

# 患者由来がんモデル講演会抄録集

## 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 | 26 |
| シンポジウムセッション 2 | 32 |
| シンポジウムセッション 3 | 38 |
| シンポジウムセッション 4 | 46 |
| シンポジウムセッション 5 | 54 |
| シンポジウムセッション 6 | 60 |
| シンポジウムセッション 7 | 66 |
| 企業講演          | 74 |

## ご挨拶

「生体内の腫瘍細胞を人工的な環境に移して活かし続ける」患者由来がんモデルは、がんの発生や進展の分子機構の研究そして治療法の開発に用いられてきました。臨床に関係したところでは、提供者である患者の抗がん剤の効果を予測するのにも使われ、個別化医療を実現するツールとして期待されています。また、近年ではゲノム解析で同定される遺伝子の異常の生物学的・臨床的な意義を調べるためにも必要とされています。「患者由来がんモデル」はこれからもがん研究において重要な位置を占めていくでしょう。

一方で「患者由来がんモデル」には解決すべき問題が依然として残されています。たとえば、細胞株もゼノグラフトも樹立には時間がかかり、がん種によって樹立は困難です。培養環境下で増えやすい腫瘍細胞だけが選択的に生き残っている可能性は否めません。また、「患者由来がんモデル」と生体とでは抗がん剤の効果に乖離が認められることが知られており、ゲノム・プロテオームがモデル系では変化していることもわかっています。そして、「患者由来がんモデル」が入手できないがん種がたくさんあり、バイオバンクは十分に機能していません。数十年にわたるこのような課題を解決していくことが、この分野は発展には必要です。

本研究会では、「患者由来がんモデル」に関わる研究を行っておられる研究者の方々、アウトカムに関係する医療従事者の方、そして患者会の方に御発表をお願いしました。本分野に関係するご経験や展望について語っていただき、聴衆を巻き込んで活発な議論が展開されることを期待しています。

本研究会が「患者由来がんモデル」に興味のある方々の活発な交流の場となることを願い、御参加をお待ちしています。末筆ながら、皆様の臨床・研究・ビジネスの益々の御発展をお祈り申し上げます。

オーガナイザー 近藤 格

国立がん研究センター研究所

希少がん研究分野

# 患者由来がんモデル講演会

## Time Schedule

### 12月15日(水)《1日目》

|               |           |  |
|---------------|-----------|--|
| 9:00 ~ 9:10   | 開催のあいさつ   |  |
| 9:10 ~ 9:50   | 特別講演 1    |  |
| 10:00 ~ 11:20 | シンポジウム 1  | オルガノイド培養技術の創薬・精密医療への展開                                 |
| 11:20 ~ 12:00 | 企業フラッシュ講演 |  |
| 12:00 ~ 13:00 | ランチョン企業講演 | 株式会社 SCREEN ホールディングス                                   |
| 13:00 ~ 14:20 | シンポジウム 2  | 患者由来がんモデル研究の新展開  |
| 14:30 ~ 15:10 | 特別講演 2    |  |
| 15:20 ~ 16:40 | シンポジウム 3  | 希少がんの患者由来がんモデルの樹立と応用<br>From Bedside to Bench and Back |
| 16:40 ~ 17:30 | ポスターセッション |  |

### 12月16日(木)《2日目》

|               |           |                                 |
|---------------|-----------|---------------------------------|
| 9:00 ~ 9:40   | 特別講演 3    |                                 |
| 9:50 ~ 11:10  | シンポジウム 4  | 患者由来がん細胞の三次元培養を組み合わせたがんの本態解明の研究 |
| 11:10 ~ 11:50 | 企業フラッシュ講演 |                                 |
| 12:00 ~ 13:00 | ランチョン企業講演 | 株式会社 ビジコム ジャパン                  |
| 13:00 ~ 14:20 | シンポジウム 5  | がんモデルとこれを利用した解析手法               |
| 14:30 ~ 15:10 | 特別講演 4    |                                 |
| 15:20 ~ 16:00 | 企業講演      | ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社           |
| 16:00 ~ 17:30 | ポスターセッション |                                 |

### 12月17日(金)《3日目》

|               |             |                         |
|---------------|-------------|-------------------------|
| 9:00 ~ 9:40   | 特別講演 5      |                         |
| 9:50 ~ 11:10  | シンポジウム 6    | 鶏卵がんモデル研究の最前線           |
| 11:10 ~ 11:50 | 企業フラッシュ講演   |                         |
| 12:00 ~ 13:00 | ランチョン企業講演   | 株式会社 特殊免疫研究所            |
| 13:00 ~ 14:20 | シンポジウム 7    | 希少がんの PDX 樹立とその薬剤開発への応用 |
| 14:30 ~ 15:10 | 特別講演 6      |                         |
| 15:20 ~ 16:00 | 特別講演 7      |                         |
| 16:00 ~ 16:40 | 特別講演 8      |                         |
| 16:40 ~ 17:00 | ポスター賞 発表 授与 |                         |
| 17:00 ~       | 閉会の言葉       |                         |

# Program

## 特別講演

### 演題 1

初代ヒト細胞の老化・不死化と至適培養法

国立がん研究センター 先端医療開発センター  
HPV 関連がん予防・治療開発プロジェクト  
清野 透

### 演題 2

培養細胞株からみた膵癌の多様性と可変性

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

### 演題 3

RNA 階層での Musculoskeletal System の発生と疾患解析

東京医科歯科大学 システム発生・再生医学分野  
浅原 弘嗣

### 演題 4

希少がん研究がノーベル賞受賞に繋がるまで  
— 一癌創薬における PDX モデルの重要性 —

国立がんセンター研究所中央病院 泌尿器科・後腹膜腫瘍科  
中村 英二郎

### 演題 5

オルガノイド培養とゲノム解析を組み合わせたがん個別化医療システムの開発

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野  
古川 徹

### 演題 6

機械学習コンペティションの意義と今後の展望

株式会社 SIGNATE, 筑波大学人工知能科学センター  
齊藤 秀

### 演題 7

甲状腺疾患由来オルガノイドライブラリー

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 8

新規 3 次元培養技術 “Tissueoid cell culture system” のがん研究への応用

滋賀医科大学 医学・看護学教育センター  
向所 賢一

シンポジウムセッション 1

オルガノイド培養技術の創薬・精密医療への展開

座長：筆宝 義隆 千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

演題 1

大腸がんスフェロイド薬剤感受性試験による  
個別化医療の実現に向けての取り組み

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構  
三好 弘之

演題 2

胆道がん患者由来オルガノイドの樹立と創薬研究への応用

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座  
齋藤 義正

演題 3

婦人科がんの克服を目指したオルガノイドの活用

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部  
丸 喜明

シンポジウムセッション 2

患者由来がんモデル研究の新展開

座長：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

演題 1

マウス・ヒトがんモデルを用いた  
高悪性度消化器がん治療抵抗性克服のための試み

京都大学 医学研究科 地域医療システム学  
中西 祐貴

演題 2

ゼブラフィッシュ PDX モデルを用いたがん研究

岡山大学学術研究院医歯薬学域・薬理学分野  
細野 祥之

演題 3

機能的単細胞解析によるがん幹細胞多様性の解析

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

シンポジウムセッション 3

希少がんの患者由来がんモデルの樹立と応用

From Bedside to Bench and Back

座長：近藤 格 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

演題 1

骨軟部肉腫診療の最近の話題

—早期治療開発と臨床医からみた患者由来肉腫モデルを中心に

国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科

小倉 浩一

演題 2

AYA 世代肉腫患者としての歩みと現状に関する個人的雑感

肉腫（サルコーマ）の会 たんぼぼ

志村 敬彬

演題 3

肉腫を適応とする新規 PI3K 阻害剤の開発

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

且 慎吾

演題 4

希少がんの患者由来がんモデルの樹立と応用 2021 年アップデート

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

吉松 有紀

シンポジウムセッション 4

患者由来がん細胞の三次元培養を組み合わせたがんの本態解明の研究

座長：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

演題 1

シングルセル解析と空間的トランスクリプトームの統合による

がん組織の治療抵抗性ネットワークの理解

国立がん研究センター研究所 がん分化制御解析分野

岡本 康司

演題 2

精巣がん・腎がんの患者由来がん三次元培養・移植モデルと治療への応用

東京都健康長寿医療センター研究所・システム加齢医学

埼玉医科大学医学部・ゲノム応用医学

井上 聡

演題 3

がんエコシステム解明に向けた患者由来癌モデルの構築

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

関根 圭輔

演題 4

乳がん患者由来モデル及びマウスモデルを用いた  
がん幹細胞、微小環境構築の解明

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

シンポジウムセッション 5

がんモデルとこれを利用した解析手法

座長：宮城 洋平 神奈川県立がんセンター臨床研究所 所長／がん分子病態学部

演題 1

試料の質的变化と患者由来がんモデルの重要性 —pre-analytical factors—

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部

宮城 洋平

演題 2

がんの転移先に合わせた動物モデルの利用とメカニズム解析

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部

佐藤 慎哉

演題 3

小児がん患者検体を利用した疾患モデルライブラリーの構築

神奈川県立こども医療センター血液・腫瘍科

後藤 裕明

シンポジウムセッション 6

鶏卵がんモデル研究の最前線

座長：玉野井 冬彦 京都大学 高等研究院 物質—細胞統合システム拠点

演題 1

Directly Assessing Tumor Aggression of  
Patient-derived Renal Cell Carcinoma in CAM Model

University of California, Los Angeles

Lily Wu

演題 2

CIC-DUX4 肉腫の CAM モデルの開発

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

演題 3

個別化医療を目指した鶏卵 PDX モデルの確立

徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野

徳島大学大学院社会産業理工学研究部

大豆本 圭、宇都 義浩

シンポジウムセッション 7

## 希少がんの PDX 樹立とその薬剤開発への応用

座長：岡田 誠治 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター・造血・腫瘍制御学分野

### 演題 1

希少がんの新規治療法発展を目指し設立した  
栃木がんセンターバイオバンクの取り組み

栃木県立がんセンター骨軟部腫瘍 整形外科  
バイオバンクセンター  
菊田 一貴

### 演題 2

骨軟部腫瘍の PDX/PDC の樹立

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 造血・腫瘍制御学分野  
大学院医学教育部 造血・腫瘍制御学分野  
岡田 誠治

### 演題 3

口腔がんの PDX/PDC の樹立

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター  
刈谷 龍昇

### 演題 4

口腔がん PDX モデルを用いた  
腫瘍溶解性ウイルス併用放射線療法の治療効果評価

熊本大学大学院 生命科学研究部 総合医薬科学部門  
感覚・運動医学分野 歯科口腔外科学講座  
吉田 遼司

## 企業講演

### 演題 1

臓器横断的に遺伝子異常を再構成した  
オルガノイドモデルが解き明かす発がん分子機構

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部  
筆宝義隆

### 演題 2

主催者講演；プロテオーム解析からバイオマーカー開発  
そして患者由来がんモデルとバイオバンク

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野  
近藤 格

### 演題 3

Predictive Preclinical Oncology Studies Using Patient-Derived Xenograft Platforms

The Jackson Laboratory  
Grace Berryhill

演題 4

患者由来腫瘍移植 (Patient-derived xenograft: PDX) マウスモデルの開発と  
創薬への活用

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 造血・腫瘍制御学分野

大学院医学教育部 造血・腫瘍制御学分野

岡田 誠治

## 初代ヒト細胞の老化・不死化と至適培養法

清野 透

国立がん研究センター 先端医療開発センター  
HPV 関連がん予防・治療開発プロジェクト

通常の培養法においてヒト正常細胞は培養ストレスによる早期細胞老化やテロメア短縮により細胞老化に至るとされてきた。一方、腸管体性上皮幹細胞などは *in vivo* においてテロメラーゼ活性を有しテロメア短小化は抑えられ死ぬまで増殖能を維持している。従って、少なくとも一部の細胞は *in vivo* 環境を *in vitro* で再現することでヒト細胞の細胞老化を防ぐことが実験的に可能である。しかし、一方ヒトの生体内では加齢と共に細胞が老化する現象も報告されており、その機構として *in vitro* における「細胞老化」と同じくテロメアの短小化や p16INK4A の蓄積が示されている。このことは、少なくとも一部の細胞種では幹細胞が生体内においても老化することを示唆している。このような幹細胞の老化はテロメアの短小化や微小環境の劣化によりもたらされる可能性がある。一方、ES 細胞や iPS 細胞は特殊な培養条件で無限に増殖可能であるとされており、実際近年の細胞培養法の進歩により、少なくとも一部の上皮細胞は *in vitro* において事実上無限に培養可能であることが示されている。Liu らは 3T3 フィーダー細胞上で F 培地に ROCK 阻害剤 (Y-27632) を添加した培養法で表皮細胞などが無限に培養できることを最初に示した (Am J Pathol 2012)。佐藤と Clevers は RSpondin を用いた 3D 培養法で LGR5 陽性の腸管幹細胞を事実上無限にオルガノイドとして増殖できることを示した。2次元培養においてもこれらの方法を組み合わせる事で胎児消化管細胞を無限に増殖させることができることも示されている (Wang, Yamamoto et al., Nature 2015)。

私たちは、これらの培養法を用いて種々のヒト正常細胞の長期培養に成功している。一方で、未だ長期培養維持が困難な細胞種も存在している。また本来不死化していると考えられるがん細胞ですら株化が困難なものがある。本シンポジウムではこれまで実施例を元に、正常細胞の培養法を概説すると共に、培養の困難な細胞種をどうすれば長期培養あるいは不死化できるかについて私見を含め紹介したい。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本ウイルス学会杉浦奨励賞
2. 日本癌学会奨励賞

## 【文献】

1. Suzuki M, Saito-Adachi M, Arai Y, Fujiwara Y, Takai E, Shibata S, Seki M, Rokutan H, Maeda D, Horie M, Suzuki Y, Shibata T, Kiyono T, Yachida S. E74-Like Factor 3 Is a Key Regulator of Epithelial Integrity and Immune Response Genes in Biliary Tract Cancer. *Cancer Res.* 2021, 81(2): 489–500.
2. Nishiwaki M, Toyoda M, Oishi Y, Ishida S, Horiuchi SI, Makino-Itou H, Kimura T, Ohno SI, Ohkura T, Enosawa S, Akutsu H, Nakazawa A, Kasahara M, Kiyono T, Umezawa A. Immortalization of human hepatocytes from biliary atresia with CDK4R24C, cyclin D1, and TERT for cytochrome P450 induction testing. *Sci Rep.* 2020, 15; 10(1): 17503.
3. Ghani FI, Dendo K, Watanabe R, Yamada K, Yoshimatsu Y, Yugawa T, Nakahara T, Tanaka K, Yoshida H, Yoshida M, Ishikawa M, Goshima N, Kato T and Kiyono T. An ex-vivo culture system of ovarian cancer faithfully recapitulating the pathological features of primary tumors. *Cells.* 2019, 26; 8(7): 644.



## 清野 透

国立がん研究センター 先端医療開発センター  
HPV 関連がん予防・治療開発プロジェクト

1984年 名古屋大学医学部卒  
 1984年 みなと協立病院（現協立総合病院）勤務  
 1986年 愛知県がんセンター研究所ウイルス部  
 1996年 米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center  
 Research associate（Denise A. Galloway 研究室）  
 2002年 国立がんセンター研究所 ウイルス部 部長  
 2014年～ 同 発がん・予防研究分野 分野長（改組のため）  
 2020年～ 現職

## 培養細胞株からみた膵癌の多様性と可変性

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

膵癌は乳癌や前立腺癌と同様に腺癌が大部分を占めているが、現在も有効な早期診断マーカーや治療法がなく予後不良である。私は四半世紀にわたり、ヒト膵癌組織や癌細胞を顕微鏡で観察することを中心に研究を続けてきた。最近、基本に立ち返りヒト膵癌培養細胞株について形態と機能を検討している。その結果、膵癌培養細胞株には①多様性があり、②形態的・機能的に異なった癌細胞へ変化する可変性を有する事、③細胞老化が誘導されることが明らかとなった。

① 膵癌培養細胞株は2次元培養下では類似した形態を示し、論文を投稿すると査読者から最低2種類の膵癌培養細胞株で同じ実験結果を求められることも少なくない。しかし、2種類の膵癌培養細胞株を比較すると、その機能が異なっていることも多く経験してきた。私達は8種類のヒト膵癌培養細胞株を3次元培養し浮遊細胞塊のスフェアを走査型電子顕微鏡で観察したところ、表面が平滑で球状なスフェアを形成する細胞株と、癌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細胞株があることを発見した。E-cadherin 高値 /Vimentin 低値の膵癌細胞株は表面平滑なスフェアを形成し、E-cadherin 低値 /Vimentin 高値の膵癌細胞株はぶどうの房状のスフェアを形成し、これらの膵癌細胞株の間には、抗癌剤の効果がみられることが明らかとなった。

② 一部の膵癌培養細胞株では、継代を繰り返しても接着した紡錘形細胞と類円形細胞、浮遊した球形細胞などの異なった形態の細胞が同時に認められる。タイムラプスや電子顕微鏡などで解析したところ異なった形態の膵癌細胞は相互に変化し、それぞれの細胞で抗癌剤の効果も異なっていた。

③ 細胞老化は不可逆的に細胞が増殖・分裂を停止した状態で、細胞が癌化を防ぐ方法と考えられている。最近、膵癌培養細胞株に発現するFGFR4を阻害することで癌細胞が大型で扁平な老化細胞様形態に変化することを見出し、癌細胞自身に細胞老化が誘導されることを報告した。細胞老化した癌細胞に対して、老化細胞除去剤を投与する新たな癌治療法の開発が期待される。

ヒト膵癌培養細胞株を生体に近い環境で培養し、その形態と機能を解析することは膵癌の新規治療法の開発に重要な役割を果たす可能性があると考えている。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. Pathology International High Citation Award 2018: Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Novel therapeutic targets for cancer.
2. 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
3. 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. Sasaki N, Toyoda M, Ishiwata T. Gangliosides as Signaling Regulators in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 May; 22(10): 5076. PMID: 34064863
2. 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
3. Sasaki N, Gomi F, Ishiwata T. et al. FGFR4 inhibitor BLU9931 attenuates pancreatic cancer cell proliferation and invasion while inducing senescence: Evidence for senolytic therapy potential in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 14; 12(10): 2976. PMID: 33066597
4. Sasaki N, Gomi F, Ishiwata T. et al. Characterization of the metastatic potential of the floating cell component of MIA PaCa-2, a human pancreatic cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 19; 522(4): 881–888. PMID: 31806369
5. Sasaki N, Hirabayashi K, Ishiwata T. et al. Ganglioside GM2, highly expressed in the MIA PaCa-2 pancreatic ductal adenocarcinoma cell line, is correlated with growth, invasion, and advanced stage. *Sci Rep*. 2019 Dec 18; 9(1): 19369. PMID: 31852956
6. 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
7. Sasaki N, Toyoda M, Ishiwata T. et al. Fetal bovine serum enlarges the size of human pancreatic cancer spheres accompanied by an increase in the expression of cancer stem cell markers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Jun 18; 514(1): 112–117. PMID: 31027735



## 石渡 俊行

東京都健康長寿医療センター研究所

老年病理学研究チーム 高齢者がん研究 研究部長

---

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）  
 1998 年 日本医科大学 病理学教室 助手  
 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 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 研究部長

## RNA 階層での Musculoskeletal System の発生と疾患解析

浅原 弘嗣

東京医科歯科大学 システム発生・再生医学分野

シングルセルでのトランスクリプトーム解析が進む中で、依然、RNA 階層での RNA 安定性とタンパク翻訳を包括した遺伝子機能ネットワークの解析は未解明の部分が多く残されている。私たちは、Musculoskeletal System (運動器) をモデルに、RNA 階層での組織発生と恒常性、さらに疾患の病態と治療開発を行っている。例えば、変形性関節症、関節リウマチなどの関節疾患は、軟骨組織の破壊によって、日常生活における運動機能の制限を引き起こすだけでなく、激しい疼痛を伴う疾患であるが、その根治治療はまだ開発されておらず、更なる分子レベルでの軟骨組織の恒常性維持機構の理解が必要とされている。我々は、長さ 20 から 25 塩基ほどのノンコーディング RNA である miR-140 が軟骨の分化と代謝において重要な機能を果たすことを発表し (Miyaki et al, *Gene Dev.* 2010)、関節炎におけるマイクロ RNA の研究に先鞭をつけてきた。この miR-140 は WWP2 というユビキチンライゲースをコードする遺伝子のイントロンに存在するが、CRISPR を用いた詳細なノックアウトマウス解析により、miR-140 だけが軟骨の発生に関わるフェノタイプに関わることを示し、マイクロ RNA がドミナントな機能を示す例を示したばかりか、従来のジーントラップによる研究解析結果の再考を促す結果を得た (Inui et al, *Nat Cell Biol* 2018)。ところが、関節炎の病態においては、WWP2 は miR-140 とともに、軟骨のホメオスタシスを保つ機能があり、シュードウリジン修飾を加えた WWP2mRNA が関節炎の治療効果を示すことを示した (Mokuda et al, *Nat Commun* 2019)。さらに、miRNA による遺伝子ネットワークを解明する新しい研究システムを構築したことで (Ito et al, *PNAS* 2017, Mitsumura et al, *Blood Adv* 2018)、乳がんや白血病を含めた、miRNA と Host 遺伝子の織り成すネットワークを解明している。また、約 1,600 の転写因子と RNA 結合因子を網羅する「EMBRYYS」と呼ばれるホールマウント in situ ハイブリダイゼーションデータベースを作成し、(Yokoyama et al. *Dev Cell.* 2009)、Lin28a の全身におけるユニークな発現変化を示すこと (Yokoyama et al. *Gene Expr Patterns.* 2008)、Lin28a ノックアウトマウスは、let-7 の遺伝子制御の破綻、および Hox 遺伝子発現の異常とともにホメオティックなフェノタイプを生じることを見出し、「Hox コード」の RNA 階層でのエッジの規定機構を解明した (Sato et al, *eLife* 2020)。さらに、let-7 の生合成にシュードウリジン酵素が関わることを解明し (Kurimoto et al, *EMBO J* 2020)、癌や炎症の病態における新たな切り口を見出している。以上の研究を、金沢大学 後藤教授との共同研究において、患者由来がんモデルに応用することで、RNA 階層で癌の病態を形作る、新規の RNA 結合タンパクを同定し、機能解析と治療応用を進めている。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2006)
2. JST-CREST 慢性炎症 代表研究者 (2010)
3. ノバルティス・リウマチ医学賞 (2012)
4. AMED-CREST メカノバイオロジー 代表研究者 (2016)
5. 日本骨代謝学会 学術賞 (2017)
6. 全米医学アカデミー (NAM) Catalyst Award (2020)

## 【文献】

1. Ito Y, Matsuzaki T, ..., **Asahara H\***. Both microRNA-455-5p and -3p repress hypoxia-inducible factor-2  $\alpha$  expression and coordinately regulate cartilage homeostasis. *Nat Commun.* 2021 Jul 6; 12(1): 4148.
2. Sato T, ..., **Asahara H\***. Lin28a/let-7 Pathway Modulates the Hox Code via Polycomb Regulation during Axial Patterning in Vertebrates. *eLife.* 2020 May 29; 9: e53608.
3. Kurimoto R, ..., **Asahara H\***. The tRNA pseudouridine synthase TruB1 regulates the maturation and function of let-7 miRNA. *EMBO J.* 2020 Sep 14:e104708.
4. Mokuda S, ..., **Asahara H\***. Wwp2 maintains cartilage homeostasis through regulation of Adamts5. *Nat Commun.* 2019 Jun 3; 10(1): 2429.
5. Mitsumura T#, ..., **Asahara H\***. Ablation of miR-146b in mice causes hematopoietic malignancy. *Blood Adv.* 2018 2:3483-3491
6. Mochizuki Y, ..., **Asahara H\***. Combinatorial CRISPR/Cas9-approach to elucidate a far-upstream enhancer complex for tissue-specific Sox9 expression. *Dev Cell.* 2018 Sep 24; 46(6): 794–806.
7. Inui M\*, ..., **Asahara H\***. Dissecting the roles of miR-140 and its host gene. *Nat Cell Biol.* 2018 May;20(5):516–518.
8. Ito Y, Inoue A, Seers T, Hato Y, Igarashi A, Toyama T, Taganov K, Boldin M, **Asahara H\***. Identification of targets of tumor suppressor microRNA-34a using a reporter library system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Apr 11; 114(15): 3927–3932.
9. Nakasuji T, ..., **Asahara H\***. Complementary critical functions of Zfy1 and Zfy2 in mouse spermatogenesis and reproduction. *PLoS Genetics.* 2017 Jan 23; 13(1): e1006578.
10. Naito M, ..., **Asahara H\***. Dnmt3a Regulates Proliferation of Muscle Satellite Cells via p57Kip2. *PLoS Genetics.* 2016 Jul 14; 12(7): e1006167.
11. Nakamichi R, ..., **Asahara H\***. Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs. *Nat Commun.* 2016 Aug 16; 7: 12503.
12. Suzuki H, ..., **Asahara H\***. Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jul 12; 113(28): 7840–7845.



