

患者由来がんモデル講演会 2023 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	16
シンポジウムセッション 2	22
シンポジウムセッション 3	30
シンポジウムセッション 4	36
シンポジウムセッション 5	40
シンポジウムセッション 6	46
シンポジウムセッション 7	54
シンポジウムセッション 8	60
企業講演	68

ご挨拶

開催にあたって

患者由来がんモデルは、臨床的な観察事象と分子レベルの知見をつなぐ重要なツールとしてがん研究において重要な役割を果たしてきました。細胞株、オルガノイド、ゼノグラフトに代表される患者由来がんモデルは世界中で樹立され、バンク化され、多くの研究者に使われてきました。ゲノム解析に代表される最先端の科学によってがんの分子レベルの理解が進めば進むほど、患者由来がんモデルの重要性は高まっています。分子レベルでがんの病態を理解し新しい治療法を開発するために、患者由来がんモデルはこれからも重要な役割を果たしていくでしょう。

今世紀に入り、発がんやがんの進展の分子機構の知識が統合され、新しい抗がん剤や治療法が続々と開発されています。がん研究は、その成果の臨床応用への仕組みが整備され、臨床に役立つ活動として社会に広く認識されるようになりました。そして、このような時代の流れを反映し、臨床と基礎の橋渡しとして患者由来がんモデルの重要性が高まっています。すなわち、分子標的薬や免疫療法に代表される新しい治療法の開発に対応する患者由来がんモデルを創っていく必要があります。一方で、患者由来がんモデルが入手できないがんがたくさんあったり、生体内腫瘍の何をモデル化しているのかわからなかったり、臨床的に重要な事象でありながらそれを再現するモデルが存在しなかったりという、昔ながらの基本的な課題が依然として残されています。新しい時代の流れに対応しつつ従来の課題の解決に取り組んでいくことで、よりよい患者由来がんモデルが開発されていくことでしょう。

本学術集会では、患者由来がんモデルの樹立や応用に関わる研究者の方々に御講演をお願いしました。新しい患者由来がんモデルの開発や関連分野の発展が促進されることを目指して、最先端の研究成果に関する情報や課題を共有できれば幸いです。

本学術集会が患者由来がんモデルの発展に寄与することを願いつつ、皆様の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。

近藤 格
国立がん研究センター研究所
希少がん研究分野

日本患者由来がんモデル学会学術集会 2023

Time Schedule

10月24日(火)《1日目》

- 10:10 開催の挨拶
10:20 施設長より挨拶
10:30 シンポジウム 1 細胞不均一性を考慮したがんモデルの構築と治療法開発への取り組み
11:50 休憩 1
12:10 企業講演 1 インビボサイエンス株式会社
13:00 休憩 2
13:10 シンポジウム 2 オルガノイドモデルによるがんの本態解明と精密医療
14:30 休憩 3
14:40 特別講演 1
15:40 休憩 4
15:50 企業講演 2 ミルテニーバイオテック株式会社
16:40 ポスターセッション 1・企業展示
17:40 1日目終了

10月25日(水)《2日目》

- 09:00 シンポジウム 3 患者由来がん組織のモデル化／がんモデルの利活用
10:20 休憩 1
10:30 シンポジウム 4 CAM モデルの現状と将来
11:50 休憩 2
12:10 企業講演 3 株式会社 Crown Bioscience & MBL
13:00 休憩 3
13:10 シンポジウム 5 オルガノイドによる大腸腺腫のがん化予防法開発とメカニズム解析
14:30 休憩 4
14:40 ポスターセッション 2 (コアタイム)・企業展示
16:20 休憩 5
16:30 特別講演 2
17:30 2日目終了
18:00 懇親会

10月26日(木)《3日目》

- 09:00 シンポジウム 6 がん三次元培養研究の新展開
10:20 休憩 1
10:30 シンポジウム 7 希少がんの基礎研究から臨床応用
11:50 休憩 2
12:10 企業講演 4 株式会社ナレッジパレット
13:00 休憩 3
13:10 特別講演 3
14:10 休憩 4
14:20 ポスターセッション 3・企業展示
16:00 休憩 5
16:10 シンポジウム 8 さまざまな病態を反映する患者由来がんモデル
17:30 閉会の挨拶

Program

特別講演

演題 1

がんゲノム医療における検査の標準化と
クリニカルバイオバンクとのクロストーク

慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター教授
同 腫瘍センターゲノム医療ユニット長
一般社団法人 クリニカルバイオバンク学会 代表理事
西原 広史

演題 2

臨床応用を目的とした医療 AI 研究開発：ビッグデータ時代のがん研究

国立がん研究センター研究所 医療 AI 研究開発分野 分野長
一般社団法人日本メディカル AI 学会 代表理事
浜本 隆二

演題 3

プロテオーム解析を応用した腸内細菌叢の新知見と
便プロテオーム解析を用いた臨床への挑戦

群馬県立小児医療センター外科
東京大学小児外科
渡辺 栄一郎

シンポジウムセッション 1

細胞不均一性を考慮したがんモデルの構築と治療法開発への取り組み

座長：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）

演題 1

大腸がん組織の恒常性維持機構の解明

がん研究会 がん研究所 細胞生物部
八尾 良司

演題 2

消化器がん患者腫瘍由来細胞を用いた薬剤感受性規定因子および
耐性応答機序の解明

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部主任研究員
馬島 哲夫

演題 3

新規 3D 培養法 invivoid® を用いた薬剤評価モデル

TOPPAN ホールディングス株式会社 総合研究所
高橋 祐生

シンポジウムセッション 2

オルガノイドモデルによるがんの本態解明と精密医療

座長：筆宝 義隆（千葉県がんセンター研究所）

演題 1

ヒト大腸癌細胞クラスターの転移様式

順天堂大学医学部 病理・腫瘍学講座
折茂 彰

演題 2

子宮頸がん腺がんの in vitro 発がんモデルの樹立

国立がん研究センター研究所・免疫創薬部門 外来研究員
中原 知美

演題 3

ヒト舌がんオルガノイドライブラリーの確立

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野 准教授
佐藤 卓
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野 教授
樗木 俊聡

演題 4

子宮体・頸がんの治療戦略構築に向けた患者由来がんモデルの活用

千葉県がんセンター研究所 精密腫瘍モデル研究室
丸 喜明

シンポジウムセッション 3

患者由来がん組織のモデル化／がんモデルの利活用

座長：宮城 洋平（神奈川県立がんセンター臨床研究所）

演題 1

複製ストレスを解消する長鎖非翻訳 RNA

名古屋大学 医学系研究科 助教
鈴木 美穂

演題 2

患者由来がん組織を実装した流路デバイス

東京工業大学 工学院 准教授
石田 忠

演題 3

患者由来がんモデルを用いたがん周囲脂肪の機能解析

神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態学部・形態情報解析室
佐藤 慎哉

シンポジウムセッション 4

CAM モデルの現状と将来

座長：玉野井 冬彦（京都大学高等研究院 iCeMS）

宇都 義浩（徳島大学大学院社会産業理工学研究部・生物資源産業学域）

演題 1

徳島大学での CAM モデルを用いたサルコーマ研究

¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 運動機能外科学（整形外科）

² 徳島大学大学院社会産業理工学研究部

川口 真司¹、土岐 俊一¹、宇都 義浩²

演題 2

CAM モデルを用いた評価系の構築：

RUNX 阻害剤による HER2 胃癌の治療効果及びクルクミン誘導体による

骨肉腫の治療効果の検証

千葉県がんセンター研究所・発がん制御研究部

渡部 隆義、増田 達也、巽 康年、筆宝 義隆、上久保靖彦

シンポジウムセッション 5

オルガノイドによる大腸腺腫のがん化予防法開発とメカニズム解析

座長：井上 正宏（京都大学 クリニカルバイオリソース研究開発講座）

演題 1

大腸前癌病変を標的とした発癌予防薬の開発

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

高山 哲治

演題 2

患者由来大腸癌モデルを用いた大腸癌予防に向けたアプローチ

～化学予防と腸内細菌～

横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室

日暮 琢磨

演題 3

大腸腺腫細胞の増殖多様性とエピジェネティックな制御機構

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

角南 智彦

シンポジウムセッション 6

がん三次元培養研究の新展開

座長：後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所）

演題 1

甲状腺未分化癌オルガノイドライブラリーの構築

神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん生物学部
星野 大輔

演題 2

がん間質細胞 CAF 由来因子によるがん幹細胞の浸潤、骨転移

金沢大学がん進展制御研究所・分子病態研究分野
後藤 典子

演題 3

がん三次元培養と空間的発現解析の統合によるがん難治性ニッチの同定

帝京大学
先端総合研究機構
岡本 康司

演題 4

女性がんの患者由来スフェロイド培養モデルの確立とその応用

東京都健康長寿医療センター研究所システム加齢医学 研究部長
埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学 客員教授
井上 聡

シンポジウムセッション 7

希少がんの基礎研究から臨床応用

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

胆道癌患者由来モデルの樹立とその応用の実際

慶應義塾大学病理学教室 准教授
尾島 英知

演題 2

肉腫とともに

肉腫（サルコーマ）の会たんぽぽ
加藤 康裕

演題 3

骨軟部肉腫の全ゲノム解析

国立がん研究センター 研究所 分子病理分野
平井 利英

シンポジウムセッション 8

さまざまな病態を反映する患者由来がんモデル

座長：吉松 有紀（栃木県立がんセンター研究所 患者由来がんモデル研究分野）

演題 1

がん浸潤転移研究のためのがん微小環境三次元モデルの開発

東京大学 生産技術研究所 教授
松永 行子

演題 2

臨床がんを反映した実験モデルの開発：
がん悪液質モデルの樹立と分子病理学的特性の解析

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野 外来研究員
柳原 五吉

演題 3

両側腫瘍モデルを用いた腫瘍特異的 T 細胞の動態解析

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 准教授
上羽 悟史

演題 4

Explainable AI（説明可能な AI）の活用による
腸内細菌に基づく大腸がんの詳細な分類

東京工業大学 生命理工学院 准教授
山田 拓司

企業講演

演題 1

PDX 腫瘍樹立のポイントとヒト化マウスにおける抗腫瘍評価

（公財）実験動物中央研究所 トランスレーショナルリサーチ部門
（公財）実験動物中央研究所 実験動物基礎研究部
鈴木 雅実、高橋 武司

演題 2

空間情報を駆使して腫瘍浸潤リンパ球の同定とその特徴の探索を可能にする
マルチプレックスイメージャー -MACSima™ Platform

ミルテニーバイオテック株式会社 マーケティング部
中山 創平

演題 3

がん領域の創薬における 3D Ex Vivo 患者組織プラットフォームの活用

株式会社 Crown Bioscience & MBL, Director of Scientific Engagement
市川 克臣

演題 4

1 細胞・大規模トランスクリプトーム解析による医薬開発の加速

株式会社ナレッジパレット
團野 宏樹

がんゲノム医療における検査の標準化と クリニカルバイオバンクとのクロストーク

西原 広史

慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター教授
同 腫瘍センターゲノム医療ユニット長
一般社団法人 クリニカルバイオバンク学会 代表理事

