローチとしては、臨床検体由来がん組織よりヒト大腸がんのスフェロイド三次元培養系を構築し、それらのマウス移植腫瘍を対象としたシングルセル解析を行なった所、大腸がん組織中にLGR5がん幹細胞マーカー陽性の細胞群が存在する事、それらの細胞は増殖の遅い休止型と増殖型のがん幹細胞に層別化される事、さらに抗がん剤投与後の残存細胞の解析により、休止型がん幹細胞は抗がん剤抵抗性を示す事が示された。さらに、腫瘍浸潤部において別のがん細胞群が存在し、これらの細胞群に特異的に発現する遺伝子の機能欠損実験より、これらのがん細胞群は肝転移に重要な役割を担うと考えられた。移植腫瘍を対象とした空間的トランスクリプトーム解析を行なった所、これらの細胞は腫瘍辺縁部に位置し、CAFとの相互作用ネットワークを構成していると考えられた。また、卵巣がん臨床検体を対象として、シングルセル解析及び空間的トランスクリプトーム解析を用いた治療抵抗性細胞群の同定も行っており報告する。

## 【文献】

1. Yamawaki K, Mori Y, Sakai H, Kanda Y, Shiokawa D, Ueda U, Ishiguro T, Yoshihara K, Nagasaka K, Onda T, Kato T, Kondo T, Enomoto T, Okamoto K. Integrative analyses of gene expression and chemosensitivity of patient-derived ovarian cancer spheroids link G6PD-driven redox metabolism to cisplatin chemoresistance. *Cancer Lett.* doi: 10.1016/j.canlet.2021.08.018, 2021.
2. Shiokawa D, Sakai H, Ohata H, Miyazaki T, Kanda Y, Sekine S, Narushima D, Hosokawa M, Kato M, Suzuki S, Takeyama H, Kambara H, Nakagama H, Okamoto K. Slow-cycling cancer stem cells regulate progression and chemoresistance in colon cancer. *Cancer Res.* canres.0378.2020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0378, 2020
3. Ohata H, Shiokawa D, Obata Y, Sato A, Sakai H, Fukami M, Hara W, Taniguchi H, Ono M, Nakagama H, Okamoto K. NOX1-dependent mTORC1 activation via S100A9 oxidation in cancer stem-like cells leads to colon cancer progression. *Cell Reports* 28, 1282–1295, 2019.
4. Shiokawa D, Sato A, Ohata H, Mutoh M, Sekine S, Kato M, Shibata T, Nakagama H, Okamoto K. The Induction of Selected Wnt Target Genes by Tcf1 Mediates Generation of Tumorigenic Colon Stem Cells. *Cell Reports* 19, 981–994, 2017.
5. Ishiguro T, Sato A, Ohata H, Ikarashi Y, Takahashi R, Ochiya T, Yoshida M, Tsuda H, Onda T, Kato T, Kasamatsu T, Enomoto T, Tanaka K, Nakagama H, Okamoto K. Establishment and characterization of an *in vitro* model of ovarian cancer stem-like cells with an enhanced proliferative capacity. *Cancer Res.* 76, 150–160, 2016.
6. Masuda M, Uno Y, Ohbayashi N, Ohata H, Mimata A, Kukimoto-Niino M, Moriyama H, Kashimoto S, Inoue T, Goto N, Okamoto K, Shirouzu M, Sawa M, Yamada T. TNIK inhibition abrogates colorectal cancer stemness. *Nature Commun.* 7, 12586, 2016.
7. Ohata H, Ishiguro T, Aihara Y, Sato A, Sakai H, Sekine S, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Nakagama H, Okamoto K. Induction of the stem-like cell regulator CD44 by Rho kinase inhibition contributes to the maintenance of colon cancer-initiating cells. *Cancer Res.* 72, 5101–5110, 2012.



## 岡本 康司

帝京大学 先端総合研究機構

---

1986年 東京大学医学部卒  
 1986年 東京大学附属病院研修医  
 1991年 コールドスプリングハーバー研究所博士研究員  
 1992年 東京大学医学系大学院博士課程卒（生化学）  
 1996年 コロンビア大学博士研究員  
 2000年 国立がんセンター研究所 放射線研究部 室長  
 2010年 国立がん研究センター研究所 がん分化制御解析分野 分野長  
 2022年 帝京大学 先端総合研究機構 教授

## 幹細胞性と相分離機構を標的とした がん病態メカニズムの解明・創薬および 患者由来がん三次元培養モデルの応用

井上 聡

東京都健康長寿医療センター研究所・システム加齢医学

前立腺がんは男性がんとして患者数、死亡者数ともに大きな割合を占めており、特に高齢男性に多く、健康長寿を損ねる疾患である。このがんに対して、男性ホルモン作用を抑えるホルモン療法や抗がん剤を用いた化学療法を行うが、やがて薬剤が効かなくなり、再発、難治化して去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）となり死に至ることが大きな問題となっている。最近の幹細胞培養や免疫不全動物の技術革新により、これらの難治性前立腺がんの患者由来モデルについて、三次元培養により確立し、病態メカニズムの解明、治療モデル、創薬、精密医療等に应用することができるようになってきている。我々は治療抵抗性になった前立腺がん組織において発現が上昇する転写因子として幹細胞性・未分化能維持に関わる山中4因子の一つである転写因子OCT4に着目した。注目すべきことに、OCT4は前立腺がんを悪性化する男性ホルモン受容体であるアンドロゲン受容体（AR）やフォークヘッド型転写因子（FOXA1）と言われる転写因子などと集合体を形成し、相分離を起こすことによりそれら集合体の形成能を高め、がん悪性化に関わる遺伝子群の発現制御を行うことを明らかにした。特に、前立腺がんはアンドロゲン受容体を消失させホルモン療法が効かない神経内分泌性がん（NEPC）に進行することが近年解決すべき課題となっているが、このタイプのがん細胞においては別の転写因子NRF1と結合し同様に相分離を介して協調関係が高まることを解明した。興味深いことに、核酸アナログである抗ウイルス薬として使用されるリバビリンは相分離を標的として働きそれら集合体の形成を弱めることを発見した。そのためリバビリンはOCT4が高く発現しているがんに対して抗がん剤の効果を改善する。本研究により前立腺がんの悪性化に伴い複数の転写因子が相分離を利用して集合する能力を高め、遺伝子情報を制御するメカニズムを明らかにした。またOCT4を核とした転写因子の集合体の形成を促す相分離という物理化学現象を標的としてがん治療に応用できること、特に難治性の治療抵抗性がんにおいて奏功することをがん患者由来三次元培養モデルも活用して提唱した。



## 【文献】

1. Kimura N, Takayama K, Yamada Y, Kume H, Fujimura T, Inoue S: Ribonuclease H2 subunit A preserves genomic integrity and promotes prostate cancer progression. *Cancer Res Commun* 2 (8): 870–883, 2022.
2. Obinata D, Funakoshi D, Takayama K, Hara M, Niranjana B, Teng L, Lawrence M, Taylor R, Risbridger G, Suzuki Y, Takahashi S, Inoue S: OCT1-target neural gene PFN2 promotes tumor growth in androgen receptor-negative prostate cancer. *Sci Rep* 12(1): 6094, 2022.
3. Takayama K, Kosaka T, Suzuki T, Hongo H, Oya M, Fujimura T, Suzuki Y, Inoue S: Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in the progression of prostate cancer. *Nat Commun* 12(1): 3766, 2021.
4. Azuma K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, Horie-Inoue K, Inoue S: TRIM47 activates NF- $\kappa$ B signaling via PKC $\epsilon$ /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(35): e2100784118, 2021.
5. Takayama K, Honma T, Suzuki T, Kondoh Y, Osada H, Suzuki Y, Yoshida M, Inoue S: Targeting epigenetic and post-transcriptional gene regulation by PSF impairs hormone therapy-refractory cancer growth. *Cancer Res* 81(13): 3495–3508, 2021.
6. Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Hobo R, Nakasato N, Takeda S, Inoue S: Mitochondrial supercomplex assembly promotes breast and endometrial tumorigenesis by metabolic alterations and enhanced hypoxia tolerance. *Nat Commun* 10: 4108, 2019.
7. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Takahashi S, Inoue S: COBLL1 modulates cell morphology and facilitates androgen receptor genomic binding in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115: 4975–4980, 2018
8. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Yamada Y, Takahashi S, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S: Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114: 10461–10466, 2017.



## 井上 聡

東京都健康長寿医療センター・システム加齢医学

東京大学医学部医学科卒後、同附属病院で内科研修、老年病科に入局。女性ホルモン研究で学位取得後、米国ソーク研究所に留学して核内受容体研究。帰国後、東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座老化制御学講師、抗加齢医学講座・特任教授、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門・部門長兼務を経て、現職は東京都健康長寿医療センター研究所システム加齢医学研究部長。男性・女性ホルモン受容体、ビタミンK、RNA-蛋白質複合体、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体研究を進めている。

## 胃がんオルガノイドを用いた 薬剤耐性関連分子の研究

坂本 直也

国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野

オルガノイドは、組織の最小構成単位を *in vitro* で培養維持できる手法であり、幹細胞を中心とした組織の分化、培養環境への適応を検討できるモデルである。上記の解析のノウハウを基盤として、がん幹細胞を中心とした薬剤耐性獲得機構の解明を目指し、胃がんオルガノイドを用いて transcriptome を中心に解析を行った。大腸特異的に Cdx2 発現消失と Braf 変異を導入できる大腸鋸歯状腺癌モデルマウスの樹立に携わり、腫瘍部のオルガノイドの樹立の手技、方法論を確立した。胃がん、大腸がんオルガノイドライブラリーを作成し、低濃度の抗がん剤の持続的な添加により、5-FU、オキサリプラチン耐性胃がんオルガノイドを樹立した。マイクロアレイ、RNA-seq による遺伝子発現解析及び validation から、5-FU 耐性獲得に KHDRBS3、オキサリプラチン耐性獲得に MYOF が寄与することを明らかにし、胃がん、大腸がんにおいて抗がん剤の治療効果予測に有用なマーカーであることを明らかにした。5-FU、オキサリプラチン耐性獲得の両方に関連する分子の同定に成功し、現在もさらなる解析を進めている。一方、大規模ながん細胞株データベース解析で同定した DNA 合成阻害剤の耐性に関与する分子 SLFN11 に注目した。SLFN11 の発現を免疫組織学的に検討し、正常部、代表的な腫瘍組織における臓器横断的な発現パターンを明らかにした。胃がんにおける SLFN11 と DNA 合成阻害剤投与症例の治療効果、予後との相関を、胃がん臨床検体およびオルガノイド、細胞株の解析により明らかにした。

これまでの解析では、がん幹細胞の抗がん剤曝露後の適応過程に生じる細胞の特徴を明らかにしたが、今後は胃がんオルガノイドを用いて、スーパーエンハンサーによる胃がん組織の薬剤抵抗性に特徴的な細胞分化に着目し、シングルセル解析等の新技術も取り入れて、胃がんの抗がん剤耐性獲得のメカニズムの本態解明に迫る解析を展開したい。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

2017年3月 日本胃癌学会 優秀研究賞

2017年9月 平成29年度日本分子腫瘍マーカー研究会 学術奨励賞

2018年6月 日本病理学会 学術奨励賞

## 【文献】

1. Harada K, Sakamoto N, Ukai S, Yamamoto Y, Pham QT, Taniyama D, Honma R, Maruyama R, Takashima T, Ota H, Takemoto Y, Tanabe K, Ohdan H, Yasui W. Establishment of oxaliplatin-resistant gastric cancer organoids: importance of myoferlin in the acquisition of oxaliplatin resistance. *Gastric Cancer*. 24(6): 1264–1277. 2021
2. Takashima T, Taniyama D, Sakamoto N, Yasumoto M, Asai R, Hattori T, Honma R, Thang PQ, Ukai S, Maruyama R, Harada K, Kuraoka K, Tanabe K, Sasaki AT, Ohdan H, Morii E, Murai J, Yasui W. Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers. *Br J Cancer*. 125(1): 65–77. 2021
3. Ukai S, Honma R, Sakamoto N, Yamamoto Y, Pham QT, Harada K, Takashima T, Taniyama D, Asai R, Fukada K, Naka K, Tanabe K, Ohdan H, Yasui W. Molecular biological analysis of 5-FU-resistant gastric cancer organoids; KH-DRBS3 contributes to the attainment of features of cancer stem cell. *Oncogene*. 39(50): 7265–7278. 2020



## 坂本 直也

国立がん研究センター 先端医療開発センター  
臨床腫瘍病理分野

2005年3月 広島大学医学部医学科卒業  
2007年4月 広島大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学  
2009年10月 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 情報医工学プログラム特任助教  
2012年4月 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病理学特任助教  
2013年4月 University of Michigan, Comprehensive Cancer Center Post doctoral fellow  
2016年3月 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 分子病理学 助教  
2020年7月 国立がん研究センター 先端医療開発センター  
臨床腫瘍病理分野 ユニット長

## 唾液腺癌研究における患者由来モデルの有用性

佐野 大佑

横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

唾液腺癌は全がんの約0.3%を占め、年間発生率は人口10万人あたり0.05～2人と推定される希少癌である。さらにその組織型は22種類におよび術前診断が困難である。唾液腺導管癌を代表に、唾液腺癌は組織型によっては非常に不良な経過を辿るが、その根治治療は手術以外に存在せず、唾液腺癌は難治性の希少癌の一つと言える。唾液腺癌では融合遺伝子など特徴的な遺伝子変異が組織型によっては存在するが、従来の技術では細胞株樹立が非常に困難なことが知られており、その結果基礎研究が大きく立ち遅れているため、その生物学的特徴は十分に解明されているとはいえない。さらに、希少癌であることも影響し、製薬企業による唾液腺癌を標的とした新規薬剤の創出の可能性は低く、局所進行あるいは再発・転移性唾液腺癌の治療法の開発はアンメットメディカルニーズとなっている。

近年開発されたオルガノイド培養法では、従来の二次元培養に比べてより生体内組織に近い環境を反映することが可能となり、今まで細胞株樹立が困難であった癌腫についても初代培養が可能となった。以上のような背景のもと、我々はこのオルガノイド培養法を用いることで、唾液腺癌の中でも数が多く、高悪性度に分類される唾液腺腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma; ACC) の種々のモデル作製に成功した。同研究では腫瘍内の不均一性が保たれるとされる Patient-derived xenograft (PDX) モデル (ACC PDX) の樹立の他に、ACC 患者由来オルガノイド、ACC PDX からの短期培養したオルガノイド、および同オルガノイドをマウスに移植することで ACC 動物モデルを樹立した。ACC PDX モデルならびに ACC 動物モデルではオリジナルの組織学的特徴を再現していることを確認し、さらに ACC オルガノイドを用いた薬剤スクリーニング評価が可能であることを示した<sup>1)</sup>。さらに同研究を他の組織型へも拡充し、今まで唾液腺導管癌、筋上皮癌、粘表皮癌においてオルガノイド継代培養、オルガノイド細胞株移植によるマウスモデル、PDX モデルの作製が可能であることを確認している<sup>2)</sup>。

このオルガノイド培養と PDX モデルを用いたアプローチは、唾液腺癌のように希少癌であるが故、また適切な前臨床試験モデルが存在しなかった故に今まで企業による新規治療薬開発が行われてこなかった悪性腫瘍の個別化治療開発に有用と考え、現在も更なる検証を重ねている。本シンポジウムでは本研究に対するこれまでの取り組みについて述べたい。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 基盤研究 (B) : 神経を中心としたがん微小環境ネットワークの解明から拓く新規治療法の開発 (分担、2022-)
2. 基盤研究 (C) : スーパーエンハンサーを介した遺伝子発現制御による HPV 関連中咽頭癌発癌機構の解明 (代表、2019-2022)
3. 平成 23 年度 横浜市立大学医学会医学研究奨励賞

## 【文献】

1. Takada K, Aizawa Y, **Sano D**, Okuda R, Sekine K, Ueno Y, Yamanaka S, Aoyama J, Sato K, Kuwahara T, Hatano T, Takahashi H, Arai Y, Nishimura G, Taniguchi H, Oridate N. Establishment of PDX-derived salivary adenoid cystic carcinoma cell lines using organoid culture method. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1; 148(1): 193-202.
2. Aizawa Y, Takada K, Aoyama J, **Sano D**, Yamanaka S, Seki M, Kuze Y, Ramilowski J, Okuda R, Ueno Y, Nojima Y, Inayama Y, Hatakeyama H, Hatano T, Takahashi H, Nishimura G, Fujii S, Suzuki Y, Taniguchi H, Oridate N. Experimental models of salivary gland cancer established using organoid culture and patient-derived xenografting. In submission.