## 浅原 弘嗣

東京歯科大学 システム発生・再生医学分野 教授

1992年 岡山大学医学部卒業、岡山大学整形外科教室入局  
 1997年 米国ハーバード大学医学部 Montminy 研究室 博士研究員  
 1999年 日本学術振興会 海外特別研究員  
 2000年 米国ソーク研究所 スタッフサイエンティスト  
 2001年 科学技術振興事業若手個人研究推進事業さきがけ研究員  
 2002年 米国スクリプス研究所 Principal Investigator  
 2004年 国立成育医療センター研究所移植・外科研究部 部長  
 2011年 東京医科歯科大学 (医系) システム発生・再生医学分野 教授

## 希少がん研究がノーベル賞受賞に繋がるまで —癌創薬における PDX モデルの重要性—

中村 英二郎

国立がんセンター研究所中央病院泌尿器科・後腹膜腫瘍科

2019年ノーベル医学生理学賞は「Discoveries of how cells sense and adapt to oxygen availability」を行った Dr. William G. Kaelin Jr, Dr. Peter J. Ratcliffe, Dr. Gregg L. Semenza の3氏に贈られた。基礎研究の成果と並んで実臨床への貢献として「Von Hippel-Lindau (VHL) 病に対する新規治療薬開発」に繋がった実績が受賞理由として挙げられている。VHL病は1894年に最初の症例が報告され、100年後の1993年に原因遺伝子が同定された。上記の3名の受賞者をはじめとして多くの研究者や臨床家の努力の結果として新規分子標的薬が開発された。即ち、125年の時を経て「診断から治療まで」の全てが揃い受賞に繋がったと言える。

VHL病の発生頻度は約36,000人に1人であり希少難病と定義される。患者は腎細胞癌(RCC)の他に中枢神経系血管芽腫、褐色細胞腫、膵内分泌腫瘍などの希少がんを生涯にわたって発症する。原因遺伝子であるVHL遺伝子が同定され本格的な研究がスタートしたが同遺伝子蛋白(pVHL)が既知分子との相同性に乏しく、また、*VHL*<sup>-/-</sup>腎細胞癌株に野生型VHLを戻した場合に*in vitro*でのphenotypeに大きな変化が認められず研究が滞った。ここで、Dr. Kaelinが両細胞株をヌードマウスに移植したxenograft実験で*in vivo*での細胞増殖速度に差があることを見出し、その後、pVHLがE3リガーゼ活性を示すことが明らかとなった。1999年にHypoxia Inducible Factor- $\alpha$  (HIF- $\alpha$ )が基質の一つであることが判明し「酸素濃度センサー機構」の解明に至った。

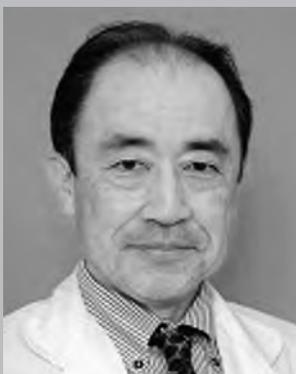
VHL病患者は一つのalleleがgermline mutationをきたしており対側のone hitのみでHIF- $\alpha$ 制御機構が失われる。代表的な標的遺伝子が*VEGFA*であることから網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫などを発症すると考えられている。RCCも豊富な腫瘍血管を有し抗VEGF薬が転移症例に対する標準治療として施行されるが、同阻害薬はVHL関連腫瘍ではRCC以外には奏功しないことが問題であった。HIF- $\alpha$ はHIF-1 $\beta$ とheterodimerを形成し低酸素応答に必要な遺伝子群の制御転写因子として働く。HIFには主にHIF1とHIF2が存在するがKaelin博士の研究グループによりHIF2がdriverであることが証明されHIF2 $\alpha$ とHIF-1 $\beta$ の結合を特異的に阻害するsmall moleculeが開発された。重要なことにPDXモデルにより非臨床POCが開発早期に得られ、その後の治験でVHL病患者への薬効が証明されHIF2阻害剤:BelzutifanのFDA承認に至った。演者は、幸運にもDr. KaelinのもとでVHL遺伝子の機能解析に参加し、薬剤開発までを身近で見聞する機会に恵まれた。本講演において希少難病の治療を目指した橋渡し研究のモデルケースとして上記過程の詳細を示すとともに、今後に出現が想定される薬剤耐性機構の解明に向けて開発中の「VHL病患者由来iPS細胞による新規PDXモデル」の優位性についても発表を行う。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 2017–2019 年度 日本学術振興会 科学研究費：基盤研究 (B) (代表)  
研究課題名：患者由来 iPS 細胞を用いた VHL 病新規病態モデルの構築

## 【文献】

1. AA Chakraborty, E Nakamura, J Qi, A Creech, JD Jaffe, J Paulk, JS Novak, K Nagulapalli, SK McBrayer, GS Cowley, J Pineda, J Song, YE Wang, SA Carr, DE Root, S Signoretti, JE Bradner, and Kaelin WG Jr. HIF activation causes synthetic lethality between the *VHL* tumor suppressor and the *EZH1* histone methyltransferase. *Sci Transl Med.* Jul 12; 9(398). 2017 PMID: 28701475
2. Li L, Shen C, E Nakamura, K Ando, S Signoretti, Beroukhim R, Cowley GS, Lizotte P, Liberzon E, Bair S, Root DE, Tamayo P, Tsherniak A, Cheng SC, Tabak B, Jacobsen A, Hakimi AA, Schultz N, Ciriello G, Sander C, Hsieh JJ, and Kaelin WG Jr. SQSTM1 Is a Pathogenic Target of 5q Copy Number Gains in Kidney Cancer. *Cancer Cell* 24(6): 738–750. 2013 PMID: 24332042
3. S Lee\*, E Nakamura\*, H Yang, W Wei, MS.Linggi, MP. Sajan, RV Farese, RS Freeman, BD Carter, WG Kaelin, and S Schlisio. Neuronal Apoptosis linked to EglN3 Prolyl Hydroxylase and Familial Pheochromocytoma Genes: Developmental Culling and Cancer. *Cancer Cell* 8: 155–167. 2005 (\*Co-First Author) PMID: 16098468



## 中村 英二郎

国立がんセンター研究所中央病院泌尿器科・後腹膜腫瘍科医長

---

1989 年 京都大学医学部卒業  
 1999 年 京都大学大学院医学研究科泌尿器病態学講座 助手  
 2001 年 ハーバード大学医学部ダナファーバー癌研究所 Research Fellow  
 2004 年 京都大学大学院医学研究科泌尿器病態学講座 助手  
 2007 年 京都大学大学院医学研究科泌尿器病態学講座 講師  
 2009 年 ハーバード大学医学部ダナファーバー癌研究所 Research Associate  
 2011 年 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター特定准教授  
 2021 年 国立がんセンター研究所中央病院泌尿器科・後腹膜腫瘍科医長

## オルガノイド培養とゲノム解析を組み合わせたがん個別化医療システムの開発

古川 徹

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野

膵胆道がんは本邦において臓器別がん死亡数で全臓器中第3位であり、年間5万8千人程が罹患し5万人程が死亡している。罹患数と死亡数の対比で明らかなようにその予後は極めて悪い。膵胆道がんの罹患者はここ25年で3倍になっており、今後も罹患者は増え続けるものと予測されていて鋭敏な診断バイオマーカー、効果的な治療法の開発が喫緊の課題としてあげられている。これら課題に対処するには取扱簡便で低コストかつ実際の患者生体内での状態を反映した患者腫瘍由来モデルが必要となる。オルガノイド培養は細胞を細胞外基質中で三次元的に培養することで生体内に近い状態を *in vitro* で再現できる。本研究は膵胆道がんのオルガノイド培養樹立と腫瘍のエクソーム解析により、分子治療標的の個別化医療検証システムの構築、新たな分子治療標的を同定する事を目的とした。54例の患者の膵胆道がん切除検体からオルガノイド培養を行い、30例(55.6%)においてオルガノイド培養細胞を得た。オルガノイド培養においては組織処理法の改変、培地の各種増殖因子の組成変更、継代方法の工夫などにより培養成功率をあげることができた。培養したオルガノイドには、balloon-like organoid、solid organoidの2種が得られ、前者は正常上皮由来、後者は腫瘍由来オルガノイドであった。Solid organoidを選択的に培養することで腫瘍オルガノイド樹立を促進させ、それらは病理学的検索で原発組織の特徴をよく反映していることを確認した。また、原発腫瘍組織から抽出したDNAで全エクソン解析を行い、網羅的遺伝子変異を明らかにし、オルガノイドにおける遺伝子変異の確認、及び、分子治療標的候補を抽出した。Integrin-linked kinaseをコードする遺伝子 *ILK* に変異を来していた腫瘍において腫瘍由来オルガノイドで *ILK* 抑制剤の効果を解析し、阻害剤の濃度依存的なオルガノイド増殖の抑制とシグナルの不活化が認められ、分子標的となりうることが示された。オルガノイド培養と網羅的遺伝子解析を組み合わせることにより個々のがんの特異的な分子標的を見出し、実際に患者由来がん検体でそれら分子標的治療の効果を確認できる個別化医療システムとすることができる。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 科研費 基盤研究 (B) (一般) 2016 ~ 2020 年度 分子ネットワーク解析による膵臓癌新規分子診断治療標的の同定 代表
2. 日本病理学賞 /Japan Pathology Award 2019 年 5 月 11 日
3. Takeuchi Tadashi Award, American Pancreatic Association 2019 年 11 月 7 日
4. The Hirshberg Award for Pancreatic Cancer Research, American Pancreatic Association 2009 年 11 月 6 日

## 【文献】

1. Shiihara M, Ishikawa T, Saiki Y, Omori Y, Hirose K, Fukushige S, Ikari N, Higuchi R, Yamamoto M, Morikawa T, Nakagawa K, Hayashi H, Mizuma M, Ohtsuka H, Motoi F, Unno M, Okamura Y, Kinoshita K, Furukawa T. Development of a system combining comprehensive genotyping and organoid cultures for identifying and testing genotype-oriented personalized medicine for pancreatobiliary cancers. *Eur J Cancer* 148(5): 239–250, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.047>

Publications: [http://scholar.google.com/citations?user=aQRfR\\_QAAAAJ&hl=ja&oi=ao](http://scholar.google.com/citations?user=aQRfR_QAAAAJ&hl=ja&oi=ao)



## 古川 徹

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野

- 
- 1986 年 秋田大学医学部卒業
  - 1986 年 五戸総合病院・研修医
  - 1988 年 東北大学医学部附属病院第一外科・医員
  - 1993 年 Montreal General Hospital Research Institute・Research fellow
  - 1996 年 東北大学医学部病理学第一講座・助手
  - 2008 年 東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート・特任教授
  - 2010 年 東京女子医科大学統合医科学研究所・教授
  - 2017 年 東北大学大学院医学系研究科病理形態学分野・教授

## 機械学習コンペティションの意義と今後の展望

齊藤 秀

株式会社 SIGNATE, 筑波大学人工知能科学センター

近年、AI（人工知能）は情報科学・計算機科学の研究領域のみならず、広く一般に認知され、様々な研究領域での活用や本格的な産業応用の期待が高まってきている。実は今回の AI ブームは 3 回目であり、過去にも AI が社会的に注目された時期がある。しかし、いずれも単純で限定された問題への適用に過ぎず、現実社会への応用に十分たる汎用性と性能を持たないという失望から冬の時代を迎えている。現在再び、AI が世界的に注目されている理由は、従来では決して成し遂げられなかった汎用的な問題に対して、人間に匹敵、あるいはそれをも上回る性能を達成したことにある。それでは、なぜ今のタイミングで AI の性能を飛躍的に上げることができたのであろうか？その成立には、以下の 3 つの要素が極めて重要な役割を担う。1 つ目は計算資源、2 つ目は大量かつ良質なデータ、3 つ目は高精度な AI を実装する能力（人材）である。計算資源に関しては、クラウドコンピューティングの普及により、必要な時に必要な量の計算資源を調達することが可能である。さらに AI 用途の半導体開発が進められている中、さらなる限界費用の低下が見込まれる。また、Deep Learning 等のフレームワークや学習済みモデル、最先端の研究資源に無償でアクセス可能な実状から、AI 実装資源・ノウハウ調達に関しては比較的問題にならないと考えられる。データに関しては、良質かつ網羅的な教師データを経済合理的に調達することが、AI 開発を開始できるかどうかの事実上の最初のハードルとなっている。一方で、研究領域で画像や動画、音声などの基礎的な大規模データが無償公開されており、産業データの整備・流通も従来よりも活発になってきている。最後に人材に関しては、今後しばらくは、重要な差別化要因になっていくと考えられる。前述の通り AI 技術へのアクセス自体は容易になりつつあるが、実用十分な AI の実現が容易という意味ではない。優れた基礎技術が存在していても、どのような問題に適用し、実用レベルの実装を行えるかは、従事する人間の能力に大きく依存する。したがって、高いレベルでの AI 研究・実装が可能な人材の争奪戦は加熱する一方である。この課題に対する解決方法の 1 つにインターネットの活用がある。演者は日本最大の参加者を有する機械学習コンペティションサイトを運営している。様々な研究・産業テーマの AI 課題を抛出することで世界中の優れた技術者が解を導いてくれる。計算資源を仮想化したクラウドコンピューティングと同様、機械学習の開発能力を仮想化することにより、オンデマンドで最高性能の AI を調達することができる。これらの活動における事例等から機械学習コンペティションの意義について議論する。さらに、今後の展望として、より実効的な AI の活用を志向した、ヒューマンコンピューテーションと呼ばれる研究領域と活動を紹介する。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 令和2年度「情報化促進貢献個人等表彰」経済産業大臣賞

## 【文献】

1. Baba Y, Nori N, Saito S, Kashima H. Crowdsourced data analytics: A case study of a predictive modeling competition, Data Science and Advanced Analytics (DSAA), 2014 International Conference on, pp. 284–289, Shanghai, China, October 30- November 1, 2014.



## 齊藤 秀

株式会社 SIGNATE, 筑波大学人工知能科学センター

- 
- 2001年 北海道大学大学院 システム情報工学専攻 修了
  - 2011年 九州大学大学院 システム生命科学府 (システム生命科学) 学位取得
  - 2015年 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野 客員研究員
  - 2017年 統計数理研究所 モデリング研究科 複雑構造モデリンググループ 客員准教授
  - 2017年 理化学研究所革新知能研究センター 汎用基盤技術グループ ヒューマンコンピューテーションチーム
  - 2017年 筑波大学 人工知能科学センター 人工知能基盤研究部門 数理アルゴリズム分野 客員教授
  - 2018年 株式会社 SIGNATE 代表取締役社長 CEO/CDO

## 甲状腺疾患由来オルガノイドライブラリー

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ている (Landa et al, Clinical Cancer Res. 2019)。これらの問題点を解決する手法として、近年、患者由来オルガノイド培養系が注目されている。患者由来オルガノイド培養系とは、生体試料からがん細胞を生体に近い環境で培養する技術であり、現在までに国内外から多くのがん種でオルガノイド培養系の樹立が報告されている。

ヒト甲状腺がん由来オルガノイド報告もあるが、しっかりと分化度などの性質を調べた報告は未だない。

本講演では、当グループが樹立に成功した甲状腺分化癌患者由来オルガノイドを中心に、他の甲状腺疾患由来オルガノイドと樹立時の検体や既存の培養細胞株と性質を比較することで、オルガノイド培養系の優位性について言及する。

## 【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. 第 20 回日本がん転移学会研究奨励賞

## 【文献】

1. 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            |

## 新規 3 次元培養技術 “Tissueoid cell culture system” のがん研究への応用

向所 賢一

滋賀医科大学 医学・看護学教育センター

従来からの 2 次元 (2D) 細胞培養法では、実験に用いたがん細胞の構造や機能が生体内のがんとは異なっていると報告されています。また、2D 培養で薬剤耐性の実験を行い、生体で用いられる最終段階まで到達できるのは、全ての臨床治療領域では約 11%、腫瘍学領域ではわずか 5% 以下であると報告されています。そのため、生体のがんにより近い構造を呈する 3 次元 (3D) 培養法の開発が行われてきました。我々の新規 3D 培養法は、日本バイリーン株式会社との共同研究にて確立した “Tissueoid cell culture system” 「組織模倣型細胞培養システム」です (Pathobiology, 2020)。高純度シリカファイバーでできた Cellbed/セルベッド<sup>®</sup>を使用する以外は、2D 培養と同じ条件下で簡便に行うことができます。セルベッドは、厚さが約 200  $\mu\text{m}$  で、平均巾約 1  $\mu\text{m}$  のシリカファイバーからできています。ファイバーで構築される隙間の孔径は約 7~8  $\mu\text{m}$  でした。セルベッドは、肉眼的に真っ白なシートですが、セルベッドのファイバーに屈折率を合わせた封入剤を用いて培養後に標本作製することにより、セルベッドを透明化できるため、各種染色を用いて、光学顕微鏡にて観察が可能になります。セルベッドの構造は生体に広く存在する疎性結合組織に似ており、がん細胞はシート中の空隙内を自由に移動し、それぞれの細胞に特徴的な立体的構造を呈します。これまでに食道がん、胃がん、大腸がん、肝がん、前立腺がん、膀胱がん由来のがん細胞を用いた 3D 培養に成功し、生体のがん組織に類似した構造を確認しました。また、このシステムにより、生体内のがん組織を構造だけでなく、機能的にも再現できることを報告しました (Cancer Science, 2021)。4 種類の舌がん細胞を用いて、2D 培養、3D 培養、マウス背部移植片の 3 群で、網羅的な中心エネルギー代謝解析を行い、比較検討しました。代謝解析はヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社へ委託しました。その結果、2D 培養と 3D 培養では代謝物の値に大きな違いがあり、3D 培養の代謝物の値の多くは移植片の代謝物の値と類似していました。抗がん剤開発などのがん研究を行うためには、簡便で対費用効果が高く、生体に近い実用的な実験モデルの開発が必要です。今後、生体のがん組織を形態的だけでなく機能的にも再現している新規 3 次元培養 “Tissueoid cell culture system” が活用され、様々ながんの病態解明や創薬をはじめとするがん研究の発展に寄与することが期待されます。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

## 学会賞

1. 2014年 第三回 田原榮一賞（日本消化器癌発生学会）
2. 2017年 学術研究賞（日本病理学会）

## 特許取得

1. 発明の名称：細胞観察標本作製用細胞保持基材ホルダー及びそれを含むキット  
出願番号：特願 2016-114067, 出願日：2016年6月8日 特許 6738012
2. 発明の名称：検鏡標本の作製方法  
出願番号：特願 2015-180832, 出願日：2015年9月14日, 特許 6671681

## 【文献】

1. Murakami S, Tanaka H, Nakayama T, Taniura N, Miyake T, Tani M, Kushima R, Yamamoto G, Sugihara H, Mukaisho KI: Similarities and differences in metabolites of tongue cancer cells among two- and three-dimensional cultures and xenografts *Cancer Sci.* 112(2): 918–931, 2021. PMID: 33244783
2. Ikari R, Mukaisho KI, Kageyama S, Nagasawa M, Kubota S, Nakayama T, Murakami S, Taniura N, Tanaka H, Kushima RP, Kawauchi A: Differences in the Central Energy Metabolism of Cancer Cells between Conventional 2D and Novel 3D Culture Systems. *Int J Mol Sci.* 22(4): 1805, 2021. PMID: 33670390
3. Murakami S, Mukaisho K, Iwasa T, Nakayama T, Kawabe M, Yoshida S, Taniura N, Noi M, Yamamoto G, Sugihara H: Application of “Tissueoid Cell Culture System” Using a Silicate Fiber Scaffold for Cancer Research. *Pathobiology* 87(5): 291–301, 2020. PMID: 32966983
4. Noi M, Mukaisho K, Yoshida S, Murakami S, Koshinuma S, Adachi T, Machida Y, Yamori M, Nakayama T, Yamamoto G, Sugihara H: ERK phosphorylation functions in invadopodia formation in tongue cancer cells in a novel silicate fibre-based 3D cell culture system. *Int J Oral Sci.* 10(4): 30, 2018. PMID: 30344309



## 向所 賢一

滋賀医科大学 医学・看護学教育センター

- 
- 1994年 滋賀医科大学医学部医学科卒業
  - 1994年 滋賀医科大学医学部附属病院第一外科研修医
  - 2001年 滋賀医科大学医学部病理学講座助手
  - 2006年 英国オックスフォード大学及びロンドン大学（学術研究員）
  - 2010年 滋賀医科大学医学部病理学講座分子診断病理学部門准教授
  - 2020年 滋賀医科大学医学部医学・看護学教育センター教授

## 大腸がんスフェロイド薬剤感受性試験による個別化医療の実現に向けての取り組み

三好 弘之

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構

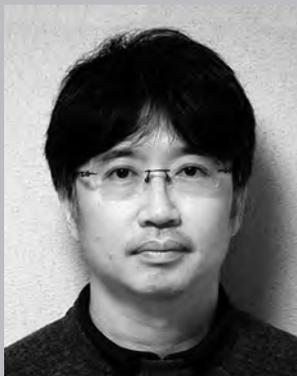
私たちは、京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構「大腸がん新個別化治療プロジェクト」(PL: 武藤誠 北野病院医学研究所所長)の活動として、患者由来大腸がんスフェロイドの薬剤感受性試験による個別化医療の実現に向けた技術開発と臨床研究に取り組んでいる。転移性大腸がんの一般的な治療である化学療法は個々の患者ごとに最適なレジメンを選択することが望ましいが、従来の診断で得られる情報から効果を正確に予測することは困難である。患者の手術摘出組織あるいは生検組織からがん細胞を培養し、その薬剤感受性を調べることは個別化医療として理想的な手段であるが、一般的な医療サービスとして提供するために解決すべき問題は多い。本講演では、これまでの研究の概要を紹介し、患者由来細胞を用いた個別化診断の事業化における課題について議論したい。

当プロジェクトでは、「正常大腸上皮幹細胞スフェロイド」の培養法を応用してこれまでに200人以上の患者から「大腸がん細胞スフェロイド株」を樹立した(スフェロイドは臓器特異的な構造をとらない点でオルガノイドと区別される)。現在の樹立成功率は約90%であるが、樹立に時間がかかり維持が困難な株も含まれるため、引き続き培養法の改良による樹立率の向上と培養期間の短縮を目指している。また、薬剤感受性試験ではルシフェラーゼ遺伝子導入スフェロイドを用いた発光法で細胞数を定量しているが、実際の医療サービスで遺伝子導入を行うことは現実的ではないため、無標識のスフェロイドを用いた新たな測定法を検討している。これらの技術開発により、臨床的ニーズを満たす価格と試験期間の設定が可能になると期待される。

個別化診断の対象となる薬剤はがん細胞に直接作用するものに限定される。標準治療に用いられる薬剤ではイリノテカンについて *in vitro* オルガノイド感受性試験による効果予測が可能であることが報告されており、早期の実用化が期待できる。また、近年開発が進んでいる分子標的薬にも注目しており、私たちは尿路上皮がんの治療薬としてFDA承認されているFGFR阻害薬が一部のRAS/RAF野生型大腸がんスフェロイド株に対して増殖抑制効果を示すことを発見した。それぞれの株の薬剤感受性はFGFR遺伝子のコピー数やmRNA発現量とは相関がなかったことから、スフェロイド薬剤感受性試験の遺伝子検査に対する優位性が示された。今後、スフェロイド薬剤感受性データから効果予測を行う具体的な手法を開発し、個別化診断の有用性を検証する前向き臨床試験の開始を目指している。

## 【文献】

1. Miyoshi, H., Ajima, R., Luo, C., Yamaguchi, T. P., Stappenbeck, T. S. Wnt5a potentiates TGF- $\beta$  signaling to promote colonic crypt regeneration after tissue injury. *Science*, 338: 108–113, 2012.
2. Miyoshi, H., Stappenbeck, T. S. In vitro expansion and genetic modification of gastrointestinal stem cells in spheroid culture. *Nat. Protocols*, 8: 2471–2482, 2013.
3. Miyoshi, H., VanDussen, K. L., Malvin, N. P., Ryu, S. H., Wang, Y., Sonnek, N. M., Lai, C-W., Stappenbeck, T. S. Prostaglandin E2 promotes intestinal repair through an adaptive cellular response of the epithelium. *EMBO J.*, 36: 5–24, 2017.
4. Miyoshi, H., Maekawa, H., Kakizaki, F., Yamaura, T., Kawada, K., Sakai, Y., Taketo, M. M. An improved method for culturing patient-derived colorectal cancer spheroids. *Oncotarget*, 9: 21950–21964, 2018.
5. Maekawa, H., Miyoshi, H., Yamaura, T., Itatani, T., Kawada, K., Sakai, Y., Taketo, M. M. A chemosensitivity study of colorectal cancer using xenografts of patient-derived tumor-initiating cells. *Mol. Cancer Ther.*, 17: 2187–2196, 2018.
6. Yamaura, T., Miyoshi, H., Maekawa, H., Morimoto, T., Yamamoto, T., Kakizaki, F., Higasa, K., Kawada, K., Matsuda, F., Sakai, Y., Taketo, M. M. Accurate diagnosis of mismatch repair deficiency in colorectal cancer using high-quality DNA samples from cultured stem cells. *Oncotarget*, 9: 37534–37548, 2018.
7. Yamamoto, T., Miyoshi, H., Kakizaki, F., Maekawa, H., Yamaura, T., Morimoto, T., Katayama, T., Kawada, K., Sakai, Y., Taketo, M. M. Chemosensitivity of patient-derived cancer stem cells identifies colorectal cancer patients with potential benefit from FGFR inhibitor therapy. *Cancers*, 12: 2010, 2020.