バイオバンクは、画一的な検体処理によって生体試料の品質を維持し、様々なリクエストに対応可能な検体の提供を可能にするシステムである。しかし、臨床研究に必要な生体試料は、多定点での検体採取や研究内容に応じた特殊な検体処理を必要とする場合など、既存の保管検体では対応できない場合がある。こうした様々なリクエストに応えるために前向きに検体を採取する「オンデマンド型バンキング」が近年注目を浴びている。まず、生体試料の希望者のニーズに沿った臨床研究計画を策定後、効率よく生体試料を採取し、匿名化及び適切な処理を施した後、指定された保管条件下で検体を保管する。このようなオンデマンド型のバンキングは、従来型の網羅的バンキングに対して検体利用率が高く、また確実に必要なサンプルを入手できる点で、臨床研究支援に適しており、クリニカルバイオバンク学会ではオンデマンド型バンキングに対応可能な診療施設併設型バイオバンクの拡充を支援してきた。

また、がんゲノム医療の臨床実装においては、適切な検体管理が必要不可欠であるため、こうした診療施設併設型バイオバンクの果たす役割は大きい。慶應義塾大学では、高精度院内検査として“がん遺伝子パネル検査”「PleSSision 検査」を開発、臨床実装してきたが、通常の病理診断に用いられた生検の残余 FFPE（ホルマリン固定パラフィン包埋）ブロックでも検査が実施可能である。腫瘍細胞特異的ながん遺伝子の異常（変異、増幅、欠失など）に加えて、コピー数変化及びマイクロサテライト不安定性、mutation burden の検出を行い、Actionable 遺伝子異常の検出率は 92%、治療薬の選択に直結する Druggable 遺伝子異常の検出率は 59% であった。がんゲノム検査が適切に遂行・維持されるためには、医療法に規定される「病院等において検体検査を行う場合の精度の確保に係る基準」を満たすこと、ならびに、医療安全上非常に責任と負担の大きい標本作製や検体管理など、新たに求められる多くの業務が遂行され、その標準化が求められる。特に今後は、院内検査室で独自開発の検査（laboratory developed tests: LDT）の実施が視野に入的过程中で、病理組織検体や血液検体等の液状検体の処理や管理の標準化と次世代シーケンシングをはじめとする高精度な技術を用いたゲノム検査の標準作業手順書の作成が必要となる。

2022 年には日本病理学会と日本臨床検査医学会の連携により、「がんゲノム検査全般に関する指針策定ワーキンググループ」を設置し、国民が安心してゲノム検査等を受けることが出来る検査実施体制、検査精度の確保に係る体制および両学会間の連携体制の整備の指針等の策定を目指している。本講演においては、こうしたがんゲノム検査の標準化に関する取り組みを紹介し、バイオバンク検体を用いたゲノム検査を視野に入れた検体管理のクロストークについて議論する。

【参考文献】

1. 西原広史 【日本人の疾患と健康のためのバイオバンクとデータベース活用法 試料と情報の的確な探し方と使い方】（第1章）バイオバンクプロジェクトの全体像 診療施設併設型バイオバンク（クリニカルバイオバンク）の機能と役割 実験医学 39(7) 1041-1046 2021年5月
2. 西原広史 【臨床実装が進む次世代がんバイオマーカー 新規の検出技術、AIが加速するリキッドバイオプシーとその先の診断モダリティ】（第4章）臨床実装の実際 PleSSision システムによるがんゲノム検査の実践 実験医学 40(10) 1625-1632 2022年6月
3. 森崎隆幸, 西原広史, 宮地勇人／監, 日本生物資源産業利用協議会, 荻島創一／編 【ヒト生体試料・データ取扱い実践ハンドブック】 2023年08月02日発行 羊土社



西原 広史

慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター教授

同 腫瘍センターゲノム医療ユニット長

一般社団法人クリニカルバイオバンク学会 代表理事

1995年3月 北海道大学医学部卒
 1999年3月 北海道大学大学院医学研究科 博士課程（病理）修了
 2002年3月 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 留学
 2015年1月 北海道大学大学院医学研究科 探索病理学講座（特任教授）
 2016年4月 北海道大学病院がん遺伝子診断部（統括マネージャー（兼任））
 2017年11月 慶應義塾大学医学部特任教授 腫瘍センターゲノム医療ユニット長
 2018年2月 一般社団法人クリニカルバイオバンク学会を創立、代表理事
 2019年4月 慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター 教授

臨床応用を目的とした医療 AI 研究開発： ビッグデータ時代のがん研究

浜本 隆二

国立がん研究センター研究所 医療 AI 研究開発分野 分野長
一般社団法人日本メディカル AI 学会 代表理事

2006年に、Autoencoderを利用した深層学習（Deep Learning）技術が開発されたが、この解析手法は人手を介さず特徴量を抽出できる点で、人間による知識表現の必要がなくなり、人工知能（AI）分野における大きなブレイクスルーとなった。深層学習技術の登場により、人間が知識表現を行うことで生じていた記号接地問題も解決された。その後、Googleが深層学習技術を用いてYouTube画像からの猫の認識成功したことや、画像認識を競うcompetition（ILSVRC）において、静止画における深層学習による物体認識精度が人間の精度を超えたこと、さらには深層学習に強化学習を組み合わせた深層強化学習の技術を用いることで、AlphaGoが囲碁において世界トップ棋士に勝利したという事実などにより、世界各国においてAI研究に注目が集まり始めた。医学研究分野においてもAI技術が積極的に活用されており、医用画像解析やオミックス解析など様々な形でその有効性は示されている。特に、ビッグデータ時代の到来により、公共データベースを利活用することなどにより、大量のデータに基づく解析が可能になってきており、AIを適切に活用することで、従来の仮説検証型の研究からデータ駆動型の医学研究へとパラダイムシフトも起こっている。

医学分野におけるAI研究の重要な点は、単なる基礎研究のみならず臨床応用が進んでいる点で、既に米国FDAに承認されたAI搭載医療機器は300種類以上にのぼる。我が国においても我々の研究成果も含め、複数のAI搭載医療機器が薬事承認を取得し、実臨床応用がなされている。深層学習を中心とした機械学習技術が、がん研究をはじめ医学研究に有用であるのは、主に4つの性質によると考えている。1つ目はマルチモーダル学習により、異なる種類のデータを統合して入力して扱うことが可能である点、2つ目はマルチタスク学習により、複数の異なるタスクのモデルの一部を共有して同時に学習することで、学習の効果をあげることが可能である点、3つ目は表現学習及び半教師あり学習により、大量のラベル無しデータからデータの表現方法を獲得し、これにより少量のラベル有りデータから学習可能であるという点、4つ目は階層的な特徴の自動獲得が可能で入力の高次の相関を捉えることができるという点である。本講演においては、ビッグデータを活用したデータ駆動型・AI駆動型のがん研究の成果及び、臨床応用に向けた取り組みに関して紹介する。

【学会賞】

2018年 生命医薬情報学連合大会・優秀ポスター発表賞（共同受賞）、2019年 日本メディカル AI 学会奨励賞・優秀賞（共同受賞）、2019年 日本胎児心臓病学会・里美賞（共同受賞）、2019年 日本皮膚科学会総会・優秀一般演題賞（共同受賞）、2019年 ISUOG Congress 2019 Short oral presentation award（共同受賞）、2021年 日本癌学会 JCA-CHAAO 賞

【社会活動】

一般社団法人日本メディカル AI 学会代表理事（2018年～）、一般社団法人日本オミックス医学会理事（2019年～）、一般社団法人日本癌学会評議員（2017年～）、日本がん分子標的治療学会評議員（2017年～）

【主な論文】

1. Nature Communications, 14, 4991 (2023)
2. Nature Communications, 14, 3043 (2023)
3. Cell Reports, Online ahead of print
4. Briefings in Bioinformatics, 24, bbac107 (2023)
5. Briefings in Bioinformatics, 23, bbac246 (2022)
6. Medical Image analysis, 74, 102227 (2021)
7. Nature Communications, 10, 3925 (2019)
8. Nature Reviews Cancer, 15, 3925 (2015)
9. Nature Communications, 5, 5691 (2014)
10. Nature Communications, 3, 1072 (2012)
11. Proc Natl Acad Sci USA, 109, 12950–12955 (2012)
12. Molecular Cancer, 10, 65 (2011)
13. Molecular Cancer, 9, 59 (2010)
14. Nature Genetics, 37, 1104–1107 (2005)
15. Nature Cell Biology, 6, 731–740 (2004)



浜本 隆二

国立がん研究センター研究所医療 AI 研究開発分野 分野長
一般社団法人日本メディカル AI 学会 代表理事

2000年 東京大学医科学研究所・リサーチアソシエイト
2001年 東京大学医科学研究所・助手
2006年 ケンブリッジ大学腫瘍学部・Honorary Visiting Fellow
2007年 東京大学医科学研究所・助教
2012年 シカゴ大学医学部・准教授
2016年 国立がん研究センター研究所・分野長（現職）
2016年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・連携大学院教授（現職）
2017年 理化学研究所革新知能統合研究センター・チームリーダー（現職）
2023年 内閣府 BRIDGE 事業「医療デジタルツインの発展に資するデジタル医療データバンク構想」PM（研究総括）

プロテオーム解析を応用した腸内細菌叢の 新知見と便プロテオーム解析を用いた臨床への挑戦

渡辺 栄一郎

群馬県立小児医療センター外科
東京大学小児外科

便プロテオーム解析は便中に存在するタンパク質を網羅的に検出できる最新技術である。

消化管内溶液に含まれる宿主由来タンパク質に対する腸内細菌の影響を検討するため無菌マウスと SPF マウスの盲腸内容液をプロテオーム解析で分析し実験を重ねた結果、無菌マウスの盲腸以遠にはトリプシンが活性状態で豊富に存在することが判明した。

次に臨床応用を想定して健康なヒト便投与マウスを用いてトリプシン分解菌の絞り込みを進め *Paraprevotella clara* (*P. clara*) がトリプシン分解菌であることが判明した。

P. clara に蛍光標識したトリプシンを加えると菌表面に常に蛍光が集積した。この現象をもとにプロテオミクスを用いた実験を重ね、T9SS (type IX secretion system) 依存的機構で *P. clara* の外膜に出現するタンパク質 00502 がトリプシンの結合と分解に必須であることが判明した。