## 佐野 大佑

横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

- 
- 2001年 横浜市立大学医学部附属病院 臨床研修医  
 2003年 横浜市立大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 常勤特別職  
 横浜栄共済病院 耳鼻咽喉科 常勤特別職  
 2006年 テキサス大学 M. D. Anderson Cancer Center 博士研究員  
 2011年 横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教  
 2016年 横浜市立大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 診療講師  
 横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
 2021年 横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

## オルガノイドを用いた IPMN のエピゲノム解析

立石 敬介

聖マリアンナ医科大学消化器内科

### 【目的】

膵癌の発癌様式にはいわゆる通常型膵癌の発癌経路と、膵嚢胞性疾患である膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN を経由する別の経路があるが、これらの分子学的な差異は明らかでない。我々はゲノム・エピゲノムの観点から上記の二つのヒト膵癌について比較検討した。

### 【方法】

手術あるいは内視鏡的に採取された患者検体からオルガノイドを樹立した。内訳は胃型 IPMN 4 例、IPMN 由来癌 4 例、IPMN 併存膵癌 3 例、通常型膵癌 10 例である。それぞれのオルガノイドについての omics データを解析し、グループごとに比較検討した。

### 【成績】

樹立したオルガノイドは組織学的に各々の原発巣の病理像を再現しており、オルガノイドの有用性が確認された。Whole exome-seq では IPMN や IPMN 由来癌オルガノイドで既報通り GNAS、RNF43、KLF4 変異を特異的に認めた。ただし IPMN と比して IPMN 由来癌オルガノイドでは変異や CNV の蓄積が目立ち、並行してニッチ因子非依存能や腫瘍形成能など悪性形質を獲得していた。クロマチンのオープン領域を検出する ATAC-seq 解析では、IPMN、IPMN 由来癌、通常型膵癌がグループごとに明瞭に区別された。正常膵と比して、IPMN では SERPINB5、SHH、MUC6 などの胃上皮マーカーの open 部位が特異的に検出され、IPMN 由来癌では広汎な消化器腺マーカー遺伝子が検出された。一方、通常型膵癌では膵管上皮のクロマチン形質を失う傾向が認められた。これらは RNA-seq による遺伝子発現における比較とも連動していた。次いで ATAC-seq の open 部位に結合する転写因子を footprint 解析で検出したところ、IPMN 由来癌では通常型膵癌に比して HNF1B が enrich した。ノックダウン実験から HNF1B が IPMN 由来癌特有のクロマチン動態形成を制御すること、またその生物学的重要性が明らかになった。さらに HNF1B の上流因子として MNX1 を同定し、臨床組織でもこれらの高発現が IPMN や IPMN 由来癌で確認された。MNX1 も HNF1B と同様に IPMN や IPMN 由来癌オルガノイドの生存に必須であることが示された。以上から MNX1-HNF1B 軸が IPMN 系譜に重要な分子機構であることが示唆された。

### 【結論】

IPMN 由来癌と通常型膵癌では異なるエピゲノム制御機構が存在し、両者の生物学的特性の違いを形成している可能性が示唆された。



## 【文献】

1. Kato H, Tateishi K, Fujiwara H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Otsuka M, Iwadate D, Oyama H, Kanai S, Noguchi K, Suzuki T, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Takahara N, Kishikawa T, Hamada T, Takahashi R, Miyabayashi K, Mizuno S, Kogure H, Nakai Y, Hirata Y, Toyoda A, Ichikawa K, Qu W, Morishita S, Arita J, Tanaka M, Ushiku T, Hasegawa K, Fujishiro M, Koike K. MNX1-HNF1B Axis Is Indispensable for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Lineages. *Gastroenterology*. 2022 Apr; 162(4): 1272–1287.e16.
2. Kato H, Tateishi K, Fujiwara H, Ijichi H, Yamamoto K, Nakatsuka T, Kakiuchi M, Sano M, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Otsuka M, Hirata Y, Tachibana M, Shinkai Y, Koike K. Deletion of Histone Methyltransferase G9a Suppresses Mutant Kras-driven Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Genomics and Proteomics* 2020; 17(6): 695–705.
3. Fujiwara H, Tateishi K, Misumi K, Hayashi A, Igarashi K, Kato H, Nakatsuka T, Suzuki N, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Kogure H, Nakai Y, Isayama H, Hasegawa K, Fukayama M, Soga T, Koike K. Mutant IDH1 confers resistance to energy stress in normal biliary cells through PFKF-induced aerobic glycolysis and AMPK activation. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 18859.
4. Fujiwara H, Tateishi K, Kato H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Tanaka Y, Ijichi H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Nakai Y, Koike K. Isocitrate dehydrogenase 1 mutation sensitizes intrahepatic cholangiocarcinoma to the BET inhibitor JQ1. *Cancer Science* 2018; 109(11): 3602–3610.
5. Nakatsuka T, Tateishi K, Kudo Y, Yamamoto K, Nakagawa H, Fujiwara H, Takahashi R, Miyabayashi K, Asaoka Y, Tanaka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Kato M, Sakai J, Tachibana M, Aburatani H, Shinkai Y, Koike K. Impact of histone demethylase KDM3A-dependent AP-1 transactivity on hepatotumorigenesis induced by PI3K activation. *Oncogene* 2017; 36(45): 6262–6271.



## 立石 敬介

聖マリアンナ医科大学消化器内科

1993年 東京大学医学部医学科 卒業  
 1993年 東京大学医学部附属病院・内科研修医  
 1994年 三井記念病院・内科・レジデント  
 1998年 東京都臨床医学総合研究所・外部研究員  
 2006年 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校 留学  
 2009年 東京大学医学部附属病院・消化器内科・助教  
 2014年 東京大学・講師・医学部  
 2022年 聖マリアンナ医科大学内科学（消化器内科）・主任教授

## 患者がん移植ゼブラフィッシュモデル (PDXZ) とプレジジョンメディシン

田中 利男

三重大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学 特定教授

ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどのトランスオミクスは、近年解析技術の著しい発展に伴いプレジジョンメディシンの基盤となりつつある。しかしながらがんゲノムプロファイリング検査を受けても遺伝子異常に対応した治療に結びつく割合は、現状では10-20%であるとされている。

一方PDXマウスモデル(PDXM)は、旧来の2D培養細胞よりも、ヒトがんの遺伝学的複雑さを詳しく捉えることができ、臨床外挿性の高いことが報告されているが、いくつかの課題も残されている。例えばPDXMによるプレジジョンメディシンには約1年間3回の植え継ぎに時間がかかるため、ドナーに利益を還元するところまでいかないのが現実である。さらにPDXMは、正常な免疫応答が起こらない高度免疫不全マウスで作製されている。ヒト免疫系の複雑さを完全に再現したヒト化マウス創成が試みられているが、今のところ存在しない。

そこで、正常免疫であるゼブラフィッシュによる新しい患者がん移植ゼブラフィッシュモデル(PDXZ)への展開を、試みている。すなわち免疫システムが未熟な受精後36時間以内の正常ゼブラフィッシュへの患者がん移植の生着率の高さや生着スピードが速いこと、1匹のゼブラフィッシュ移植に必要な患者がん細胞が100個以下で、1臨床検体で100匹以上の初代移植ゼブラフィッシュが可能であり、その後2日間で薬効定量解析できるなどの利点から、世界で患者がん検体のゼブラフィッシュ移植モデルが展開されている。その結果、PDXZにおける薬物感受性と術後臨床薬物応答性に、明確な相関が認められる。自験例では、膵がん/gemcitabine、5-FU、海外では大腸癌/FOLFOX、乳がん/olaparibなどが明らかにされている。これらヒト臨床がん細胞のゼブラフィッシュ移植システム(PDXZ)は、PDXMより圧倒的に迅速な治療薬感受性試験が実現しており、抗がん剤選択のための臨床体外診断システムとして、次世代個別化医療ツールになることが期待され、各患者がん検体のフェノミクス定量解析結果をその患者の治療薬選択にリアルタイムで活用することができ、次世代プレジジョンメディシンの一つの戦略であると思われる。さらに、独自の透明化ゼブラフィッシュ(MieKomachiシリーズ)などをin vivoライブイメージングに活用することにより、リアルタイムに移植がん細胞と微小環境の相互作用や治療薬抵抗性機構の解析が実現する。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. がんプレジジョンメディシンのための自動ゼブラフィッシュ創薬システム (AMED、代表、2020)
2. ヒト臨床膵がん個別化医療改良実現のための迅速治療薬感受性解析システム研究開発 (AMED、代表、2016)
3. がん分子標的薬の Oncocardiology 研究 (基盤 B、代表、2021–2023)

## 【文献】

1. 田中利男、患者がん移植モデル (PDX) とターゲットバリデーション、実験医学増刊号 2022 年 12 月刊行 予定
2. 田中利男、小岩純子、次世代ゼブラフィッシュ創薬とプレジジョンメディシン、日薬理誌 2019 年 第 154 巻 P78–83
3. Shimada Y, Nishimura Y, Tanaka T. Zebrafish-based systems pharmacology of cancer metastasis. *Methods Mol Biol.* 2014; 1165: 223–38.
4. Zhang B, Shimada Y, Hirota T, Ariyoshi M, Kuroyanagi J, Nishimura Y, Tanaka T. Novel immunologic tolerance of human cancer cell xenotransplants in zebrafish. *Transl Res.* 2016 Apr; 170: 89–98. e3.
5. Zhang B, Shimada Y, Kuroyanagi J, Ariyoshi M, Nomoto T, Shintou T, Umemoto N, Nishimura Y, Miyazaki T, Tanaka T. In vivo selective imaging and inhibition of leukemia stem-like cells using the fluorescent carbocyanine derivative, DiOC5(3). *Biomaterials.* 2015 Jun; 52: 14–25.
6. Zhang B, Shimada Y, Kuroyanagi J, Nishimura Y, Umemoto N, Nomoto T, Shintou T, Miyazaki T, Tanaka T. Zebrafish xenotransplantation model for cancer stem-like cell study and high-throughput screening of inhibitors. *Tumour Biol.* 2014 Dec; 35(12): 11861–9.
7. Zhang B, Shimada Y, Kuroyanagi J, Umemoto N, Nishimura Y, Tanaka T. Quantitative phenotyping-based in vivo chemical screening in a zebrafish model of leukemia stem cell xenotransplantation. *PLoS One.* 2014 Jan 15; 9(1): e85439.
8. Kuroyanagi J, Shimada Y, Zhang B, Ariyoshi M, Umemoto N, Nishimura Y, Tanaka T. Zinc finger MYND-type containing 8 promotes tumour angiogenesis via induction of vascular endothelial growth factor-A expression. *FEBS Lett.* 2014 Sep 17; 588(18): 3409–16.



## 田中 利男

三重大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学 特定教授

- 1980 年 三重大学大学院医学系研究科 医学博士  
 1980 年 三重大学医学部薬理学 助手  
 1982 年 三重大学医学部薬理学 講師  
 1982 年 Baylor College of Medicine Cell Biology Research Associate  
 1988 年 三重大学医学部薬理学 教授  
 2005 年 三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス 教授  
 2009 年 三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター センター長  
 2020 年 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学 特定教授

## 核酸および細胞を利用した がん治療用 DDS の開発

西川 元也、草森 浩輔

東京理科大学薬学部 生物薬剤学研究室

有効かつ安全ながん治療の実現には、標的部位への選択的な薬物送達を可能にするドラッグデリバリーシステム（DDS）の利用が有効である。これまでに、抗がん剤ドキソルビシンを内包するリポソーム製剤や抗体薬物複合体などの体内動態制御型がん治療薬が開発され、臨床で用いられている。我々はこれまでに、核酸や細胞に対して DDS を適用することでその体内動態を制御し、がん治療効果の増強を試みてきた。

核酸を対象とした検討においては、自然免疫を活性化する CpG モチーフを含む CpG オリゴデオキシヌクレオチド（CpG オリゴ）に注目し、これを認識する Toll-like receptor 9（TLR9）を発現する樹状細胞などの抗原提示細胞への効率的な送達法の開発に取り組んだ。DNA ナノテクノロジーを利用することで多足型構造のナノ構造化 DNA を開発したところ、これが非常に効率よく抗原提示細胞に取り込まれ、サイトカイン産生の誘導を増強できることを見出した。さらに、多足型ナノ構造化 DNA を無数に連結することで DNA ハイドロゲルを作製する技術（自己ゲル化核酸）を考案し、これにより作製した DNA ハイドロゲルが、抗原タンパク質や抗原ペプチドの徐放システムとしても機能することを明らかにし、担がんマウスへの投与によりその有用性を示した。また、抗原ペプチドに加えて抗原提示細胞を DNA ハイドロゲルに内包させることにも成功し、これにより高い抗腫瘍効果が得られることを見出した。現在は、DNA ハイドロゲルを構成するナノ構造化 DNA の最適化および最小化検討を進めている。

細胞を対象とした検討では、間葉系幹細胞（MSC）の腫瘍組織集積性を利用した抗がん剤の腫瘍へのデリバリーを試みた。MSC の抗腫瘍活性を補うために、MSC 表面にドキソルビシン内包リポソーム（DL）を修飾した。アビジン-ビオチン複合体（ABC）法を利用した修飾の結果、MSC の機能を損なうことなく細胞表面を DL で効率よく修飾することに成功した。DL 修飾 MSC は、培養がん細胞の増殖を効果的に抑制し、担がんマウスにおいて高い抗腫瘍効果を示した。また、DL 修飾 MSC の表面から DL が隣接するがん細胞に直接輸送される様子が観察されたことから、こうした細胞間の輸送メカニズムが、DL 修飾 MSC の高い抗腫瘍効果の一因であることを見出した。

今後は、これまでに得られた知見をもとに、核酸および細胞を利用したがん治療用 DDS の最適化および高機能化に向けて検討を進めていく予定である。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬総合支援事業 (創薬ブースター) (2022 年度): 自己ゲル化核酸を用いた長時間作用型ハンチントン病治療薬の検証.
2. 日本学術振興会学術研究助成基金助成金/科学研究費補助金: 基盤研究 (C) (2021 ~ 2023 年度): 自己組織化型ハイブリッド核酸ナノデバイスによる中分子医薬のピンポイント送達.
3. 科学技術振興機構助成金: 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) トライアウト (2020 ~ 2021 年度): 抗ウイルスワクチンの有効性を飛躍的に向上させる自己ゲル化免疫賦活物質の開発.
4. 公益財団法人小林財団第 8 回 (令和元年度) 研究助成 (2019 ~ 2021 年度): 花粉症予防・治療のための抗原内包 CpG ゲルワクチンの開発.
5. 科学技術振興機構助成金: A-STEP 機能検証フェーズ (平成 2017 ~ 2018 年度): 低侵襲性皮内投与マイクロデバイスを利用した安全かつ超高効率なワクチン投与システムの開発.
6. 第 17 回 (2017 年) 日本 DDS 学会永井賞: 生理活性高分子の精密設計に基づく標的指向型 DDS の開発.
7. 日本薬剤学会奨励賞 (2007 年): 体内動態制御型活性酸素消去酵素の開発と疾患治療への応用.
8. 日本薬学会奨励賞 (2004 年): 細胞特異的薬物・遺伝子ターゲティングシステム開発に関する研究.