## 三好 弘之

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構

- 
- 1997年 北海道大学獣医学部卒業
  - 2002年 京都大学大学院医学研究科 助手
  - 2008年 ワシントン大学（セントルイス）医学部 博士研究員
  - 2013年 ワシントン大学（セントルイス）医学部 インストラクター
  - 2014年 京都大学医学部附属病院 特定准教授
  - 2017年 京都大学産官学連携本部 特任准教授
  - 2019年 京都大学医学部附属病院 准教授

## 胆道がん患者由来オルガノイドの樹立と創薬研究への応用

齋藤 義正

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座

胆道がんは早期診断が難しく、現行の化学療法の効果も限定的で、予後も極めて不良な難治性がんの代表である。特に胆道がんに対する化学療法は、ゲムシタビンやシスプラチンを含むレジメンが標準治療となっているが、その成績は十分ではない。また、これらの抗腫瘍薬は骨髄抑制、消化管障害、脱毛、腎機能障害、肝機能障害などの細胞毒性が強く、重篤な副作用が患者のQOLを著しく低下させている。胆道がんの本態を十分に反映した明確なモデルが存在しなかったことが、効果的な新薬の開発を妨げている要因として考えられている。

近年、組織幹細胞を3次元で培養することで、生体内の組織構造体を *in vitro* で再現するオルガノイド培養技術が開発された。これまでに我々は、胆道がん患者から提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持することに成功している。これらの患者由来の胆道がんオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも高い類似性を示しており、*in vitro* でバイオマーカーの探索や創薬スクリーニングを行う上で極めて強力な研究ツールになる。

樹立した胆道がんオルガノイドにおけるトランスクリプトームと胆道がん患者の予後(生存期間)を解析したところ、*SOX2* 遺伝子の発現と患者予後が有意に相関しており、*SOX2* 遺伝子が高発現している患者の予後が特に不良であることを見出した。*SOX2* 遺伝子の発現が、胆道がん患者の予後を予測する新たなバイオマーカーとなることが期待される。

さらに、樹立した胆道がんオルガノイドを用いて、約1500化合物から構成される既存薬ライブラリーを使ってスクリーニングを行った。多くのヒット化合物はゲムシタビンをはじめとする抗腫瘍薬であったが、興味深いことに、ヒット化合物の中に、抗真菌薬やスタチン系薬剤などが含まれていた。樹立した複数の胆道がんオルガノイドやマウスを用いて検証したところ、これらの薬剤が胆道がん細胞の増殖を抑制することを確認した。これらの薬剤は日常診療で頻繁に使用されており、既に安全性が確認されているため、ドラッグ・リポジショニング戦略により、胆道がんを最小限の副作用で効率的に抑制する新規予防・治療薬となることが期待される。胆道がん患者由来のオルガノイドは、胆道がん患者の個別化治療や最適医療を開発するための良い前臨床モデルになると考えられる。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. AMED e-ASIA 共同研究プログラム (2020–2023)：胆道がんに対する新たな精密治療の開発 (代表)
2. 科研費 基盤 B (2020–2022)：抗真菌薬を基盤とした胆道・膵臓がんに対する新規治療薬の創製 (代表)
3. 高松宮妃癌研究基金研究助成 (2019)：胆道・膵臓がんオルガノイドを用いたエピゲノム異常の解明とエピゲノム編集による新規治療法の開発
4. Asian Pacific Digestive Week 2018, Emerging Leader Lectureship 受賞 (2018)

## 【文献】

1. Marsee A, Roos FJM, Versteegen MMA; **HPB Organoid Consortium\***, Gehart H, de Koning E, Lemaigre F, Forbes SJ, Peng WC, Huch M, Takebe T, Vallier L, Clevers H, van der Laan LJW, Spee B. (**\*Hepatic, Pancreatic, and Biliary (HPB) Organoid Consortium のメンバーとして参加**) Building consensus on definition and nomenclature of hepatic, pancreatic, and biliary organoids. *Cell Stem Cell* 28(5): 816–832, 2021.
2. Kawasaki K, Toshimitsu K, Matano M, Fujita M, Fujii M, Togasaki K, Ebisudani T, Shimokawa M, Takano A, Takahashi S, Ohta Y, Nanki K, Igarashi R, Ishimaru K, Ishida H, Sukawa Y, Sugimoto S, **Saito Y**, Maejima K, Sasagawa S, Lee H, Kim HG, Ha K, Hamamoto J, Fukunaga K, Maekawa A, Tanabe M, Ishihara S, Hamamoto Y, Yasuda H, Sekine S, Kudo A, Kitagawa Y, Kanai T, Nakagawa H, Sato T. An Organoid Biobank of Neuroendocrine Neoplasms Enables Genotype-Phenotype Mapping. *Cell* 183: 1–16, 2020.
3. **Saito Y**, Muramatsu T, Saito H. Establishment and Long-Term Culture of Organoids Derived from Human Biliary Tract Carcinoma. *STAR Protocols* 1(1): 100009, 2020.
4. **Saito Y**, Muramatsu T, Kanai Y, Ojima H, Sukeda A, Hiraoka N, Arai E, Sugiyama Y, Matsuzaki J, Uchida R, Yoshikawa N, Furukawa R, Saito H. Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma. *Cell Reports* 27(4): 1265–1276, 2019.



## 齋藤 義正

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座

- 1996年 慶應義塾大学医学部卒業
- 2002年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了
- 2002年 慶應義塾大学医学部助教 (内科学)
- 2004年 米国南カリフォルニア大学ノリスがんセンター博士研究員
- 2007年 慶應義塾大学助教 (医学部)
- 2010年 北里大学北里研究所病院消化器内科医長
- 2011年 慶應義塾大学准教授 (薬学部)
- 2020年 慶應義塾大学教授 (薬学部)

## 婦人科がんの克服を目指したオルガノイドの活用

丸 喜明

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

婦人科がんには様々な組織型が存在し、悪性度や高頻度の遺伝子異常が異なる。しかし、そうした多様性とは無関係に、標準治療としては一律同一のレジメンが施行されており、治療効果には改善する余地が残されている。治療効果予測や創薬開発における患者由来腫瘍細胞の重要性は明らかだが、既存のがんモデルよりも高い成功率や腫瘍内不均一性の保持などの利点から、近年オルガノイドが特に注目されている。我々はこのオルガノイド培養技術をいち早く婦人科領域に導入し二方向で研究を展開してきた。具体的には、発がん機構解明のためのマウス雌性生殖器由来正常オルガノイドを用いた *ex vivo* 発がんモデルの確立 (Maru et al, *Oncogenesis*, 2021, Maru et al, *J Pathol*, 2021) と精密医療の実装および創薬開発を加速させるための患者由来腫瘍オルガノイド (PDTO) の樹立 (Maru et al, *Gynecol Oncol*, 2019, Maru et al, *Cancer Sci*, 2019) である。また、悪性腫瘍ではないが HPV 感染による子宮頸がんの発生母地となる子宮頸部扁平上皮・円柱上皮接合部の正常細胞からの患者由来オルガノイドの樹立にも成功している (Maru et al, *Cancers*, 2020)。本講演では婦人科がんの PDTO 樹立とそれを利用した橋渡し研究を中心に紹介する。

我々はまずマウス正常上皮由来オルガノイドに用いていた培養法を一部改変することで卵巣がんの臨床検体に対して最適化したオルガノイド培養法を独自に開発し、樹立した PDTO が元の腫瘍の形態学的特徴および遺伝子変異を保持していること、薬剤感受性試験に利用可能なことを確認した。本手法は子宮体がんおよび子宮頸がんにも応用可能であったため、その後症例数を蓄積し稀な組織型を含む様々な婦人科がん PDTO を樹立している。なお、従来のオルガノイド研究においては基本的に 1 症例 1 PDTO 樹立となっており、単一の PDTO がどこまで患者ごとの多様な病態や腫瘍内不均一性を正確に反映しているのかについては不明な点が多かった。そこで、最近では同一腫瘍内の複数部位や同一患者から異なる検体を採取し、1 症例あたり複数の PDTO を樹立することを目指している。これまでに同一患者由来の複数の PDTO 間で異なる遺伝子異常や薬剤感受性を示す症例の存在も確認しており、複数カ所からの PDTO 樹立は解像度の高い解析に道を開く可能性が高いと考えている。こうした PDTO を用いた取り組みは治療効果予測、治療抵抗性機序の解明など多方面の婦人科がん研究に貢献することが期待される。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本病理学会学術奨励賞（2021年）
2. 第一三共株式会社 TaNeDS プログラム 共同研究費（2021年）
3. 日本分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞（2020年）
4. 武田科学振興財団・医学系研究助成金（2020年）
5. 神澤医学研究振興財団・研究助成金（2019年）
6. 鈴木謙三記念医科学応用研究財団・調査研究助成金（2019年）

## 【文献】

婦人科がん関連

1. **Maru Y**, et al. Probing the tumorigenic potential of genetic interactions reconstituted in murine fallopian tube organoids. *J Pathol.* 255(2): 177–189, 2021.
2. **Maru Y**, et al. Kras activation in endometrial organoids drives cellular transformation and epithelial-mesenchymal transition. *Oncogenesis.* 10(6): 46, 2021.
3. **Maru Y**, et al. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix. *Cancers.* 12(3): 694, 2020.
4. **Maru Y**, et al. Establishment and characterization of patient-derived organoids from a young patient with cervical clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 110(9): 2992–3005, 2019.
5. **Maru Y**, et al. Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models. *Cells.* 8(5): 505, 2019.
6. **Maru Y**, et al. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors. *Gynecol Oncol.* 154(1): 189–198, 2019.
7. **Maru Y**, et al. Identification of novel mutations in Japanese ovarian clear cell carcinoma patients using optimized targeted NGS for clinical diagnosis. *Gynecol Oncol.* 144(2): 377–383, 2017.



## 丸 喜明

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

- 2008年 北里大学 医療衛生学部 卒業 臨床検査技師免許取得  
 2010年 北里大学 医療系研究科 修士課程 修了  
 2010年 千葉県がんセンター 臨床病理部 技師  
 2011年 千葉県こども病院 検査科 技師  
 2014年 千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部 研究員  
 2017年 千葉大学大学院 医学薬学府 博士課程 修了 博士（医学）

## マウス・ヒトがんモデルを用いた高悪性度消化器がん治療抵抗性克服のための試み

中西 祐貴

京都大学 医学研究科 地域医療システム学

大腸がんは、その遺伝子発現プロファイルから CMS1 ~ CMS4 に分類される。もっとも予後が悪いサブタイプである CMS4 がんは「がん幹細胞」と「間質反応・がん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF)」の特性をもつ。がん幹細胞は、正常組織の幹細胞と同様に自己再性能と子孫供給能を持つ比較的少数のがん細胞であり、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) と関連し、がん新生・浸潤・転移など各がん段階で重要な役割を果たす。我々はこれまで、自然発生がんモデルマウスやがんオルガノイド、および臨床検体由来のヒトがんモデルにおいて、細胞系譜解析 (lineage tracing) などの手法を用いて、大腸がんや膵がんにおけるがん幹細胞マーカーを同定してきた。また、がん幹細胞の選択的排除により腫瘍組織が退縮するかについても検討してきたが、がん組織においてはがん細胞の可塑性のため、がん幹細胞を排除しても新たながん幹細胞が形成されてしまうことを確認している。そのため、有効ながん幹細胞標的治療の実現には、幹細胞性を制御する因子の解明が必須であると考えられる。高悪性度 CMS4 がんのもう一つの特徴である「間質反応・CAF」は、がん組織の線維化・乏血化を惹き起こす。また、線維化は抗がん免疫細胞を排除するなど、がん免疫療法に対する抵抗性にも寄与しており、我々は線維化を抑制することががん免疫療法への抵抗性を改善することに繋がることも確認してきた。加えて、がん幹細胞の“ニッチ”としてがん幹細胞の形成や維持に働くことも示唆されている。このように、高悪性度がんに対する有効な治療法を確立するには、がん幹細胞と間質反応双方に対するアプローチが求められる。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 次世代がん医療創生研究事業 (R3 ~ R4、代表) がんの幹細胞性と線維化機構の制御による多因子標的がん治療法の開発
2. 科学研究費補助金・基盤研究 B (R3 ~ R6、代表) ハイブリッド療法による大腸がん治療抵抗性メカニズムの克服
3. 科学研究費補助金・若手研究 (R1 ~ R2、代表) 癌幹細胞の腫瘍抗原性調節による大腸癌免疫療法の検討
4. Crohn's & Colitis Foundation, Research Fellowship Awards (H29 ~ H31)
5. 日本学術振興会海外特別研究員採用 (H28 ~ H29)
6. 日本学術振興会特別研究員 PD 採用 (H26 ~ H28)
7. 日本学術振興会特別研究員 DC1 採用 (H22 ~ H25)

## 【文献】

1. Linares JF, **Nakanishi Y**, et al. PKC $\lambda/\iota$  inhibition activates an ULK2-mediated interferon response to repress tumorigenesis. *Mol Cell*. In press.
2. Kasashima H, **Nakanishi Y**, et al. SOX2 upregulation by PKCz deficiency links fibroblast activation to cancer. *Dev Cell*. 56(1): 95–110.e10; 2021
3. Maruno T, **Nakanishi Y**, et al. Visualization of stem cell activity in pancreatic cancer expansion by direct lineage tracing with live imaging. *eLife* 10: e55117. 2021
4. Kudo Y, **Nakanishi Y**, et al. PKC $\lambda/\iota$  loss induces autophagy, oxidative phosphorylation, and NRF2 to promote liver cancer progression. *Cancer Cell*. 38(2): 247–262; 2020.
5. **Nakanishi Y**, Moscat J, et al. Serrated Colorectal Cancer: The Road Less Travelled? *Trends Cancer*. 5(11): 742–754; 2019.
6. **Nakanishi Y**, Duran A, Moscat J, et al. Simultaneous loss of both atypical Protein Kinase C genes in the intestinal epithelium drives serrated intestinal cancer by impairing immunosurveillance. *Immunity*. 49 (6): 1132–1147; 2018.
7. **Nakanishi Y**, Reina-Campos M, Moscat J, et al. Control of Paneth cell fate, intestinal inflammation, and tumorigenesis by PKC $\lambda/\iota$ . *Cell Rep*. 16(12): 3297–3310; 2016.
8. Llado V\*, **Nakanishi Y**\*, et al. Repression of intestinal stem cell function and tumorigenesis through direct phosphorylation of  $\beta$ -Catenin and Yap by PKC $\zeta$ . *Cell Rep*. 10(5): 740–754; 2015. \*Co-first author
9. **Nakanishi Y**, Seno H, et al. Dclk1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the intestine. *Nat Genet*. 45(1): 98–103; 2013.



## 中西 祐貴

京都大学 医学研究科 地域医療システム学

- 2004年 京都大学医学部卒業  
 2005年 日本赤十字社和歌山医療センター (臨床研修医及び消化器内科医師)  
 2013年 京都大学大学院医学研究科 博士課程修了  
 2013年 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用部門研究員  
 2014年 Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute 博士研究員  
 2018年 京都大学医学部附属病院 医員  
 2019年 京都大学医学研究科地域医療システム学 (消化器内科兼務) 特定助教

## ゼブラフィッシュ PDX モデルを用いたがん研究

細野 祥之

岡山大学学術研究院医師薬学域・薬理学分野

個々のがんの多様性とがん組織における腫瘍内不均一性に対応した個別化医療開始への期待が待たれるが、その道のりは決して平坦なものではない。がんの多様性の問題を解決すべくマウス PDX (Patient-derived Xenograft) モデルを用いた様々な試みも開始されているが、腫瘍内不均一性に富む PDX モデルは標的遺伝子のスクリーニングとの相性が極めて悪く、また PDX を用いた化合物のスクリーニングは費用と労力に加え時間的な制約点などが問題となり、スクリーニングで得られた化合物が PDX の元となった患者に届く可能性は現時点では低い。また一方で 1990 年代から 21 世紀初頭に行われてきた細胞株を用いたメガスクリーニングでは、そこから得られた化合物が現実の医療現場にまで到達した事例は数えるほどしかなく、従来の化合物スクリーニングが限界を示しているのは自明の理である。しかしそのような厳しい現状にあって、フェノタイプスクリーニングで得られた化合物がそれらの過半数を占めていたとの報告もあり、がん患者検体を用いた新規の化合物フェノタイプスクリーニングの出現が待たれている。

今回我々は、これらの問題点を一度に解決することのできる可能性を持った新規モデルとして、近年欧米諸国を中心に世界各国で非常に注目を集めているゼブラフィッシュ PDX モデルを紹介する。特にゼブラフィッシュ PDX モデルを用いた化合物のスクリーニングは、96 well plate (時には 384 well plate) を用いたハイスループット性と、生後 7 日以内という超短時間でフェノタイプスクリーニングが完結するという倫理的にも優れた利便性を有し、ゼブラフィッシュ PDX モデルに対する社会の期待は非常に大きくなっている。一方で我々はマウス PDX モデルも日常的に用いているが、研究フェーズによってはマウス PDX モデルの方が優れていると感じる点も多く存在する。今回の発表ではそれぞれの長所・短所を比較し、両者を組み合わせることで今後の PDX モデルを用いた研究領域の大きな飛躍につなげていきたいと考えている。

さらに最近我々は、腫瘍内不均一性を考慮した標的遺伝子スクリーニングをゼブラフィッシュ PDX モデルを用いて行っており、そこから得られたがんの多様性と腫瘍内不均一性の原因となるゲノム情報やトランスクリプト情報と、それらの情報を元に導き出された治療薬の候補、さらには化合物のフェノタイプスクリーニングの結果をも融合させた新規治療法開発の将来展望についても簡単に述べたい。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本学術振興会・挑戦的研究（開拓）,「ヒトとゼブラフィッシュの類似点・相違点を利用した、遺伝子と化合物スクリーニング」,代表,R2-R5
2. AMED・産学連携医療イノベーション創出プログラム・セットアップスキーム（ACT-MS）,「癌・精巢 lncRNA の転写制御点を標的とした抗癌剤創出」,代表,R1-R3
3. 第37回日本癌学会奨励賞、R1

## 【文献】

1. Lin Y\*, Nakatochi M\*, **Hosono Y\*** (equal contribution), Matsuo K, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies novel GP2 gene risk variants for pancreatic cancer. *Nat. Commun.* 2020 (1/86 番)
2. **Hosono Y**, Masuishi T, Mitani S, Yamaguchi R, Kato S, Yoshino T, Ebi H. Evaluation of ALK fusion newly identified in colon cancer by a comprehensive genomic analysis. *JCO Precis Oncol.* 2019; DOI: 10.1200/PO.19.00268.
3. Zhang Y, Pitchiaya S, Cieřlik M, Niknafs YS, Tien J, **Hosono Y**, Iyer MK, Yazdani S, Subramanyam S, Shukla SK, Jiang X, Wang L, Liu TY, Uhl M, Gawronski A, Qiao Y, Xiao L, Dhanasekaran SM, Juckette KM, Kunju LP, Cao X, Patel U, Batish M, Shukla GC, Paulsen MT, Ljungman M, Jiang H, Mehra R, Backofen R, Sahinalp CS, Freier S, Watt A, Guo S, Wei JT, Feng FY, Malik R, Chinnaiyan AM. Analysis of the androgen receptor-regulated lncRNA landscape identifies a role for ARLNC1 in prostate cancer progression. *Nat. Genet.* 2018; 50(6): 814–824.
4. **Hosono Y**<sup>#</sup>, Niknafs YS<sup>#</sup>, Prensner JR, Iyer MK, Dhanasekaran SM, Mehra R, Pitchiaya S, Tien J, Escara-Wilke J, Poliakov A, Chu SC, Saleh S, Sankar K, Su F, Guo S, Qiao Y, Freier SM, Bui HH, Cao X, Malik R, Johnson TM, Beer DG, Feng FY, Zhou W, Chinnaiyan AM. Oncogenic Role of THOR, a Conserved Cancer/Testis Long Noncoding RNA. *Cell.* 2017; 14; 171(7): 1559–1572.
5. Iyer MK<sup>#</sup>, Niknafs YS<sup>#</sup>, Malik R, Singhal U, Sahu A, **Hosono Y**, Barrette TR, Prensner JR, Evans JR, Zhao S, Poliakov A, Cao X, Dhanasekaran SM, Wu YM, Robinson DR, Beer DG, Feng FY, Iyer HK, Chinnaiyan AM\*. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet.* 2015; 47(3): 199–208.
6. **Hosono Y**, Yamaguchi T, Mizutani E, Yanagisawa K, Arima C, Tomida S, Shimada Y, Hiraoka M, Kato S, Yokoi K, Suzuki M, Takahashi T. MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis. *EMBO J.* 2012; 31(2): 481–493.
7. Yamaguchi T, Yanagisawa K, Sugiyama R, **Hosono Y**, Shimada Y, Arima C, Kato S, Tomida S, Suzuki M, Osada H, Takahashi T. NKX2-1/TTF1/TTF-1-Induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012; 21(3): 348–361.



## 細野 祥之

岡山大学学術研究院医師薬学域・薬理学分野

- 2003年 名古屋大学医学部医学科 卒業  
虎の門病院 外科レジデント
- 2007年 名古屋大学大学院医学系研究科 分子腫瘍学分野 大学院生
- 2010年 日本学術振興会 特別研究員 DC2
- 2011年 名古屋大学大学院医学系研究科 分子腫瘍学分野 博士研究員
- 2013年 ミシガン大学 病理部 博士研究員
- 2018年 愛知県がんセンター研究所 がん標的治療 TR 分野 ユニット長

## 機能的単細胞解析によるがん幹細胞多様性の解析

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

固形腫瘍のがん細胞は細胞集団としてがん組織を構成しているが、細胞集団を対象とした研究は、実験のためのプラットフォームが確立されていなかったこともあり、あまり注目されてこなかった。近年のオルガノイド培養法の進歩により、従来のがん細胞株による2次元接着培養では知り得なかったがんの細胞集団としての特性が明らかになりつつある。我々は、独自に開発した初代三次元培養法（CTOS法）（文献1）を用いて、がん細胞集団の特性に着目した研究を行ってきた。CTOSを機械的に破砕すると、破片となったクラスターは速やかにスフェロイドに再生され、同時に幹細胞（CSC）性が助長される（文献2）。さらに細胞膜に対するシェアストレスでも助長されることを明らかにした（文献3）。また、CTOSを用いて高線量放射線照射からの再発能評価試験法を確立し、WNTシグナルが可塑的に活性化している細胞が再発のもとになることを明らかにした（文献4）。また、同一ラインの大腸癌CTOSは大きな増殖の幅を示す。以上の結果は、CTOS内のがん幹細胞は非常に強い可塑性を持つことを示唆している。そこで、CTOS内の幹細胞性を単細胞レベルの解像度で解析することを試みた（以下未発表データ）。単細胞のスフェロイド形成能と増殖能を評価したところ、同一ライン内には数十から数百倍の増殖能の差を持つ幹細胞が存在し、増殖能の差は細胞-細胞間接着によって制御されていた。slow-growing cell分画は薬剤耐性であり、その分離培養に成功した。これまでに、薬剤耐性メカニズムとして、がん幹細胞（CSC）の役割が注目されてきたが、現時点ではCSCを標的とした有効ながん治療法は実現していない。従来のがん治療法はがん細胞の異常な増殖能を標的として開発されてきた。一般的に幹細胞は分裂能の不活発な細胞であると考えられるが、CSCを標的とした創薬でも同様の分裂を指標としたアプローチが試みられている。分裂の活発な細胞と不活発な細胞が混在している場合、不活発な細胞の特性はマスクされて看過されてしまう。slow-growing CSCは、今後の新たな創薬プラットフォームになり得る。

## 【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: 6235–6240.
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: 15968–15983.
3. Hagihara T, Kondo J, Endo H, Ohue M, Sakai Y, Inoue M. Hydrodynamic stress stimulates growth of cell clusters via the ANXA1/PI3K/AKT axis in colorectal cancer. Sci Rep. 2019; 9: 20027.
4. Endo H, Kondo J, Onuma K, Ohue M, Inoue M. Small subset of Wnt-activated cells is an initiator of regrowth in colorectal cancer organoids after irradiation. Cancer Sci. 2020; 111: 4429–4441.