さらに *P. clara* によるトリプシン分解が宿主に与える影響を検証した。00502 遺伝子欠損 *P. clara* ($\Delta 00502$) を無菌マウスに定着させると、大腸ではトリプシン活性が残存し病原体排除に重要な IgA 量が少なくなることが判明した。また腸管出血性大腸菌のマウス病原菌 (*C. rodentium*) の感染実験では野生型の *P. clara* 定着マウスでは体重減少の軽減と盲腸組織内に侵入した細菌数が低下した。以上から *P. clara* は大腸内のトリプシンを分解することで IgA 量を維持し病原菌の侵入を防ぐと考えられた。

コロナウイルスは細胞侵入時にプロテアーゼによるエンベロープ切断を必要とする。そこで大腸内のトリプシン量が減少するとコロナウイルス感染が抑制されると考えコロナウイルスである Mouse hepatitis virus-2 を用いて検証した。その結果、 $\Delta 00502$ 定着マウスと比較して野生型定着マウスではウイルス感染による死亡率の低下と肝臓や脳におけるウイルス量の減少が確認できた。

便は簡便かつ非侵襲的に採取可能な理想的な臨床検体である。胎便、特に出生後に排泄される初回胎便は外部の影響をほとんど受けていない。その為、初回胎便に含まれるタンパク質の組成が出生直後の新生児の消化管の状態を反映している可能性が高い。259 症例の初回胎便を用いた便プロテオーム解析は、これまで知られていなかった新たな事実を我々に教えてくれている。

便プロテオーム解析は全く新しい技術であり、その「開発の経緯」と「臨床への応用」そして「将来の展望」について解説する。

【学会賞】

2023 年 日本プロテオーム学会・奨励賞：糞便中ホストタンパク質解析とその応用

2021 年 日本外科学会学術集会特別演題賞：基礎研究者と共同して構築した便を対象とした Data-independent acquisition mass spectrometry (DIA-MS) ベースプロテオーム解析による胆道閉鎖症の早期診断マーカー探索

【研究費】

JSPS 研究活動スタート支援（代表：2019–2020）、若手研究（代表：2023–2025）

【論文】

1. Li Y[§], Watanabe E[§], Kawashima Y[§], et al. Identification of trypsin-degrading commensals in the large intestine. *nature*. 609(7927), 582–589, 2022. ([§]co-1st author).
2. Watanabe E[§], Kawashima Y[§], et al. Discovery of Candidate Stool Biomarker Proteins for Biliary Atresia Using Proteome Analysis by Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry. *proteomes*, 8(4), 36, 2020. ([§]co-1st author).



渡辺 栄一郎

群馬県立小児医療センター外科 部長

2006 年 秋田大学 医学部 医学科 卒業
 2009 年 京都大学 肝胆膵・移植外科 入局
 2011 年 東京大学 小児外科 入局
 2014 年 東京大学 大学院 博士課程 医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻
 理化学研究所にて腸内細菌研究に従事（JRA: Junior Research Associate）
 2019 年 同 修了（医学博士）、東京大学 小児外科 助教
 2021 年 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 外科 医員
 2022 年 10 月～ 群馬県立小児医療センター 外科 部長

大腸がん組織の恒常性維持機構の解明

八尾 良司

がん研究会 がん研究所 細胞生物部

正常消化管組織は、クリプト底部に存在する幹細胞から一過性に高い増殖能を獲得した transit amplifying cell (TA 細胞) が産生されることにより組織を構成する細胞の数が増加し、その後、吸収上皮細胞と分泌系細胞の二方向性の分化経路に従い、多様な細胞を生じます。また、マウス小腸では、Lgr5 陽性幹細胞を挟む位置に存在するパネート細胞が、幹細胞にニッチ因子を供給することにより、組織恒常性を維持することが知られています。このような正常組織のもつ細胞不均一性と恒常性維持機構が、ヒト大腸がん組織にどのように反映されるのかについて理解することは、治療法開発において重要な課題です。私たちはこの課題解決に向けて、ヒト大腸がん患者からオルガノイドを樹立し、解析を行なっています。

同一患者の原発巣、転移巣、再発巣から樹立されたオルガノイドセットは、共通の遺伝学的背景と起源細胞をもつがん組織であるため、がん進展に伴う特性の変化を正確に反映します。私たちは、一細胞遺伝子発現解析により、これらのがん組織を構成する細胞集団が、幹細胞・TA 細胞・吸収上皮細胞・分泌系細胞のクラスターに分類できること、OLFM4 陽性細胞ががん幹細胞としての機能を有すること、転移・再発巣は OLFM4 陽性細胞に依存しないがん組織維持機構を獲得していることを報告しました。さらに最近では、ゲノム編集により OLFM4 陽性細胞を可視化し、*in vitro*での再構成実験を行うことにより、細胞間相互作用が分子標的薬の奏功性を左右することを見出しました。シングルセルイメージング解析では、細胞間接着を消失させることにより、正常大腸組織には存在しないパネート細胞に類似する細胞が、OLFM4 陽性細胞から直接産生され、その相互作用により組織を維持するという知見を得ています。これらの観察は、がん組織に特異的な細胞分化プログラムが稼働することにより、治療抵抗性を獲得する可能性を示唆します。

本講演では、大腸がん組織における細胞不均一性による組織恒常性維持機構解明とその治療法解明に向けた取り組みについてご紹介し、議論したいと思います。

【研究費】

日本医療研究開発機構：次世代がん医療加速化研究事業：Ribosome biogenesis を標的とした RAS 変異大腸がん治療法開発（代表、2022–2024）

【論文】

1. Saeki, S., K. Kumegawa, Y. Takahashi, L. Yang, T. Osako, M. Yasen, K. Otsuji, K. Miyata, K. Yamakawa, J. Suzuka, et al. (2023). "Transcriptomic intratumor heterogeneity of breast cancer patient-derived organoids may reflect the unique biological features of the tumor of origin." *Breast Cancer Res* 25(1): 21.
2. Fujiwara, H., S. Nagayama, H. Kawachi, K. Nakano, Y. Shimizu, R. Katayama, R. Yao, Y. Komai, Y. Hiyoshi, T. Mukai, et al. (2023). "A Case of Laparoscopically Resected Rectal Neuroendocrine Carcinoma and Its Renal Metastasis with a Potential Sensitivity to Inhibitors of FGFR and the Bcl Family." *Journal of Surgery* 8: 1759.
3. Suzuki, M. M., K. Iijima, K. Ogami, K. Shinjo, Y. Murofushi, J. Xie, X. Wang, Y. Kitano, A. Mamiya, Y. Kibe, et al. (2023). "TUG1-mediated R-loop resolution at microsatellite loci as a prerequisite for cancer cell proliferation." *Nat Commun* 14(1): 4521.
4. Okamoto, T., Y. Natsume, M. Doi, H. Nosato, T. Iwaki, H. Yamanaka, M. Yamamoto, H. Kawachi, T. Noda, S. Nagayama, et al. (2022). "Integration of human inspection and artificial intelligence-based morphological typing of patient-derived organoids reveals interpatient heterogeneity of colorectal cancer." *Cancer Sci* 113: 2693.
5. Okamoto, T., D. duVerle, K. Yaginuma, Y. Natsume, H. Yamanaka, D. Kusama, M. Fukuda, M. Yamamoto, F. Perraudau, U. Srivastava, et al. (2021). "Comparative Analysis of Patient-Matched PDOs Revealed a Reduction in OLFM4-Associated Clusters in Metastatic Lesions in Colorectal Cancer." *Stem Cell Reports* 16: 1.
6. Okamoto, T., Y. Natsume, H. Yamanaka, M. Fukuda and R. Yao (2021). "A protocol for efficient CRISPR-Cas9-mediated knock-in in colorectal cancer patient-derived organoids." *STAR Protoc* 2(4): 100780.



八尾 良司

がん研究会 がん研究所 細胞生物部

1992年 ハーバード大学ダナ・ファーバーがん研究所 研究員
 1996年 がん研究会・がん研究所・細胞生物部 研究員
 2003年 同上 主任研究員
 2016年 同上 部長

消化器がん患者腫瘍由来細胞を用いた 薬剤感受性規定因子および耐性応答機序の解明

馬島 哲夫

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部
主任研究員

がんが他の疾患に比べ克服が困難である最大の理由の一つとして、その不均一性が挙げられる。がんの不均一性は大きく分けて、腫瘍を構成するがん細胞の中での不均一性と、個々の患者の異なる腫瘍間での不均一性の2つがある。これが、進行・再発がんに対して用いられる薬物療法に対する応答性や抵抗性を大きく左右する。世界共通に用いられてきたがん細胞株は、長期にわたる培養の結果、細胞選択などにより不均一性の低下した細胞集団となっていると考えられる。これはシグナル伝達の根幹となる経路に関し、安定した研究データを世界で共有するという観点では非常に良いことである。他方、実際のがんの薬剤応答性をより患者腫瘍に近い状態で評価し、かつ、薬剤が効くがんと効かないがんを見分けるためには、必ずしも十分なモデルとはいえない。がんの精密医療の達成には、患者腫瘍の不均一性や多様性が維持された患者由来がん細胞モデルの構築とこれを用いた解析が必須の要件と言える。

我々は、がん化学療法センターにおいて、がん研有明病院・消化器外科および消化器化学療法科との連携により、独自に樹立された患者由来細胞を用いて、(1) 腫瘍間不均一性を考慮した薬効予測バイオマーカー研究と(2) 腫瘍内細胞不均一性を加味した治療抵抗性機序とその克服のための分子標的探索研究を行っている。今回の発表では、まず(1)については、がん研究会と理化学研究所との共同研究により創製された臨床開発候補薬であるタンキラーゼ阻害剤 RK-582 に関し、約50種類の大腸がん患者由来細胞を用いた効果予測バイオマーカー探索研究について紹介する。また(2)については、臨床腫瘍の性質をよく反映する胃がん患者由来細胞を樹立し、これを用いて制がん剤処理後初期に残存する Drug-Tolerant Persister 細胞 (DTP 細胞) の性状と治療標的に関する研究を進めてきた。我々は、胃がん DTP 細胞の増殖・生存に関わる因子としてアルデヒド代謝酵素 ALDH1A3 を同定した。ALDH1A3 は胃がん複数の制がん剤を処理すると共通に発現誘導され、胃がんの腫瘍増殖や薬剤耐性に寄与する。さらに、薬剤処理後の ALDH1A3 発現は、可塑的にエピゲノム制御によって誘導されることも明らかにした。これらの解析は、薬剤の臨床試験における効果の期待できる患者選択や、治療抵抗性出現を抑える新しい薬物療法ストラテジーの開発に、有用な情報を提供するものと考えられる。

【学会賞】

2007年 日本癌学会・奨励賞、2007年 日本がん分子標的治療学会 研究奨励賞

【社会活動】

日本癌学会 評議員、日本癌学会「サバイバー科学者プログラム」サイエンティフィックメンター (2021年度)、日本がん分子標的治療学会 評議員、日本がん分子標的治療学会 選挙管理委員、日本薬学会学術誌 Biological and Pharmaceutical Bulletin エディター、国際がん化学療法シンポジウム Committee Member など

【研究費】

日本医療研究開発機構：次世代がん医療実用化研究事業：タンキラーゼ阻害剤を用いたがん微小環境とがん幹細胞性の同時リプログラミングによる新規薬剤併用療法の開発 (代表、2023–2024)

JSPS 研究助成事業：基盤研究 C：胃がんの初期薬剤抵抗性を司るがん細胞の可塑性及び安定維持機構の解明 (代表、2021–2023)

【論文】

1. Chen M, Mashima T et al. *APC/PIK3CA* mutations and β -catenin status predict tankyrase inhibitor sensitivity of patient-derived colorectal cancer cells. *Br J Cancer*. 2023 (provisionally accepted).
2. Kawakami R, Mashima T et al. ALDH1A3-mTOR axis as a therapeutic target for anticancer drug-tolerant persister cells in gastric cancer. *Cancer Sci* 111: 962–973, 2020.
3. Mashima T et al. In silico chemical screening identifies epidermal growth factor receptor as a therapeutic target of drug-tolerant CD44v9-positive gastric cancer cells. *Br J Cancer* 121: 846–856, 2019.