## 【文献】

1. Sasaki, D., Kusamori, K., Takayama, Y., Itakura, S., Todo, H., Nishikawa, M. Development of nanoparticles derived from corn as mass producible bionanoparticles with anticancer activity. *Scientific Reports* 1: 22818 (2021)
2. Takayama, Y., Kusamori, K., Tsukimori, C., Shimizu, Y., Hayashi, M., Kiyama, I., Katsumi, H., Sakane, T., Yamamoto, A., Nishikawa, M. Anticancer drug-loaded mesenchymal stem cells for targeted cancer therapy. *Journal of Controlled Release* 329: 1090–1101 (2021)
3. Umeki, Y., Saito, M., Kusamori, K., Tsujimura, M., Nishimura, M., Takahashi, Y., Takakura, Y., Nishikawa, M. Combined encapsulation of a tumor antigen and immune cells using a self-assembling immunostimulatory DNA hydrogel to enhance antigen-specific tumor immunity. *Journal of Controlled Release* 288: 189–198 (2018)



## 西川 元也

東京理科大学薬学部 生物薬剤学研究室

- 
- 1990 年 京都大学薬学部卒業
  - 1992 年 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了
  - 1995 年 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程退学
  - 1995 年 京都大学薬学部 助手
  - 1999 年 University of Pittsburgh 博士研究員 (～ 2001 年)
  - 2002 年 京都大学大学院薬学研究科 准教授
  - 2012 年 文部科学省研究振興局 学術調査官 (兼任、～ 2014)
  - 2017 年 東京理科大学薬学部 教授 現在に至る

## 伴侶動物のがん三次元培養法を活用した 個別化獣医療の実現

白井 達哉

東京農工大学農学研究院 獣医薬理学研究室 准教授

三次元培養法を用いた研究は主に人の医学領域で行われてきたが、我々はオルガノイド培養法をペットのがん治療に応用する研究を進めてきた。これまでの研究において、尿サンプルを用いて非侵襲的に犬の泌尿器がん（前立腺がんおよび膀胱がん）の画期的な三次元オルガノイド培養モデルを作製し、患者犬個々の抗がん剤感受性をチェックすることが可能であることを明らかにしてきた。またオルガノイドの培養液の組成を改良することで、ゲルフリーの環境下で3D膀胱がんオルガノイドの性質を維持する2.5D膀胱がんオルガノイドが作出可能であることを示した。

さらに、膀胱がんオルガノイドを用いて、抗がん剤感受性に関する前向き臨床研究を行い、オルガノイドにおける薬剤感受性が治療効果と相関することや、膀胱がんオルガノイドに対する分子標的薬トラメチニブの抗がんメカニズムを明らかにしてきた。本講演では、これらの培養法を用いた個別化獣医療の開発と動物のがんオルガノイドを用いた創薬研究について解説する。



## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 令和2年度～5年度 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 代表「尿サンプル由来オルガノイドを用いた多角的な研究：イヌ膀胱がん克服にむけて」
  2. 令和4年度～6年度 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 代表「猫マルチオーガンオルガノイドオンチップシステムの確立」
  3. 令和2年度 JST 社会還元加速プログラム (SCORE) チーム推進型 代表「三次元培養技術を用いたオーダーメイド獣医療システムの事業化検証」
- ・第8回 日本毒性学会技術賞 (平成30年9月)
  - ・平成24年度 獣医学奨励賞 (平成24年3月)

## 【文献】

1. Elbadawy M, Sato Y, Mori T, Goto Y, Hayashi K, Yamanaka M, Azakami D, Uchide T, Fukushima R, Yoshida T, Shibutani M, Kobayashi M, Shinohara Y, Abugomaa A, Kaneda M, Yamawaki H, **Usui T**, Sasaki K. Anti-tumor effect of trametinib in bladder cancer organoid and the underlying mechanism. *Cancer Biol Ther.* 22: 357–371. 2021.
2. Abugomaa A, Elbadawy M, Yamanaka M, Goto Y, Hayashi K, Mori T, Uchide T, Azakami D, Fukushima R, Yoshida T, Shibutani M, Yamashita R, Yamawaki H, Shinohara Y, Kaneda M, **Usui T**, Sasaki K. Establishment of 2.5D organoid culture model using 3D bladder cancer organoid culture. *Sci Rep.* 10: 9393. 2020.
3. Elbadawy M & **Usui T**, Mori T, Tsunedomi R, Hazama S, Nabeta R, Uchide T, Fukushima R, Yoshida T, Shibutani M, Tanaka T, Masuda S, Okada R, Ichikawa R, Omatsu T, Mizutani T, Katayama Y, Noguchi S, Iwai S, Nakagawa T, Shinohara Y, Kaneda M, Yamawaki H, Sasaki K. Establishment of a novel experimental model for muscle-invasive bladder cancer using a dog bladder cancer organoid culture. *Cancer Sci.* 110: 2806–2821. 2019.



## 臼井 達哉

東京農工大学農学研究院  
獣医薬理学研究室 准教授

- 
- 2011年 日本学術振興会・特別研究員 (DC1・農学)
  - 2013年 北里大学大学院 獣医学博士
  - 2013年 日本学術振興会・特別研究員 (PD・農学)
  - 2013年 山口大学・共同獣医学部・獣医薬理・毒性学ユニット 助教
  - 2015年 スタンフォード大学 (Stanford University) 医学部・客員教員
  - 2017年 東京農工大学・農学研究院・特任講師
  - 2022年 東京農工大学・農学研究院・准教授

## 患者由来消化器がん細胞を用いた基礎研究と臨床応用を目指した治療効果予測モデルについての検討

三吉 範克

大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座 学部主任講師

消化器癌がんに対しては未だ外科手術が治療の第一選択になるところが多いが、進行がんに対しては化学放射線治療など集学的な治療を要する。このような「がん」は個体差が大きく、またがん細胞は多様性に富むことから、進行がんや再発腫瘍となるとその治療標的は重要な問題である。均質な細胞集団であるがん細胞株などのマテリアルと比較すると、形態、遺伝子発現等、臨床で対峙する患者由来がん細胞は多くの点で特殊な「がん細胞」であるとも考えられる。我々のグループでは、個々の患者のがん組織の性格を保持した「がん細胞集団」を初代培養細胞（オルガノイド）として2Dもしくは3Dで培養して解析する研究を行っており、この患者がん組織に由来するオルガノイドを isolated tumor derived cancer cells (iCCs) として、臨床検体からがん細胞を安定的に樹立する方法を構築し報告してきた。患者の「がん」の性質を保持したがん細胞を安定して樹立することで、培養可能ながん細胞を in vitro で解析できること、多様性を評価できることなどから、がんの診断から治療に至る幅広い分野で応用できるものと考えられる。

私が専門とする大腸がんについて、外科切除後のがん組織を採取し、酵素処理を行った後に、特定のポアサイズのフィルターで濾過した細胞集団を収集して培養を行い、in vitro で解析する系を確立した。オルガノイド培養として網羅的遺伝子解析などを施行し、一般的な3D培養細胞に対して2D培養法（2DO）を検討し、この環境下で解析を行い次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析、シングルセル解析、薬剤感受性試験、免疫不全マウスに接種した腫瘍形成なども解析した。我々の樹立したiCCs（2DO）について、シングル解析による幹細胞性に関わる因子についても検討し、腫瘍微小環境における間質細胞の特長についても関連性を認めることが示唆された。患者由来がん細胞を用いたオルガノイド解析と治療感受性予測などの結果を、臨床に反映できるような Precision Medicine につなげたいと考えている。

### 【社会活動】

日本外科学会国際委員、大腸肛門病学会評議員、内視鏡外科評議員、日本再生医療学会 U45 サブメンバー

### 【研究費、学会賞、受賞歴】

平成 21 年 4 月 日本学術振興会科学研究費補助金（若手 B）  
平成 23 年 4 月 大阪大学医学部 山村賞  
平成 24 年 3 月 かなえ医薬振興財団  
平成 25 年 11 月 20 日 日本医師会医学研究奨励賞  
平成 25 年 11 月 大阪癌研究会学術研究助成  
平成 25 年 12 月 安田記念医学財団若手癌研究助成  
平成 25 年 12 月 公益財団法人大阪成人病予防協会成人病医学研究助成  
平成 26 年 4 月 16 日 Japan Surgical Society Young Researcher Award（日本外科学会）  
平成 26 年 11 月 12 日 武田科学振興財団医学研究助成  
平成 26 年 11 月 5 日 公益財団法人大阪成人病予防協会成人病医学研究助成  
平成 27 年 3 月 公益財団法人上原記念生命科学財団 研究助成  
平成 27 年 4 月 日本学術振興会科学研究費補助金（若手 B）  
平成 27 年 5 月 公益財団法人医学振興協会 研究助成  
平成 27 年 7 月 16 日 JSGS Young Investigator of the Year 2015（日本消化器外科学会）  
平成 27 年 10 月 19 日 European Society for Medical Oncology travel grant（ESMO Asia, Singapore）  
平成 28 年 4 月 日本外科学会トラベルグラント（ドイツ外科学会出席）  
平成 28 年 3 月 8 日 公益財団法人 大阪対がん協会がん研究助成奨励金  
平成 28 年 4 月 14 日 大阪コミュニティー財団助成金  
平成 28 年 10 月 18 日 European Society for Medical Oncology travel grant（ESMO Asia, Singapore）  
平成 29 年 3 月 13 日 公益財団法人大阪成人病予防協会成人病医学研究助成  
平成 29 年 3 月 27 日 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業  
平成 29 年 4 月 04 日 日本学術振興会科学研究費補助金（基盤 C）  
平成 29 年 10 月 24 日 公益財団法人大阪難病研究財団医学研究助成  
平成 30 年 4 月 6 日 一般財団法人伊藤忠兵衛基金 学術研究助成  
平成 30 年 6 月 1 日 公益財団法人大阪成人病予防協会成人病医学研究助成

平成 30 年 9 月 20 日 公益財団法人三井生命厚生財団 医学研究助成  
 平成 30 年 11 月 12 日 公益財団法人武田科学振興財団 医学系研究助成  
 平成 31 年 10 月 30 日 大阪大学国際医工情報センター MEI Grant  
 平成 31 年 11 月 23 日 ESMO Asia 2019 Best poster award  
 令和 2 年 1 月 6 日 中谷医工計測技術振興財団調査研究助成  
 令和 2 年 7 月 22 日 公益財団法人 大樹生命厚生財団 医学研究特別助成  
 令和 3 年 4 月 2 日 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤 C)  
 令和 4 年 2 月 22 日 高松宮妃癌研究基金 研究助成

## 【文献】

1. Minami S, Miyoshi N (corresponding author), Fujino S, Kato S, Sekido Y, Hata T, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Yamamoto H, Doki Y, Eguchi H. The geriatric nutrition index as a prognosis predictor in patients with rectal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. **Anticancer Research**. 2022 Jul; 42(7): 3759–3766.
2. Kato A, Miyoshi N (corresponding author), Ohtsuru T, Sakai D, Hasegawa J, Nakata K, Imasato M, Kato T, Ikenaga M, Kudo T, Tei M, Kagawa Y, Uemura M, Takahashi H, Sato T, Mori M, Mizushima T, Yamamoto H, Murata K, Doki Y, Eguchi H. A phase II study of dose-reductive ELOX plus bevacizumab in elderly or vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (MCSGO-1202). **Anticancer Research**. 2022 Apr; 42(4): 1859–1865.
3. Miyoshi N (corresponding author), Fujino S, Kitakaze M, Takahashi Y, Nishimura J, Noura S, Suzuki Y, Ueda M, Takahashi H, Uemura M, Matsuda C, Fujii M, Ohno Y, Yamamoto H, Mizushima T, Murata K, Doki Y, Eguchi H, Clinical Study Group of Osaka University, Colorectal Cancer Treatment Group (CSGO). Effectiveness of triclosan-coated sutures compared to uncoated sutures in preventing surgical site infections after abdominal wall closure in open/laparoscopic colorectal surgery. **Journal of the American College of Surgeons**. 2022 Jun 1; 234(6): 1147–1159.
4. Paku M, Miyoshi N (corresponding author), Fujino S, Hata T, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Mizushima T, Yamamoto H, Doki Y, Eguchi H. Development and evaluation of a Japanese prediction model for low anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. **BMC Gastroenterology**. May 13; 22(1): 239.
5. Yukimoto R, Miyoshi N (corresponding author), Fujino S, Mori R, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Mizushima T, Doki Y, Eguchi H. Usefulness of an anal sphincter injury mouse model by means of a balloon catheter and a new method of evaluating anal sphincter function. **Annals of Gastroenterological Surgery**. 2022 Mar; 6(2): 282–287.
6. Fujino S, Miyoshi N (corresponding author), Ito A, Yasui M, Matsuda C, Ohue M, Uemura M, Mizushima T, Doki Y, Eguchi H. HN-F1A regulates colorectal cancer progression and drug resistance as a downstream of POU5F1. **Scientific Reports**. 2021 May 14; 11(1): 10363.
7. Fujino S, Miyoshi N (corresponding author), Ito A, Yasui M, Ohue M, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Matsuda C, Mizushima T, Doki Y, Eguchi H. Crenolanib regulates ERK and AKT/mTOR signaling pathways in RAS/BRAF-mutated colorectal cancer cells and organoids. **Molecular Cancer Research**. 2021 May; 19(5): 812–822.
8. Sasaki M, Miyoshi N (corresponding author), Fujino S, Saso K, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Yamamoto H, Matsuda C, Yasui M, Ohue M, Mizushima T, Doki Y, Eguchi H. The meiosis-specific component stromal antigen 3 promotes cell migration and chemotherapeutic resistance in colorectal cancer. **Cancer Letters**. 2021 Jan 28; 497: 112–122.
9. Fujino S, Miyoshi N (corresponding author), Ohue M, Ito A, Yasui M, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Matsuda C, Yamamoto H, Mizushima T, Mori M, Doki Y. A new fat-dissociation method to detect lymph nodes in colorectal cancer: a prospective randomized study. **Scientific Reports**. 2020 Nov; 10(1): 20205.
10. Sasaki M, Miyoshi N (corresponding author), Fujino S, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Matsuda C, Mizushima T, Mori M, Doki Y. The geriatric nutritional risk index predicts postoperative complications and prognosis in elderly patients with colorectal cancer after curative surgery. **Scientific Reports**. 2020 Jul 1; 10(1): 10744.