## 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

## 骨軟部肉腫診療の最近の話題—早期治療開発と臨床医からみた患者由来肉腫モデルを中心に

小倉 浩一

国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科

近年、ヒトゲノム配列の解明と次世代シーケンサー等の技術革新は、がんにおけるゲノム異常の全体像の理解をまさに可能としつつある。大規模な次世代シーケンス解析により、ゲノム異常の全体像が明らかになりつつあり、メジャーがんにおいては、Precision medicine が潮流の一つとなっている。このような進歩により、2019年6月、2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載され、日本のがん診療はゲノム医療の時代に入った。

しかし、骨軟部肉腫においては、その希少性と組織型の多様性もあり、メジャーがんと比較すると各々の腫瘍に関する遺伝子異常の解明は未だ緒についたばかりであり、このような背景から、骨軟部肉腫における新規治療薬の開発は他のがんと比較して大きく遅れをとっている。したがって、大部分の骨軟部肉腫は手術による完全切除以外に有効な治療法がない難治がんであり、これまで breakthrough となるような新規治療法の導入はなく、実臨床の現場では、相変わらず、目に見える腫瘍に対して、切った張ったの戦いが繰り返されているのが現状である。

骨軟部肉腫の治療開発における問題点は、きわめて種類が多く（～190種類）多彩な臨床病理学的特徴を有すること、メジャーがんと比較して、研究者、資金、研究を支えるインフラという点で圧倒的に不足していることなどがあげられる。さらに新規治療薬の候補が発見されても、それをスクリーニングし、前臨床における POC を確保するためのモデル系すら十分に存在しない状況は、骨軟部肉腫の臨床開発を進めることをさらに困難にしている。

国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科はわが国有数の high volume center として多くの骨軟部肉腫患者の治療にあたっているが、「病院と研究部門が一体となって、患者さんとともにがんの新しい診断・治療法を開発する」という当センターの基本方針のもと、研究所と共同して、同意の得られた患者の腫瘍組織から患者由来肉腫モデルを作成する研究に参画している。

シンポジウムでは、以上のような背景を念頭に臨床医からみた骨軟部肉腫ならではの治療開発の難しい点や骨軟部肉腫の最新の治療開発を中心に、臨床からみた患者由来希少がん・肉腫モデルに対する期待と取り組みに関してお話しできればと考えている。

## 【文献】

1. Ogura K, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun.* 2018, 9(1): 2765.
2. Ogura K, et al. Therapeutic potential of NTRK3 inhibition in desmoplastic small round cell tumor. *Clin Cancer Res.* 2021, 27(4): 1184–1194.
3. Ogura K, et al. Local control of soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 2018, 36(2): 111–117.
4. Ogura K, et al. Highly recurrent H3F3A mutations with additional epigenetic regulator alterations in giant cell tumor of bone. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017, 56(10): 711–718.



## 小倉 浩一

国立がん研究センター中央病院・骨軟部腫瘍科

---

2004年 東京大学医学部医学科卒業  
2010年 東京大学医学部整形外科・助教  
2012年 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科  
2014年 国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野  
2017年 東京大学大学院医学系研究科 医学博士  
2017年 Memorial Sloan Kettering Cancer Center Fellow  
2020年 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科

## AYA世代肉腫患者としての歩みと 現状に関する個人的雑感

志村 敬彬

肉腫（サルコーマ）の会 たんぼぼ

講演者は AYA 世代の脂肪肉腫の患者である。本講演では、罹患や治療に伴う生活、心境の変化、患者会の活動を通して得られたことや気づいた課題に関して、一当事者の思いを述べたいと思う。

私は、大学院生であった 2012 年春に、学内の定期健康診断がきっかけで腫瘍が見つかった。都内大学病院で針生検などの検査を受けたが診断は確定せず、肋骨の一部を含む腫瘍摘出手術を受け、後の病理検査で脂肪肉腫であることが分かった。より専門性の高い施設でのケアを求め、国立がん研究センターに転院した。2016 年に局所再発し、再度手術にて腫瘍のみを摘出した。2020 年、再度局所再発を起こし、胸骨、心膜、肺の一部を含む摘出手術を受けた。現在、経過観察中である。

初めて病名を聞かされた時は、大変なことになったという思いと、まったく実感が湧かない気分が同居した状態であった。経過観察と外来を通してこの病気についての知識を得ていくうちに、先行きの見えない不安を日々抱えながら過ごすようになった。病名が確定した後は、SNS などを通して自分が罹患したことを友人、知人には伝えたが、がん罹患した自分の心境と周りの反応には大きな乖離があることを感じた。いつしか積極的に病気のことを話すこともなくなり、病気への向き合い方も消極的になっていった。

病気に対する考え方が変わったのは、2016 の再発時であった。定期検査で再発を伝えられた時のショックは、罹患時とは比べ物にならないほど大きく、手術を受けるまでの期間は大変つらい気持ちが続いた。その中で、病気に対して後ろ向きで接しては、今後病気と付き合っていくことは出来ないと感じるようになり、自分自身の体験を生かしてできることを考えるようになった。その中で出会ったのが、院内で開かれていた AYA 世代の交流会や、肉腫に特化した患者会「肉腫（サルコーマ）の会 たんぼぼ」であった。これまで、患者会やピアサポートといった概念すら知らなかった自分にとって、大きな可能性が開けたように感じた。

患者会の運営に携わるようになってから、様々ながん関連のイベントに参加したり、自身の体験を様々な方面で話したりする機会に恵まれた。同時に、ピアサポートを継続するうえでの難しさ、課題にも気づくようになった。加えて、2020 年以降の新型コロナウイルスのパンデミックに伴う生活様式の変容は、私たちががん患者にとっても、通院、治療だけでなく、コミュニケーションのあり方においても大きな影響を与えている。講演当日は、自身の体験を具体的に伝えると同時に、今後のピアサポートや、患者の医療参画の在り方に関して、率直な思いを語りたいと思う。



## 志村 敬彬

肉腫（サルコーマ）の会 たんぽぽ

2008年3月 東京大学工学部 機械工学科卒業

2010年9月 東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻 修士課程終了

2015年3月 東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻 博士課程終了

2015年4月—2018年2月 東京大学生産技術研究所 特任研究員

2018年3月—2021年5月 東京農工大学 機械システム工学専攻 特任助教

2021年6月— 東京大学大学院 工学系研究科 総合研究機構 次世代ジルコニア  
創出社会連携講座 特任助教

## 肉腫を適応とする新規 PI3K 阻害剤の開発

旦 慎吾

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

肉腫は非上皮組織である骨や軟部組織に発生する希少がんであり、50種類以上の病型が報告されている。標準治療にはドキソルビシンを中心とした化学療法剤が用いられるが、その希少性ゆえに癌腫に比べて治療薬の開発が遅れており、肉腫患者は有効な新薬の開発を渴望している。近年パゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンの3剤が肉腫へ承認、または適応拡大されたものの、未だ肉腫のアンメットニーズが充足されたとは言い難く、新たな肉腫治療薬の開発は急務である。

がん研究会は、全薬工業株式会社と共同で動物実験で抗がん効果を示す世界初の PI3K 阻害剤 ZSTK474 を発表した（文献1）。本成果を基に全薬工業が米国及び日本で ZSTK474 の第1相臨床試験を実施した結果、米国治験にエントリーした複数の肉腫患者で長期病勢安定（SD）を示したため（文献2）、リバーストランスレシヨナルリサーチとして種々の肉腫細胞株を収集して本剤の効果を検討した。その結果、ZSTK474 が肉腫全般に強い増殖抑制を起こすこと、とりわけ EWSR1-FLI1 融合遺伝子を有するユーイング肉腫、SS18-SSX 融合遺伝子を有する滑膜肉腫にアポトーシスを誘導し、動物実験で著効を示すことを明らかにした（文献3）。

これまでに日米で薬事承認を受けた PI3K 阻害剤は、 $\alpha$  特異的阻害剤アルペリシブ（乳癌）と、 $\delta$  特異的阻害剤イデラリシブ、 $\alpha/\delta$  阻害剤コパンリシブ、 $\delta/\gamma$  阻害剤デュベリシブ（以上、B細胞リンパ腫）の計4剤となっている。乳癌（アルペリシブ）を除き、固形がんに対する PI3K 阻害剤の開発は ZSTK474 も含め難航しており、その一因として PI3K 阻害剤が Cytostatic（増殖抑制）な抗がん効果を示し、効果的な細胞死を誘導できないからと考えられている。実際、ZSTK474 を含めた PI3K 阻害剤は種々の癌腫由来の細胞に細胞周期停止を誘導するものの、アポトーシスを伴う強い抗がん効果は得られていない（文献4）。一方、ZSTK474 は滑膜肉腫やユーイング肉腫にアポトーシスを伴う強い抗がん効果を発揮することから、これらの病型の肉腫患者への有効性が期待された。そこで、国立がん研究センター研究所・近藤格博士らとの共同研究で、種々の肉腫患者より樹立した細胞（PDC）を用いて、染色体転座陽性肉腫を中心に ZSTK474 の抗がん効果をアポトーシスを誘導に着目して検討を進めている。これまでのところ、滑膜肉腫、ユーイング肉腫に加え、EWS-ATF1 を有する明細胞肉腫患者由来細胞にもアポトーシスを誘導することが明らかとなった。本研究は、2021年度より、がん研究会、国立がん研究センター、大原薬品工業株式会社の3者共同研究として日本医療研究開発機構の産学官共同プロジェクトに採択され（研究費1）、肉腫を適応とする新たな PI3K 阻害剤の開発を目指し、研究を推進している。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 産学官共同 Mission-oriented 型リバーストランスレーショナルリサーチ創薬プロジェクト (MO型 rTR-GAPFREE) PI3K 阻害剤のプロドラッグ化による新規肉腫治療薬開発に関する研究 (2021～2015年度).
2. 日本癌学会奨励賞「がん細胞パネルに立脚したバイオロジーとインフォマティクスの連携による PI3K 阻害剤の分子薬理解明」(2010年9月).
3. 日本がん分子標的治療学会 研究奨励賞「ヒトがん細胞パネル (JFCR39) を基盤とした抗がん剤の分子薬理研究」(2009年6月).

## 【文献】

1. Yaguchi S, Fukui Y, et al (2006). Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98: 545–556.
2. Lockhart AC, Yaguchi S, et al (2013). A first-in-human Phase I study of ZSTK474, an oral pan-PI3K inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *Mol. Cancer Ther.* 12: B271-B.
3. Namatame N, … Dan S\* (2018). Antitumor profile of the PI3K inhibitor ZSTK474 in human sarcoma cell lines. *Oncotarget.* 9(80): 35141–35161.
4. Dan S, Okamura M, et al, ZSTK474, a specific phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, induces G1 arrest of the cell cycle in vivo. *Eur J Cancer.* 48(6): 936–943.



## 旦 慎吾

公益財団法人がん研究会  
がん化学療法センター 分子薬理部

1994年 東京大学薬学部 卒業  
 1999年 東京大学大学院修了、博士(薬学)  
 1999年 東京大学分子細胞生物学研究所 研究機関研究員  
 2000年 財団法人癌研究会癌化学療法センター 研究員 (～2010年)  
 2000年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 兼任 (～2001年)  
 2010年 財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部 主任研究員  
 2012年 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子薬理部 副部長  
 2017年 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子薬理部 部長

## 希少がんの患者由来がんモデルの樹立と応用 2021年アップデート

吉松 有紀

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

基礎研究や治療法の開発は希少がんにおいては遅れがちである。新しい技術が最初に導入されて画期的な研究成果が報告されるのは症例数の多いがんだし、新しい抗がん剤も症例数の多いがんで開発されがちである。希少さで定義される疾患の宿命として、希少がんにおいては、研究のための臨床検体は入手しがたく臨床試験のための症例は集まりにくい。基礎研究者の視点からは、希少がん研究の最も難しいところは、細胞株やゼノグラフトのような「患者由来がんモデル」が入手し難いことである。そのため、新しい抗がん剤の効果を実験室で調べることは難しく、前臨床研究が進まない。臨床検体（腫瘍組織など）を調べてみると、希少がんの中には独特の遺伝子・タンパク質の発現を示すものもあり治療法の実験へ応用することが期待されるのだが、細胞株やゼノグラフトがないとその手の実験も頓挫してしまう。

この問題を解決するために、希少がん研究分野では腫瘍組織から患者由来がんモデル（細胞株、スフェロイド、ゼノグラフト）を樹立している。主に肉腫を対象としつつ、腹膜偽粘液腫や悪性胸膜中皮腫なども対象としている。一般には患者由来がんモデル（細胞株）の樹立は難しいのだが、培地やコーティングを工夫し、手技をプロトコル化することで、順調に樹立できるシステムを構築した。年間20株ほどの樹立ができるようになり、現在までに細胞株60株の樹立に成功した。樹立された細胞株は全例がスフェロイドを形成し、三次元培養下では組織中の複雑な形質を反映するようになる。樹立した細胞株を使って市販の抗がん剤200剤以上をスクリーニングしてみると、意外にも低濃度で抗増殖能を示す抗がん剤が見つかる。そのような抗がん剤の薬効の分子背景を精査し、臨床応用につなげることが今後の課題である。

細胞株の用途は多岐にわたる一方で樹立は難しいため、樹立した細胞株を自分達で囲い込むのではなく広く使っていただきたいと考えている。そのため、樹立した細胞株は全例を論文文化して公表し、リクエストに応じて配布している。自分達の細胞株がより多くの方に使われることを第一に考えて共同研究以外はオーサーシップをお断りし送料だけ負担していただいているのだが、細胞株の配布をきっかけとして交流が始まることも経験している。日本、米国、カナダ、ドイツなどの研究者との交流を通じて、希少がんの研究に貢献していることを実感している。

現在、博士課程の大学院生3名が肉腫細胞株の樹立に携わっている。細胞株の樹立は数十年前に今のような形になり、基本原理はさほど進歩していない。しかし、細胞株の樹立を通じて学ぶことは多く、ゲノム解析やプロテオーム解析そして薬効スクリーニングやバイオインフォマティクスとリンクさせると、大学院生のテーマとして興味深い。

これからも患者由来がんモデルの樹立を通じて希少がん研究の基盤を充実させ、臨床に還元できる研究に長期的に貢献したいと考えている。

## 【受賞歴】

平成21年度 第12回 財団法人 神澤医学賞 海外留学助成金  
 吉松有紀 国立がんセンター研究所 ウイルス部 研修生  
 Fred Hutchinson Cancer Research Center USA Seattle 2010.4.1 ~ 2012.3.31  
 子宮頸がん多段階発がん機構の解析

## 【細胞株の文献 2021年】

1. Tsuchiya R et al. Establishment and characterization of NCC-UPS3-C1: a novel patient-derived cell line of undifferentiated pleomorphic sarcoma. In Press
2. Yoshimatsu Y et al. Establishment and characterization of NCC-LGFMS1-C1: a novel patient-derived cell line of low-grade fibromyxoid sarcoma. Hum Cell. 2021 Nov; 34(6): 1919–1928.
3. Yoshimatsu Y et al. Establishment and characterization of NCC-MFS4-C1: a novel patient-derived cell line of myxofibrosarcoma. Hum Cell. 2021 Nov; 34(6): 1911–1918.
4. Yoshimatsu Y et al. Establishment and characterization of novel patient-derived cell lines from giant cell tumor of bone. Hum Cell. 2021 Nov; 34(6): 1899–1910.
5. Tsuchiya R et al. Establishment and characterization of NCC-ssRMS2-C1: a novel patient-derived cell line of spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma. Hum Cell. 2021 Sep; 34(5): 1569–1578.
6. Tsuchiya R et al. Establishment and characterization of NCC-MFS3-C1: a novel patient-derived cell line of myxofibrosarcoma. Hum Cell. 2021 Jul; 34(4): 1266–1273.
7. Tsuchiya R et al. Establishment and characterization of NCC-DDLPS3-C1: a novel patient-derived cell line of dedifferentiated liposarcoma. Hum Cell. 2021 May; 34(3): 1008–1018.
8. Noguchi R et al. Establishment and characterization of NCC-MLPS1-C1: a novel patient-derived cell line of myxoid liposarcoma. Hum Cell. 2021 Mar; 34(2): 667–674.
9. Noguchi R et al. Establishment and characterization of NCC-PLPS1-C1, a novel patient-derived cell line of pleomorphic liposarcoma. Hum Cell. 2021 Mar; 34(2): 688–697.
10. Tsuchiya R et al. Establishment and characterization of NCC-SS4-C1: a novel patient-derived cell line of synovial sarcoma. Hum Cell. 2021 May; 34(3): 998–1007.
11. Noguchi R et al. Establishment and characterization of a novel cell line, NCC-DDLPS2-C1, derived from a patient with dedifferentiated liposarcoma. Hum Cell. 2021 May; 34(3): 990–997.
12. Noguchi R et al. Establishment and characterization of NCC-MFS2-C1: a novel patient-derived cancer cell line of myxofibrosarcoma. Hum Cell. 2021 Jan; 34(1): 246–253.
13. Noguchi R et al. Establishment and characterization of a novel cell line, NCC-TGCT1-C1, derived from a patient with tenosynovial giant cell tumor. Hum Cell. 2021 Jan; 34(1): 254–259.
14. Tsuchiya R et al. Establishment and characterization of NCC-DDLPS1-C1: a novel patient-derived cell line of dedifferentiated liposarcoma. Hum Cell. 2021 Jan; 34(1): 260–270.



## 吉松 有紀

国立がん研究センター 希少がん研究分野 研究員

2006年 東京大学大学院医学系研究科医科学専攻 病因・病理学  
 2010年 Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, USA) Postdoctoral Fellow  
 2012年 University of Washington Medicine (Seattle, USA) Senior fellow  
 2016年 国立がん研究センター 現職

## シングルセル解析と空間的トランスクリプトームの統合によるがん組織の治療抵抗性ネットワークの理解

岡本 康司

国立がん研究センター研究所 がん分化制御解析分野

多くの難治がんにおいて、がん細胞と非がん細胞の織りなすネットワークが治療抵抗性に深く関わる事が明らかになってきている。がん組織はがん細胞の他に、活性化繊維芽細胞（CAF）、内皮細胞、マクロファージや造血系等の非がん細胞により構成されるが、がん細胞はこれらの非がん細胞に影響を与え、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。そこで我々のグループでは、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モデルとしたがん細胞多様性の解析を行っている。細胞多様性の理解に向けたアプローチとして、シングルセル解析によるがん組織多様性の解析を行ったが、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を見出した。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、休止型がん幹細胞に特異的に発現する遺伝子群が同定されたが、とりわけ転写因子PROX1が休止型がん幹細胞の生存に重要な役割を果たす事を明らかにした。現在、これらの細胞を標的とした治療法構築に向けた解析を行っている。同じ移植腫瘍を対象として、空間的トランスクリプトーム解析（Visium）による各細胞群の組織分布を調べた所、一部の休止型がん幹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。さらに、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がん組織多様性および治療抵抗性ネットワークの解析も行っており報告する。

## 【文献】

1. Integrative analyses of gene expression and chemosensitivity of patient-derived ovarian cancer spheroids link G6PD-driven redox metabolism to cisplatin chemoresistance. 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. *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.
8. Okamoto K, Ishiguro T, Midorikawa Y, Ohata H, Izumiya M, Tsuchiya N, Sato A, Sakai H, Nakagama H. miR-493 induction during carcinogenesis blocks metastatic settlement of colon cancer cells in liver. *EMBO J.* 31, 1752–1763, 2012.



## 岡本 康司

国立がん研究センター研究所  
がん分化制御解析分野

---

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  
 現在に至る

## 精巣がん・腎がんの患者由来がん 三次元培養・移植モデルと治療への応用

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  
埼玉医科大学医学部・ゲノム応用医学

がん悪性化に重要な役割を担うとされるがん幹細胞様細胞 (CSC) 分画を濃縮できる三次元スフェロイド培養系を用いて、患者由来の腫瘍組織より、がん細胞培養 (patient-derived cancer cells: PDC) と、そこからマウスへ移植して腫瘍形成させるシステム (PDC-derived xenografts: PDCX) が注目されている。我々は、泌尿器がんを含む各種がんについて PDC/PDCX を樹立し、がんの病態の解明や新たな治療標的の探索、治療モデルとしての活用、患者の個性に合わせた精密医療への応用を目指している。本講演では、泌尿器がんの一つとして男性がんで AYA 世代での主要ながんである精巣腫瘍と、腎がんを取り上げて、現在の研究成果について報告する。精巣腫瘍は希少がんながら若年成人男性で最多の悪性腫瘍であり、予後は比較的良好なものの難治例が存在し、また治療の過程で妊孕性が損なわれることが臨床上の最重要課題である。精巣がん細胞の三次元培養を行い、長期培養可能な精巣がん PDC を複数確立した。これら PDC は、複数のがん幹細胞様細胞マーカーを高発現し、超免疫不全マウスへの異種移植において患者腫瘍の病理組織学的特徴を模倣する腫瘍を形成した。低酸素応答関連遺伝子群の発現が上昇し、特に NRN1 がその増殖における役割を担っていた。また、これらの PDC ではシスプラチンへの反応性には個性を有していた。妊孕性を低下させる有害事象を呈するシスプラチンについては、その耐性やそれに伴う使用量の増大が課題となる。我々は、精巣がんのシスプラチン耐性に関わる遺伝子群について PDC を用いて同定し、その役割を探っており、ここに報告する。一方で、腎がんについても PDC/PDCX の系を確立し、NRN1 がここでも重要な働きをしていることと、チロシンキナーゼ阻害薬耐性に関わる新しいメカニズムを見出しており、紹介したい。このようなことから、がん三次元培養系は実臨床におけるがん病態に近似するモデル・実験系として、病態の解明ならびに新たな診断・治療法の開発に役立つとともに、精密医療への応用が期待される。

## 【文献】

1. 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.
2. 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* 40(22): 3899–3913, 2021.
3. 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.
4. 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.
5. 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* 89: 79–86, 2020.
6. Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, Yano A, Kawakami S, Inoue S: ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression. *Int J Cancer* 146: 1099–1113, 2020.
7. 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.
8. 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* 160:1895–1906, and Highlighted in “eNews”.
9. 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.
10. 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業後、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、米国ソーック研究所に留学してがんと核内受容体研究。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、埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学。

## がんエコシステム解明に向けた 患者由来癌モデルの構築

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

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わる事が知られている。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ピ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。膵癌オルガノイドを免疫不全マウスに移植すると、間質ならびに膵管構造を有した膵癌ゼノグラフトが形成され、*in vivo* においても薬剤感受性が大きく低下することが明らかとなった。さらに、薬物スクリーニングにおける有用性を検証し、間質を再現した癌オルガノイドを使用することの重要性が証明された。これらのことから膵癌オルガノイドは膵癌患者でみられる高い治療抵抗性を再現可能であり、膵癌の治療薬の開発に有効な手法となると期待される。現在、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. Yasui R, Sekine K\*, et al., Stem Cells 39(4): 429–442 (2021)\*corresponding authors.
2. Sekine K\*, et al., Scientific Reports 10, Article number: 17937 (2020)\*corresponding authors.
3. Sekine K\*, et al., Scientific Reports 10, Article number: 10293 (2020)\*corresponding authors.
4. Takada K, Sekine K, et al., Int J Cancer 148(1): 193–202 (2020).
5. Takahashi Y, Sekine K, et al., Cell Reports 23(6): 1620–1629 (2018).
6. Sekine K†\*, Camp JG†, et al., Nature 546: 533–538 (2017). † equal contribution, \* corresponding author.
7. 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 ユニット長