馬島 哲夫

公益財団法人がん研究会がん化学療法センター
分子生物治療研究部

1992年 東京大学薬学部製薬化学科卒業
1997年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 (生命薬学専攻)
1997年 医薬品副作用被害救済研究振興調査機構・派遣研究員
1998年 財団法人癌研究会がん化学療法センター・研究員
2008年 Broad Institute/ ダナファーバー癌研究所・博士研究員
2010年 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター・研究員
2014年 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター・主任研究員

新規 3D 培養法 invivoid[®] を用いた 薬剤評価モデル

高橋 祐生

TOPPAN ホールディングス株式会社 総合研究所

がん細胞は、生体内では線維芽細胞や血管系、免疫系などの周囲の細胞（間質細胞）や細胞外マトリックス（ECM）と相互に影響しあい、微小環境を形成している。近年では、このがん微小環境が、がんの増殖や浸潤、転移といった悪性化や、薬剤耐性の原因の1つであることが判ってきている。従って、*in vitro* にてより正確な薬剤感受性の評価を行うためには、がん微小環境を再現可能な培養モデルが必要とされている。

これまでに我々は、大阪大学 松崎典弥教授との共同開発により、ECMの1種であるコラーゲンタイプIやヘパリンを用いることで細胞を積層した立体構造を簡便に構築可能な独自の新規3D細胞培養法を構築してきた（invivoid[®]と命名）。本手法によって線維芽細胞と血管内皮細胞を100 μm程度の厚さに積層培養すると、血管内皮細胞が管腔構造を形成しながら網目状のネットワーク構造をとる人工間質組織を作製できるが、本人工間質組織と共培養することで、がん細胞の薬剤感受性が通常の2D培養系とは変化する。このことから、生体内がん微小環境の再現を目指し、（公財）がん研究会 篠崎英司先生、片山量平先生らと共同で、invivoid[®]法を用いた新たな患者由来がんモデルの開発に取り組んできた。

大腸がん手術検体、または非小細胞肺癌患者の胸水から樹立した患者由来がん細胞株20例を用いて、*in vitro* および *in vivo* にて薬剤感受性試験を行った。invivoid[®]法を用いた共培養モデルでは、通常の2D培養系やスフェロイド培養系と比較して、多くの薬剤で感受性が低下する傾向がみられたが、一部の薬剤では本共培養モデルでのみ顕著な増殖阻害効果が確認された。さらに、*in vivo*での奏功/非奏功と*in vitro*での感受性/非感受性の一致率は、2D培養系やスフェロイド培養系よりもinvivoid[®]共培養モデルが有意に高かった。いくつかの遺伝子群で、invivoid[®]共培養モデルから分離したがん細胞は、2D培養系よりも*in vivo*（マウス皮下移植）腫瘍に近い発現挙動を示した。これらの結果から、本手法を用いた共培養モデルは、薬剤耐性機構の解明や耐性克服のための薬剤評価ツールとして応用できる可能性がある。更に、大腸がん手術検体の初代培養では、人工間質組織との共培養によって、マトリゲル等への包埋や追加の成長因子の添加なしで、DMEMやRPMI 1640等の一般的な培地での培養が可能であった。本手法の初代培養および薬剤感受性評価への応用は、個別化医療の実現に向けた有用なツールともなり得ると考えられる。



高橋 祐生

TOPPAN ホールディングス株式会社 総合研究所

- 2012年 京都大学大学院農学研究科 卒業
凸版印刷株式会社 総合研究所 研究員（現職）
- 2016年 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 研究生
- 2018年 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 臨床部 研究生
- 2023年 TOPPAN ホールディングス株式会社 総合研究所 研究員（社名変更）

ヒト大腸癌細胞クラスターの転移様式

折茂 彰

順天堂大学医学部 病理・腫瘍学講座

ヒト癌の浸潤・転移が単一癌細胞あるいは細胞接着能を有した癌細胞集団（クラスター）に起因することが知られている。しかしながら、癌細胞クラスターによる転移と上皮間葉移行（EMT）の関係は不明である。

演者らは癌細胞クラスター形成と転移の関係を調査するために、倫理申請に基づき承諾が得られた40例の大腸癌患者から外科的に切除された腫瘍の断片を高度免疫不全マウスに移植し patient-derived xenografts (PDXs) を作製した。13例の腫瘍で2次マウスへ継代可能なPDXsが樹立され、その内8例で同所移植により形成された大腸癌原発巣から肝臓や肺への自発転移が認められた。また、これらのマウスで循環血中癌細胞クラスターや癌塞栓が観察された。

さらに、PDX由来の大腸癌オルガノイドを樹立し、部分的にGFPラベルしたオルガノイドをマウスに同所移植後に形成された自発転移巣内のGFP陽性癌細胞のキメリズムを基に数理モデル解析を施行し、肝転移は2-3個の癌細胞クラスター、肺転移は3-35個の癌細胞クラスターに起因することが推定された。

癌細胞クラスター、EMTと転移の関係を調査する為に、上皮系（epithelial）のマーカーであるE-cadherinと間葉系（mesenchymal）のマーカーであるZEB1の抗体を用いて免疫染色を施行した。患者大腸癌、大腸癌PDX、PDX由来オルガノイドおよび循環血中癌細胞クラスターにおいて、E-cadherin⁺ZEB1⁻（上皮系タイプ：E-type）およびE-cadherin^{low}ZEB1⁺（ハイブリッド上皮/間葉系タイプ：E/M type）の癌細胞が存在することが示唆された。対照的に、同一患者やPDXモデルの肝転移巣ではE/M typeの癌細胞はほとんど検出されなかった。これらの結果より、原発巣に存在するE/M typeの癌細胞がE-typeの癌細胞と共にクラスターを形成し、浸潤・転移し、遠隔臓器で転移コロニー形成過程で、間葉上皮移行（MET）を介してZEB1の発現が低下したことが推測された。

癌オルガノイドにおけるE-cadherinとZEB1の転移における役割を調査する為に、E-cadherinまたはZEB1の発現がshRNAにより抑制された癌オルガノイドを高度免疫不全マウスの肝臓に経脾臓的に注入した。その結果、両方で肝臓転移が有意に抑制された。これらの結果より、肝転移形成にはE-cadherinとZEB1の両方の発現が必須であり、E-typeとE/M typeの癌細胞を含んだ癌細胞クラスターが患者大腸癌の転移に寄与していることが示された。

【受賞歴】

- 1995年 埼玉医科大学丸木記念特別賞
 1997年 ノバルティス老化および老年医学研究基金
 2010年 順天堂大学医学部同窓会学術奨励賞
 2019年 高松宮妃癌研究基金助成金

【文献】

1. **Orimo, A.**, Gupta P., SgROI D., Arenzana-Seisdedos F., Delaunay T., Naeem R., Carey V., Richardson A., and Weinberg RA. (2005) Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion, *Cell*, 121, 335–348.
2. Kojima, Y., Acar, A., Eaton, E., Mellody, K., Scheel, C., Ben-Porath, I., Onder, T., Wang, CZ., Richardson, A., Weinberg RA.* and **Orimo, A.*** (2010) Autocrine TGF- β and SDF-1 signaling drives evolution of mammary stromal fibroblasts into tumor-promoting myofibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 107, 20009–20014. * 責任著者
3. Roswall P., Bocci M., Bartoschek M., Li H., Kristiansen G., Jansson S., Lehn S., Sjölund J., Reid S., Larsson C., Eriksson P., Anderberg C., Cortez E., Saal LH., Orsmark-Pietras C., Cordero E., Haller BK., Häkkinen J., Burvenich I., Lim E., **Orimo, A.**, et al. (他6名) (2018) Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited by paracrine platelet derived growth factor-CC signaling. *Nat. Med.*, 24, 463–473.
4. Okazawa Y., Mizukoshi K., Koyama Y., Okubo S., Komiyama H., Kojima Y., Goto M., Habu S., Hino O., Sakamoto, K.* and **Orimo, A.*** (2018) High-sensitivity detection of micrometastases generated by GFP lentivirus-transduced organoids cultured from a patient-derived colon tumor. *J Vis Exp* 14; (136) * 責任著者
5. Matsumura Y., Ito Y., Mezawa Y., Sulidan K., Daigo Y., Hiraga T., Mogushi K., Wali N., Polanska UM., Suzuki H., Itoh T., Miyagi Y., Yokose T., Shimizu S., Takano A., Terao Y., Saeki H., Ozawa M., Abe M., Takeda S., Okumura K., Habu S., Hino O., Takeda K., Hamada M., and **Orimo, A.*** (2019) Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity. *Life Sci Alliance*, 22. pii: e201900425. * 責任著者
6. Mizukoshi K., Okazawa Y., Haeno H., Koyama Y., Sulidan K., Komiyama H., Saeki H., Ohtsuji N., Ito Y., Kojima Y., Goto M., Habu S., Hino O., Sakamoto K.* and **Orimo, A.*** (2020) Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state. *Int J Cancer*, 146, 2547–2562. * 責任著者



折茂 彰

順天堂大学医学部 病理・腫瘍学講座

- 1989年 順天堂大学医学部卒業
 1994年 東京大学医学系第三種博士課程修了（医学博士）
 1995年 埼玉医科大学第二生化学教室助手
 2000年 米国マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド研究所
 2007年 英国マンチェスターパターソンがん研究所
 CR-UK 癌間質研究部門グループリーダー
 2012年 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 准教授
 2020年～ 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 主任教授