## 三吉 範克

大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座 学部内講師

2002 年 神戸大学医学部医学科 卒業  
 2002 年 大阪大学医学部附属病院 研修医  
 2003 年 大阪府立成人病センター レジデント  
 2007 年 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座 (大学院)  
 2011 年 大阪大学大学院医学系研究科 医学博士  
 2011 年 ハーバード大学マサチューセッツ総合病院 Cancer Center 博士研究員  
 2013 年 大阪府立成人病センター 消化器外科 診療主任  
 2017 年 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座 助教 (現 学部内講師)

# Summary

## Accelerating drug discovery using drop-on demand 3D cell culture platform 創薬研究を促進するドロップレット式 3D 培養プラットフォームのご紹介

**Dr Jeremy Dobrowolski**

**Senior Go-to-Market Strategy and Operations Manager  
Inventia Life Science**

Culturing cells in 2D has been the bedrock of biomedical research for decades because it is simple and efficient. But there is a big problem - cells don't grow in 2D in the body. It is now well established that 3D cell cultures better represent human tissues, more accurately replicating biological processes and drug responses. The age of 2D cell culture is over.

Implementing physiological 3D cell cultures can accelerate discovery generate high-impact research, but adopting 3D cell culture has not been easy. Inventia Life Science — a leading 3D cell culture technology company based in Sydney, Australia — has developed the RASTRUM™ platform that makes complex 3D cell biology simple with the power of high-throughput drop-on demand bioprinting technology. RASTRUM™ rapidly places individual cell types and matrix components drop-by-drop, layer-by-layer to build a 3D cell culture. This talk will highlight how RASTRUM™ can help accelerate your drug discovery project and biomedical research.



## Dr Jeremy Dobrowolski

**PhD, Senior Go-to-Market Strategy and Operations Manager  
Inventia Life Science**

---

Jeremy completed his PhD in Medicinal Chemistry with the University of New South Wales (UNSW) and the Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) in September 2019. At heart he is very much a scientist and interested in translational science. This passion resulted in him joining the team at Inventia Life Science in late 2019 as he saw promise in the space of emerging Life Sciences tools. Jeremy's role at Inventia has been focused on driving the commercial outcomes of the business as well as consulting and working with everyday scientists in order to better understand their research needs and deliver truly revolutionary 3D cell culture solutions enabled by the RASTRUM Platform.

## Preclinical Assessment and Translation of the Oncology Therapeutic Drugs with *In Vivo* Cancer Models

Jessie, Jingjing Wang

Senior Director  
Crown Bioscience

Cancer is one of the top diseases with high risk of death. With the development of drug discovery, numbers of the cancer targets have been found and well-learned, but the oncology drug success rate in clinic is still low. The big challenge of the clinical failures of cancer drugs makes an urgent need of effective and translational preclinical models which can reflect the complex nature of the cancer to evaluate the drug efficacy in pre-clinic. The most important lesson of the translational oncology is that cancer is not a single disease, but complex with geographic, genetic and immunological diversity. The future of cancer therapy, including immunotherapy, lies in personalized treatment. Patient-derived xenograft models (PDX), mouse clinical trial platforms, as well as immune-oncology animal modeling, especially humanized PDX models, provide comprehensive animal models targeting different cancer drug related strategies, helping drug development in cancer. This talk will provide a general view of current development of the animal modeling for oncology discovery.





## Jessie, Jingjing Wang

**Senior Director, Cancer Pharmacology  
Crown Bioscience**

---

Dr. Jessie Wang got the Ph.D. of Pharmacology in Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore (NUS). Dr. Wang joined in Crown Bioscience in 2015 and currently served Crown Bioscience as Senior Director in Cancer Pharmacology Department, leading R&D platforms of in vivo animal modeling including patient-derived xenograft (PDX), cell line-derived xenograft (CDX), immune-oncology based murine models, humanized models etc., as well as the drug efficacy evaluation. Dr. Wang has worked with numbers of pharmaceutical companies for helping preclinical model selection for drug discovery and evaluation, accumulating profound experience on mouse modeling based translational oncology.

# Summary

## Evaluate oncology drugs using both patient derived organoids and patient tumors with preserved naïve tumor microenvironment

**Xiaoxi Xu**

**Senior Director  
Crown Bioscience**

Patient-derived tumor xenograft (PDX)/organoid (PDO), driven by cancer stem cells (CSC), are considered the most predictive models for translational oncology. We have created large PDX/PDXO collections reflective of patient populations and used extensively to test various investigational therapies, as paired models for translation from in vitro to in vivo. With one-step further to move oncology models closer to the clinic, we developed a unique 3D ex vivo patient tissue platform (EVPT) to make better informed decisions about progressing the oncology and immune-oncology therapeutic candidates. Here we demonstrate the applications of PDXO biobank and the EVPT system for “matrix” screening for both lead compounds and indications, immune cell co-cultures for immune-therapies. The large biobank of >550 matched pairs of PDXs/PDXOs across different cancers suggesting “biological equivalence or interchangeability” for better understanding of the translational medicine. Preserves native TME with endogenous immune cells, fibroblasts, and other stromal components would ensure a more complicated and the most physiologically relevant environment preclinically. Both platforms could become powerful tools for the future cancer drug discovery.



## Xiaoxi Xu

**Senior Director, Molecular and Cellular Biology department  
Crown Bioscience**

---

Dr. Xiaoxi Xu received her PhD from the Chinese Academy of Sciences. She is in charge of all in vitro teams in Crown Bioscience China sites. She studied key HUB organoid technologies from the authentic HUB in the Netherlands and led the team to construct an acquisition, characterization, expansion and commercialization of patient derived organoid (PDO) platform for cancer drug discovery.

## 卓上走査型電子顕微鏡が導く 膵臓がん細胞の多様性研究

石渡 俊行

東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学 高齢者がん

がん研究では遺伝子変異や遺伝子発現、機能解析研究の急速な進歩に比べ、がん細胞やがん組織の形態解析や、細胞形態と細胞機能の関連についての研究は未だ十分ではない。電子顕微鏡には、細胞や組織の断面を観察する透過型電子顕微鏡（TEM）と、表面の構造を観察する走査型電子顕微鏡（SEM）がある。最近、我々は低接着プレートを用いた3次元培養で形成される膵臓がん培養細胞株のスフェア（浮遊細胞塊）をSEMで観察し、スフェアの形態像の違いから膵臓がんの多様性を明らかにした。今回、簡単な前処理と操作で迅速、鮮明にがん細胞のSEM画像を得られる、卓上走査型電子顕微鏡（卓上SEM）によるがん研究について紹介したい。

膵臓がん研究で培養細胞株は以前から用いられており、約400種類のヒト膵臓がん培養細胞株が報告されている。これらの膵臓がん培養細胞株のドライバー遺伝子を含めた遺伝子変異は同一ではないが、通常の2次元培養では多くの細胞株は類似した細胞形態を示している。このため、論文を投稿すると査読者から最低2種類の膵臓がん培養細胞株で同様な実験結果を求められることも少なくない。しかし、実際に2種類の膵臓がん培養細胞株を比較すると、その機能が異なることも多く経験してきた。

私達は、培養細胞株が継代を繰り返しても増殖を続け、各種がん幹細胞マーカーの発現もみられることから、3次元培養でがん幹細胞を増やし形態像からがん幹細胞を探索しようと考えた。卓上SEMで膵臓がん細胞株のPANC-1細胞のスフェアを観察し、細胞膜の形態が異なる多彩な形態のがん細胞から形成されていることを見出した。8種類の膵臓がん培養細胞株のスフェアを卓上SEMで観察したところ、表面が平滑で球状のスフェアを形成する5種類の細胞株と、がん細胞が疎に結合したぶどうの房状のスフェアを形成する3種類の細胞株に分かれることを発見した。表面平滑なスフェアはE-cadherin高値/Vimentin低値の上皮様の性質を示す膵臓がん細胞株、ぶどうの房状のスフェアは逆の発現パターンを示す間葉系の性質の膵臓がん細胞株によって作られ、両者のスフェアには増殖細胞の数や局在、抗癌剤の効果に差がみられた。

卓上SEMでは、スフェアのみならず培地中に浮遊している個々のがん細胞や、2次電子を用いることで、プレートに接着した膵臓がん細胞の観察も容易である。

このセミナーでは、膵臓がん細胞のスフェアを卓上SEMで観察するための前処理と実際の観察、撮影方法も紹介し、膵臓がん以外のがん研究においても今後の幅広い活用を期待したい。

## 【学会賞、受賞歴】

1. Top 100 downloaded articles in Cancer, 2021. Scientific Reports 誌 . Morphofunctional analysis of human pancreatic cancer cell lines in 2- and 3-dimensional cultures (文献 3) .
2. Pathology International High Citation Award 2018: Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Novel therapeutic targets for cancer.
3. 日本病理学会学術研究賞 (A 演説) : 「癌幹細胞と上皮間葉転換を標的とした革新的な癌治療法」 2015 年
4. PanCAN Basic Research Award : 「膵癌における線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR-4) 発現と治療標的としての可能性」 2015 年

## 【文献】

1. Shichi Y, Gomi F, Ueda Y, Nonaka K, Hasegawa F, Hasegawa Y, Hinata N, Yoshimura H, Yamamoto M, Takahashi K, Arai T, Ishiwata T. Multiple cystic sphere formation from PK-8 cells in three-dimensional culture. Biochem Biophys Rep. 2022 Sep 7; 32: 101339. PMID: 36105614.
2. Shichi Y, Gomi F, Sasaki N, Nonaka K, Arai T, Ishiwata T. Epithelial and Mesenchymal Features of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Lines in Two- and Three-Dimensional Cultures. J Pers Med. 2022 May 4; 12(5): 746. PMID: 35629168.
3. Minami F, Sasaki N, Ishiwata T. et al. Morphofunctional analysis of human pancreatic cancer cell lines in 2- and 3-dimensional cultures. Sci Rep. 2021 Mar 24; 11(1): 6775. PMID: 33762591.
4. Shichi Y, Sasaki N, Ishiwata T. et al. Enhanced morphological and functional differences of pancreatic cancer with epithelial or mesenchymal characteristics in 3D culture. Sci Rep. 2019 Jul 26; 9(1): 10871. PMID: 31350453.



## 石渡 俊行

東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長  
老年病理学研究チーム 高齢者がん研究

1986 年 川崎医科大学卒業  
1988 年 日本医科大学 病理学教室 助手  
1995 年 カリフォルニア大学アーバイン校留学 (Murray Korc 教授)  
2000 年 日本医科大学 病理学教室 講師  
2004 年 日本医科大学 病理学教室 助教授  
2016 年 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長  
老年病理学研究チーム・チームリーダー  
高齢者がん研究・チームリーダー

## がんオルガノイド実験系の前臨床モデルへの応用

筆宝 義隆

千葉県がんセンター研究所 所長

創薬における前臨床試験では従来ヒトがん細胞株のゼノグラフトが多用されてきたが、そこで有効性が確認されても臨床試験で脱落するケースが後を立たない。また、一流誌に掲載された研究結果の再現性が乏しいことも製薬業界から問題視されるようになって久しいが、その多くの原因が細胞株の使用に起因することが強く示唆されている。このように、創薬においてはがん細胞株を代替する実験系が強く求められてきた。本講演ではマウスオルガノイドへの遺伝子異常導入により作成したがんオルガノイドおよび患者由来がんオルガノイドについて、その前臨床モデルとしての有用性を具体例をもとに紹介する。

オルガノイドは、マトリゲル3次元培養下において自己組織化により臓器の恒常性を再現した構造体である。近年その培養法が確立されたことにより、正常細胞およびがん細胞の初代培養細胞からの長期培養が可能になった。我々はこの利点を生かし、マウス正常オルガノイド中にヒトがんで高頻度の遺伝子異常を組み合わせて再構成し、免疫不全マウス皮下組織に接種することで発がんを誘導するモデルを臓器横断的に確立してきた。皮下腫瘍は再び3次元培養に供することで特定の遺伝子変異を有するがんオルガノイドとして樹立可能で、そのバンキングによりカスタムライブラリーの構築が可能になる。我々は、Kras や p53 などの actionable でない変異により誘導されたがんに対する阻害剤スクリーニングを行い、がんオルガノイドでの治療効果が期待でき、かつ正常オルガノイドでは感受性が低い化合物を同定することに成功している。また、皮下腫瘍は PDX と同様に同所移植することで *in vivo* の評価系を作成することも可能である。最近同系マウスでの胆嚢がん同所移植モデルを作成し、マウス 20 例を登録した比較対照試験により Gemcitabine の有効性が適切に評価可能であることを確認した。腫瘍に浸潤する免疫細胞のプロファイリングが可能なのも示したため、今後は免疫チェックポイント阻害剤の効果判定にも応用が期待される。

一方、患者由来がんオルガノイドも薬剤スクリーニングに供することが可能である。特に、標準治療薬の効果を事前に判定できる場合には無効な化学療法を回避できるメリットも大きい。また、ゲノム解析を組み合わせることで、特定の actionable な変異や増幅が認められる場合に事前に特異的阻害剤の効果を確認しておくことで、再発時の選択肢の準備に道を開くことにもなる。我々も MET 増幅子宮頸がん（希少がんに分類される明細胞癌）オルガノイドに対する MET 阻害剤の効果を確認している。さらに、オルガノイドから PDX を作成することで *in vivo* での効果判定も可能である。ただし、患者由来がんオルガノイドに関しては、マウスオルガノイドと比較して培養の技術的難易度が相当高い場合も多いため、その解決が今後の課題となっている。

今後、上述の2種類のオルガノイドモデルは創薬において重要な実験系として普及が見込まれることから、その可能性や課題も含め議論したい。



## 【受賞歴】

1. 日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞
2. 高松宮妃癌研究基金 研究助成金
3. 日本対がん協会 リレー・フォー・ライフ プロジェクト未来研究助成金
4. がん研究振興財団 研究助成金
5. 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金・研究助成
6. 濱口生化学振興財団 研究助成金
7. 山口内分泌疾患研究振興財団 研究助成金

## 【研究費】日本医療研究開発機構（代表研究者）

- ゲノム創薬基盤推進研究事業「オルガノイドを活用したPTEN 遺伝子 VUS の新規評価法の確立」(2022–2024)
- e-ASIA 共同研究プログラム「肝がんに対する MYCN/NCYM 標的治療薬の開発」(2021–2024)
- 創薬基盤推進研究事業「胆汁からのヒト腫瘍細胞 3 次元培養技術の確立」(2017–2019)

## 【文献】

1. Maru Y, Tanaka N, Tatsumi Y, Nakamura Y, Yao R, Noda T, Itami M, Hippo Y. Probing the tumorigenic potential of genetic interactions reconstituted in murine fallopian tube organoids. *J Pathol* 255: 177–189. 2021
2. Maru Y, Tanaka N, Tatsumi Y, Nakamura Y, Itami M, Hippo Y. Kras activation in endometrial organoids drives cellular transformation and epithelial-mesenchymal transition. *Oncogenesis* 10: 46. 2021
3. Kato S\*, Fushimi K, Yabuki Y, Maru Y, Hasegawa S, Matsuura T, Kurotaki D, Suzuki A, Kobayashi N, Yoneda M, Higurashi T, Enaka M, Tamura T, Hippo Y\*, Nakajima A. Precision modeling of gall bladder cancer patients in mice based on orthotopic implantation of organoid-derived tumor buds. *Oncogenesis* 10: 33. 2021 (\* corresponding author)
4. Maru Y, Kawata A, Taguchi A, Ishii Y, Baba S, Mori M, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Osuga Y, Fujii T, Hippo Y. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix. *Cancers* 12: 694. 2020
5. Matsuura T, Maru Y, Izumiya M, Hoshi D, Kato S, Ochiai M, Hori M, Yamamoto S, Tatsuno K, Imai T, Aburatani H, Nakajima A, Hippo Y. Organoid-based ex vivo reconstitution of Kras-driven pancreatic ductal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 41: 490–501. 2020
6. Ochiai M, Yoshihara Y, Maru Y, Matsuura T, Izumiya M, Imai T, Hippo Y. Kras-driven heterotopic tumor development from hepatobiliary organoids. *Carcinogenesis* 40: 1142–1152. 2019
7. Maru Y, Tanaka N, Itami M, Hippo Y. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors. *Gynecol Oncol.* 154: 189–198. 2019