---

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

## 乳がん患者由来モデル及びマウスモデルを用いたがん幹細胞、微小環境構築の解明

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、今や日本女性の9人に一人が一生に一回罹患する最も頻度の高いがんであり、罹患数も年々増加している。死亡数も増加しており、乳がん克服は重要な問題である。一旦手術や薬物治療により治療効果が見られても、数年後に再発する場合がある。再発がんは治療抵抗性を示すことが多く、患者は予後不良である。近年、初発がんの際に治療抵抗性の少数のがん細胞が存在し、これが数年後に何らかの刺激になって再発がんとして増殖を開始すると考えられてきている。この少数のがん細胞がいわゆる「がん幹細胞」である。私どもはここ10年ほど、乳がんの患者由来がん細胞を培養して、がん幹細胞を濃縮できるスフェロイド培養と、より分化したがん細胞も含んで培養できるオルガノイド培養を行うとともに、patient-derived xenograft (PDX) モデルを構築し、これらを用いてがん幹細胞の制御メカニズムを明らかにしてきた。本発表では、最近解明したRNA結合タンパク質 MUSASHI2 及び1炭素代謝酵素 MTHFD1L のがん幹細胞維持機構についてお話を

する。乳がんの罹患数を抑えるためには、乳がん発症を回避する予防手段が重要であるものの、現時点でエビデンスのある発症予防法は存在しない。乳がん発症については、病理学的な詳細が調べられている。まず過形成から始まり、がん細胞が乳管内に限局している Ductal carcinoma in situ (DCIS) となり、その一部が乳管を囲む細胞の基底膜をこわして周囲へ浸潤する、浸潤がんとなる。ヒトの場合浸潤がんとなるまで数十年かかることもあると考えられている。この乳がん発症過程の分子機構はほとんどわかっていないため、発症を効果的に予防できる手段はない。私どもは、最近乳がんマウスモデルの解析から、超早期の乳腺微小環境の変化が、乳がん発症に非常に重要であることを見出した。乳腺微小環境には、乳腺細胞の他、間質細胞や免疫細胞なども存在する。今回、形態的には正常の乳腺細胞からサイトカインが放出され、間質細胞を呼び込むとともに、乳がん幹細胞の増殖を促すことがわかった。これらの知見をもとに、がん微小環境の最も多い成分である間質細胞をまぜたヒトがん由来のオルガノイド培養も構築している。

## 【文献】

1. 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*, accepted.
2. Rehemani 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.
3. 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
4. Murayama T, Gotoh N.: Patient-derived xenograft models of breast cancer and their application. *Cells*, 8, E621, 2019.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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）

## 試料の質的变化と患者由来がんモデルの重要性 —pre-analytical factors—

宮城 洋平

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部

例えば、big data と呼ばれる TCGA の各種がん組織の網羅的遺伝子発現情報を解析し、標的遺伝子/pathway を mining して仮説を構築、仮説を他の公共データベースのデータセットで validation し、また、更に自施設で収集した検体で confirm し、続いて、in vitro の系で分子生物学/遺伝子工学を駆使した緻密な実験をし、in vivo の動物実験でも仮説を証明してみせる、というような研究の流れが一般化している。

外科切除したヒトがん組織を液体窒素で凍結する場合を例にとると、切除から検体試料が研究に使われるまでの間 (preanalytical time/phase と呼ぶ) に、試料 (がん組織) の質的变化に関わる主なファクターを列挙すると次のようになる。がん組織を栄養する主たる血管が結紮され血流が遮断されてから体外に摘出されるまでの時間 (Warm Ischemia Time、温虚血時間)、摘出後試料を凍結するまでの時間 (Cold Ischemia Time、冷虚血時間) (これは、室温放置時間、冷蔵保存時間に分かれる)、試料保管温度と保管時間 (期間)、である (保管庫から出して、実際に研究に用いるまでも preanalytical であるがここでは割愛)。解析手法の進歩で重要性が再認識されている formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) 検体の場合は、これに、ホルマリンの種類と固定時間等が加わる。さて、TCGA で RNA seq に供された検体は一体どの様な履歴を持っているのだろうか? 答えは、複数の施設の様々な履歴を持った試料の集合であり、その詳細は不明である。また、RNA seq について言えば各施設の解析パイプラインも同じではない。試料の質的变化の surrogate marker を確立し、それを基に検体試料間の質の違いを補正する、という方向性の研究もなされているが現時点で十分なものはない。そもそも、Warm Ischemia、Cold Ischemia によって生ずる種々のアナライトの質的变化の transomics 研究が十分に進んでいないのが現状である。本講演では、この様な検体試料の質的变化に重大な影響を与える「時間」についての概説と、この時間の記録システムの構築について、また、ロボット手術が一般化して特に問題となっている Warm Ischemia Time による遺伝子発現解析結果の変動について若干の検討を加えているので紹介したい。優れた「患者由来がんデルル」の重要性が改めて認識されるところである。

## 【特記事項】

1. 2005年度から神奈川県立がんセンターに包括同意に基づくがん種横断的バイオバンクを設立
2. 2010年度から科研費新学術領域研究で科研費研究者へのヒト試料の提供・解析支援  
 <新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 コホート・生体試料支援プラットフォーム>

## 【文献】

1. Suganuma N, Kawachi K, Yamashita T, Yamanaka T, Sugawara Y, Matsubara Y, Yamazaki Y, Kohagura K, Toda S, Okamoto S, Yoshida T, Rino Y, Masuda M, Narimatsu H, Fujita H, Yoshioka E, Yokose T, Furuta K, Miyagi Y. Quality Control of Breast Cancer Surgery Samples - Introducing Time Stamp Checking. Biopreserv Biobank 2021, in press



## 宮城 洋平

神奈川県立がんセンター臨床研究所

- 
- 1986年 横浜市立大学医学部卒、横浜市立大学医学部病院研修医
  - 1992年 医学博士（病理学）、横浜市立大学医学部病理学第2講座 助手
  - 1990年 国立がんセンター研究所生物物理部 リサーチレジデント
  - 1994年 スクリップス研究所（San Diego）免疫・血管生物学部 ポスドク
  - 1996年 横浜市立大学医学部病理学第2講座 助手／講師
  - 2000年 神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態学部 研究員／部長
  - 2018年 神奈川県立がんセンター臨床研究所 所長

## がんの転移先に合わせた動物モデルの利用とメカニズム解析

佐藤 慎哉

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部

がんは進展すると、各臓器へ転移する。転移先の臓器・組織はがんの原発部位や、組織型により異なることが知られている。転移先が異なる場合、がんが原発部位から転移巣を樹立するまでのメカニズムも異なることが予測される。このため、転移先に合わせた動物モデルを作成することにより、それぞれの転移先に特有な転移メカニズムの解析が可能になると考えられる。我々はこれまでに、骨転移、リンパ節転移、腹腔内播種という3つの異なる転移先に対して、3種類の転移モデルを樹立・利用し、メカニズム解析を行っている。骨転移の動物モデルとして、従来の骨同所移植・尾動脈注入モデルに加え、より骨転移以外の転移巣を生じにくい腹腔動脈内注入モデルを樹立した。また骨同所移植モデルを用いて、骨転移巣におけるがん細胞の増殖メカニズムにTGF $\beta$ を介したシグナル伝達経路が関与することを報告した。リンパ節転移の動物モデルとして、舌癌の同所移植による頸部リンパ節転移モデルを用いた。このモデルを用いて、がん細胞由来細胞外分泌小胞に存在する ephrinB2 を介した血管新生ががん増殖に寄与することを報告した。さらに腹腔内播種の動物モデルとして、播種を来しやすい卵巣癌細胞株を腹腔内に直接注入する播種モデルを用いた。このモデルから、播種モデル動物からの組織作成法を工夫することにより、播種巣のがん細胞と周囲間質細胞の相互作用を空間的な位置情報を保った状態で解析できる spatial analysis が可能となった。現在、腹腔内播種巣における低酸素シグナルの活性化について解析を行っている。一方、がん患者さんの転移巣組織から、がん患者さんの転移巣検体からオルガノイドを作成し、動物モデルを利用した転移研究を目指している。以上より、転移先に合わせた動物モデルを適切に利用することにより、がん患者さんに起きている各臓器への転移メカニズムをより正確に検証することが可能となり、転移先臓器に合わせた個別治療の確立へもつながることが期待される。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 独立行政法人日本学術振興会・科学研究費基盤C：癌の骨転移に骨髄脂肪細胞から分泌されるホルモン・エクソソームが果たす役割の解明（2020～2022年）
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構・次世代がん医療創生研究事業標的探索研究タイプ領域D：Liquid biopsyによる腫瘍特異的蛋白質分解断片をバイオマーカーとした早期肺癌診断法の開発（2020～2021年）
3. 公益財団法人武田科学振興財団・医学系研究助成：骨髄脂肪細胞分泌因子を介した骨転移がん生存・増殖メカニズムの解明（佐藤慎哉）（2020年）
4. 独立行政法人日本学術振興会・科学研究費若手B：ホルモン治療抵抗性前立腺癌のエピゲノム制御を介した網羅的増殖抑制メカニズムの探究（2015～2016年）
5. 独立行政法人科学技術振興機構・研究成果最適展開支援プログラム：癌細胞のヒストンアセチル化パターンによる治療効果予測システムの開発（2011年）
6. 独立行政法人日本学術振興会・科学研究費若手B：前立腺癌骨転移巣の癌幹細胞に対するTGFβの分化誘導作用の検討（2008～2009年）
7. Poster award, the 2018 Cell Dynamics Symposium（2018年）
8. 第27回日本がん転移学会学術集会 ポスドク支援賞（2018年）
9. 日本毒性病理学会奨励賞（2014年）
10. 文部科学省科学研究費補助金 癌研究分野の特性等を踏まえた支援活動「個体レベルでの癌研究支援活動」ワークショップ優秀若手発表（2011年）

## 【文献】

1. Machine learning-based image analysis for accelerating the diagnosis of complicated preneoplastic and neoplastic ductal lesions in breast biopsy tissues. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 May 1. Online ahead of print.
2. EPHB2 carried on small EVs induces tumor angiogenesis via activation of ephrin reverse signaling. *JCI Insight*, 2019 Dec 5. 4(23): e132447.
3. Histone Deacetylase Inhibition in Prostate Cancer Triggers miR-320-Mediated Suppression of the Androgen Receptor. *Cancer Res.* 2016 Jul 15; 76(14): 4192–4204.
4. Targeting the Notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment. *Nat Commun*, 2016 Dec 6; 7: 13616.
5. Thermotherapy using magnetic cationic liposomes powerfully suppresses prostate cancer bone metastasis in a novel rat model. *Prostate*, 2013 Jun; 73(9): 913–922.
6. Transforming growth factor beta derived from bone matrix promotes cell proliferation of prostate cancer and osteoclast activation-associated osteolysis in the bone microenvironment. *Cancer Sci*, 2008 Feb; 99(2): 316–323.



## 佐藤 慎哉

神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態学部

2003年 名古屋市立大学 医学部 卒業  
 2003年 愛知県がんセンター病院 臨床研修医  
 2008年 名古屋市立大学 大学院医学系研究科 博士課程修了  
 2009年 名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学 助教  
 2013年 名古屋市立西部医療センター 病理診断科 副部長  
 2016年 米国 Vanderbilt 大学 医学部 細胞発生生物学 Research fellow  
 2019年～ 神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部 医長

## 小児がん患者検体を利用した 疾患モデルライブラリーの構築

後藤 裕明

神奈川県立こども医療センター血液・腫瘍科

小児がんは希少疾患である。国内でがんを発症する小児は2,000～2,500人／年であり、しかもその病理学的分類は多岐にわたるため、個々の疾患はさらに希少となる。小児がんの多くは標準的な治療によって治癒可能であるが、少数ながら標準的治療が奏功しない再発・難治例が存在する。このような難治小児がんに対する新規治療の開発には、対象の少なさゆえの困難さが付きまとう。希少がんに対する治療開発には患者由来疾患モデルの活用が不可欠であり、例えば米国では、NCI主導による Pediatric Preclinical In Vivo Testing Consortium (PIVOT) が、成人型がんに対して開発された分子標的薬の小児がんに対する有効性を、小児がん疾患モデルを活用して組織的に評価する体制を構築している。欧米と日本では小児におけるがん種の発生割合が異なり、遺伝的背景が小児がんの病態や治療反応性に影響している可能性は否定できない。われわれは日本版 PIVOT の構築を目指し、小児がん疾患ライブラリーの整備に取り組んでいる。

日本小児がん研究グループ再発 ALL 委員会では、小児再発 ALL を対象とした前方視的観察研究 (ALL-R14) の中で再発 ALL 検体の収集を行い、それを利用した再発 ALL PDX ライブラリーを作成した。この研究により、40 系列の PDX が作成され、現在はその characterization を試みている。ALL-R14 研究では、患者に実施された治療の内容とその効果を含む臨床情報を収集しており、これらの臨床情報を PDX に付帯させることで、独自の価値を創出することを目指している。神奈川県立こども医療センターと神奈川県立がんセンターは、おもに肺転移再発を来した小児固形がん患者から得られた腫瘍検体を利用し、小児固形がん PDX ライブラリーの作成を行っており、現在までに骨軟部腫瘍を中心に 12 系列の PDX を作成してきた。神奈川県立こども医療センターでは、臨床検体を用いた *in vitro* 薬剤感受性試験システムを構築してきており<sup>1,2</sup>、PDX 由来腫瘍検体についても同システムを利用して、薬剤感受性の評価を行っている。小児がん疾患モデルライブラリーの整備に向けた、これらの試みと今後の展望と課題について発表する。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. Young Investigator Award, 8th SIOP-ASIA Congress, 2014
2. 日本白血病研究基金「一般研究賞」, 2013
3. 財団法人横浜総合医学振興財団「推進研究助成」, 2011

## 【文献】

1. The Collagen Gel Droplet-embedded Culture Drug Sensitivity Test in Relapsed Hepatoblastoma. Goto H, Kitagawa N, Sekiguchi H, Miyagi Y, Keino D, Sugiyama M, Sarashina T, Miyagawa N, Yokosuka T, Hamanoue S, Iwasaki F, Shiomi M, Goto S, Tanaka Y. J Pediatr Hematol Oncol. 39(5): 395–401, 2017.
2. Aurora B kinase as a therapeutic target in acute lymphoblastic leukemia. Goto H, Yoshino Y, Ito M, Nagai J, Kumamoto T, Inukai T, Sakurai Y, Miyagawa N, Keino D, Yokosuka T, Iwasaki F, Hamanoue S, Shiomi M, Goto S. Cancer Chemother Pharmacol. 85(4): 773–783, 2020.



## 後藤 裕明

地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
神奈川県立こども医療センター

- 
- 1991年 横浜市立大学医学部卒業  
1999年 ロサンゼルス小児病院リサーチフェロー  
2002年 横浜市立大学小児科  
2012年 神奈川県立こども医療センター血液・腫瘍科  
2021年 同 病院長

## Directly Assessing Tumor Aggression of Patient-derived Renal Cell Carcinoma in CAM Model

Lily Wu

University of California, Los Angeles

The incidence of renal cell carcinoma (RCC) has steadily increased over the past few decades. Annually, approximately 400,000 and 70,000 new cases are reported worldwide and in the US, respectively, making RCC the seventh most common cancer. The clear cell (ccRCC) histologic subtype accounts for 80% of RCC and is a heterogeneous disease with the very disparate outcome. Unfortunately, the current molecular and histopathological markers for this cancer cannot distinguish indolent from aggressive metastatic disease. We recently discovered a novel metastatic mechanism that is at play in ccRCC. Namely, cooperative crosstalk between two populations of tumor cells with a distinct expression of the tumor suppressor gene von Hippel-Lindau (VHL) is required to achieve metastatic dissemination. We first discovered this cooperative mechanism in our novel murine model and subsequently verified it was at play in patient tumor samples. Both histological analyses and single-cell sequencing of the freshly harvested surgical specimen confirmed that the VHL expression of the clinical samples was also highly heterogeneous and correlated with the aggressive phenotype. The knowledge gained from this aim will help to advance the development of prognostic biomarkers for ccRCC. Most importantly, we also directly assessed the *in ovo* invasive capability of the primary tumor cells by engrafting them into the chick chorioallantoic membrane (CAM) model. The rich blood and nutrient supply of CAM make it very efficient for tumor engraftment. However, to our knowledge, the consistent engraftment of PDXs in CAM has not been reported. We achieved an 80% success rate in establishing new ccRCC PDXs in CAM in the past three years. Notably, the CAM PDX model allows accurate assessment of the vascular invasion ability of each PDX in the short 2-week period that reflects the metastatic potential of each case. Collectively with our first finding of VHL heterogeneity, this functional analysis of a patient's tumor could be an essential means to tailor treatment according to the aggressive nature of each patient's tumor. Successful development of this approach will advance the implementation of personalized medicine. Furthermore, the efficiency of establishing new CAM PDXs holds great promise to accelerate cancer research by providing renewable sources of clinically relevant tumors to investigate the mechanism of metastasis and testing novel therapies.

**【Honors & Awards】**

1. 2005–2008 Prostate Cancer Foundation Award
2. 2006–2008 Margaret E. Early Trust Award
3. 2007 Society of Nuclear Medicine, Molecular Imaging Board of Directors

**【Publications】**

1. Hu J, Ishihara M, Chin AI, Wu L. Establishment of Xenografts of Urological Cancers on Chicken Chorioallantoic Membrane (CAM) to Study Metastasis. *Precision Clinical Medicine*, 2019 Oct 1; 2(3): 140–151.
2. Ishihara M, Hu J, Zhang X, Choi Y, Wong A, Cano-Ruiz C, Zhao R, Tan P, Tso JL, Wu L. Comparing Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Model Established in Mouse Kidney and on Chicken Chorioallantoic Membrane. *Journal of Visual Experiment*. 2020 Feb 8; (156).

**Lily Wu****University of California, Los Angeles**

- 
- 1998 Assistant Professor, Department of Urology, Prostate Cancer Gene Therapy Program, UCLA School of Medicine
- 2004 Associate Professor, Departments of Urology and Molecular & Medical Pharmacology, UCLA School of Medicine
- 2008 Associate Director of Education, Institute of Molecular Medicine, UCLA
- 2010 Professor, Department of Molecular & Medical Pharmacology, Urology, and Pediatrics, UCLA School of Medicine

## CIC-DUX4 肉腫の CAM モデルの開発

玉野井 冬彦

京都大学、高等研究院、物質—細胞統合システム拠点

がんの鶏卵モデル (CAM モデル) は受精卵の栄養に富んだ CAM 膜上で腫瘍をつくる方法であり、その簡便さ、生着率の高さ、また短期間での腫瘍形成などによりがんのモデルとしていくつかの優れた特徴がある。私たちは今までの研究でこのモデルの有用性、抗癌剤のスクリーニングへの応用の可能性について明らかにしてきた。今回は希少がんの一つである CIC-DUX4 肉腫の CAM モデルについて報告する。CIC-DUX4 肉腫は若年層の患者が多く有効な治療法が開発されていない。CIC-DUX4 患者由来の肉腫細胞を CAM 上に移植したところ数日後に CAM 腫瘍を形成することができた。この腫瘍に特有のマーカー、CyclinD2 と ETV4 の発現を免疫染色で確認できた。ETV4 は CIC-DUX4 の下流で発現される PEA3 ファミリーの転写因子であり CIC-DUX4 肉腫で特異的に発現がみられる。そこで CIC-DUX4 の CAM 腫瘍以外に、脳腫瘍、卵巣がんの CAM 腫瘍を作成し Western で ETV4 の発現を調べたところ、これらの CAM のうち CIC-DUX4 のみで ETV4 の発現が見られた。さらに CIC-DUX4 の CAM は継代が可能であること、また、CAM 腫瘍をバラバラにして培養することでオルガノイド (CAM-organoid) を作れることがわかった。最後に CIC-DUX4 融合遺伝子の存在を CAM、継代した CAM、CAM-organoid で検出できた。今後の展開として CAM-organoid を用いて抗がん剤の効果を見ようと考えている。この研究は、国立がんセンターの近藤格氏との共同研究として進められている。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. Japan Agency for Medical Research and Development grants JP21ck0106469
2. Japan Society for Promotion of Science KAKENHI Grant No. JP15K21764 and JP20H00331

## 【文献】

1. Komatsu, A.; Matsumoto, K.; Saito, T., Muto. M.; Tamanoi, F. Patient derived chicken egg tumor model (PDcE model): Current status and critical issues. *Cells* **2019**, 8, 440.
2. Construction of boronophenylalanine-loaded biodegradable periodic mesoporous organosilica nanoparticles for BNCT cancer therapy. Tamanoi F, Chinnathambi S, Laird M, Komatsu A, Birault A, Takata T, Doan TL, Mai NXD, Raitano A, Morrison K, Suzuki M, Matsumoto K, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2251.



## 玉野井 冬彦

京都大学、高等研究院

---

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

## 個別化医療を目指した鶏卵 PDX モデルの確立

大豆本 圭、宇都 義浩

徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野  
徳島大学大学院社会産業理工学研究部

日本は高齢化社会を迎えがん患者数は増加し、様々な薬物治療が開発されている。臨床現場では転移・進行性のがん治療で行う薬物治療において患者ごとの個別化医療を行うために、有用な薬剤スクリーニング法を開発することが求められている。現在、個別化医療に向けて使用されている動物モデルは多くがマウスやラットであるが、これらは薬剤スクリーニングする上で「コスト」、「時間」という問題点がある。鶏卵を用いた癌移植モデルは、「低コスト」に加えて移植した腫瘍は鶏卵の血管を利用して安定的な増殖が得られ、患者由来の環境を維持したまま培養可能である。さらに経静脈的な薬剤投与を行うことが可能である。さらに近年、治療法の主軸となっている免疫チェックポイント阻害薬を用いた薬剤スクリーニング法の確立が求められている。ヒト癌は免疫不全マウスへの移植した Patient derived Xenograft (PDX) モデルでは抗がん剤や分子標的薬治療の研究を行うことが可能である一方で、ヒト免疫を有するマウス（ヒト化マウス）で免疫チェックポイント阻害薬を評価することが可能である。しかしコストが非常に高く、実臨床での応用は予算上困難であると考えられる。そこで低コストである鶏卵を用いた「新規ヒト免疫鶏卵モデルの開発」を行い次世代の個別化医療の体制を構築したいと考えている。当教室では手術検体を用いた免疫不全マウスへの皮下移植モデル（PDX モデル）の研究に取り組んできたが、鶏卵を用いた癌移植モデルの有用性に着目し宇都研究室（徳島大学大学院 社会産業理工学研究部）と個別化医療を目指した鶏卵 PDX モデルを共同開発している。

今回、泌尿器癌の手術検体を移植したモデルについてと、さらに現在取り組んでいるヒト免疫を用いた鶏卵 PDX モデルの確立について報告する予定である。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. GSK ジャパン研究助成 GSK Japan Research Grant 2016  
前立腺肥大症における Galectin-3 の関与と治療標的の可能性
  2. 2019 年度 科研費 若手研究 19K18612  
尿路上皮癌の多段階進展機構の先進的病態解明と革新的治療開発
  3. 2019 年度 科研費 挑戦的研究（萌芽）19K22689  
鶏卵を用いた次世代患者由来がんモデルの作製と薬剤スクリーニング法の確立
  4. 2021 年度 科研費 若手研究 21K16755  
「DDX31」遺伝子改変による尿路上皮癌自然発癌モデルによる免疫複合治療の開発
- 2014 年 7 月 日本泌尿器学会四国地方会 優秀演題賞  
2015 年 6 月 日本がん分標的治療学会 優秀演題賞  
2016 年 2 月 泌尿器分子細胞研究会 研究奨励賞  
2019 年 4 月 日本泌尿器科学会学会賞  
2021 年 2 月 泌尿器分子細胞研究会 研究奨励賞  
2021 年 4 月 日本泌尿器科学会 ヤングリサーチグラント

## 【文献】

1. 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 年 4 月
2. Low Expression of Toll-like Receptor 4 Is Associated With Poor Prognosis in Bladder Cancer. Anticancer research 39(2) 703–711, Feb 2019
3. A DDX31/Mutant-p53/EGFR Axis Promotes Multistep Progression of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cancer research 78(9) 2233–2247, May 2018
4. The Involvement of Hepatocyte Growth Factor-MET-Matrix Metalloproteinase 1 Signaling in Bladder Cancer Invasiveness and Proliferation. Effect of the MET Inhibitor, Cabozantinib (XL184), on Bladder Cancer Cells. Urology 101 169.e7–169.e13, 2017 年 3 月
5. Galectin-3 Is Implicated in Tumor Progression and Resistance to Anti-androgen Drug Through Regulation of Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. Anticancer research 37(1) 125–134, 2017



## 大豆本 圭

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野

2010 年 徳島大学医学部医学科卒業

2013 年 5 月～2015 年 6 月 徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

2019 年 4 月 徳島大学病院泌尿器科・特任助教

2020 年 4 月 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 泌尿器科学分野 助教

資格 泌尿器科学会専門医

泌尿器腹腔鏡技術認定医

da Vinci certificate

## 希少がんの新規治療法発展を目指し設立した 栃木キャンサーバイオバンクの取り組み

菊田 一貴

栃木県立がんセンター骨軟部腫瘍 整形外科  
バイオバンクセンター

昭和 61 年に開設された栃木県立がんセンターは、都道府県がん連携拠点病院として多くのがん患者の診療を行ってきた。近年の科学技術革新に伴うがん診断治療法の急速な変化・発展に対応するためバイオバンクやデータベース構築の重要性が増している。バイオバンクやデータベースを活用することで、分子情報をもとに個々の症例に最適な治療法を選択したり、少数の症例からは得ることができない普遍的な情報を得たり、希少がんや難治性がんの研究を行ったりすることも可能になる。そこで、栃木県立がんセンターではがんゲノム検査をはじめとする患者組織を用いた検査に備えることと、がんの基礎研究および新規治療法開発のためのトランスレーショナルリサーチを推進することを目的に 2021 年 4 月に栃木キャンサーバイオバンクを開設した。本研究会にて、当院で開設したバイオバンクの目的や特徴について紹介する。

栃木キャンサーバイオバンク URL: <http://tochigi-cc.jp/biobank/index.html>

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 平成 27～29 年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B)
2. がん研究振興財団 第 41 回がん研究助成金ランフォー・ホープ記念課題 (平成 21 年)
3. 中山科学振興財団 森林の人間科学 国際交流助成 (平成 22 年)
4. 慶應義塾大学医学部整形外科前田賞受賞 (平成 22 年)
5. 第 9 回日本プロテオーム学会奨励賞受賞 (平成 23 年)
6. 第 44 回日本整形外科骨・軟部学術集会優秀演題賞受賞 (平成 23 年)
7. 整形災害外科学研究助成財団 研究助成日本シグマックス奨励賞 (平成 24 年)
8. 第 12 回日本電気泳動学会国際交流奨励賞 (橋本賞) (平成 29 年)

## 【文献】

1. Zehir A, Benayed R, Shah HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 23(6): 703–713. 2017.
2. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 110(4): 1480–1490. 2019.
3. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 21(2): 271–282. 2020.
4. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 357(6349): 409–413. 2017.
5. Simeon-Dubach D, Watson P. Biobanking 3.0: evidence based and customer focused biobanking. *Clin Biochem.* 47(4–5): 300–308. 2014.
6. Rao A, Vaught J, Tulsie B, et al. Critical Financial Challenges for Biobanking: Report of a National Cancer Institute Study. *Biopreserv Biobank.* 17(2): 129–138. 2019.