子宮頸がん腺がんの in vitro 発がんモデルの樹立

中原 知美

国立がん研究センター研究所・免疫創薬部門 外来研究員

子宮頸がんは、日本において20～30歳代の女性で乳がん仅次于いで多いがんであり、年間約11,000人が発症し、約2,900人が死亡している。子宮頸がんの組織型は、扁平上皮がん (squamous cell carcinoma: SCC) と腺がん (adenocarcinoma: ADC) に大別され、それぞれ子宮頸がんの約75–90%と約10–25%を占める。近年、日本では子宮頸がん発症の若年齢化および罹患率の増加が続いている。特に相対的に予後不良のADCの増加が目立ち、子宮頸がんの約25%に達している¹。子宮頸がんは、大部分が高リスク型HPV群 (human papillomaviruse) の持続感染を背景に発症する。HPVは感染組織にまず軽度の異形成を引き起こす。ほとんどの異形成は自然治癒するが、一部は数年以上に亘る段階的な憎悪を経て発がんに至る²。HPV生活環は重層扁平上皮の細胞分化に依存すること、かつて子宮頸がんの約90%はSCCであったことから、これまで子宮頸がんの発がん機構はSCCを中心に明らかにされてきた。一方で、HPV感染を背景に、「前駆病変」とされるAIS (adenocarcinoma in situ) の形成を経てADC発がんに至る機構はほとんど明らかになっていない。ADC発がんモデルの樹立は、ADC発がん機構の解明や有用なADCの早期発見法や治療法の開発の重要な基盤となる。

近年、子宮頸がんの好発部位である移行帯 (transformation zone) には、円柱上皮や扁平上皮とは形態や遺伝子発現パターンの異なる単層の細胞集団 (squamo-columnar junction cells: SCJ細胞) が存在し、ADC、SCCを含むほとんどの子宮頸がんはSCJ細胞由来であることが報告された³。そこで本研究では、HPV感染によるSCCと同一の起源細胞からのADC発がん機構の解明を目的として、オルガノイドを利用したin vitro ADC発がんモデルを樹立した。我々は以前に、子宮頸部から単離して不死化した正常子宮頸部上皮細胞株 (human cervical keratinocytes: HCKs) を作製し、それらにHPVがん遺伝子E6E7に加えてMYCや活性型RAS発現を導入したin vitro SCC発がんモデルの樹立を報告している。このSCCモデルと同じHCKを起源細胞として作製したin vitro ADC発がんモデルを紹介し、腺がんへの分化に関与する宿主因子について議論したい^{4,5}。

【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本学術振興会，基盤研究（C），子宮頸部腺がんにおける組織型決定に関与する宿主側およびウイルス側因子の解析，2018–2022
2. 日本医療研究開発機構（AMED），新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業，超多重ガイドRNA/Cas9 nickase 搭載一体型アデノウイルスベクターを用いたパピローマウイルス感染病変のゲノム編集治療法の開発，2019–2022

【文献】

1. Yagi A, et al, Cancer Res. 2019; 79(6): 1252–1259. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-310
2. Schiffman M, et al., Nat Rev Dis Primers 2016 Dec 1; 2: 16086. DOI: 10.1038/nrdp.2016.86
3. Herfs M, et al., J Pathol. 2013 Feb; 229(3): 460–468. DOI: 10.1002/path.4110
4. Narisawa-Saito M, et al., Cancer Res. 2008 Jul 15; 68(14): 5699–5705. DOI: 10.1158/0008-5472
5. Zhang M, et al., Cancer Sci. 2022 Mar; 113(3): 904–915. DOI: 10.1111/cas.15246



中原 知美

国立がん研究センター研究所・免疫創薬部門

-
- 1999年 京都大学大学院医学研究科博士課程
 - 2003年 McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin-Madison, Research Associate
 - 2008年 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター
 - 2010年 国立がん研究センター研究所 ウイルス部
 - 2011年 国立がん研究センター研究所 ウイルス発がん研究分野
 - 2014年 国立がん研究センター研究所 発がん・予防研究分野
 - 2020年 国立がん研究センター研究所 免疫創薬部門

ヒト舌がんオルガノイドライブラリーの確立

佐藤 卓

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野 准教授

樗木 俊聡

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野 教授

腫瘍組織は、多様ながん細胞クローンの集合であり、この腫瘍内のがん細胞不均一性は、治療抵抗性が生じる要因となる。従来、非臨床ヒトがんモデルとして用いられてきたがん細胞株は、この腫瘍内不均一性を再現しないことや、各患者由来のがん細胞株が作出できないため、患者間のがんの多様性が解析できない欠点がある。実際に、がん細胞株を用いた薬剤スクリーニングから選定された抗がん剤のほとんどが、臨床試験で効果を示さないことは (Biostatistics 2019, 20: 273.)、同モデルが生体の腫瘍組織を十分に再現していないことを裏付けている。一方、ヒトがんオルガノイドは、腫瘍内不均一性、患者間のがん多様性を再現しうる新たな非臨床がんモデルであり、各患者のがんにユニークな遺伝子変異や遺伝子発現を同定するとともに、それらの遺伝学的特徴をもつがんの効果のある薬剤探索が可能である。

申請者はこれまでに、自治医科大学 医学部 歯科口腔外科学講座との共同研究により、未治療舌がん患者のがん組織から、培養・増幅可能な舌がんオルガノイドを作出する手法、およびそれらを長期凍結保存する手法を確立した。また、現時点で 28 症例 (樹立効率 82%) の舌がん患者からがんオルガノイドを樹立し、前例のない舌がんに特化したオルガノイドバイオバンクの確立を目指している。さらに、同手法によりリンパ節転移舌がんからもオルガノイドの作出が可能であること確認している (以上、論文投稿中)。

舌がん治療では、他のがん種同様、治療後の再発が大きな課題である。舌がんでは、腫瘍摘出手術後に再発が疑われる症例に対し化学放射線治療 (根治治療) を行うが、その場合にも 24 ~ 46% もの患者でがんの再発を認める (J Oral Maxillofac Surg 2013, 71: 775.)。したがって、根治治療下においてわずかながん細胞が生き延びる機構を解明し、当該残存がん細胞を駆逐できれば、治療成績の向上につながる。興味深いことに、樹立した舌がんオルガノイド株は、臨床治療に使われる化学療法剤に対する感受性が患者ごとに極めて多様であり、また、この性質は継代によっても安定的に維持されることを確認した。我々は、独自に樹立したこれらの舌がんオルガノイドライブラリーの比較解析から、化学療法耐性の分子基盤の解析に取り組んでおり、本講演では最近の知見についてご紹介する。

【研究費、学会賞、受賞歴】

1. AMED 創薬支援推進事業 創薬総合支援事業（創薬プースター）：がん特異的活性化エンハンサー領域の同定による新たな治療法の探索（代表、2022–2023）
2. 科研費 挑戦的研究（開拓）：ヒト癌オルガノイドライブラリーを利用した治療抵抗性癌の発生・維持機構解明（代表、2021–2025）
3. 上原記念生命科学財団 研究助成金：ヒト癌オルガノイドを用いた化学療法耐性癌幹細胞同定（代表、2022）
4. 武田科学振興財団 生命科学研究助成金：がんの化学療法耐性を規定するエピゲノム変容の解明（代表、2022）
5. リレー・フォー・ライフ・ジャパン「プロジェクト未来」研究助成：新規ヒト舌がんオルガノイドライブラリーを用いた難治性がんの創薬開発（代表、2021）

【文献】

1. Kanayama M, Izumi Y, Akiyama M, Hayashi T, Atarashi K, Roers A, Sato T, Ohteki T. Myeloid-like B cells boost emergency myelopoiesis through IL-10 production during infection. *J Exp Med*. 2023 Apr 3; 220(4): e20221221.
2. Minamide K*, Sato T*, Nakanishi Y, Ohno H, Kato T, Asano J, Ohteki T. IRF2 maintains the stemness of colonic stem cells by limiting physiological stress from interferon. *Sci Rep*. 2020 Sep 8; 10(1): 14639. (*: equal contribution)
3. Sato T, Ishikawa S, Asano J, Yamamoto H, Fujii M, Sato T, Yamamoto K, Kitagaki K, Akashi T, Okamoto R, Ohteki T. Regulated IFN signalling preserves the stemness of intestinal stem cells by restricting differentiation into secretory-cell lineages. *Nat Cell Biol*. 2020 Aug; 22(8): 919–926.
4. Sato T*, Sase M*, Ishikawa S, Kajita M, Asano J, Sato T, Mori Y, Ohteki T. Characterization of radioresistant epithelial stem cell heterogeneity in the damaged mouse intestine. *Sci Rep*. 2020 May 22; 10(1): 8308. (*: equal contribution)



佐藤 卓

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野 准教授

2004年 東京大学大学院医学系研究科 社会医学専攻 博士課程修了
 2006年 秋田大学医学部助手
 2009年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 特任助教
 2013年 JST さきがけ専任研究員
 2015年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 講師
 2020年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授
 現在に至る

子宮体・頸がんの治療戦略構築に向けた患者由来がんモデルの活用

丸 喜明

千葉県がんセンター研究所 精密腫瘍モデル研究室

悪性腫瘍の本態解明や治療法を開発する上で患者の病態を再現した疾患モデル開発は重要である。近年こうしたモデルとしてオルガノイドが注目され、様々ながん種の基礎および橋渡し研究での利用が進んでいる。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、マウス由来細胞を用いた発がん研究や患者由来オルガノイド（PDO）を用いた橋渡し研究を積極的に推進してきた。本講演では子宮体がんおよび子宮頸がんを対象としたPDOを用いた研究を中心に紹介する。

子宮体がんは組織学的に類内膜癌が80%以上を占め、残りは漿液性癌や明細胞癌、癌肉腫など臨床的に高悪性度のサブタイプが占める。近年の網羅的ゲノム解析により組織型ごとの特徴が示され、分子生物学的背景に基づくサブタイプ分類も提唱されている。しかしながら、その特徴に応じた治療戦略は十分に構築されておらず、治療抵抗性や再発が臨床的に問題となっている。我々は難治性子宮体がんを対象に腫瘍の空間的多様性と治療抵抗性との関連の理解にPDOが活用できないかと考え、同一患者から複数のPDO（MS-PDOs）を樹立し多面的に比較している。これまでにMS-PDOs間で遺伝子異常や薬剤感受性、タンパク質発現などが異なる症例の存在を確認しており、MS-PDOsを樹立することで腫瘍の空間的多様性も含めた詳細な解析が可能となることが期待される。