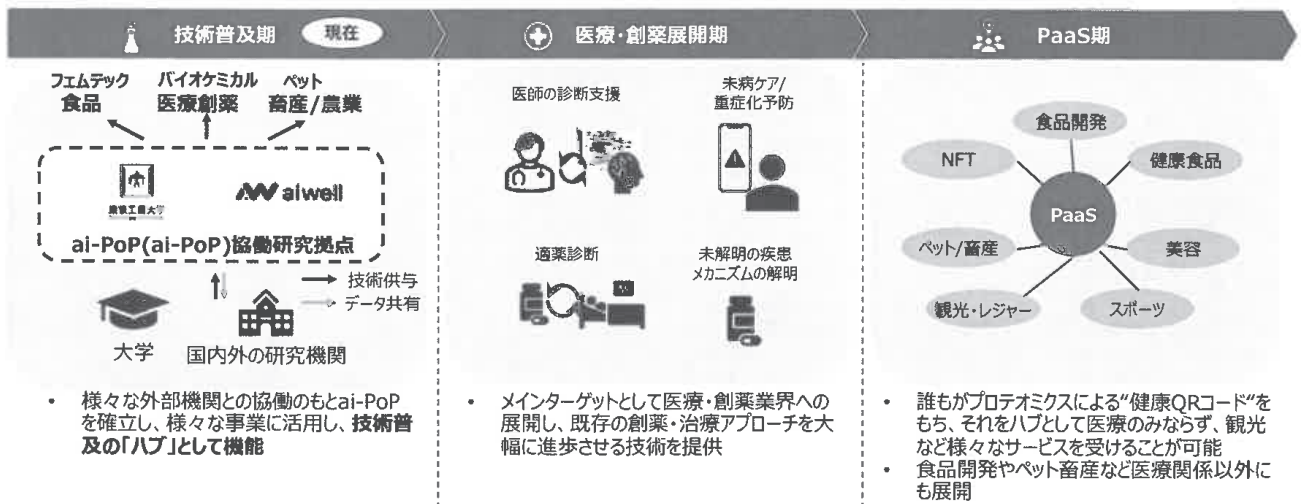


## 筆宝 義隆

千葉県がんセンター研究所 所長

- 
- 1994年 東京大学医学部卒
  - 1996年 東京大学第三内科入局（消化器グループ）
  - 2000年 東京大学大学院医学系研究科修了、医学博士
  - 2002年 東京大学先端科学技術研究センター 助手
  - 2005年 コールドスプリングハーバー研究所 博士研究員
  - 2009年 国立がん研究センター研究所 ユニット長
  - 2014年 千葉県がんセンター研究所 部長
  - 2022年 千葉県がんセンター研究所 所長

## 『AI と独自のタンパク質解析手法で健康持続社会を実現します』



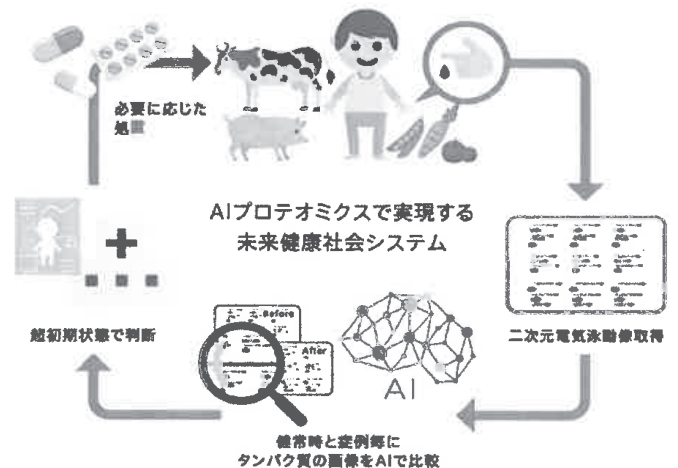
### ai-PoPとは？

～生体の“いま”を可視化する新しい挑戦～

ai-PoP は、プロテオミクスの基盤技術である二次元電気泳動法を用いて、画像化された血中タンパク質のデータを AI で解析するサービスで、様々な病気や怪我を起こす一歩手前の状態を発見できる技術として注目されています。

ai-PoP の社会実装を進めることで、病気や怪我の自覚症状が出る前、そして重篤化をする前に AI の画像判断による診断支援や遠隔診療支援、創薬支援が可能になる PaaS(Protein AI Analsys System)による健

康持続社会の実現を目指してまいります。



### <aiwell について>

aiwell は国立東京工業大学(以下、東工大)発のベンチャー認定企業です。AI プロテオミクス開発者で、当社技術顧問の林教授が所有する特許が7件、当社は独自の特許を2件取得(うち申請中特許1件)。医療・製薬業界や、複数の国策研究事業に向けてサービスを提供しています。

<お問合せ>

aiwell 株式会社

〒102-0084

東京都千代田区二番町9番3号

〒108-0023

東京都港区芝浦3-3-6 キャンパス

イノベーションセンター東京 507号室

Tel : 03-6670-2537

E-mail : inf@aiwelljapan.com

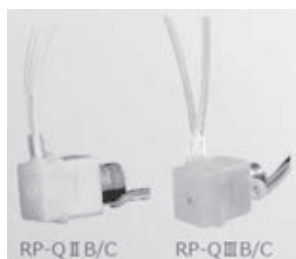
アクアテックのリングポンプ技術が可能にした超小型マイクロポンプ  
バイオ・再生医療分野の発展に貢献しています。



当社のマイクロチューブポンプは、他に例を見ない超小型化の実現により、医療機器メーカー、大学、民間研究機関、創薬会社更に宇宙実験等で、細胞培養実験や分析分野等において、微量流量（最小 30nL/min）をコントロールする現場で幅広く活用されています。

## 当社ポンプの特長

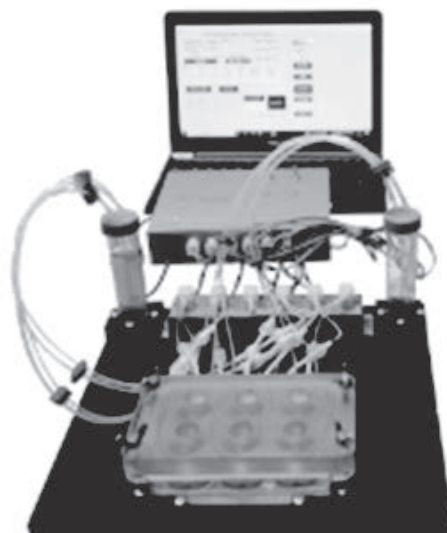
当社は創業 25 年の小型チューブポンプメーカーです。基本の技術およびそれを活用した製品は、従来のチューブポンプの欠点に着目した独自のアイデアによる偏芯ローターを利用した構造の全く新しいチューブポンプである。この技術は日本および米国の特許を取得し、チューブポンプの活用の場を広げ多くの分野で活躍しています。（基本の特許は既に消滅） 当社のチューブポンプはその機構から2つの大きな利点を持っています。第一点は、一つの偏芯ローターによりチューブをやさしく押圧するためチューブポンプの命であるチューブの寿命を大幅に延ばすこと。第二点は、従来のような複雑で小さなローラーを使わないことから超のつくポンプの小型化が可能であること。第二点の特徴により、世界でも例を見ない小型のチューブポンプの製品化に成功し、マイクロチューブポンプとして世界中から注目を集め、医療分野を始め細胞研究分野、分析分野さらには宇宙実験分野からの注文が相次いでいます。



ステッピングモータ付き  
マイクロポンプ



モータコントローラー



6 ウェル自動灌流デモモデル

---

## 株式会社アクアテック

本社：大阪府大東市大野 2-1-13 TEL: 072-806-3210  
関東営業所：東京都台東区東上野 1-25-3 小松和東上野ビル 6F TEL: 03-3837-2510  
ホームページ URL： <https://ringpump-aquatech.co.jp>

微量抗体精製や各種プロテインサンプルの  
前処理に最適なアクセサリ

# AssayMAP Bravo

1 ~ 96 ch でのサンプル自動処理

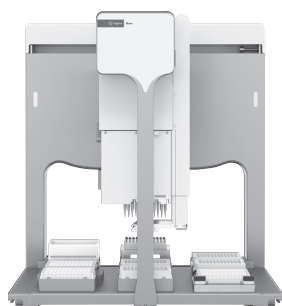
アフィニティ  
精製

各種  
タンパク質  
精製

IMAC

溶液内  
酵素消化

逆相  
クリーン  
アップ



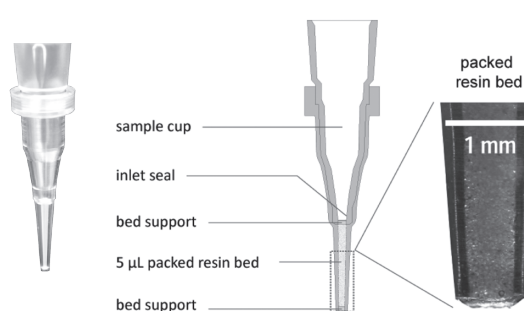
自動分注機 Bravo

- AssayMAP Bravo 専用ユーザーインターフェース搭載ですぐに使用可能



AssayMAP 専用分注ヘッド

- AssayMAP カートリッジにフィットするプローブシリンジを備えた 96 ch ヘッド
- 通常のディスポチップも使用可能（一部制限あり）



AssayMAP カートリッジ

- 先端に 5 µL または 25 µL のレジンが充填された、マイクロスケールクロマトグラフィーカラム
- カートリッジを変更することで様々なアプリケーションに対応
- カートリッジ充填剤：プロテイン A/G、ストレプトアビジン、TiO<sub>2</sub>、Fe (iii)、C18

税抜定価 **18,961,000 円**～（内訳：Bravo 本体、AssayMAP オプション一式、PC・ソフトウェア一式）

デモのご依頼を随時承っております。お気軽にお問い合わせください。

アジレント・テクノロジー株式会社

E-mail 自動化ソリューション担当 email\_japan@agilent.com

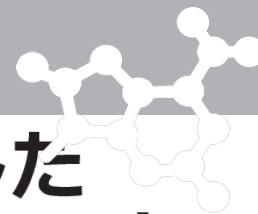
TEL 0120-477-111 FAX 0120-565-154

お問い合わせ先

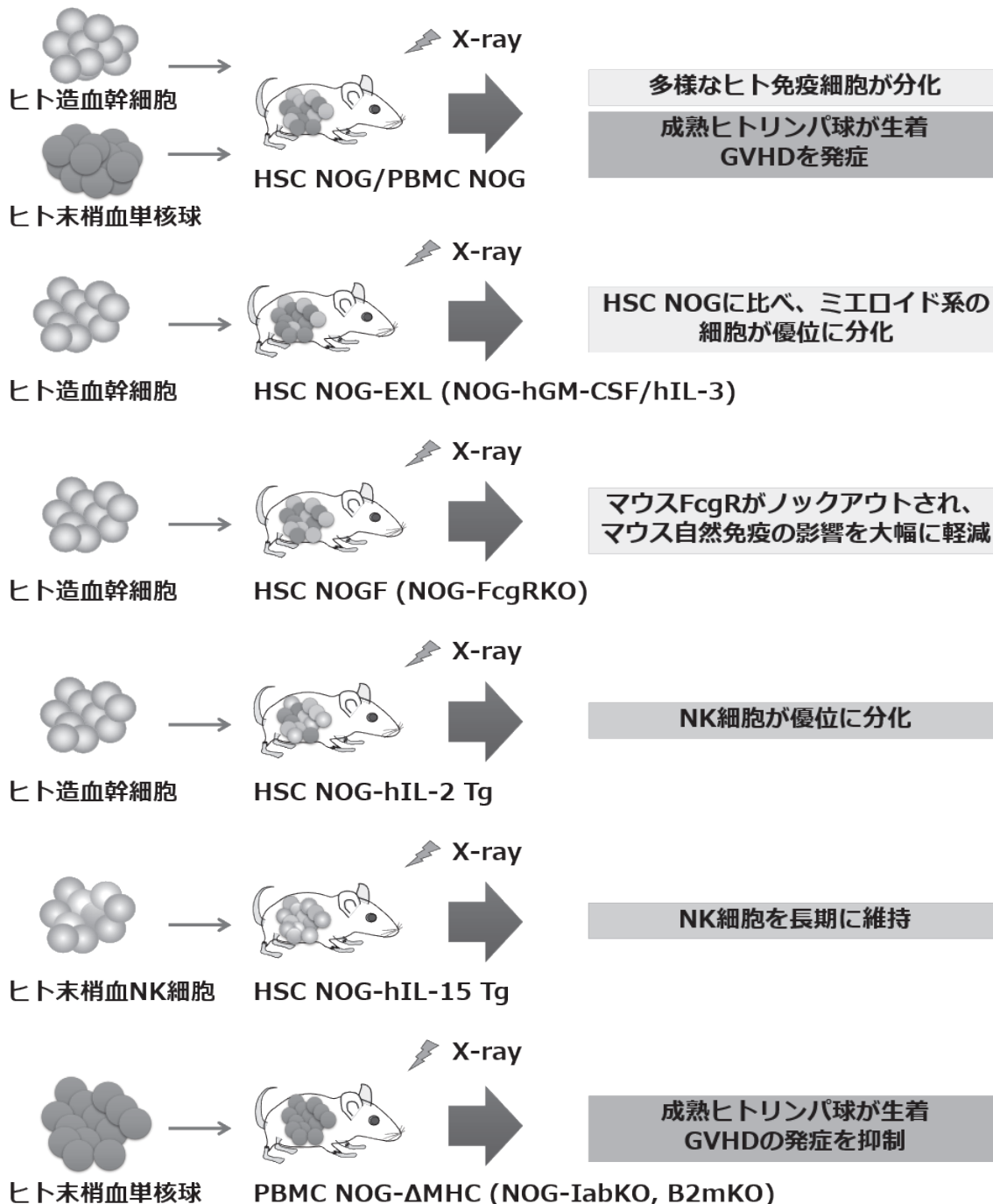
〒192-8510 東京都八王子市高倉町 9-1  
www.agilent.com/chem/jp

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器など法に基づく登録を行っておりません。

DE93998316



# ヒト免疫系細胞を移植した huNOGおよび次世代huNOGマウス



**ヒト造血幹細胞やPBMCを移植したヒト化マウスを生産・供給しています  
是非 Ready to Use のヒト化モデルマウスをご活用ください！**

お問い合わせ：インビボサイエンス株式会社  
 TEL：044-201-8518 FAX：044-201-8519  
 WEB： <https://www.invivoscience.com/>  
 e-mail： [sales@invivoscience.com](mailto:sales@invivoscience.com)