## 菊田 一貴

栃木県立がんセンター骨軟部腫瘍・整形外科  
バイオバンクセンター

- 
- 2002 年 3 月 慶應義塾大学医学部卒業
  - 2002 年 4 月 慶應義塾大学病院整形外科
  - 2006 年 4 月 国立がん研究センター研究所
  - 2008 年 4 月 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科
  - 2010 年 9 月 Cochin 病院 (Paris, France)
  - 2014 年 4 月 慶應義塾大学医学部整形外科助教
  - 2018 年 4 月 ウィーン医科大学付属病院 AKH 整形外科 (Wien, Austria)
  - 2018 年 7 月 栃木県立がんセンター骨軟部腫瘍・整形外科

## 骨軟部腫瘍の PDX/PDC の樹立

岡田 誠治

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 造血・腫瘍制御学分野  
大学院医学教育部 造血・腫瘍制御学分野

骨軟部腫瘍は、全身の骨や軟部組織（脂肪・筋肉・神経など）から発生する悪性腫瘍である。骨軟部腫瘍は、稀少がん（年間発症数<6例/10万人）であり、若年者から高齢者まで幅広い年齢層で全身の様々な部位・組織の生じ、その組織型も極めて多様であることから、診断や治療が困難な疾患群である。稀少がんで多様性に富んでいる事から、大規模な臨床試験等は行いにくく、治療法開発における障害となっている。

PDX (Patient-derived xenograft) は、遺伝子発現、組織型、薬剤感受性などの患者腫瘍の特性を強く保持している事から、薬剤開発において極めて重要なツールとして注目を浴びている。また、PDC (Patient-derived cell lines) は、患者由来の腫瘍細胞を長期培養可能にしたもので、元の腫瘍の特徴をある程度保持していることから、腫瘍の特性解析や薬剤スクリーニングに適している。骨軟部腫瘍の同一患者から PDX と PDC を樹立することで、遺伝子標的療法などの治療薬の前臨床試験が容易になることが期待される。しかし、PDX/PDC はすべてのサンプルから樹立できるわけではなく、樹立には長期間（数か月～1年）かかるため、PDX/PDC 共に必ずしもサンプルを提供した患者さんが恩恵を授かるわけではない。PDX/PDC の活用には、基本データを揃えた PDX/PDC ライブラリーの作成が必要である。そこで、私たちは、栃木県がんセンター 骨軟部腫瘍・整形外科で得られた手術・生検サンプルから PDX/PDC の樹立を試みている。

2020年10月～2021年8月までの10か月間で50症例のサンプルを得た。サンプルを輸送用培養液に入れて4℃で輸送し、2日後にBRJ (BALB/c Rag-2/Jak3 二重欠損) マウス\*に皮下移植を行った。残余検体はCollagenase処理後培養し、細胞株樹立を試みた。移植後3か月以上経過した30症例のうち、10症例でPDXが樹立された（樹立率33%）。また、30症例中22例で3か月以上の腫瘍細胞培養が可能であった。現在、樹立したPDX/PDCの特性・機能解析を行っている。

稀少がんにあたる骨軟部腫瘍からPDX/PDCの樹立を試みた。サンプル採取から移植まで2日間を要したにも係わらず、PDX/PDC樹立率は比較的高いことが示された。今後、症例を積み重ねて骨軟部腫瘍PDX/PDCのライブラリーを作成し、前臨床試験に役立てたいと考えている。

\*BRJ mice: PDX作成に最適化された免疫不全マウスの一つ。共同研究などで熊本大学から提供可能（文献1,4,5参照）。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 熊本大学教育活動表彰 一般表彰  
「ダブルディグリープログラム（DDP）制度構築への貢献」2017年
2. 日本白血病研究基金一般研究賞「ヒト白血病モデルマウスを用いた生体イメージングによる治療評価システムの樹立」2010年
3. むのはな同窓会学術賞「転写因子 c-Fos による血液細胞の機能制御」2000年
4. 日本血液学会奨励賞「高度に純化されたマウス血液幹細胞の機能解析」1993年

## 【文献】

1. 岡田誠治. 患者由来腫瘍移植マウスモデルの開発と創薬への活用. 実験動物ニュース 70(4): 124–133, 2021 (総説)
2. 岡田誠治. 患者腫瘍移植マウスモデル (Patient-derived Tumor Xenograft: PDX) とその活用 一 個別化がん治療 (Precision Cancer Medicine) に向けて一. Cytometry Research. 27: 51–56, 2017 (総説)
3. Sripa B, Seubwai W, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, Silsirivanit A, Kaewkong W, Muisuk K, Dana P, Phoomak C, Lert-Itthiporn W, Luvira V, Pairojkul C, Teh BT, Wongkham S, \*Okada S, \*Chamgramol Y. Functional and genetic characterization of three cell lines derived from a single tumor of an *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma patient. *Human Cells* 33(3): 695–708, 2020 (胆管細胞癌の PDC)
4. \*Okada S, Vaeteewoottacharn K, Kariya R. Application of Highly Immunocompromised Mice for the Establishment of Patient-Derived Xenograft (PDX) Models. *Cells*. 13; 8(8). pii: E889, 2019. (総説)
5. Vaeteewoottacharn K, Pairojkul C, Kariya R, Muisuk K, Imtawil K, Chamgramol Y, Bhudhisawasdi V, Khuntikeo N, Pugkhem A, Saeseow OT, Silsirivanit A, Wongkham C, Wongkham S, \*Okada S. Establishment of Highly Transplantable Cholangiocarcinoma Cell Lines from a Patient-Derived Xenograft Mouse Model. *Cells*. 23; 8(5). pii: E496, 2019. (胆管細胞癌の PDX/PDC)
6. \*Okada S, Kariya R, and Vaeteewoottacharn K. Establishment of Patient-derived tumor xenograft (PDX) model and application for precision cancer medicine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 66(3): 225–230, 2018 (総説)
7. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, and \*Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer* 50(10): 1836–1846, 20 (悪性リンパ腫の PDX)



## 岡田 誠治

熊本ヒトレトロウイルス学共同研究センター  
大学院医学教育部 造血・腫瘍制御学分野

1985年 自治医科大学医学部卒  
1985年 茨城県衛生部医務課技術吏員、11年間茨城県で地域医療に従事  
1992年 博士（医学）取得  
1996年 千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手  
2000年 千葉大学大学院医学研究科発生医学講座分化制御学 助教授  
2002年 熊本大学エイズ学研究センター 教授  
2006年 生命資源研究・支援センターアイソトープ総合施設長兼任  
2019年 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 教授（配置換え）

## 口腔がんの PDX/PDC の樹立

刈谷 龍昇

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター

腫瘍の病態解析や新規治療法の開発には、適切な動物モデルの樹立が必要不可欠である。近年、外科手術で摘出したがん患者の腫瘍組織を、高度免疫不全マウスに直接移植して作成される PDX (Patient-Derived Xenograft) モデルが、がん患者の病態を忠実に再現したモデルとして注目されている。この PDX モデルは、がん患者の腫瘍の性質や抗がん剤に対する反応性を保持しているため、高い臨床予測性を有しており、新規がん治療薬開発への PDX モデルの活用が進められている。我々は PDX モデルマウス樹立に適した高度免疫不全マウス BALB/c Rag-2/Jak3 KO (BRJ) マウスを開発し、PDX モデルマウスの樹立を進めている。本講演会では、熊本大学歯科口腔外科と共同で樹立した口腔がんの PDX モデルライブラリー及び、PDX 由来がん細胞株の樹立について紹介する。

口腔がんは、舌や歯肉などに生じる比較的進行が速い悪性腫瘍であり、その約 80% が扁平上皮癌である。口腔がんは患者本人から視認できる場所に生じるため発見は比較的容易であり、初期癌であれば手術単独療法や放射線単独療法により 90% 以上の治癒が見込める。しかし、しばしば口内炎と誤認してしまい、専門医にたどり着くころにはかなり進行してしまっていることが多い。進行した口腔がんは放射線療法や化学療法に耐性であり、様々な治療法が研究されているが、過去 20 年で口腔がん患者の生存率に大きな改善はない。我々は熊本大学歯科口腔外科で採取された口腔がん手術検体を BRJ マウスに移植し、40 症例を超える口腔がん PDX モデルを樹立した。樹立した PDX モデルの腫瘍組織は HE 染色により患者腫瘍組織との類似性を検討した。また、口腔がんで高頻度に起こる p53 の遺伝子変異や、口腔がんを高発現する分子 (p16, EGFR 等) の発現を確認した。我々はさらに、樹立した口腔がん PDX モデルマウスから腫瘍組織を摘出し、長期培養することで、新規抗がん剤スクリーニング用の PDX 由来口腔がん細胞株を樹立した。これまでの口腔がん細胞株移植マウスモデルでは、マウス体内で形成される腫瘍組織が組織階層性を有しておらず、がん患者の腫瘍組織像を再現していなかったが、今回我々が樹立した PDX 由来口腔がん細胞株を再度 BRJ マウスの皮下に移植したところ、形成した腫瘍組織は組織階層性を有しており、口腔がん患者の腫瘍組織像をきわめて忠実に再現していた。

本講演会では、我々が樹立した口腔がんの PDX モデル及び PDX 由来がん細胞株について紹介する。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

- 2014年 文部科学省科学研究費新学術領域研究  
平成25年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ 優秀口演賞  
「生体イメージングに最適化された高度免疫不全マウス」
- 2017年 KUMAMOTO Tech Planter 最優秀賞  
「超免疫不全マウスが創薬研究を加速させる」
- 2017年 バイオテックグランプリ 日本ユニシス賞  
「超免疫不全マウスが創薬研究を加速させる」

## 【文献】

1. Ono A, Hattori S, **Kariya R**, Iwanaga S, Taura M, Harada H, Suzu S, Okada S. Comparative study of human hematopoietic cell engraftment into BALB/c and C57BL/6 strain of rag-2/jak3 double-deficient mice. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 539748.
2. **Kariya R**, Matsuda K, Gohoh K, Vaeteewoottacharn K, Hattori S, Okada S. Establishment of Nude Mice with Complete Loss of Lymphocytes and NK Cells and Application for In Vivo Bio-imaging. *In Vivo.* 2014 Sep-Oct; 28(5): 779–784.
3. Gotoh K, **Kariya R**, Matsuda K, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, Okada S. A novel EGFP-expressing nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells to study tumor-host interactions. *Biosci Trends* 2014; 8(4): 202–205.
4. Okada S, Vaeteewoottacharn K, **Kariya R**. Establishment of a Patient-Derived Tumor Xenograft Model and Application for Precision Cancer Medicine. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2018; 66(3): 225–230.
5. Okada S, Vaeteewoottacharn K, **Kariya R**. Application of Highly Immunocompromised Mice for the Establishment of Patient-Derived Xenograft (PDX) Models. *Cells.* 2019 Aug 13; 8(8)



## 刈谷 龍昇

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター

- 2011年 熊本大学大学院医学教育部博士課程 入学  
2015年 同修了 博士（医学）取得  
2015年 熊本大学エイズ学研究センター博士研究員  
2017年 熊本大学エイズ学研究センター特任助教  
2021年 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター特任講師  
2018年 熊本大学認定ベンチャー株式会社キューオール代表取締役

## 口腔がん PDX モデルを用いた腫瘍溶解性ウイルス併用放射線療法の治療効果評価

吉田 遼司

熊本大学大学院 生命科学研究所 総合医薬科学部門  
感覚・運動医学分野 歯科口腔外科学講座

口腔扁平上皮癌（Oral squamous cell carcinoma, OSCC）は口腔に発生する悪性腫瘍の 90% を占める腫瘍だが、疫学的には罹患患者は少なく“稀少がん”とされている。最近、著名人が罹患したことで一躍脚光を浴びることとなったが、社会的認知度は依然として低い。それゆえに、他癌腫に比べて Translational research は立ち遅れており、近年の診断・治療方法の発達にも拘らず生存率の大幅な改善は見られない。また、超高齢社会を迎えた本邦において、標準治療不応あるいは不耐の高齢者 OSCC 患者は確実に増加傾向にあり、OSCC 治療における新たな治療戦略構築の必要性に迫られている。

われわれは、このような問題点を解決すべく既存の OSCC 細胞株から高転移株（*Cancer Sci* 2012）、5-FU 耐性株（*Br J Cancer* 2011）、を樹立して高悪性 OSCC の新規治療法に関する基礎研究を行ってきた。また、共同研究者である福本博士、桑原博士らによって樹立された放射線耐性株（*J Radiat Res* 2010）を用い、放射線療法に対して抵抗性を示す腫瘍細胞の放射線抵抗性獲得メカニズムについて研究を重ねてきた（*Br J Cancer* 2016、*Cancers* 2020）。一方、その過程で、既存の細胞株は特に悪性形質に不安定性を示し、実験結果が安定しない場合があることや、マウス移植モデルにおける組織像が樹立の元となったヒト腫瘍とは異なる階層性を呈すること、腫瘍微小環境を喪失している場合があることを確認していた。本研究会の話題の一つである Patient derived xenograft (PDX) モデルはヒト腫瘍に類似した組織階層性と腫瘍微小環境を模倣することから、これらの問題を解決する良いモデルであると考えられる。しかし、稀少がんである OSCC においては、PDX モデル樹立や前臨床実験に同モデルを使用した報告はあまりない。

現在われわれは、オンコリスバイオフィーマ社の支援を受け腫瘍溶解性ウイルス（OBP-301、商品名：テロメライシン）併用放射線療法の有用性について基礎研究を進めている。その過程で、熊本大学エイズ学研究センター岡田プロジェクト研究室との共同研究にて樹立された PDX モデルを用いて *in vivo* における抗腫瘍効果を検証し、既存の細胞株による移植モデル（CDX）との治療反応性の違いなどについても検討した。興味深いことに、PDX モデルは CDX モデルに比べて実臨床に近い治療反応性を示し、その組織像も従来の CDX モデルとは異なることが分かった。本セッションでは、OBP-301 による放射線増感作用に関する *in vitro* のデータも含めて提示し、OSCC における研究リソースとしての PDX の可能性についてお示ししたい。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 2018-202 : 基盤研究 (C) 18K09771  
『高悪性口腔癌が分泌するエクソソームによる腫瘍微小環境制御機構の解明と治療応用』
2. 2021- : 基盤研究 (C) 21K10048  
『エクソソームによる前転移ニッチ形成を標的とした口腔がん転移の革新的治療法開発』  
他、2012年度より継続的に文部科研費を獲得
3. 第58回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 ゴールドリボン賞受賞  
“癌抑制型 miRNA による口腔扁平上皮癌の浸潤・転移制御機構の解明”

## 【文献】

1. Overexpression of cIAP2 contributes to 5-FU resistance and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma.  
Nagata M, Nakayama H, Tanaka T, Yoshida R, Yoshitake Y, Fukuma D, Kawahara K, Nakagawa Y, Ota K, Hiraki A, Shinohara M. Br J Cancer. 2011 Oct 25; 105(9)
2. Selective inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B by nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator-binding domain peptide suppresses the metastasis of highly metastatic oral squamous cell carcinoma.  
Tanaka T, Nakayama H, Yoshitake Y, Irie A, Nagata M, Kawahara K, Takamune Y, Yoshida R, Nakagawa Y, Ogi H, Shinriki S, Ota K, Hiraki A, Ikebe T, Nishimura Y, Shinohara M. Cancer Sci. 2012 Mar; 103(3): 455–463.
3. Osteopontin-integrin  $\alpha(v)\beta(3)$  axis is crucial for 5-fluorouracil resistance in oral squamous cell carcinoma.  
Nakamura T, Shinriki S, Jono H, Ueda M, Nagata M, Guo J, Hayashi M, Yoshida R, Ota T, Ota K, Kawahara K, Nakagawa Y, Yamashita S, Nakayama H, Hiraki A, Shinohara M, Ando Y. FEBS Lett. 2015 Jan 16; 589(2): 231–239.
4. IL-6 controls resistance to radiation by suppressing oxidative stress via the Nrf2-antioxidant pathway in oral squamous cell carcinoma.  
Matsuoka Y, Nakayama H, Yoshida R, Hirose A, Nagata M, Tanaka T, Kawahara K, Sakata J, Arita H, Nakashima H, Shinriki S, Fukuma D, Ogi H, Hiraki A, Shinohara M, Toya R, Murakami R. Br J Cancer. 2016 Nov 8; 115(10)
5. Enhanced Expression of IGFBP-3 Reduces Radiosensitivity and Is Associated with Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma.  
Sakata J, Hirose A, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, Nakashima H, Yamamoto T, Nagata M, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Yamana K, Toya R, Murakami R, Kuwahara Y, Fukumoto M, Nakayama H. Cancers (Basel). 2020 Feb 20; 12(2): 494.



## 吉田 遼司

熊本大学大学院 生命科学研究部 総合医薬科学部門  
感覚・運動医学分野 歯科口腔外科学講座

2006年3月 広島大学歯学部 卒業  
2006年4月 熊本大学医学部附属病院病院 歯科口腔外科 研修医  
2012年3月 熊本大学大学院 医学教育部 修了(医学博士)  
2014年7月 独立行政法人地域医療機能推進機構 天草中央総合病院歯科口腔外科  
2015年7月 熊本大学医学部附属病院歯科口腔外科 医員  
2015年10月 熊本大学大学院生命科学研究部 助教  
2016年4月 同 講師  
2017年11月 同 准教授 現在に至る

## 臓器横断的に遺伝子異常を再構成した オルガノイドモデルが解き明かす発がん分子機構

筆宝 義隆

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

がんは基本的に遺伝子の病気であり、正常細胞での変異蓄積がもたらす複数のシグナル経路の異常が協調的に作用することで進展する。最も変異頻度の高い遺伝子は発生臓器ごとに異なるが、このことは臓器内微小環境や組織幹細胞の依存するシグナル経路が臓器ごとに異なり、発がん際には最も強い協調作用を有する変異にドライバー遺伝子としての選択圧がかかることを示唆している。そのため、発がん研究では遺伝子異常・臓器微小環境・細胞腫特異的エピゲノムの三者間の相互作用に関する統合的な解析を臓器別に行うことが必要になる。個体レベルの疾患モデルとしては、臓器特異的に複数遺伝子異常を導入した遺伝子改変マウス（GEM）の利用が現在一般的だが、その作成に多大な時間と労力を要すること、臓器・細胞特異的な Cre マウスが未確立の場合も多いこと、発生過程での遺伝子改変は孤発例での発がん様式と異なること、などの欠点も指摘されていた。

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り、近年その長期培養が可能になった。我々はこの特性を生かし、マウス腸管オルガノイド中にヒト大腸がんでも最も高頻度の遺伝子異常である APC など複数の遺伝子異常の組み合わせを *in vitro* で再構成し、免疫不全マウス皮下組織に接種することで野生型正常細胞からの発がん誘導に世界で初めて成功した。当該遺伝子異常を有する GEM の腫瘍形成能と概ね一致する結果が簡便に得られたことから、発がんを達成する遺伝学的相互作用を高感度で検出可能な実験系として認知されている。複数臓器に対しても同手法を適用し、腺癌、扁平上皮癌、癌肉腫、印環細胞癌、嚢胞など多彩な病変の作出に成功した。一部の臓器由来細胞に関しては、導入したがん遺伝子がいったん排除されるが、増殖因子の除去や他遺伝子異常の追加導入、あるいは皮下組織への移植により高い優位性を示すことを見出すなど、発がん過程のダイナミズムも明らかにしてきた。

一方、こうした解析の過程で同一遺伝子異常を再構成しても GEM とは発がん性が不一致な場合や、他の臓器とは組織型や悪性度の異なる腫瘍が得られる場合も複数例見出している。このように結果が乖離した原因としては、遺伝子異常・臓器微小環境・細胞腫特異的エピゲノムの三者間での相互作用の差異の関与を想定しており、同一遺伝子異常を再現した GEM とオルガノイドモデルの比較、およびオルガノイドモデル間での臓器横断的な比較などを現在進めている。現在までに臓器特異的発がん機構の一端が明らかにされつつあり、本手法の将来性についても併せて議論したい。

## 【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

## 【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. 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
5. 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
6. Ochiai M, [Hippo Y\\*](#), Izumiya M, Watanabe M, Nakagama H. Newly defined aberrant crypt foci as a marker for dysplasia in the rat colon. *Cancer Sci* 105: 943–950. 2014 (\* corresponding author)
7. Onuma K, Ochiai M, Orihashi K, Takahashi M, Imai T, Nakagama H, [Hippo Y](#). Genetic reconstitution of tumorigenesis in primary intestinal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110: 11127–11132. 2013



## 筆宝 義隆

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

- 
- 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

## 主催者講演；プロテオーム解析からバイオマーカー開発そして患者由来がんモデルとバイオバンク

近藤 格

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

がんは分子生物学的にも臨床的にも多様な疾患であり、同じ種類のがんであっても治療への応答性が異なることが知られている。毎年のように新しい抗がん剤が開発されるようになった今日においては、がんの個性をみきわめて的確な治療方針を立てるための分子診断技術、バイオマーカーが求められている。そこで、転移、再発、治療抵抗性といった臨床的に重要な事象に関連する分子を同定し、それらのバイオマーカーとしての有用性を検討するという研究を行った。そのために、腫瘍組織からレーザーマイクロダイセクションを用いて腫瘍細胞を回収し、そこから抽出したタンパク質を超高感度の蛍光色素で標識して大型の二次元電気泳動法で分離するという方法（2D-DIGE）を開発した<sup>1)</sup>。国立がん研究センターのバイオバンク試料を利用した解析を行い、バイオマーカー候補数多く同定した。同定したバイオマーカーと臨床的事象の関連性を機能的に立証するためにはがんモデルが必要なのだが、希少がんにおいてはがんモデルの入手は困難である。この問題を解決するために、腫瘍組織から細胞株やゼノグラフトを効率よく樹立する系を開発し、400症例の肉腫症例を対象にモデル系の構築を行った<sup>2)</sup>。また、希少がんについてはバイオバンクに保管されている臨床検体は、数・量ともに十分ではないため、バイオバンクの構築に携わった。がんはゲノムに発生した異常が原因で発生する疾患であり、プロテオームの異常の背景にはゲノムの異常が控えている。このアイデアを基本として、個々のサンプルのゲノム情報を元にバーチャルなプロテオームを構築し、質量分析を用いたタンパク質同定に使用するソフトウェア（OncoProGx）を開発した。

バイオマーカーの開発には、学際的な取り組みが必要である。個人的な経験としては、小さな二次元電気泳動から実験を始め、2D-DIGEを用いた解析からバイオマーカーの開発に入り、バイオマーカーの検証実験や機能解析をきっかけに、患者由来がんモデル・レポジトリやバイオバンクなどの研究基盤の構築をするようになった。研究の内容は当初の予想を超えて多岐にわたるようになり、研究者としての意識も大きく変わって社会に役立つ研究、歴史に残る成果を目指すようになった。医学部を卒業して30年が経ち、80歳まで働けるとすれば年齢的に折り返し地点に来ている。楽しい研究者人生だったと、30年後に振り返って思えるようにがんばりたい。

### 参考文献

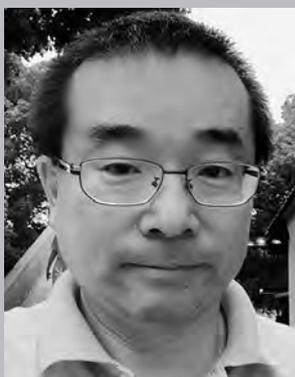
- 1) Kondo T et al. Nat Protoc. 2006; 1(6): 2940–2956.
- 2) Kondo T. Cancer Sci. 2021 Mar; 112(3): 953–961.