子宮頸がんの大半はヒトパピローマウイルス（HPV）が原因で発症し、その多くは組織学的に扁平上皮癌（SCC）であり、腺癌は20%程度だが、近年増加傾向にありSCCに比べ早期発見が難しく予後不良である。腺癌には様々な組織亜型が存在し、HPV関連腫瘍である通常型内頸部腺癌（UEA）が最も多い。一方、胃型粘液性癌（GAS）は非HPV関連腫瘍で腺癌の10-15%程度だが特に化学療法抵抗性を示すため臨床的に問題となっている。我々は腺癌を中心に様々な子宮頸がんPDOを樹立し、その特徴を比較している。例えば、子宮頸がんの標準治療で使用される抗がん剤5種に対する感受性を評価したところ、腺癌由来PDOはSCC-PDOに比べ抵抗性の傾向を示し、腺癌の組織亜型ではGAS-PDOがUEA-PDOに比べ抵抗性であった。GASは発生頻度が低く症例数の確保が難しいため、GAS-PDOは貴重なリソースと考えられた。

こうしたPDOを用いた取り組みは治療抵抗性機構の解明や治療戦略の構築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】

1. 科学研究費補助金 若手研究「オルガノイドを用いた卵巣漿液性癌発がん過程の再現」(2018–2019)
2. 科学研究費補助金 基盤研究C「マウス子宮内膜オルガノイドを用いた発がん転移を促進する遺伝学相互作用の解明」(2021–2023)
3. 第一三共株式会社 第10回 TaNeDS プログラム「患者由来婦人科腫瘍オルガノイドを用いた革新的評価系による創薬開発の推進」(2021–2023)

【学会賞、受賞歴】

1. 鈴木謙三記念医科学研究応用財団 調査研究助成金 (2019年)
2. 神澤医学研究振興財団 研究助成金 (2019年)
3. 武田科学振興財団 医学系研究助成金 (2020年)
4. 上原記念生命科学財団 研究奨励金 (2021年)
5. 山口内分泌疾患研究振興財団 研究助成金 (2021年)
6. 武田科学振興財団 医学系研究継続助成金 (2023年)
7. 日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞 (2020年)
8. 日本癌学会学術総会 JCA 若手研究者ポスター賞 (2021年)
9. 日本病理学会学術奨励賞 (2021年)
10. 日本癌学会奨励賞 (2022年)

【文献】

婦人科関連 筆頭著者

1. **Maru Y**, et al. Two-Way Development of the Genetic Model for Endometrial Tumorigenesis in Mice: Current and future Perspective. *Front Genet.* 12: 798628, 2021.
2. **Maru Y**, et al. Probing the tumorigenic potential of genetic interactions reconstituted in murine fallopian tube organoids. *J Pathol.* 255(2): 177–189, 2021.
3. **Maru Y**, et al. Kras activation in endometrial organoids drives cellular transformation and epithelial-mesenchymal transition. *Oncogenesis.* 10(6): 46, 2021.
4. **Maru Y**, et al. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix. *Cancers.* 12(3): 694, 2020.
5. **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.
6. **Maru Y**, et al. Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models. *Cells.* 8(5): 505, 2019.
7. **Maru Y**, et al. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors. *Gynecol Oncol.* 154(1): 189–198, 2019.
8. **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・精密腫瘍モデル研究室

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)
 2023年 千葉県がんセンター研究所 精密腫瘍モデル研究室 研究員

複製ストレスを解消する長鎖非翻訳 RNA

鈴木 美穂

名古屋大学 医学系研究科 助教

正常細胞では、細胞周期の進行を制御する厳密なチェックポイントが存在し、DNA複製とRNA転写が異なるタイミングで起こるようにしてエラーを防いでいる。しかし、がん細胞では、これらのチェックポイントを司る遺伝子に変異が生じており、DNA複製とRNA転写が同時に起こる無秩序な細胞周期を示す。このDNA複製とRNA転写の同時進行はがん細胞が急速に増殖する能力の一つであり、がん細胞の特徴である。一方、DNA複製が頻繁にRNA転写と正面衝突して停止してしまうため、がん細胞はDNA複製が常に障害を受けている、「複製ストレス」が高い状態にあると言われている。では、どうしてがん細胞は常に高い複製ストレスにさらされながらも、急速に増殖できるのだろうか。我々は、この問題を解き明かすために、がん細胞で複製ストレスに応答して発現する長鎖非翻訳RNA (lncRNA) に注目した。ヒトゲノムからは約28,000種のlncRNAが転写されており、一部はがん細胞で高い発現を示すが、その大部分の機能はわかっていない。我々は、様々ながん細胞で高発現を示すlncRNA TUG1が、DNA複製の障害を感知すると速やかに発現上昇し、DNA複製とRNA転写が衝突した箇所に形成されるR-loopと呼ばれる特殊な構造に結合することを見出した。R-loopはRNA/DNAハイブリッドと一本鎖DNAの3本鎖からなる構造で、DNA複製を妨げるだけでなく、DNA損傷の原因となるため即座に取り除かれなければならないが、その解消機構は不明であった。我々は、TUG1がreplication protein A (RPA) とATP-dependent RNA helicase DHX9と結合し、R-loopを解消する機能を持つことを明らかにした。TUG1をノックダウンするとR-loopが蓄積し、DNAが損傷するため、アポトーシスによる細胞死が誘導された。TUG1を標的とした治療法の有効性を検証するために、TUG1が高発現しているヒト膠芽腫細胞を用いたxenograftマウスモデルを作製し、TUG1を標的とするアンチセンス核酸とドラッグデリバリーシステムを組み合わせた薬剤で治療を行ったところ、顕著な抗腫瘍効果が得られた。TUG1を標的とした治療法は、難治性がんである膠芽腫に対して2024年3月より医師主導治験が開始される予定である。患者由来癌モデルを用いることによりこの治療法のPOCをより明確にすることができた。

【論文】

1. Suzuki MM, Iijima K, Ogami K, Shinjo K, Murofushi Y, Xie J, Wang X, Kitano Y, Mamiya A, Kibe Y, Nishimura T, Ohka F, Saito R, Sato S, Kobayashi J, Yao R, Miyata K, Kataoka K, Suzuki HI, Kondo Y. TUG1-mediated R-loop resolution at microsatellite loci as a prerequisite for cancer cell proliferation. *Nat Commun.* 2023 Aug 22; 14(1): 4521.



鈴木 美穂

名古屋大学 医学系研究科 助教

-
- 2001年 京都大学大学院 理学研究科 博士課程修了
 - 2001年 エジンバラ大学 Welcome Trust Centre Postdoctoral Research Fellow
 - 2009年 愛知県コロニー発達障害研究所 研究員
JST さきがけ研究員 (兼任)
 - 2012年 基礎生物学研究所 研究員
 - 2017年 名古屋大学医学系研究科 助教

患者由来がん組織を実装した流路デバイス

石田 忠

東京工業大学 工学院 准教授

がん腫瘍内部には細胞の多様性や化学濃度勾配という複雑ながん微小環境（TME）が存在する。このTMEが存在することによる、がんの悪性化や治療効果の低下が問題となっている。TMEの細胞の多様性を再現するモデル開発は取り組まれているが難しく、依然として患者由来がん組織を用いることでしか細胞の多様性は実現できていない。一方、患者由来がん組織は組織培養することで研究に用いられるが、均一な培養液を用いた静置培養であり、組織内に化学濃度勾配を積極的に形成することができていない。そこで、我々は患者由来がん組織に化学濃度勾配を形成しながら培養するための流路デバイスを開発した。二本の並行流路に患者由来がん組織を橋渡したものであり、並行流路に培養液を流すことで、流路内での灌流培養を可能としている。また、並行流路に異なる濃度の液を流すことで、組織内に化学濃度勾配を形成することを可能とした。細胞の多様性と化学濃度勾配を同時に実現したことでTMEを体外で再現することができたといえ、今後がん組織内部の現象解明や薬剤効果計測に応用していくことを目指す。



石田 忠

東京工業大学工学院機械系 准教授

-
- 2008年 東京大学大学院工学系研究科電気工学専攻博士課程修了
博士（工学）取得
 - 2008年 東京大学生産技術研究所 博士研究員
 - 2009年 カリフォルニア大学ロスアンゼルス校 訪問研究員
 - 2010年 東京大学生産技術研究所 特任助教
 - 2012年 東京工業大学大学院総合理工学部メカノマイクロ工学専攻 助教
 - 2016年 東京工業大学工学院ライフエンジニアリングコース 助教
 - 2017年 東京工業大学工学院ライフエンジニアリングコース 准教授
 - 2023年 カリフォルニア大学サンディエゴ校 訪問研究員
 - 2023年 東京工業大学工学院ライフエンジニアリングコース 准教授

患者由来がんモデルを用いた がん周囲脂肪の機能解析

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・形態情報解析室

患者由来がんモデルは、患者検体の固定・凍結試料と異なり、時系列に基づくがんの機能解析が可能である。このため、がんの増殖や治療抵抗性の解析とともに、がん転移の動的メカニズム解明に適している。私達は、特にがんと脂肪の相互作用に着目した、転移メカニズムの解明と治療への応用に焦点を置き、患者由来がんモデルを用いて研究を行っている。脂肪組織は、脳を除く全ての臓器に存在するため、がんは原発巣に加えて転移巣でも脂肪細胞と直接接する。脂肪細胞は、がんの機能に影響を与える多種多様なアディポカインや脂質等を分泌しており、患者由来がん組織画像を用いたAI解析では、がんの存在に脂肪組織が重要であることが示された。私達はがん周囲脂肪のがん転移巣に対する役割を明らかにするため、以下の研究を行った。患者由来がん細胞株を用いた腹腔内播種転移モデル研究では、UCP1 強陽性の褐色脂肪組織と比較し、白色脂肪組織に顕著な播種転移巣の形成が観察された。現在、患者由来がんゼノグラフトの腹腔内移植により同様の現象が再現されるか検討している。また骨転移患者さんの骨髄組織を用いた研究では、がんが周囲骨髄脂肪細胞と密に接していることが観察された。さらにがんと脂肪の接する領域では、腫瘍関連線維芽細胞マーカー、がん細胞側に tumor dormancy マーカーの発現が上昇する一方、CD8 陽性リンパ球密度は低下することが判明した。骨髄内脂肪の豊富な骨転移組織と、原発組織を用いた網羅的遺伝子発現解析では、骨転移巣のがんに薬剤治療抵抗性関連遺伝子群の有意な発現上昇、および腫瘍免疫活性化遺伝子群の有意な発現低下を認めた。

私達は、がんと脂肪の相互作用を明らかにする研究領域 (adipo-oncology) を提唱している。今後、患者由来がんモデルを用いてさらにはがん周囲脂肪の機能解析を進め、adipo-oncology の領域から新規がん治療法の創出を目指す。

【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：骨髄脂肪細胞由来アディポネクチンの癌抑制メカニズム解明と骨転移治療への応用（2023～2025年）
2. 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）
3. 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睥癌診断法の開発（2020～2021年）
4. 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）
5. Poster award, the 2018 Cell Dynamics Symposium（2018年）
6. 第27回日本がん転移学会学術集会 ポスドク支援賞（2018年）
7. 日本毒性病理学会奨励賞（2014年）

【文献】

1. Sato S et al. Bone marrow adipocytes induce cancer-associated fibroblasts and immune evasion, enhancing invasion and drug resistance. *Cancer Sci.* 2023 Jun; 114(6): 2674–2688.
2. Ota Y and Sato S et al. A practical spatial analysis method for elucidating the biological mechanisms of cancers with abdominal dissemination in vivo. *Sci Rep.* 2022 Nov 24; 12(1): 20303.
3. Sato S et al. 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.
4. Sato S et al. EPHB2 carried on small EVs induces tumor angiogenesis via activation of ephrin reverse signaling. *JCI Insight*, 2019 Dec 5. 4(23): e132447.