# EVOSEP ONE

## キャリアオーバーのない多検体プロテオミクス

Evosep Oneは、「臨床プロテオミクスを100倍強固に、10倍高速化」という信念のもと、従来のHPLCとは異なるコンセプトを持つ革新的なHPLCとして開発されました

### Evotip sample Preparation

専用のステージチップ「Evotip」を使用  
不純物はEvotipに留まり、キャリアオーバーなしでSPEダイレクト注入

### Methods

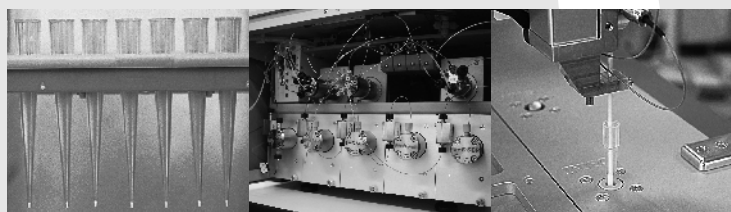
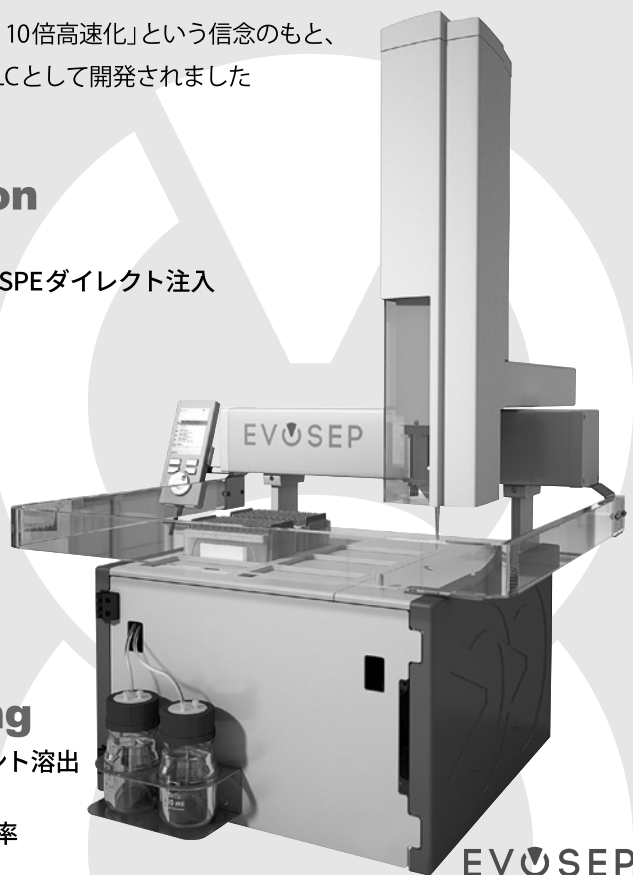
5つのプリセットメソッドから選択  
1日あたり最大300サンプル処理可能

### Workflow

従来よりも手動のステップを減らした  
シンプルなワークフロー  
ドライダウンおよび再溶解の工程を削除

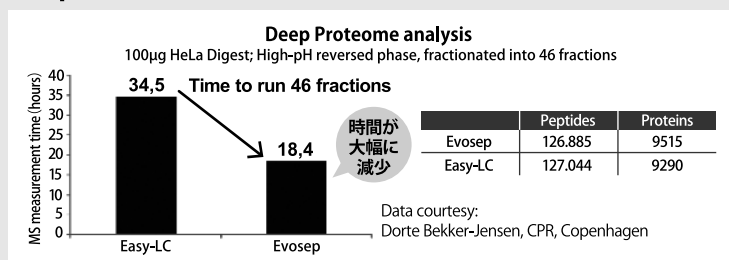
### Gradient Offset Focussing

35%アセトニトリル水溶液でEvotipからグラジエント溶出  
独自のPre-formedグラジエントで  
分析カラムやMSの汚れが少なく高いシステム稼働率



Evosep One  
製品ページはこちら

Fractionationを併用し、  
Deep Proteomics (約1万タンパク質同定)が可能



エーエムアール株式会社

〒152-0031 東京都目黒区中根2-13-18  
Tel 03-5731-2281/Fax 03-5731-2283

<https://www.amr-inc.co.jp/>

エーエムアール



**AMR**  
AMR INCORPORATED

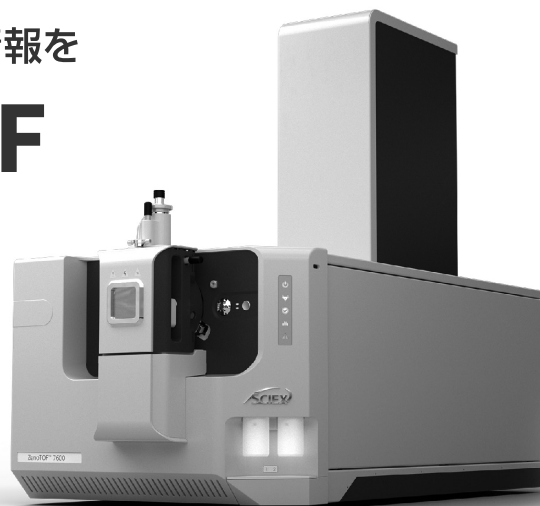


# 新しい高分解能質量分析装置



あらゆる化合物分析に 新たな構造情報を

## SCIEX ZenoTOF 7600システム



### 2つの特徴

#### 多様な化合物の構造推定が可能に 【EAD: 電子励起解離】

電子エネルギーが調整可能なEADセルで、  
低分子化合物からタンパク質まで、  
解析に必要なフラグメントイオンを取得可能。

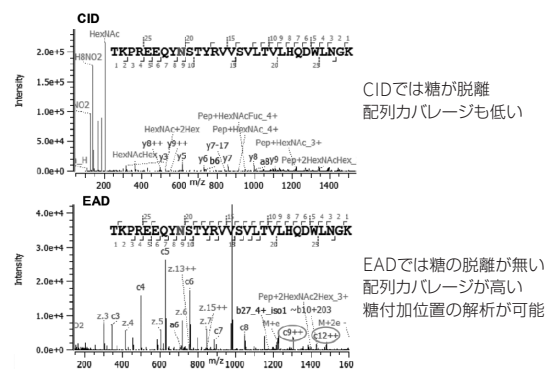
#### 感度が従来より5-20倍向上 【Zeno trap pulsing】

Zeno trapの使用で、  
MS/MSデューティーサイクルを向上し、  
90%以上のTOFへのイオン注入が可能に。

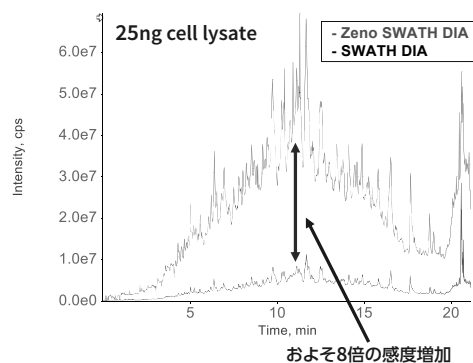
#### 精密質量LC-MS/MSの新技術



#### 糖ペプチドの解析におけるEADの優位性



#### ZenoTRAPによるDIAの感度増加 (MS/MS TIC)



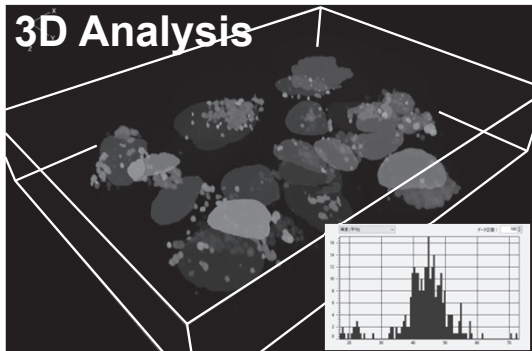
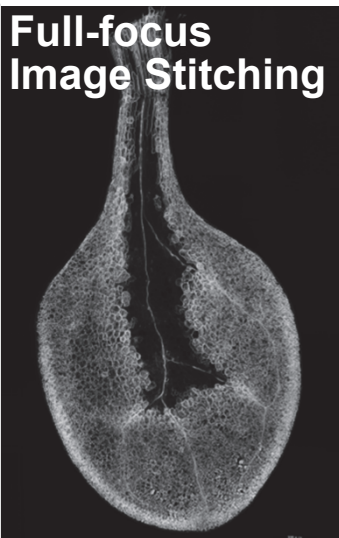
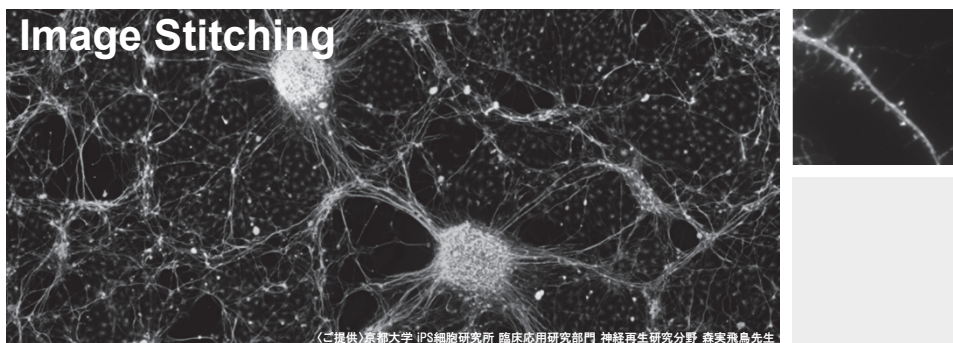
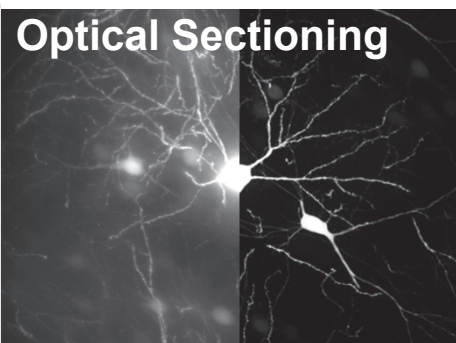
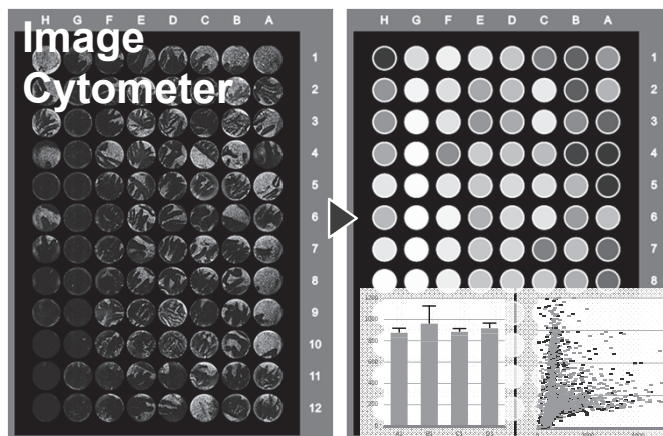
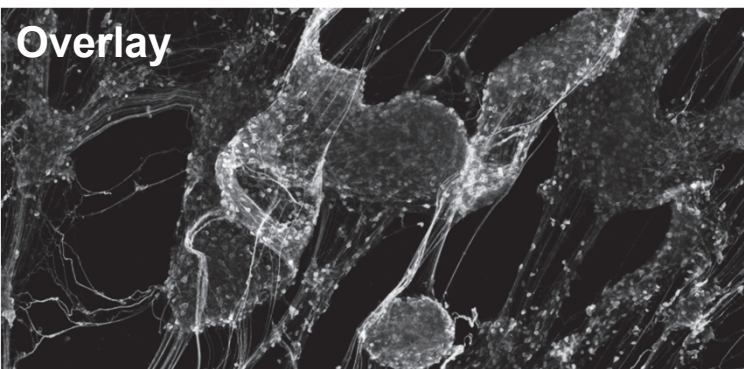
株式会社エービー・サイエックス

本社：〒140-0001 東京都品川区北品川 4-7-35 御殿山トラストタワー 21F  
TEL：0120(318)551 FAX：0120(318)040  
大阪：〒531-0072 大阪府大阪市北区豊崎 3-19-3 ピアスタワー 3F  
www.sciex.jp Email：jp\_sales@sciex.com

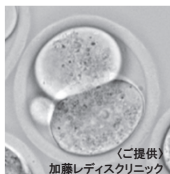
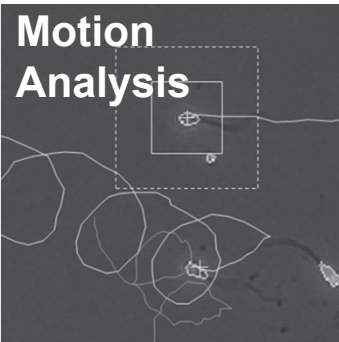
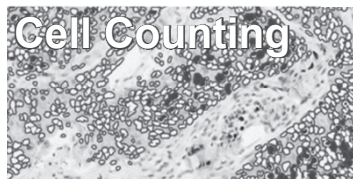
The SCIEX clinical diagnostic portfolio is For In Vitro Diagnostic Use, Rx Only. Product(s) not available in all countries. For information on availability, please contact your local sales representative or refer to <https://sciex.com/diagnostics>. All other products are For Research Use Only. Not for use in Diagnostic Procedures. Trademarks and/or registered trademarks mentioned herein, including associated logos, are the property of AB Sciex Pte. Ltd. or their respective owners in the United States and/or certain other countries. Echo and Echo MS are trademarks or registered trademarks of Labcyte, Inc. in the United States and other countries, and are being used under license. The images shown may be for illustration purposes only and may not be an exact representation of the product and/or the technology. Plates are available from Beckman Coulter Life Sciences. © 2022 DH Tech. Dev. Pte. Ltd.

MKT13-1091A

1台で何役も。進化する顕微鏡。



データ撮りの  
ご依頼は  
こちらまで  
[www.keymsp.jp/BZ](http://www.keymsp.jp/BZ)



株式会社 キーエンス

本社・研究所／マイクロスコプ事業部  
〒533-8555 大阪市東淀川区東中島1-3-14 Tel 06-6379-1141

顕微鏡  
お客様相談窓口 0120-739-007

Copyright© 2018 KEYENCE CORPORATION. All rights reserved.