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本プロテオーム学会 学会賞 (2021 年)
2. 日本電気泳動学会 児玉賞 (2010 年)
3. がん研究振興財団 田宮記念賞 (2009 年)
4. 日本癌学会 奨励賞 (2007 年)
5. Human Proteome Organization (2004 年)

## 【文献】

1. Kondo T. Current status and future outlook for patient-derived cancer models from a rare cancer research perspective. *Cancer Sci.* 2021 Mar;112(3): 953–961.
2. Yoshimatsu Y,,,, Kondo T. Establishment and characterization of NCC-LGFMS1-C1: a novel patient-derived cell line of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Hum Cell.* 2021 Nov; 34(6): 1919–1928.
3. Noguchi R,,,, Kondo T. Establishment and characterization of NCC-PLPS1-C1, a novel patient-derived cell line of pleomorphic liposarcoma. *Hum Cell.* 2021 Mar; 34(2): 688–697.
4. Sin Y,,,, Kondo T. Establishment and characterization of a novel alveolar rhabdomyosarcoma cell line, NCC-aRMS1-C1. *Hum Cell.* 2020 Oct; 33(4): 1311–1320.
5. Oyama R,,,, Kondo T. Generation of novel patient-derived CIC- DUX4 sarcoma xenografts and cell lines. *Sci Rep.* 2017 Jul 5; 7(1): 4712.
6. Kondo T. Casting doubt on the traditional approach of cancer biomarker discovery through proteomics. *Expert Rev Proteomics.* 2014 Feb; 11(1): 9–12.
7. Kondo T,,,Kawai A. Proteomic approach toward personalized sarcoma treatment: lessons from prognostic biomarker discovery in gastrointestinal stromal tumor. *Proteomics Clin Appl.* 2013 Jan; 7(1–2): 70–78.
8. Orimo T,,,, Kondo T. Proteomic profiling reveals the prognostic value of adenomatous polyposis coli-end-binding protein 1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008 Dec; 48(6): 1851–1863.
9. Yokoo H, Kondo T,,,, Hirohashi S. Protein expression associated with early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery. *Cancer Sci.* 2007 May; 98(5): 665–673.
10. Kondo T, Hirohashi S. Application of highly sensitive fluorescent dyes (CyDye DIGE Fluor saturation dyes) to laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) for cancer proteomics. *Nat Protoc.* 2006; 1(6): 2940–2956.



## 近藤 格

国立がん研究センター 希少がん研究分野 分野長

- 1992 年 岡山大学医学部卒業、細胞生物学部門  
 1996 年 岡山大学医学部助手  
 1998 年 ミシガン大学医学部 小児腫瘍血液学部門 博士研究員  
 2000 年 岡山大学医学部助手  
 2001 年 (旧) 国立がんセンター研究所 生物学部部 分子生物学 室長  
 2005 年 (旧) 国立がんセンター研究所 プロテオーム・バイオインフォマティクス・プロジェクト リーダー  
 2010 年 国立がん研究センター研究所 創薬プロテオーム研究分野 分野長  
 2014 年 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野 分野長

# Summary

## Predictive Preclinical Oncology Studies Using Patient-Derived Xenograft Platforms

**Grace Berryhill**

**Ph.D., Senior Technical Information Scientist  
The Jackson Laboratory**

Preclinical assessment of novel test articles requires in vivo models that are capable of recapitulating the complexities of human disease. The patient-derived xenograft (PDX) platform facilitates the study of tumor models that more closely recapitulates the heterogeneity observed in the patient population, thereby enabling more translationally relevant preclinical oncology studies.

Join this seminar to learn about:

- How the genomics, pathology, and treatment response of PDX tumors reflect clinical observations
- Using tumor-bearing humanized NSG mice as an innovative platform to evaluate immuno-oncology therapeutics
- Identifying PDX models based upon targets of interest using genomic and dosing-study data



## Grace Berryhill

**Ph.D., Senior Technical Information Scientist**

**The Jackson Laboratory**

---

Dr. Grace Berryhill earned a Masters and Ph.D. in Animal Biology from the University of California, Davis. Grace has extensive experience studying mammary gland development and tumorigenesis in mouse and large animal models using molecular, histologic, and bioinformatics approaches. She now serves as a senior scientist in the Technical Information Services group, where she focuses on mouse models of cancer. She is passionate about science education and research support.

## 患者由来腫瘍移植 (Patient-derived xenograft: PDX) マウスモデルの開発と創薬への活用

岡田 誠治

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 造血・腫瘍制御学分野  
大学院医学教育部 造血・腫瘍制御学分野

患者由来腫瘍移植 (Patient-derived xenograft: PDX) モデルは、患者由来の腫瘍細胞を直接免疫不全マウスに移植するモデル系である。PDX モデルは、患者由来の腫瘍の特徴を保持しているため、腫瘍の病態解析や薬剤開発、個別化医療への活用が強く期待されている。特に薬剤の治療効果の予測率が高いため、現在、抗腫瘍薬の薬剤開発における前臨床試験では、最も重要な動物モデルである。

抗腫瘍薬開発では、前臨床試験で有効とされた抗腫瘍薬候補の約 95% が臨床試験の段階で脱落する。その主な原因として、抗腫瘍薬の評価に用いられているマウス腫瘍モデルやヒト腫瘍細胞株移植モデルは必ずしもヒト腫瘍の臨床病態を反映しうるものではなく、前臨床試験の結果が臨床応用に直結するものではなかったことが指摘されている。2016 年、米国がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) は、抗腫瘍薬の評価には PDX モデルを推奨すると発表し、それ以後、各国で PDX 樹立が盛んに行われるようになった。

PDX モデルは、手術や生検で得たヒト腫瘍を免疫不全マウスに移植して作成される。最近、様々な超免疫不全マウスが開発され、移植効率は大幅に向上している。腫瘍は皮下移植が標準であるが、皮下移植では効率の悪い腫瘍では、腎被膜下移植や同所移植が選択される。また、皮下移植のために麻酔や切開縫合の必要性のない生体組織移植キット (Ez-Plant) が開発され (<https://www.kyushu-organ.co.jp/ez-plant.html>)、マウスへのストレスの軽減と初心者でも比較的簡便な PDX 作成が可能になった。

近年、PDX 樹立に伴ういくつかの問題点が明らかになった。即ち、PDX 作成時における① Epstein-Barr virus (EBV) 感染 B 細胞によるリンパ増殖性疾患の発症、②移植片拒絶反応、③マウス腫瘍 (特にリンパ腫) の発症、④ PDX へのマウスウイルス感染、などである。今後これらの課題を克服し、標準化 (Standardization) と品質管理 (Quality management) のなされた PDX を用いて研究を推進することが必要である。

PDX は、現在最もヒトの病態に近い動物モデルであり、PDX による実験動物の効率的な運用による抗腫瘍薬開発への貢献が期待されている。今後、よりヒトの病態に近い PDX の開発 (免疫ヒト化 PDX マウスなど)、Omics 解析情報の追加、PDX ライブラリーの充実等により、個別化がん医療 (Precision cancer medicine) への更なる活用が期待される。

## 【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 熊本大学教育活動表彰 一般表彰  
「ダブルディグリープログラム（DDP）制度構築への貢献」2017年
2. 日本白血病研究基金一般研究賞「ヒト白血病モデルマウスを用いた生体イメージングによる治療評価システムの樹立」2010年
3. むのはな同窓会学術賞「転写因子 c-Fos による血液細胞の機能制御」2000年
4. 日本血液学会奨励賞「高度に純化されたマウス血液幹細胞の機能解析」1993年

## 【文献】

1. 岡田誠治. 患者由来腫瘍移植マウスモデルの開発と創薬への活用. 実験動物ニュース (印刷中) (総説)
2. 岡田誠治. 患者腫瘍移植マウスモデル (Patient-derived Tumor Xenograft: PDX) とその活用 個別化がん治療 (Precision Cancer Medicine) に向けて— Cytometry Research. 27: 51–56, 2017 (総説)
3. Sripa B, Seubwai W, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, Silsirivanit A, Kaewkong W, Muisuk K, Dana P, Phoomak C, Lert-Itthiporn W, Luvira V, Pairojkul C, Teh BT, Wongkham S, \*Okada S, \*Chamgramol Y. Functional and genetic characterization of three cell lines derived from a single tumor of an *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma patient. *Human Cells* 33(3): 695–708, 2020 doi: 10.1007/s13577-020-00334-w
4. \*Okada S, Vaeteewoottacharn K, Kariya R. Application of Highly Immunocompromised Mice for the Establishment of Patient-Derived Xenograft (PDX) Models. *Cells* 13;8(8). pii: E889, 2019. doi: 10.3390/cells8080889 (review)
5. Vaeteewoottacharn K, Pairojkul C, Kariya R, Muisuk K, Imtawil K, Chamgramol Y, Bhudhisawasdi V, Khuntikeo N, Pugkhem A, Saeseow OT, Silsirivanit A, Wongkham C, Wongkham S, \*Okada S. Establishment of Highly Transplantable Cholangiocarcinoma Cell Lines from a Patient-Derived Xenograft Mouse Model. *Cells*. 23;8(5). pii: E496, 2019. doi: 10.3390/cells8050496.
6. \*Okada S, Kariya R, and Vaeteewoottacharn K. Establishment of Patient-derived tumor xenograft (PDX) model and application for precision cancer medicine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 66(3): 225–230, 2018 (review)
7. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, and \*Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer* 50(10): 1836–1846, 2014



## 岡田 誠治

熊本ヒトレトロウイルス学共同研究センター  
大学院医学教育部 造血・腫瘍制御学分野

- 
- 1985年 自治医科大学医学部卒
  - 1985年 茨城県衛生部医務課技術吏員、11年間茨城県で地域医療に従事
  - 1992年 博士 (医学) 取得
  - 1996年 千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手
  - 2000年 千葉大学大学院医学研究科発生医学講座分化制御学 助教授
  - 2002年 熊本大学エイズ学研究センター 教授
  - 2006年 生命資源研究・支援センターアイソトープ総合施設長兼任
  - 2019年 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 教授 (配置換え)



The Jackson  
Laboratory

# バーチャル3D展示会



最新の製品/サービス情報を  
バーチャル空間でご覧ください

ご来場特典：トートバッグ進呈

✓ 新規ご登録された方全員へ、

特製トートバッグをプレゼントいたします

✓ ご登録いただきました住所へ発送いたします

✓ トートバッグは、旧社名Logoのものとなります

ご了承ください



## 入場方法

弊社WEBサイトトップページ PICK UP 注目情報 記事の「バーチャル3D展示会場」ボタンよりご入場ください。  
初回の入場には、専用フォームでの参加登録が必要です。



## バーチャルブース

以下の3つのバーチャルブース空間がございます。画面左上のタブでブース間を移動することができます。

- |         |   |
|---------|---|
| Booth A | Corporate: 会社のご案内<br>微生物モニタリングサービス: 検疫、定期モニタリング、緊急試験                      |
| Booth B | 国内生産動物: 国内で生産供給しているマウス・ラット<br>輸入動物: ジャクソン研究所マウス、Charles Riverグループマウス・ラット  |
| Booth C | 遺伝子改変モデルサービス: 検疫、個体復元、受託繁殖、各種マウス作製サービス<br>受託試験サービス(薬理)等: 受託試験、手術動物作製、生体試料 |

## ウェビナー会場/アーカイブ一覧

ウェビナー会場では、過去のウェビナーのオンデマンド配信もご覧いただけます。  
みなさまのご来場をお待ちしております。

ホームページや印刷資料、カタログ等に旧社名表示がしばらくの間継続されます。ご了承ください。

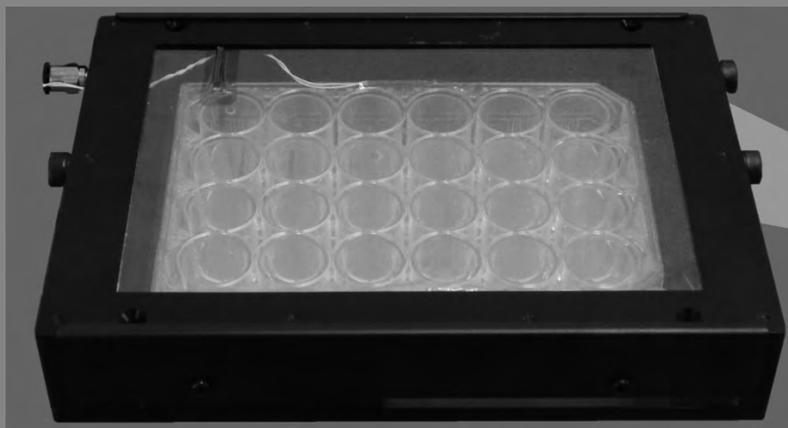
お問い合わせ

ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社 マーケティング・ビジネス開発部 | AskCRJ@crl.com

## 細胞培養のタイムラプス撮影を簡便に

顕微鏡上で細胞培養するインキュベータです。培養過程のタイムラプスを簡便に実施します。  
機能性能を必要十分に絞り込み、使いやすくコンパクトで低価格なシステムに仕立てました。

## 細胞培養を「見える化」！顕微鏡インキュベータ



税別直販価格  
498,000円

### 「顕微鏡インキュベータ」

- 透明ガラスヒーターをトップ面に設置
- ヒーターとウェルプレートを自律温調
- CO<sub>2</sub> ガスの濃度を調節し庫内へ送気



組替え自由な  
カスタム構造

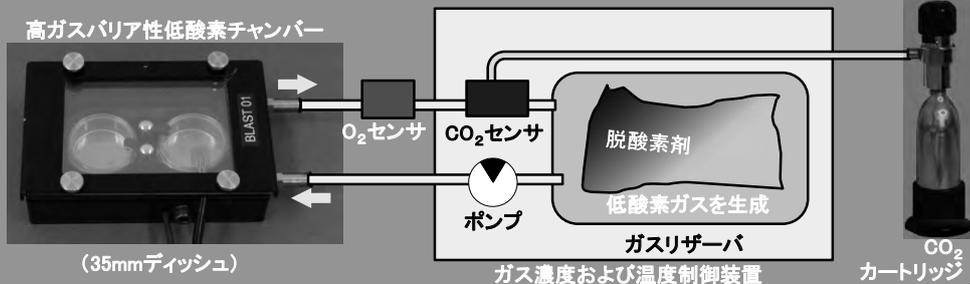
### アプリケーションの特注

自動培養装置

顕微鏡一体型

オンチップ培養など

### 窒素ガス不要の低酸素インキュベータ



## 個別の細胞に合わせた培養ソリューションの提供

製造・直販

※代理店・商社販売  
は行っていません

〒212-0011

川崎市幸区幸町2-593モリファーストビル4F

株式会社ブラスト

http://www.blst.co.jp

Mail: info@blst.co.jp

TEL : 050-3786-5086

透明ガラスヒーターの理化学ツール

# BLAST

“はかる”技術で未来を創る

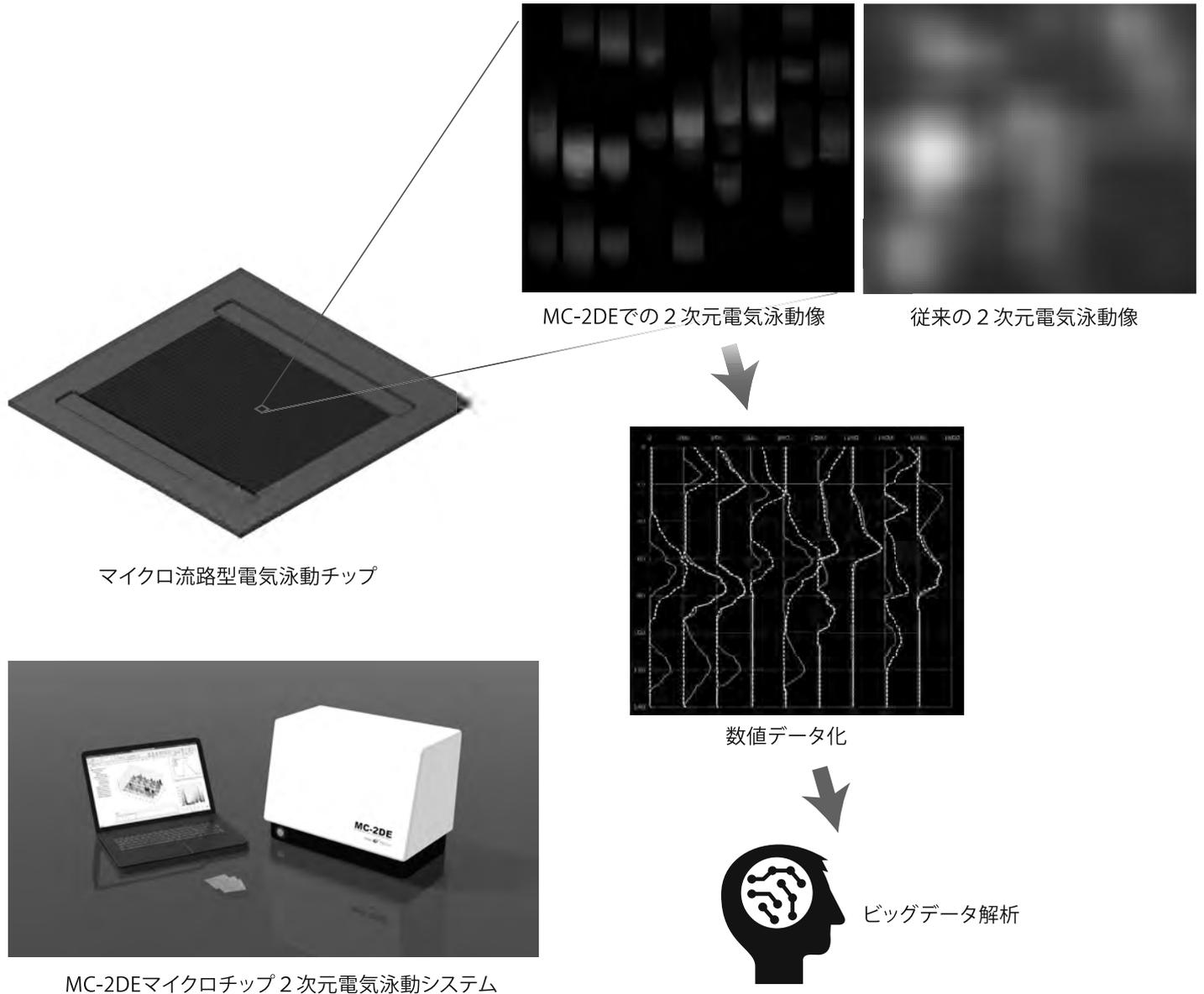
ライフサイエンスソリューション

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、よりハイスループットをコンセプト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



 **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: sasakih@toyo.co.jp (担当: 佐々木)

大阪支店 〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原1-6-1 (新大阪ブリックビル) TEL.06-6399-9771

名古屋営業所 〒460-0008 愛知県名古屋市中区栄2-3-1 (名古屋広小路ビルディング) TEL.052-253-6271

宇都宮営業所 〒321-0953 栃木県宇都宮市東宿郷2-4-3 (宇都宮大塚ビル) TEL.028-678-9117



Miltenyi Biotec

# MACSima™ Imaging System

## ウルトラハイコンテンツイメージングシステム



- ◆ 蛍光標識抗体によるイメージングベースで100種類を超えるマーカーの検出が可能
- ◆ サンプル染色から画像撮影まで完全自動化
- ◆ 組織片・接着細胞・浮遊細胞に適用
- ◆ PFA・アセトン・FFPEなどさまざまな固定法に対応
- ◆ イメージングによる空間情報を用いて腫瘍浸潤細胞の特徴付けや新規マーカー探索に最適

本システムを利用して、ヒト膵管がんゼノグラフトからがん特異的な新規マーカーを特定した研究成果が報告されました。

Identification of CD318, TSPAN8 and CD66c as target candidates for CART cell based immunotherapy of pancreatic adenocarcinoma  
Daniel S. et al, Nature communications March 2021 (pubmed ID: 33674603)

### 蛍光染色からイメージングの完全自動システム

#### 01 染色

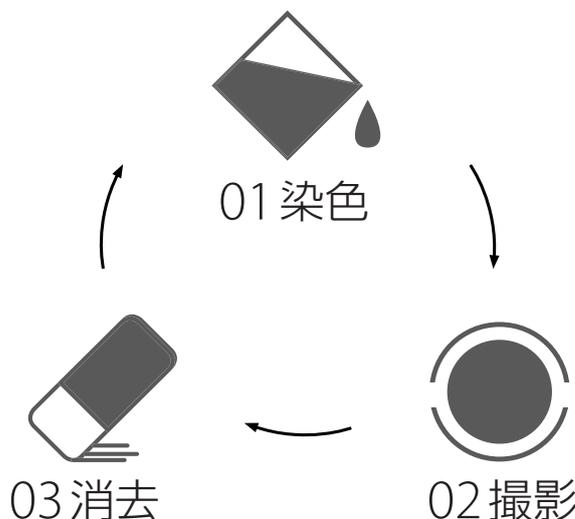
普段ご使用の FITC、PE、APC で標識された一次抗体が使用可能です。ミルテニー製品の中には、さまざまな固定法で検証済みの抗体が豊富にごございます。

#### 02 撮影

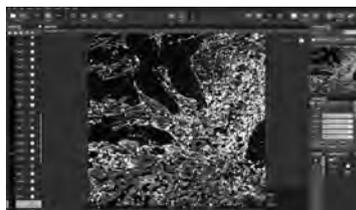
サンプル内の任意の領域を、細胞一つ一つを同定できる解像度で撮影します。3段階の露光条件でシグナルが飽和することを防ぎます。

#### 03 消去

蛍光シグナルを消去して1サイクルを完了します。消去方法として、蛍光を褪色させる方法や酵素処理による蛍光色素のリリース方法を選択できます。



### 膨大なデータセットを簡単かつフレキシブルに解析



QITissue 解析ソフトウェアを用いて、得られた2D画像スタックから、迅速なセグメンテーション、それぞれの細胞IDでのグレー値のプロット表記やゲーティングを行うことができます。データは、クラスター化やヒートマップ、t-SNEプロットなどでの出力が可能です。

### 検証済みの蛍光標識抗体



FFPE、PFA、アセトンで固定した、マウスおよびヒトサンプル用の検証済み抗体が100種類以上ございます。バイアルだけではなく、動物種・固定法ごとに検証済み蛍光標識抗体を網羅した、プレート形式でも販売しています。バイアルから1ウェルずつ分注する必要はありません。

## ミルテニー バイオテック株式会社

〒135-0041 東京都江東区冬木16-10 NEX永代ビル5F 学術のお問い合わせ | 機器修理のご相談 | 代理店様専用番号 [www.miltenyibiotec.com](http://www.miltenyibiotec.com)  
TEL: 03-5646-8910 (代) FAX: 03-5646-8911 03-5646-9606 0120-03-5645 03-5646-8566 [macsjp@miltenyi.com](mailto:macsjp@miltenyi.com)

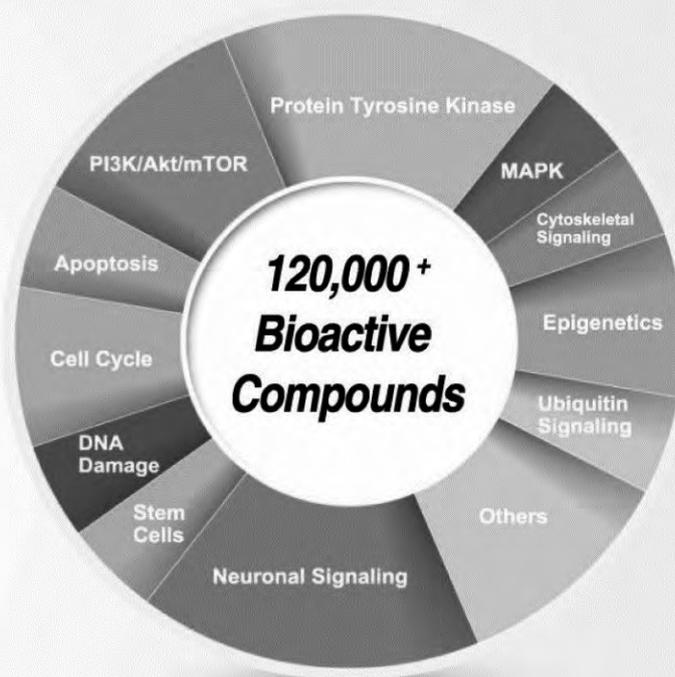
特に記載がない限り、Miltenyi Biotecの製品およびサービスは試験研究用です。治療・診断目的で使用することはできません。MACSimaとMiltenyi Biotecロゴは、Miltenyi Biotecおよびその関連会社の登録商標または商標です。商品のデザイン、仕様、価格等は予告なく変更する場合がありますのでご了承ください。

Copyright © 2021 Miltenyi Biotec and/or its affiliates. All rights reserved.