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 |
| 2022年～ | 神奈川県立がんセンター臨床研究所 形態情報解析室 室長 |

徳島大学での CAM モデルを用いた サルコーマ研究

川口 真司¹、土岐 俊一¹、宇都 義浩²

1 徳島大学大学院医歯薬学研究部 運動機能外科学（整形外科）

2 徳島大学大学院社会産業理工学研究部

骨・軟部肉腫は薬物療法に抵抗性を示す症例も多く、新規治療開発が求められているが、希少性と多様性のため系統的研究が進みにくいことなどから、その開発が遅れていることが課題である。近年新規治療薬開発のため、患者のがん組織を免疫不全マウスに移植した patient derived xenograft (PDX) の重要性が高まっているが、すべてのがんでマウス PDX モデルを作成できるわけではなく、費用の観点からもマウス PDX モデル研究は限定的であることが現状である。さらにマウス PDX モデルを用いた研究は腫瘍の生着から効果判定までに長い時間を要するため、実臨床では応用しづらい側面がある。PDX モデルを用いた個別化医療の実現にむけて「時間」、「費用」を克服できる動物モデルの開発が必要である。

現在我々が研究している CAM (chorioallantoic membrane) モデルは「時間」、「費用」の問題を解決する。CAM とは鶏卵の漿尿膜のことである。受精鶏卵は生育 10 日前後で CAM 血管が発達し、この血管上に腫瘍を移植し 4-5 日で腫瘍が生着する。鶏卵は生育開始から 21 日で孵化するため、本モデルは 10 日程度の間で実験を完結することになる。また鶏卵は 1 個 100 円程度と他の動物モデルに比べ非常に安価であるため、スクリーニング検査などのプラットフォームに適している。さらに本モデルは手技が簡便なこと、倫理的問題が少ないこと、動物実験棟などの特別な施設を必要としないことから手軽に実験を開始できる点もまた CAM モデルの強みである。

CAM モデル研究においてまず重要なのは「生着するかどうか」である。我々は宇都研究室との共同研究で様々な骨・軟部腫瘍 CAM モデルの樹立を試みている。細胞株による生着率の違いや腫瘍サイズを評価し、患者由来組織では切片、ミンスでの移植形態による生着率の違いを評価した。これらの結果をもとに、CAM モデルの課題と今後の可能性について発表する。そして作製した CAM モデルを用いて青色光を用いたサルコーマ研究を行っており、その結果について報告する。

【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 第19回一般財団法人厚仁会医学・歯学研究奨励助成
2. 第4回四国四大学合同研究発表会 優秀研究賞

【文献】

1. Takeuchi M, Nishisho T, Toki S, Kawaguchi S, Tamaki S, Oya T, Uto Y, Katagiri T, Sairyo K. Blue light induces apoptosis and autophagy by promoting ROS-mediated mitochondrial dysfunction in synovial sarcoma. *Cancer Med.* 2023 Apr; 12(8): 9668–9683.
2. Kawaguchi S, Fukuta S, Kano M, Sairyo K. Reduction of perioperative blood loss and operating time for arthroscopic rotator cuff repair by intravenous administration of tranexamic acid. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2023 Feb 7; 31: 6–10.
3. Kawaguchi S, Fukuta S, Tsutsui T, Matsuura T, Suzue N, Hamada D, Goto T, Miyagi R, Wada K, Kita K, Tamaki S, Matsumura T, Nagamachi A, Sairyo K. Arthroscopic excision of unstable os acromiale associated with impingement syndrome: a case report. *J Med Invest.* 2016; 63(1–2): 131–134.
4. Fukuta S, Kawaguchi S, Sairyo K. Partial thickness tear of the supraspinatus at the musculotendinous junction in a softball catcher. *J Med Invest.* 2021; 68(3. 4): 386–388.



川口 真司

徳島大学大学院医歯薬学研究部 運動機能外科学分野

-
- 2013年 徳島大学医学部医学科卒業
 - 2015年 徳島大学運動機能外科学（整形外科）医員
 - 2016年 徳島県立三好病院 整形外科
 - 2017年 三豊総合病院 整形外科
 - 2019年 国立病院機構高知病院 整形外科
 - 2021年 徳島大学運動機能外科学（整形外科）助教

CAM モデルを用いた評価系の構築： RUNX 阻害剤による HER2 胃癌の治療効果及び クルクミン誘導体による骨肉腫の治療効果の検証

渡部 隆義、増田 達也、巽 康年、筆宝 義隆、上久保靖彦

千葉県がんセンター研究所・発がん制御研究部

創薬開発において動物実験による検証は必須であり、主にマウスやラット、マーモセット等の哺乳類により行われることが多い。しかし、これらの系では免疫系が働いており、腫瘍によっては移植の際の生着率が低く、ゼノグラフトモデルの作成が困難なケースがある。また、このような免疫系による生着阻害を避けるために免疫不全マウスを用いるケースもあるが、コストが高く、個体数を増やしての実験を行う際の障害となっている。

そこで本研究グループでは近年、極めて低コスト（¥55/egg）で簡便且つ腫瘍の生着率が高い受精鶏卵の漿尿膜（CAM）に腫瘍を移植し薬剤の評価を行う CAM モデルを用い、より迅速かつ低コストでの薬剤評価に取り組んでいる。

当研究室はピロールイミダゾールポリアミドクロラムブシル化合物である RUNX 阻害剤 Chb-M' による『包括的 RUNX ファミリー制御:CROX (Cluster regulation of RUNX)』戦略を提唱し、様々な癌腫に対する治療効果を見出して来た。近年では Chb-M' による HER2 胃癌に対する治療効果を報告し、Chb-M' による CROX 戦略の有用性を示したが、その際、マウスモデルによる動物実験を行った。そこで本研究では CAM モデルの有用性を検証するため、Chb-M' の MKN45 に対する抗腫瘍効果及び腫瘍集積性を CAM モデルにより検証した。まず、CAM モデルにおける Chb-M' の腫瘍集積性を検討するために、蛍光タンパク質 Venus ベクターを導入した HER2 胃癌細胞株 MKN45 細胞を 10 日間孵卵した受精鶏卵の CAM に移植し、72 時間後に生着していることを蛍光顕微鏡により確認した。次に薬剤の腫瘍集積性及び臓器への分布を検証するために FITC-Chb-M' 及びネガティブコントロールである非 RUNX 阻害剤である FITC-Chb-S を投与し、72 時間後に腫瘍及び鶏の胚の臓器を摘出し蛍光顕微鏡での観察による観察を行い、FITC-Chb-M' の高い腫瘍集積性を確認した。更に Chb-M' の CAM モデルにおける抗腫瘍効果を検証するために MKN45 を CAM 膜に移植し、Chb-M' 及び Chb-S を投与しコントロールの DMSO 群と比較した所、Chb-M' が高い抗腫瘍効果を示し、マウスモデルと同様の結果が得られた。

また、他の癌腫及び薬剤の薬効評価をこの CAM モデルで検証するために、マウスに生着させるのが困難な骨肉腫の一種である MG63 細胞株を CAM 膜に移植し、72 時間後に生着を確認したのちにクルクミン誘導体である PGV-1 を投与し 72 時間後にその薬効を評価したところ、PGV-1 の MG63 に対する抗腫瘍効果が得られた。

以上の結果から CAM モデルによる薬効の評価系はマウスと同様の結果を示し、今後の創薬開発において有用であることが示された。

【研究費】

- 基盤研究 (C) ゲノム変異標的分子による予後不良膵臓がん治療戦略の構築 (代表 2017–2019)
- 基盤研究 (C) 「アミノ基を有する PIP-CBI 誘導体の創薬を指向した抗がん剤としての可能性の探求」 (代表 2020–2022)

【文献】

1. Tsujimoto A, Matsuo N, Lai X, Inoue T, Yoda H, Lin J, Shinozaki Y, **Watanabe T**, Koshikawa N, Takatori A, Nagase H. Use of DNA-alkylating pyrrole-imidazole polyamides for anti-cancer drug sensitivity screening in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*, 2022.19.
2. Yao J, Takenaga K, Koshikawa N, Kida Y, Lin J, **Watanabe T**, Maru Y, Hippo Y, Yamamoto S, Zhu Y, Nagase H. Anticancer effect of a pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium conjugate selectively targeting a common mitochondrial DNA cancer risk variant in cervical cancer cells. *Int J Cancer*, 2022.10.
3. Tsuji K, Kida Y, Koshikawa N, Yamamoto S, Shinozaki Y, **Watanabe T**, Lin J, Nagase H, Takenaga K. Suppression of non-small-cell lung cancer A549 tumor growth by an mtDNA mutation-targeting pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium and a senolytic drug. *Cancer Sci*, 2022, 113, 4, 1321–1337.
4. Nagase H, **Watanabe T**, Koshikawa N, Yamamoto S, Takenaga K, Lin J. Mitochondria: Endosymbiont bacteria DNA sequence as a target against cancer. *Cancer Sci*, 2021, 112, 12, 4834–4843.
5. Koshikawa N, Kida Y, Yasui N, Shinozaki Y, Tsuji K, **Watanabe T**, Lin J, Yamamoto S, Takenaga K, Nagase H. A linear five-ring pyrrole-imidazole polyamide-triphenyl phosphonium conjugate targeting a mitochondrial DNA mutation efficiently induces apoptosis of HeLa cybrid cells carrying the mutation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 22, 576, 93–99.
6. Koshikawa N, Yasui N, Kida Y, Shinozaki Y, Tsuji K, **Watanabe T**, Takenaga K, Nagase H. A PI polyamide-TPP conjugate targeting a mtDNA mutation induces cell death of cancer cells with the mutation. *Cancer Sci*, 2021, 112, 6, 2504–2512.
7. Ota Y, Yoda H, Inoue T, **Watanabe T**, Shinozaki Y, Takatori A, Nagase H. Targeting anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene alterations in neuroblastoma by using alkylating pyrrole-imidazole polyamides. *PLoS One*, 2021, 30, 16, 9.
8. Krishnamurthy S, Yoda H, Hiraoka K, Inoue T, Lin J, Shinozaki Y, **Watanabe T**, Koshikawa N, Takatori A and Nagase H. Targeting the mutant *PIK3CA* gene by DNA-alkylating pyrrole imidazole polyamide in cervical cancer. *Cancer Science*, 2021, 112, 3, 1141–1149.