**CROWN  
BIOSCIENCE**  
Together with **MBL**

創薬開発の  
タイムラインを  
スピードアップする  
信頼できるパートナー

 03-4363-1361

 [busdev@crownmbl.co.jp](mailto:busdev@crownmbl.co.jp)

 [crownmbl.co.jp](http://crownmbl.co.jp)



# Corning® セルカウンター

CORNING

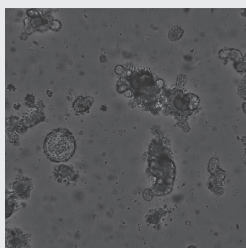
クラウドを生かした高速カウントテクノロジーで  
オルガノイドカウントが可能に



- ▶ 3秒でカウント\*
- ▶ 高い精度
- ▶ 幅広いアプリケーション
- ▶ 消耗品が不要

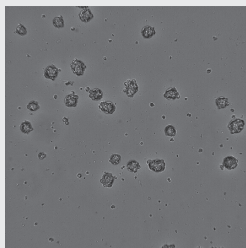
\* 73 Mbps のダウンロード速度と 20 Mbps のアップロード速度で測定したものです。

## オルガノイドカウント用ソフトウェア



### Version 1 不規則な形態 (オルガノイドなど)

- ・ 1 mL あたりのオルガノイド数  
および表面積データを計測



### Version 2 スフェロイド

- ・ 1 mL あたりのスフェロイド数  
および表面積データを計測
- ・ クラスター内の個々のスフェロ  
イドを区別するよう最適化

カタログ番号	製品名	個 / ケース	メーカー希望 小売価格
6749	Corning セルカウンター 本体、 0.1 mm カウンティング チャンバー付き	1	473,000 円
6749-OC*	オルガノイドカウント用 セルカウンターソフトウェア、 0.2 mm カウンティング チャンバー付き	1	730,000 円

\* セルカウンター本体は含まれません。



### Corning セルカウンターの詳しい情報はこちら

<https://www.corning.com/jp/jp/products/life-sciences/products/equipment/corning-cell-counter.html>



### デモンストレーションのご依頼はこちら

<https://www.corning.com/jp/jp/products/life-sciences/resources/webforms/lab-equipment-request.html>

コーニングインターナショナル株式会社 ライフサイエンス事業部

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-11-44 赤坂インターシティ 7 階

Tel: 03-3586-1996 Fax: 03-3586-1291 CLSJP@corning.com [www.corning.com/lifesciences](http://www.corning.com/lifesciences)

©2022 Corning Incorporated. All rights reserved

# MISSION

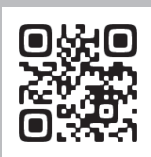
We discover precise genomic solutions for disease and empower the global biomedical community in our shared quest to improve human health.

疾患に対する精密なゲノムソリューションを探索し、世界中の生物医学 コミュニティに活力を与えることです。  
その根底にあるのは「人々の健康を改善したい」という私たち皆の探求心です。



## メールニュースのご案内

JAX IN JAPAN NEWS AND INSIGHTS



ジャクソン・ラボラトリー・ジャパンの  
最新情報をお届けするメールニュースは  
こちらからご登録いただけます。

ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社

WEBサイトURL: [www.jax.or.jp](http://www.jax.or.jp) | お問い合わせアドレス: [ask@jax.or.jp](mailto:ask@jax.or.jp)

# 卓上走査型電子顕微鏡 Phenom Pro

thermo  
scientific

DESKTOP SEM

アメリカ サーモフィッシャーサイエンティフィック社製



## 「がん細胞を見る」

表面の微細構造を  
鮮明、簡単、スピーディに観察

### 最高画質のSEM像を 「わずか30秒」で表示

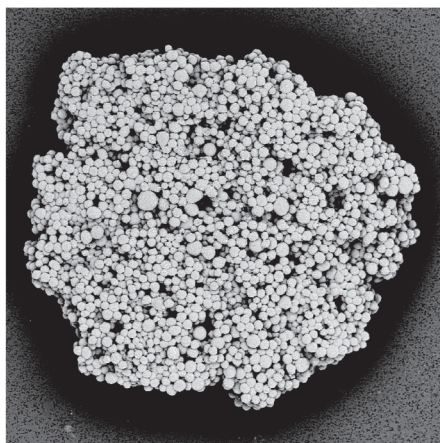
- 高輝度CeB<sub>6</sub> 電子銃で高画質観察
- あらゆる場所で性能を発揮  
(除振台不要)

### ナビで「迷わない」 リビジットで「すぐ戻れる」

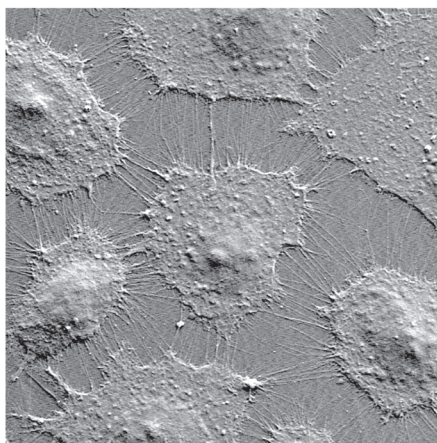
- 視野探し、観察位置の確認、  
スムーズな移動を可能にする  
ナビゲーションシステム
- 観た場所に戻れるリビジット  
機能を搭載、再観察や再分析が可能

### 多彩なソフトで 試料を多角的に解析

- 粒子解析、細孔解析、繊維径解析、  
粗さ解析など、試料の数値評価が  
可能 (オプション)



MIA PaCa-2 (ヒト膵癌培養細胞株) のスフィア



PK-45P (ヒト膵癌培養細胞株)



PANC-1 (ヒト膵癌培養細胞株) のスフィア

※ これらの画像は、東京都健康長寿医療センター研究所研究部長・石渡俊行先生よりご提供いただきました。

## ジャスコインタナショナル株式会社

• Web: [www.jascoint.co.jp](http://www.jascoint.co.jp) • E-mail: [sales2@jascoint.co.jp](mailto:sales2@jascoint.co.jp)

### 東京サービスセンター

〒192-0046 東京都八王子市明神町1-11-10  
TEL: 042-643-3201(代) FAX: 042-660-8046

### 大阪サービスセンター

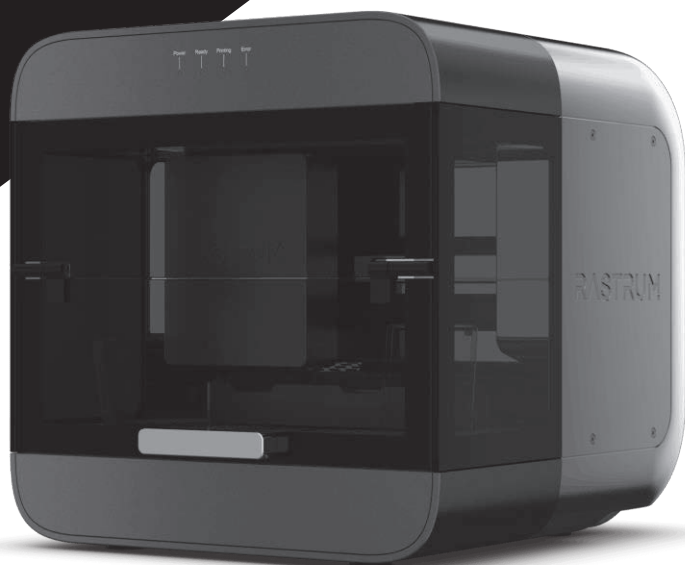
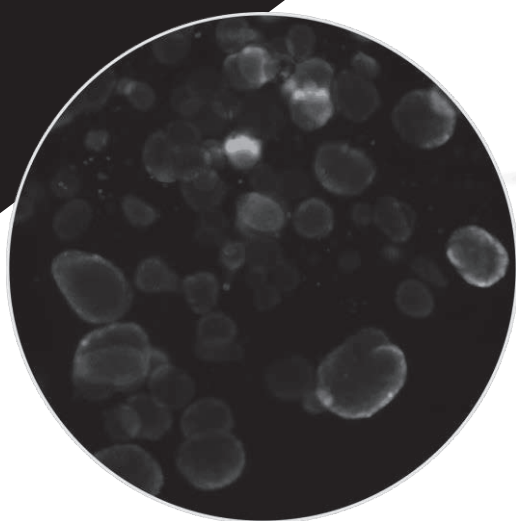
〒540-0012 大阪府大阪市中央区谷町3-6-4 大拓ビル20 2F  
TEL: 06-6940-0351(代) FAX: 06-6940-0352



# 3D培養を創薬研究に

マトリゲルを用いた3Dスフェロイド培養を創薬の現場で活かすべく作られたドロップレット式の3Dバイオプリンターです

- ハイスループット（96/384ウェルプレート対応）
- ハイスピード（10-25分/プレート）
- 臓器や組織ごとに最適化されたマトリゲル組成
- 共培養系の構築にも対応
- 多くのダウンストリーム実験に対応
  - 細胞障害性試験
  - 蛍光/明視野イメージング
  - フローサイトメトリー
  - シングルセル解析
  - プロテオミクス
  - ELISA
  - DNA-Seq
  - RNA-Seq



**INVENTIA**  
INSPIRING SCIENCE

お問合せ先



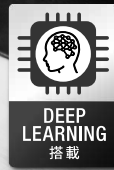
本社 〒135-0014 東京都江東区石島2-14 Imas Riverside 4F  
Tel. (03)6458-6696 Fax. (03)6458-6697  
西日本営業所 〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-1-3 NLC新大阪アースビル403  
Tel. (06)6394-1300 Fax. (06)6394-8851

Web Site [www.scrum-net.co.jp](http://www.scrum-net.co.jp)

# SCREEN

深層学習を用いた  
三次元培養オルガノイド高速イメージャ

## Cell<sup>3</sup>iMager duos



三次元培養オルガノイドや平面培養iPS細胞の  
高速イメージング解析に最適な非侵襲高速イメージャ

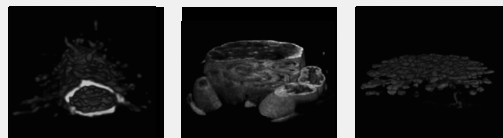
- ゲル包埋培養での三次元培養オルガノイドを焦点合成イメージングで撮像
- ウェル全面を陰影の影響なく均一に撮像・判定
- オルガノイドの形態画像情報を高速定量
- iPS未分化、分化細胞のモニタリングと形状特徴定量
- 高信頼性の判定を実現する機械学習アルゴリズムを使用した画像解析
- ATPアッセイとも高い相関性
- 平面培養iPS細胞のホールウェル解析

光干渉式断層撮像システム

# CELL<sup>3</sup>IMAGER ESTIER

生体試料を近赤外線での3Dイメージング解析

スフェロイド (細胞が凝集して密着した擬似生体試料)



血管新生 東京大学 松永行子先生ご提供  
卵巣 長浜バイオ大学 永井信夫先生ご提供  
腎臓スフェロイド 鳥取大学 大林徹也先生ご提供

解像度	3 $\mu$ m / 10 $\mu$ m
最大観察領域	1 $\times$ 1mm (3 $\mu$ m解像度時) / 10 $\times$ 10mm (10 $\mu$ m解像度時)
観察時間 (条件による)	断面観察 0.5秒~ 3D観察 高解像度モード 0.3 $\times$ 0.3 $\times$ 0.3mm / 3 $\mu$ m:1分 低解像度モード 5.0 $\times$ 5.0 $\times$ 1.0mm / 10 $\mu$ m:9分



株式会社 SCREENホールディングス

京都(本社) / 〒602-8585 京都市上京区堀川通寺之内上る四丁目天神北町1番地の1

[www.screen.co.jp](http://www.screen.co.jp)

ライフサイエンス事業室

京都(洛西) / 〒612-8486 京都市伏見区羽東師古川町322  
Tel:075-931-7824 Fax:075-931-7826

東 京 / 〒135-0044 東京都江東区越中島一丁目2-21 ヤマタネビル7階  
Tel:03-4334-7977 Fax:03-4334-7978

お問い合わせ先 [https://screen.web-tools.biz/LSC\\_inquiry/](https://screen.web-tools.biz/LSC_inquiry/)



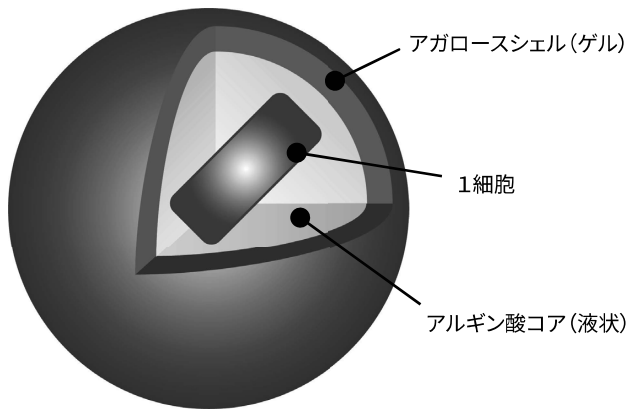
“はかる”技術で未来を創る

1細胞全ゲノム解析用

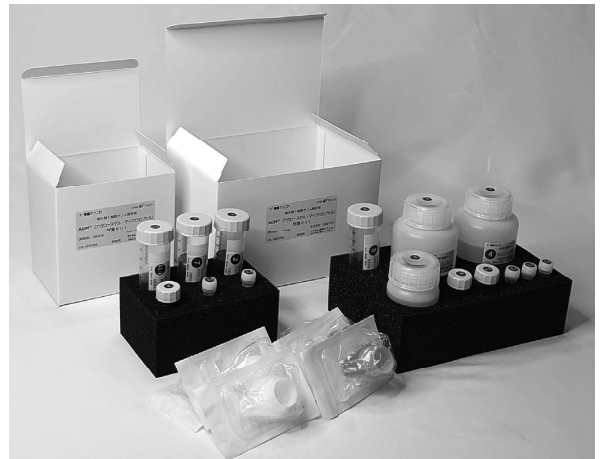
# AGM™ 試薬キット

シングルセルゲノミクスのドアオープナー

- 微量サンプルから均質な1細胞全ゲノム増幅を安価・簡便に
- 専用機器は不要。既存のラボ設備ですぐに実験可能



AGM (アガロースゲル・マイクロカプセル) 理化学研究所の特許技術による1細胞包埋技術です。ピコリットルスケールの微小カプセル内でDNA増幅させ100%近いゲノムカバー率でのシーケンスを実現します。



試供品提供中 <http://agm.onetech.onl>

マイクロチップ2次元電気泳動システム

## MC-2DEシリーズ **開発中**

バイオマーカー開発のための新技術

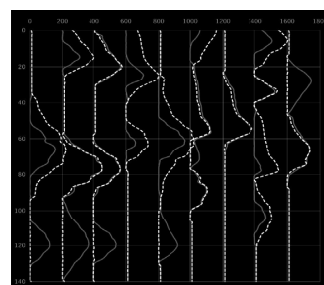
- より網羅的、より高い再現性、より高感度にプロテオミクスを支援
- 微量サンプル、自動化、パターン解析による臨床検査への応用可能性



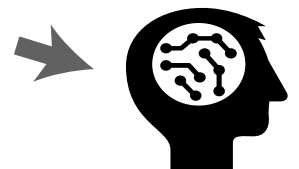
MC-2DEでの2次元電気泳動像



MC-2DEマイクロチップ2次元電気泳動システム



数値データ化



ビッグデータ解析

 **東陽テクニカ**

[www.toyo.co.jp](http://www.toyo.co.jp)

**ONE TECH**  
ONE TECHNOLOGIES COMPANY

株式会社 東陽テクニカ

ワン・テクノロジーズ・カンパニー

〒103-8284 東京都中央区八重洲1-1-6

TEL.03-3279-0771 E-Mail : [agm-sales@toyo.co.jp](mailto:agm-sales@toyo.co.jp)



New 3D Culture Substrate

# MatriMix

## MatriMixを用いた三次元細胞培養

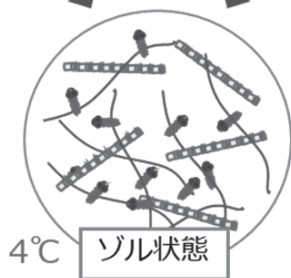
MatriMixは、コラーゲンとラミニンE8、ヒアルロン酸から構成される新たな三次元培養用基材です。コラーゲンとラミニンE8の種類や組み合わせ、濃度を変えることで、様々な細胞に適した細胞周囲の微細環境を提供して組織形成を促します。