## Bioactive Compounds

Selleck supplies over **120,000 Bioactive Compounds** and diverse molecular libraries targeting various cell signaling pathways. We have established network of sophisticated warehouse system in America, Europe and Asia.



## Popular Compound Libraries

**FDA-approved Drug Library**  
2992 compounds

**Kinase Inhibitor Library**  
1766 inhibitors

**FDA-approved & Passed Phase I Drug Library**  
3312 compounds

**Express-Pick Library**  
3010 chemical compounds

**Preclinical/Clinical Compound Library**  
3064 clinical compounds

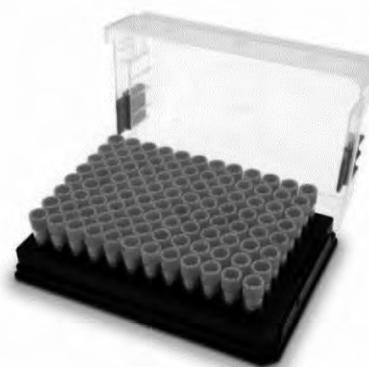
**Natural Product Library**  
2611 natural products

**Bioactive Compound Library- I**  
7941 compounds

**Human Endogenous Metabolite Compound Library**  
1021 human endogenous metabolites

**Bioactive Compound Library- II** (Provided by Pfizer)  
5309 compounds

...



**Customize your library by selecting compounds of interest.**

# isoCell & isoHub Single-cell cloning platform

## がん細胞株の樹立をよりスムーズに



### ワークフロー標準化

isoCell は限界希釈法によるシングルセルクローニングのワークフローを標準化し細胞懸濁液の極微量分注・培地追加・細胞回収が簡単に行えます



### シングルセルの確認

256 のグリッドに極微量ずつ分注された細胞懸濁液はエッジ効果がなくシングルセルであることを顕微鏡 (isoHub) で容易に目視確認可能です

### 細胞生存率の向上

セルソーターによるシングルセルクローニングと比べて細胞生存率の向上が期待できます

エムエス機器 iotaSciences

検索



isoCell



isoHub

# NEWTON 2D&3D in vivo imaging system

## がん細胞移植マウスのin vivoイメージング



### 生物発光による腫瘍モニタリング

ルシフェラーゼ発現がん細胞からの発光を検出することにより、非侵襲的に腫瘍増殖のモニタリングを行えます。



### 3Dイメージングによる詳細解析

3Dイメージングにより小動物体内にある腫瘍の詳細な局在解析や腫瘍体積、表面積の測定を行うことが可能です

### 高性能、リーズナブル

最新鋭の光学テクノロジーを導入したCCDカメラによる高感度イメージングを可能としつつ、従来機よりもお求めやすい価格にてご提供しております。



エムエス機器 NEWTON

検索



エムエス機器株式会社

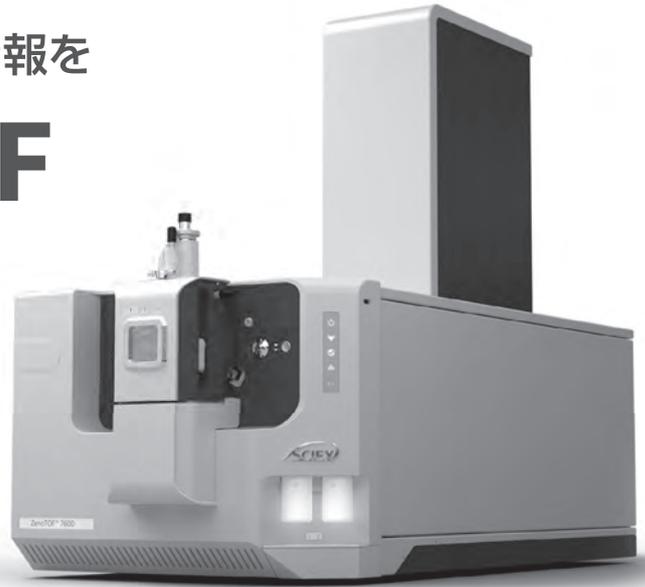
www.technosaurus.co.jp

□東京 〒162-0805 東京都新宿区矢来町113番地 TEL(03)3235-0661(代)  
□大阪 〒532-0005 大阪市淀川区三国本町2丁目12番4号 TEL(06)6396-0501(代)

# 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】

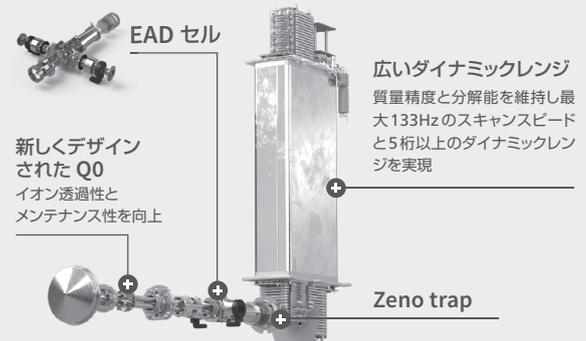
電子エネルギーが調整可能なEADセルで、  
低分子化合物からタンパク質まで、  
解析に必要なフラグメントイオンを取得可能。

BE EXTRAORDINARY

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

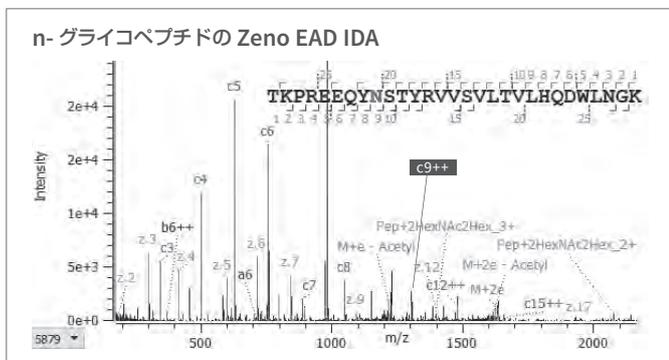
Zeno trapの使用で、  
MS/MSデューティーサイクルを向上し、  
90%以上のTOFへのイオン注入が可能に。

#### 精密質量LC-MS/MSの新技术



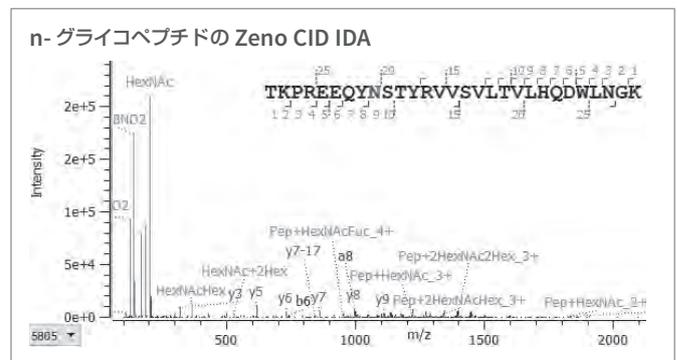
#### EAD:

ペプチド配列と糖結合位置情報を取得 (c9 ++イオン)



#### CID:

糖が遊離し、ペプチド骨格の情報のみ



SCREEN

# 細胞分離、イメージング、定量解析を すべてラベルフリーで。

非標識で分離回収した目的細胞をそのまま3D培養してスフェロイドやオルガノイドを形成し、明視野で形態観察、解析して定量化できます。SCREENは再生医療・細胞治療研究分野の伸展や課題解決をサポートします。



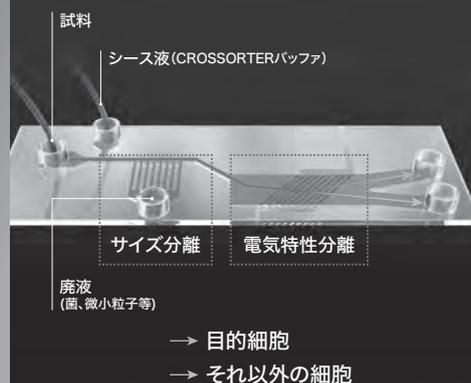
## 数多の細胞の中から 欲しい細胞だけを無傷で取り出す

ラベルフリー細胞分離分析システム  
ELESTA エレスタ クロスソーター

### CROSSORTER

特長

- ラベルフリーで目的細胞を分離回収
- 抗体不使用、ダメージレス
- 全流路ディスポ化、コンタミフリー
- 小型軽量、導入しやすい価格帯



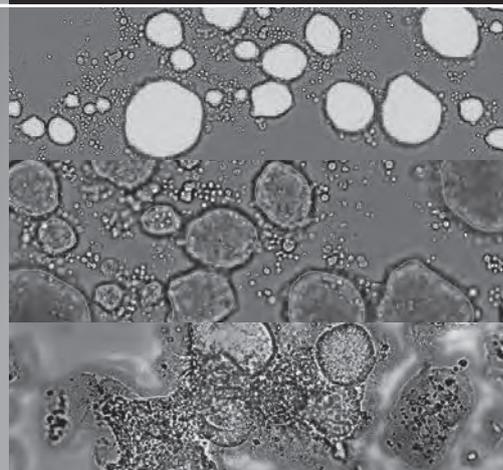
## 3次元培養したオルガノイドやスフェロイドを Deep Learningで明視野定量解析

プレート静止撮像方式の高速セルイメージングシステム

### CELL3IMAGER DUOS 2

特長

- 196ウェル全面を最速59秒でスキャン
- Zスタッキング撮像とフォーカス合成機能
- マルチカラー蛍光イメージングにも対応
- Deep Learning解析機能 (オプション)



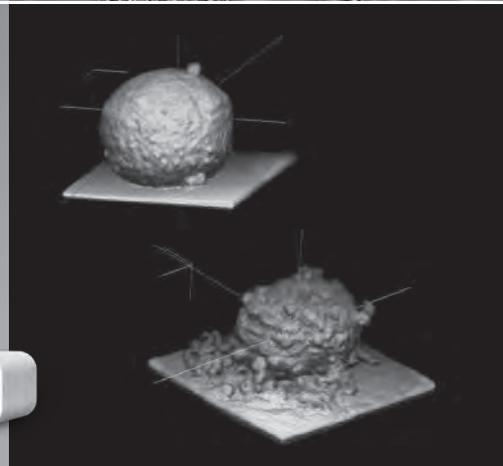
## “生きたままリアルに” 細胞凝集塊を近赤外線で3Dイメージング

光干渉式断層撮像システム

### CELL3IMAGER ESTIER

特長

- 3次元形態と内部構造のイメージング
- PC画面での簡単操作で3D観察が可能
- 非侵襲・ラベルフリーによる  
タイムラプス観察



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

お問い合わせ先: screen\_lifescience@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 ヤマトネビル7階  
Tel: 03-4334-7977 Fax: 03-4334-7978

[www.screen-cell3imager.com](http://www.screen-cell3imager.com)

高純度シリカファイバー細胞培養担体

セルベッド®

**Cellbed**

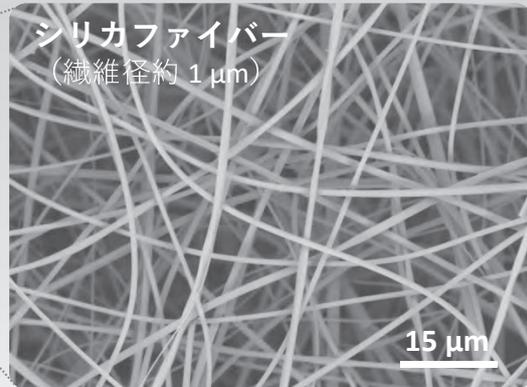


多層シート状の新しい3次元細胞培養！

セルベッド®

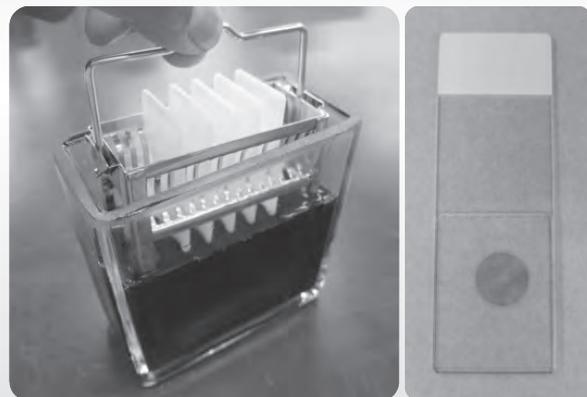
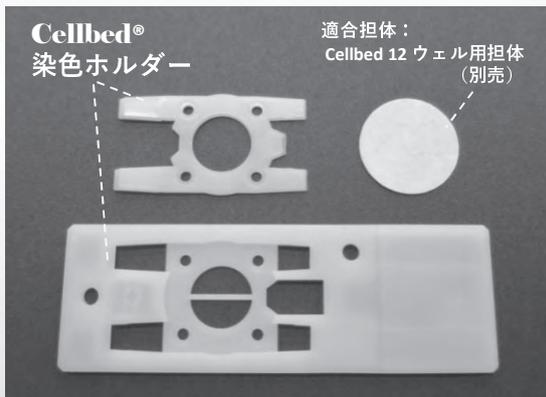
**Cellbed**

高純度シリカファイバー細胞培養担体



3次元培養細胞の観察・浮遊細胞の簡便な標本作製に！

**Cellbed® 染色ホルダー**



### Cellbed® の特長

高純度シリカファイバーからなる新しいタイプの細胞培養担体です。

- 接着細胞：生体内を模倣した多層シート状の3次元組織構造ができます。
- 浮遊細胞：細胞懸濁液を播種、あるいはろ過するだけで固相化できます。
- 化学的安定性、取り扱い性が良く、さまざまな実験に使用できます。

〔お問い合わせ〕

**vilene 日本バイリーン株式会社**

〔技術的なお問い合わせ〕

研究所 TEL: 0280-92-7276

〔販売に関するお問い合わせ〕

Cellbed 営業担当 TEL: 080-9020-7986

ご不明な点は Cellbed 製品  
Web ページからも  
お問い合わせいただけます。

<http://www.cellbed-jp.com/>



thermoscientific



## これまでにない「シンプルさ」

卓越した正確性、確実性、信頼性、シンプルさを兼ね備えた、新しいThermo Scientific™ Orbitrap Exploris™ 480質量分析計。ライフサイエンス研究者の目的に応じたインテリジェンス主導型の分析アプローチを搭載した次世代システムにより、各分析ステップを新しいレベルの見識へと変換できます。市場をリードするもっとも複雑な課題を簡単に解決できる定量パフォーマンスと、期待どおりの定性パフォーマンスを実感できるでしょう。探索定量からターゲット定量まで、大規模な研究を実現できるパワーと信頼性を発揮しながら、生産性を向上させつつ日々の手間を軽減します。そして、すべてを驚くほどコンパクトな設置面積で実現します。このこれまでにない装置が真に卓越した結果を提供します。

## 高機能をシンプルに

詳細はこちらをご覧ください。 [thermofisher.com/OrbitrapExploris480](http://thermofisher.com/OrbitrapExploris480)

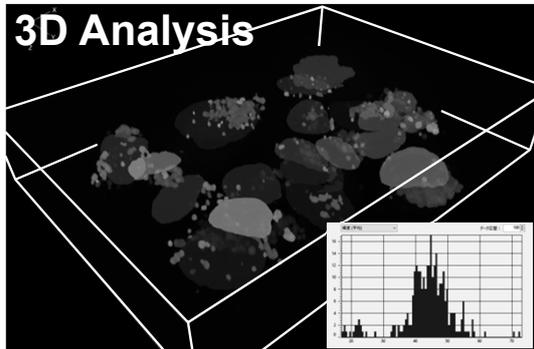
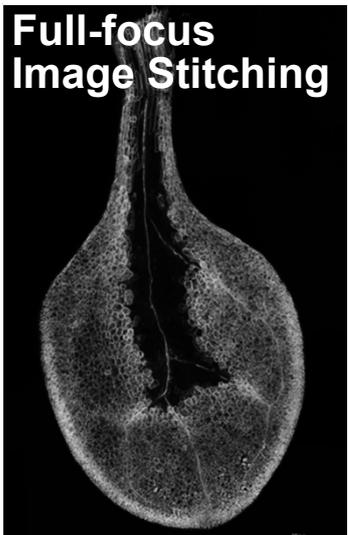
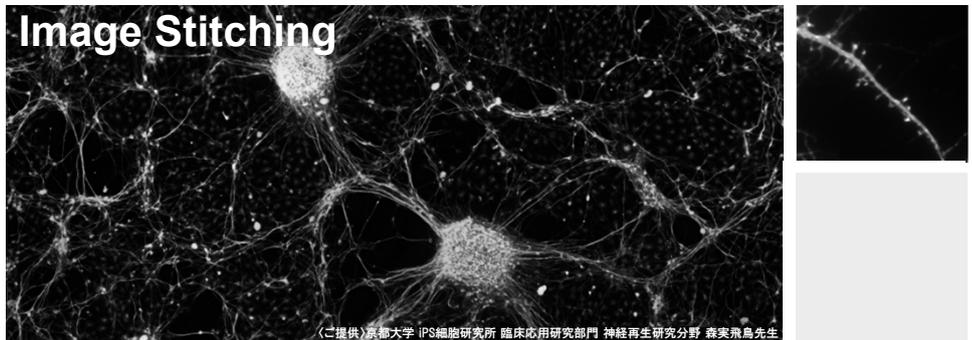
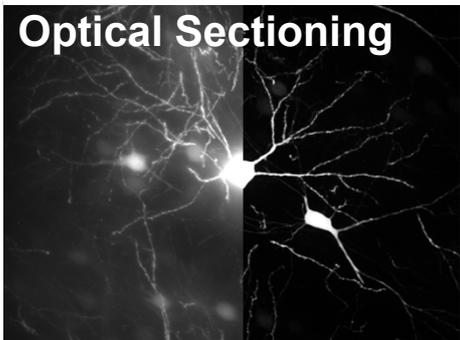
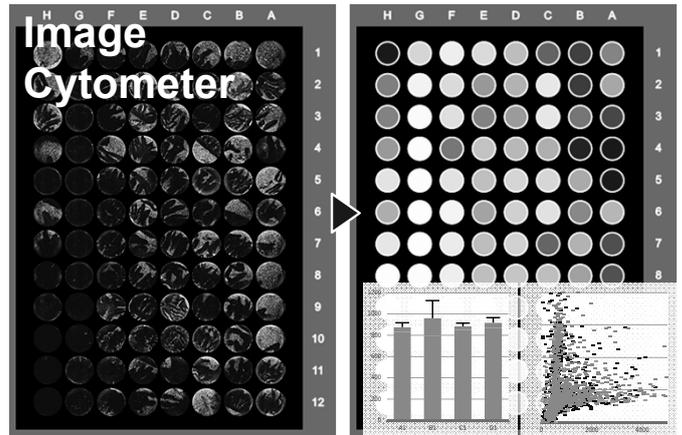
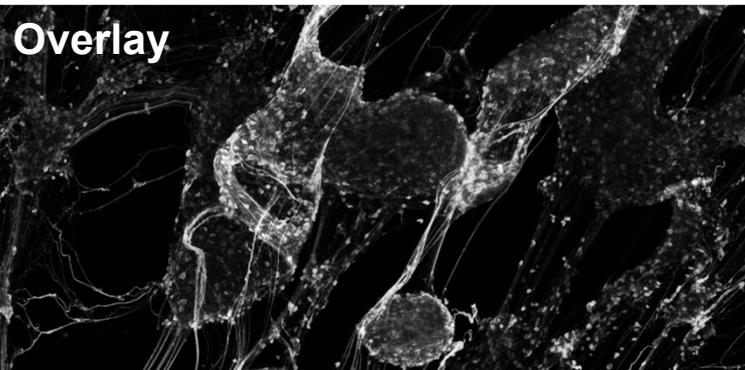
サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

TEL.0120-753-670 FAX.0120-753-671

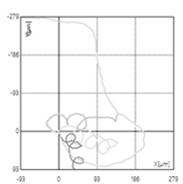
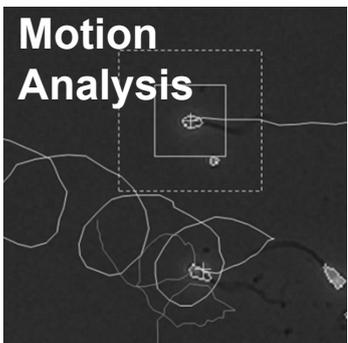
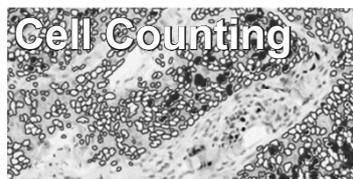
Analyze.jp@thermofisher.com [thermofisher.com](http://thermofisher.com)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

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SCOPE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.



## NOGマウス、次世代 NOG マウスライン

### 広がるヒト免疫システム再構築モデル ポートフォリオ

疾患の病態生理学を研究し、新しい治療法を生み出すため、ヒトの免疫システムを再現することができる動物モデルの開発は重要です。(公財)実験動物中央研究所では、NOGマウスに加え、既存のヒト免疫システム再構築モデルの限界を克服するためように設計された、次世代NOGマウスを開発しており、すでに頒布を開始しています。



### NOG マウス

- ヒト化マウスの基盤となる超免疫不全マウス
- 多様な異種移植およびヒト細胞の生着が可能
- がん、感染症、免疫学、CAR-T、iPS、およびヒト化免疫系移植に関する研究に使用される
- ヒト造血幹細胞(hHSC)を移植したNOG(huNOG)として納品することも可能



### NOG-EXL マウス

- ヒトGM-CSFおよびヒトIL-3を発現するNOGマウス
- hHSC生着後、優れた骨髄性細胞への分化
- ヒト化NOG-EXLとして納品することも可能
- ヒト急性骨髄性白血病の移植のための適切な宿主
- ヒトマスト細胞を介したアレルギーモデル



### NOG-ΔMHC マウス

- NOGのMHC(Class I, Class II)を欠損させたマウス
- hPBMC移植後のXenogenicなGraft Versus Host Disease(GVHD)が緩和され長期の試験が可能
- 免疫チェックポイント阻害剤の研究に適したモデル



### NOGF (NOG-FcγR KO) マウス

- マウスFcγRを欠損したモデル
- マウス抗体依存性貪食(ADCP)が減弱
- 免疫チェックポイント阻害剤の評価に適したモデル



### NOG-hIL-15 Tg マウス

- ヒトIL-15を発現するNOGマウス
- ヒト末梢血単核細胞(hPBMC)に由来するCD56陽性NK細胞の移植によりヒトNK細胞が生着および増殖



### NOG-hIL-6 Tg マウス

- ヒトIL-6を発現するNOGマウス
- ヒト多発性骨髄腫移植の適切な宿主
- hHSC生着後、ヒト単球を優勢分化



### ヒト化マウス

- 各マウスにhHSCやPBMCを移植したマウスを作製しています
- ヒト化したマウスの供給並びに受託試験も実施いたしますのでお気軽にお問い合わせください



### NOG-hIL-2 Tg マウス

- ヒトIL-2を発現するNOGマウス
- hHSC生着後、ヒトNK細胞を優勢分化



### 各種マウス等紹介ビデオ/プレゼンテーション

- 各種マウスの特徴、使用方法等情報交換のためのプレゼンテーションをオンライン、または面談で実施しています。ご希望がございましたらお気軽にお問い合わせください。
- 弊社WEB上に各種マウスやヒト化マウスの作製方法に関する紹介ビデオを掲載しています。皆様のご利用をお待ち申し上げます。

### お問い合わせ

インビボサイエンス株式会社

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番12

TEL: 044-201-8518

FAX: 044-201-8519

WEB: [www://invivoscience.com](http://www://invivoscience.com)

e-mail: [sales@invivoscience.com](mailto:sales@invivoscience.com)