**Laminin E8/  
Hyaluronan架橋物**



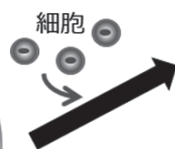
Genipinでアミノ基間架橋

**Collagen**



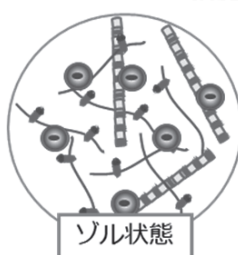
4°C

ゾル状態



細胞

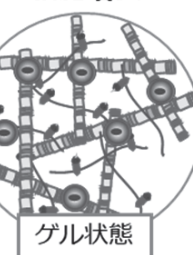
**MatriMix+細胞**



ゾル状態

4°C → 37°C

**細胞培養**



ゲル状態

細胞とMatriMixを懸濁、馴染ませる

細胞培養時37°Cインキュベート中にゲル化  
→3次元培養可能

MatriMixに含まれるラミニンは、全長ラミニンと同程度のインテグリン結合活性を有するE8断片です。ラミニン511E8は細胞のインテグリン $\alpha 6\beta 1$ と強い相互作用を持ち、細胞の運動性を活性化します。

	MatriMix	基底膜成分 (マウス腫瘍抽出物)	合成ポリマー ベース製品	ハンギング ドロッププレート
基材選択バリエーション (多種のコラーゲン型、ラミニンアイソフォームの組み合わせ)	◎	×	×	×
生体内を模倣した組織化誘導	◎	○ (間質誘導に難)	×	×
ゲル強度のコントロールが可能	◎	×	×	×
細胞外マトリックスの模倣	○	○	×	×
構成材料の明確さ	○	×	○	○
成長因子 (不純物) 不含有	○	×	○	○
透明性	○	○	×	○
がん細胞オルガノイドでの間質誘導	○	×	×	×
各臓器オルガノイドでの細胞分化誘導	○	○	×	×



株式会社ニッピ バイオ・ケミカル事業部

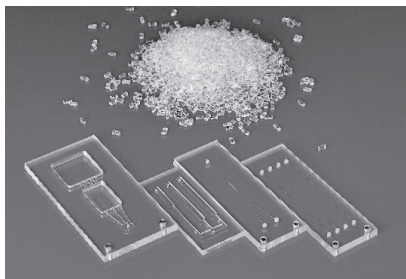
〒120-8601 東京都足立区千住緑町 1-1-1

電話 03-3888-5184 問い合わせ先 MatriMix@nippi-inc.co.jp

# シクロオレフィンポリマー (COP) でつくる マイクロ流路チップワンストップサービス

## マイクロ流路チップに最適な素材のシクロオレフィンポリマー (COP)

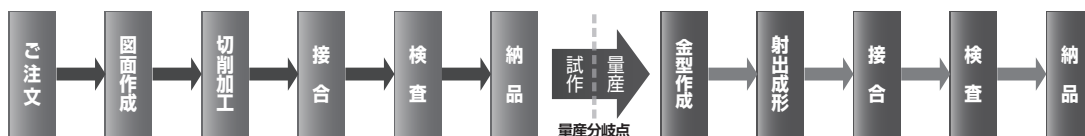
シクロオレフィンポリマー(COP)は、日本ゼオンが独自の技術で開発した画期的な熱可塑性樹脂です。用途に応じた最適グレードの紹介や樹脂メーカーならではの視点で材料物性を活かした製品作りをサポート致します。



### シクロオレフィンポリマー(COP)の特性

低UV吸収性	低蛍光特性
高い耐薬品性	低不純物
低吸着特性	低水蒸気透過性
卓越した成形性	低環境負荷

1個(試作)から量産までワンストップで受託します ※小量産の場合、簡易金型で費用を抑えることができます。



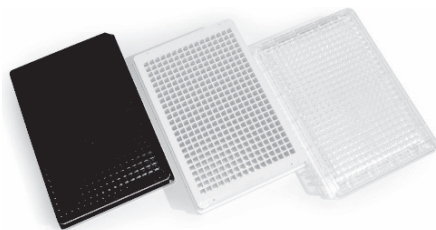
サービスの紹介やお問い合わせ



# シクロオレフィンポリマー (COP) 製 マイクロプレート

ゼオングループの一員であるAurora Microplates社の高品質マイクロプレートは、シクロオレフィンポリマー (COP) で作られています。従来のマイクロウェルプレートと比較し、透明性、耐熱性、低自己蛍光性、平坦性、耐薬品性などの点で優れた特長を備えています。

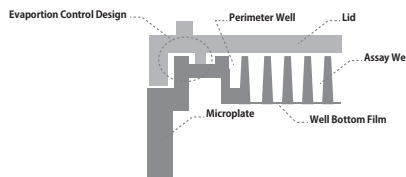
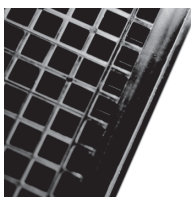
# Aurora Microplates



※本製品は研究用です。医療用には使用できませんのでご注意ください。  
※日本ゼオン株式会社は、Aurora Microplates 製品の日本総代理店（発売元）です。

### 製品の特長

高い光線透過率	透過する波長領域が幅広く、核酸やタンパク質の260nmと280nmの吸光度測定に適しています。
低い自家蛍光性	アッセイ時の S/N 比、感度を向上させることができます。
優れた耐薬品性	多くの有機溶媒への耐性があります。
高い耐熱性	低温保存やオートクレーブにもご使用頂けます。
優れた平坦性	高性能イメージングの検出速度向上に寄与します。
サンプル蒸発低減構造	独自の構造により、サンプル蒸発の低減が可能です。



お問い合わせメール



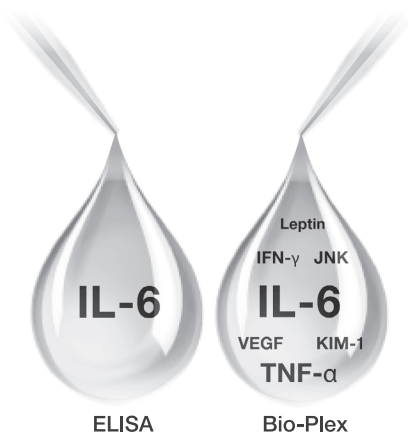


がん研究や創薬研究におけるバイオマーカー探索、免疫モニタリングに対応

## Bio-Plex マルチプレックスアッセイシステム

Bio-Plex マルチプレックスシステムは、マイクロプレート 1 ウェルから多項目の生体分子の同時測定を可能にするシステムです。

- 1 回のアッセイで必要なサンプル量はわずか 12.5  $\mu$ l
- 1 サンプルから得られるデータが飛躍的に向上
- 新規のアッセイ項目が続々ラインアップ



### Bio-Plex Pro ヒト Inflammation 37-Plex パネル項目一覧

項目	
APRIL / TNFSF13	IL-26
BAFF / TNFSF13B	IL-27 (p28)
sCD30 / TNFRSF8	IL-28A / IFN- $\lambda$ 2
sCD163	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1
Chitinase 3-like 1	IL-32
gp130 / sIL-6R $\beta$	IL-34
IFN- $\alpha$ 2	IL-35
IFN- $\beta$	LIGHT / TNFSF14
IFN- $\gamma$	MMP-1
IL-2	MMP-2
sIL-6R $\alpha$	MMP-3
IL-8	Osteocalcin
IL-10	Osteopontin
IL-11	Pentraxin-3
IL-12 (p40)	sTNF-R1
IL-12 (p70)	sTNF-R2
IL-19	TSLP
IL-20	TWEAK / TNFSF12
IL-22	

### Bio-Plex システム対応のアッセイキットラインアップ

サイトカイン / ケモカイン / 成長因子  
 - Th1 / Th2 / Th17 / Treg 関連など  
 Inflammation  
 Diabetes  
 腎毒性関連バイオマーカー  
 アポトーシス関連因子

イムノグロブリンアイソタイピング  
 細胞内シグナル (リン酸化タンパク質)  
 Apolipoprotein  
 SARS-CoV-2 抗体関連  
 など

バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社

ライフサイエンス [www.bio-rad.com](http://www.bio-rad.com)

本製品は研究用機器・試薬であり、診断や治療目的ではご使用いただけません。

**BIO-RAD**





株式会社ファーマフーズ  
アプロサイエンスグループ



オーリンクプロテオミクス株式会社

# Olink® Target 受託サービス

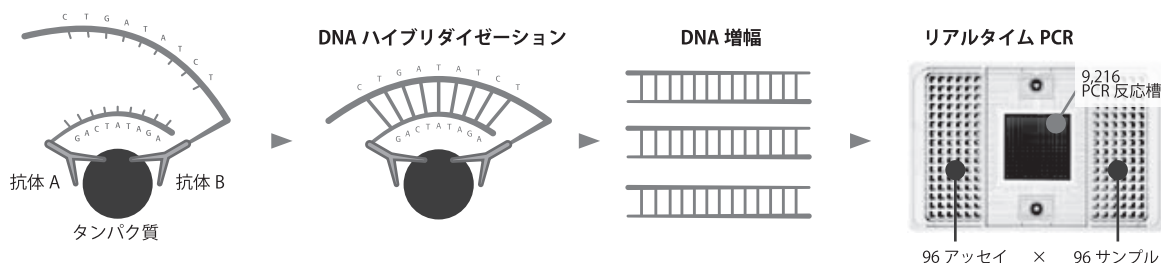
1  $\mu$ L ~

質量分析で到達できない領域へアプローチ。

微量のリキッドバイオプシーサンプルから Low-abundant protein を定量。

私たち 株式会社ファーマフーズ アプロサイエンスグループでは、これまでに、質量分析を用いたプロテオーム解析の受託サービスをご提供していますが、特に血清・血漿のような複雑性が高い検体では、多量に含まれるタンパク質によって、微量タンパク質の検出や精度の高い定量が妨げられる事も多く、例えば、サイトカイン類に代表されるような微量タンパク質は、バイオマーカー探索や疾患研究において大変重要であるにもかかわらず、十分な精度で検出・定量ができないケースが多くありました。そのような場合には、シングル ELISA 測定を複数実施して微量タンパク質の定量を行う選択もありますが、多検体処理に向いているとは言い難いです。

Olink proteomics 社のプラットフォーム (Proximity Extension Assay, PEA 法) は、1つのタンパク質に対し、2つの "DNA タグ付き抗体" で抗原抗体反応を行い、得られた二本鎖 DNA からリアルタイム PCR 等でリードアウトする革新的な技術です。Target 96 プラットフォームの場合、一度に最大 88 検体を分析する事ができ、92 のタンパク質について比較定量値が精度よく得られます。



Olink プラットフォームは、ヒトあるいはマウスの検体に限定され、また、疾患領域や測定対象のタンパク質をある程度絞りこむ必要はありますが、臨床プロテオーム解析・バイオマーカー探索に必要な精度高い定量を実現できる有力なツールです。

アプロサイエンスグループでは、生物種を限定せずに翻訳後修飾も含めた網羅的な探索が可能な質量分析を用いた従来の手法と、Olink プラットフォームを用いた手法を組み合わせる事で、より広く深いプロテオーム解析受託サービスをご提供いたします。

専用お問合せフォームからご検討内容をお知らせください。  
営業担当または分析担当者より連絡させていただきます。



株式会社ファーマフーズ  
アプロサイエンスグループ

■メールでのお問合せの場合は ⇒ [bio@apro-s.com](mailto:bio@apro-s.com)  
■Web サイトからもお問合せ頂けます ⇒ <https://apro-s.com/>

意外と  
無視できない  
細胞外の環境

細胞培養でも生体と同じ環境を

再現したい  
あなたへ

iMatrix  
細胞培養基質

ラミニンE8断片の高純度精製品



多能性幹細胞の  
維持・拡大培養の決定版



使用例 ES/iPS細胞から  
血管内皮細胞の分化誘導



使用例 iPS細胞から  
角膜上皮細胞の分化誘導



使用例 心筋細胞・骨格筋細胞の  
純化・維持培養



使用例 iPS細胞から  
肝芽細胞様細胞の分化誘導

iMatrix製品は‘ラミニン’と呼ばれる細胞外マトリックス分子の細胞接着部位のみから構成される細胞接着分子 (=培養基質)です。ラミニンはヒト幹細胞や生体機能を担う細胞(心筋・角膜上皮細胞・肺胞上皮細胞、etc.)に必須の生理的接着分子であり、細胞培養では基質として利用します。

## 癌細胞や癌組織の培養でも 細胞外環境を再現するiMatrix

- ・癌の組織にはラミニンが含まれています。
- ・ラミニンは癌細胞の遊走・接着・増殖に深く関係しています。

MATRIXOME 株式会社 マトリクソーム

〒565-0871

大阪府吹田市山田丘3番2号 大阪大学蛋白質研究所共同研究拠点棟

TEL. 06-6877-0222 E-mail: info@matrixome.co.jp

<https://matrixome.co.jp/>

無料サンプルございます。  
お気軽にご利用ください。  
※各製品のサンプルは、1研究室に  
つき1回限りになります。

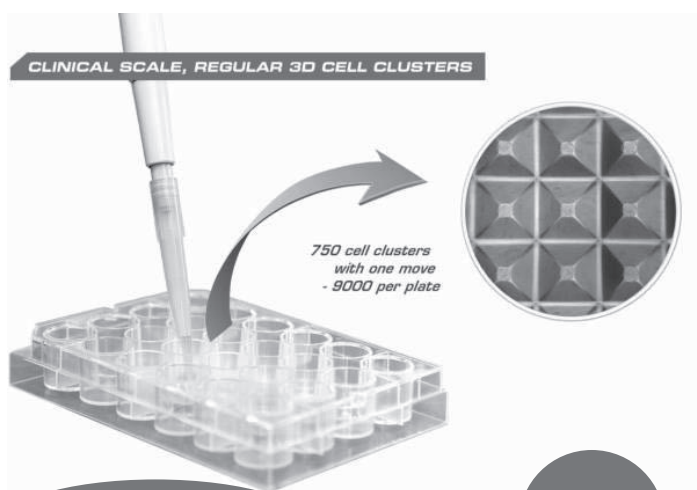


# スフェロイドの 作製・成熟・分析を サポート

■スフェロイド大量作製プレート  
「 SPHERICAL PLATE 5D 」

■回転浮遊培養装置  
「 ClinoStar 」

■スフェロイドの質量密度を  
自動測定  
「 Physical cytometer W8 」



## SPHERICAL PLATE 5D

- \* 一度に9000個のスフェロイドを作製
- \* 均一な大きさ
- \* 脾臓移植の臨床試験で使用予定
- \* スフェロイド作製に添加剤不要  
→ 研究から臨床まで使用可能

## スフェロイドの成熟



## 回転浮遊培養装置 ClinoStar

- \* リアクターが回転し、浮遊状態を保持
- \* 6個のリアクター毎に回転速度を設定可能
- \* カメラを搭載（開けずに調整/確認可能）
- \* スフェロイドの長期培養が可能  
→スフェロイドの成熟

## 世界初!



## スフェロイドの質量密度を自動測定 Physical cytometer W8

- \* スフェロイドの質量密度をラベルフリー自動測定
- \* アプリケーション  
→質量密度が生存率に相関  
→蛍光標識よりも早く細胞へのダメージを検出  
様々なデータが集まりつつある、新しい指標です。