渡部 隆義

千葉県がんセンター 研究所 発がん制御研究部

-
- 2003 年 東京理科大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻卒
 - 2003 年 東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部高次生命科学専攻入学
 - 2004 年 京都大学大学院理学研究科化学専攻特別研究学生
 - 2006 年 東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部高次生命科学専攻卒業
 - 2006 年 ジェンティア株式会社
 - 2008 年 日本大学医学部先端医学系癌遺伝子学分野 博士研究員
 - 2011 年 日本大学理工学部応用物質化学科 博士研究員
 - 2012 年 千葉県がんセンター研究所 研究員 (現職)

大腸前癌病変を標的とした発癌予防薬の開発

高山 哲治

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

大腸癌は、古くから腺腫より発生する経路 (adenoma-carcinoma sequence) と de novo 発癌の2つの経路があることが知られている。とくに、腺腫は良く知られた前癌病変であり、APC、RASなどの遺伝子異常の蓄積により腺腫が形成され、p53などの遺伝子異常により発癌する adenoma-carcinoma sequence が主な発癌経路であると考えられている。また、最近では鋸歯状病変 (SSL; sessile serrated lesion) から発癌する serrated-neoplasia pathway が明らかとなり、全大腸癌の20～30%を占めるとの報告がある。われわれは、前癌病変である腺腫やSSLのマイクロアレイ解析を行い、これらの前癌病変の遺伝子プロファイルの specific signature を作製した。次いで、米国FDAが承認した1309個の薬剤の Connectivity Map データを用いて腺腫やSSLのsignatureを効率良く打ち消す薬剤を抽出した。一方、腺腫やSSLの内視鏡下生検組織を用いて複数のオルガノイドを樹立し、得られた予防候補薬剤15～20個を in vitro で各オルガノイドに添加して培養し、腺腫またはSSLオルガノイドに対する抑制効果を調べ各々の予防候補薬を絞り込んだ。さらに、もっとも有効性が高いと思われる予防候補薬を動物モデルに投与して、大腸癌予防効果を検証した。最後に、これらの薬剤の腺腫やSSLに対する抑制効果の機序を検討した。

大腸前癌病変である腺腫やSSLは良性の病変であり、癌では無いことから培養細胞株を樹立することが困難である。オルガノイド培養することにより、これらの良性の前癌病変を標的とした薬剤の開発を行うことが可能になった。また、これまでの癌予防研究と異なり、本研究ではFDA承認の薬剤をC-MAP解析データを用いて網羅的に解析し、有効な予防候補薬を抽出することができた。このような研究は、既承認薬剤の drug repositioning 研究であり、動物実験で有効性の確かめられた薬剤を用いてすぐに臨床試験に進ことができると考えられる。

【研究費】

1. 文部科学省基盤研究 (B) 2017–2019 「Connectivity Map 解析に基づいた新しい大腸癌予防薬の開発」研究代表者
2. 文部科学省基盤研究 (B) 2022–2024 「染色体不安定性に着目した大腸癌の抗癌剤耐性機序の解析」研究代表者
3. 革新的がん医療実用化研究事業「家族性大腸腺腫症の重症化リスク低減手法の実用化を目指した臨床介入研究」2020–2022 (武藤班) 研究分担者

【学会賞】

1997年浜名湖シンポジウム最優秀賞、2002年高松宮妃癌研究基金研究助成金受賞、2002年寿原記念財団研究助成金受賞、2010年SPIE Medical Imaging 2010 Honorable Mention Poster Award

【社会活動】

日本内科学会理事 (2016～2017)、日本消化器病学会理事 (2017～2023)、日本臨床腫瘍学会理事 (2017～)、日本消化管学会理事 (2018～2023)、日本がん予防学会理事 (2019～)、第110回日本消化器病学会総会2024 (徳島市)、第22回日本臨床腫瘍学会学術集会2025 (神戸市)

【論文】

1. Wada H, Sato Y, Fujimoto S, Okamoto K, Bando M, Kawaguchi T, Miyamoto H, Muguruma N, Horimoto K, Matsuzawa Y, Mutoh M, Takayama T. Resveratrol inhibits development of colorectal adenoma via suppression of LEF1; comprehensive analysis with connectivity map. *Cancer Sci* 2022; 113: 4374–4384.
2. Miyoshi J, Zhu Z, Luo A, Toden S, Zhou X, Izumi D, Kanda M, Takayama T, Parker IM, Wang M, Gao F, Zaidi AH, Baba H, Kodera Y, Cui Y, Wang X, Liu Z, Goel A. A microRNA-based liquid biopsy signature for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective, prospective and multicenter study. *Mol Cancer* 2022; 21: 44.
3. Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, Doyama H, Tajika M, Tanaka S, Horimatsu T, Takeuchi Y, Kashida H, Tashiro J, Ezoe Y, Nakajima T, Ikematsu H, Hori S, Suzuki S, Otani T, Takayama T, Ohda Y, Mure K, Wakabayashi K, Sakai T. Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV): a multicentre, double-blind, randomised, two-by-two factorial design trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 474–481.



高山 哲治

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学 教授

- 1986年 札幌医科大学医学部卒
 1990年 日鋼記念病院内科医師
 1991年 米国ニューヨーク州アルバート・アインシュタイン医科大学
 1995年 札幌医科大学内科学第四講座助手
 2001年 札幌医科大学内科学第四講座講師
 2005年 札幌医科大学内科学第四講座准教授
 2007年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態治療医学 (消化器内科学) 教授
 2015年 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学 教授 (名称変更)

患者由来大腸癌モデルを用いた 大腸癌予防に向けたアプローチ ～化学予防と腸内細菌～

日暮 琢磨

横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室

大腸癌は全世界的に増加傾向であり、特に本邦では国立がん研究センターがん対策情報センターの長期予測でも持続して増加することが予想されており早急な対策が求められる。これまで大腸癌の予防法としては、便潜血などで大腸癌の早期発見に努めること、内視鏡検診や検診で発見された腺腫性ポリープを内視鏡切除することなどの二次予防が重点的に行われてきた。しかし、便潜血検診では陽性率がそれほど高くなく、死亡率の低下は限定的である。また内視鏡検診や内視鏡によるポリープ切除は確かに大腸癌死を減らすが、大腸内視鏡は簡便な検査ではなく、繰り返し行うことは患者負担や医療経済からも現時点では現実的ではなく、今後は一次予防へシフトしていく必要がある。大腸癌の一次予防として、癌のリスクファクターである肥満や喫煙、飲酒などの生活習慣への介入の他に、化学予防があげられる。

我々は、これまで疫学研究において大腸癌予防効果があると考えられている糖尿病治療薬メトホルミンを用いて、大腸癌のサロゲートマーカーである直腸 Aberrant Crypt Foci (ACF) を主要評価項目とした臨床研究を行い、その後、二重盲検無作為比較試験を行い大腸腺腫の発生予防効果を検討してきた。さらに、マウスモデルや、大腸癌患者由来の大腸癌、大腸腺腫、大腸粘膜のオルガノイドを用いて薬剤の化学予防効果の機序の解析を行っている。

また、大腸癌の発がんや進展と関連が示唆されている腸内細菌の *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) についても検討を行っている。*Fn* は元来口腔内に常在する歯周病菌として認識されているが、我々は口腔内の *Fn* が腸管内に移行し大腸発がんに関連していると仮説を立て、口腔内と腸管内の *Fn* の相動性について検討を行ったところ、口腔内の *Fn* と腸管内の *Fn* の菌株が高率に一致した。このため、腸管内の *Fn* は口腔内由来である可能性が高いと考えられた。そこで、歯周病患者にたいして歯周病治療を行うことにより腸管内の *Fn* を制御できるかを検討する臨床研究を行ったところ、3か月の歯周病治療により便中 *Fn* の有意な減少を認めた。このことは、歯周病治療が大腸癌予防の選択肢の一つになる可能性を示唆している。*Fn* による大腸発癌のメカニズムはまだ十分に明らかとなっていないため、現在大腸オルガノイドを用いてその機序を検討している。

今後も化学予防や腸内細菌からのアプローチによる大腸癌の罹患や死亡率の抑制が期待される。

【研究費】

1. 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 平成 28–30 年度＜若手育成枠（臨床系）＞ がん予防・診断・治療法等の開発に関する臨床研究 *Fusobacterium nucleatum* に注目した大腸癌の新規スクリーニングと予防法の開発
2. メトホルミンとアスピリンを用いた大腸癌化学予防の開発. 2019 年度 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（A））
3. オルガノイドを用いた大腸腫瘍化学予防効果の網羅的解析システムの開発 2018–2020 年度 学術研究助成基金助成金（基盤研究（C））

【学会賞、受賞歴】

平成 24 年度 日本消化管学会賞 最優秀賞（臨床部門）、第 131 回日本薬理学会関東部会 Young Investigator Award、平成 26 年度日本消化吸収学会味の素賞、H27 年度横浜市立大学医学研究奨励賞、2016 年度日本癌学会奨励賞（臨床）、H28 年度横浜市立大学理事長表彰、United European Gastroenterology Week (UEGW2017) Rising Star Award

【文献】

1. **Higurashi T**, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, Uchiyama T, Taniguchi L, Hata Y, Uchiyama S, Hattori A, Nagase H, Kessoku T, Arimoto J, Matsushashi N, Inayama Y, Yamanaka S, Taguri M, Nakajima A. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 475–483.
2. Komiya Y, Shimomura Y, **Higurashi T**, Sugi Y, Arimoto J, Umezawa S, Uchiyama S, Matsumoto M, Nakajima A. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut.* 2019; 68(7): 1335–1337.
3. Yoshihara T, Kioi M, Baba J, Usuda H, Kessoku T, Iwaki M, Takatsu T, Misawa N, Ashikari K, Matsuura T, Fuyuki A, Ohkubo H, Matsumoto M, Wada K, Nakajima A, **Higurashi T**. A prospective interventional trial on the effect of periodontal treatment on *Fusobacterium nucleatum* abundance in patients with colorectal tumours. *Sci Rep.* 2021 Dec 9; 11(1): 23719.
4. **Higurashi T**, Ashikari K, Tamura S, Saigusa Y, Takatsu T, Misawa N, Yoshihara T, Matsuura T, Fuyuki A, Ohkubo H, Kessoku T, Hosono K, Yoneda M, Nakajima A. Leukotriene Receptor Antagonist Therapy for the Chemoprevention of Human Rectal Aberrant Crypt Foci: Nonrandomized, Open-Label, Controlled Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2022; 15(10): 661–668.



日暮 琢磨

横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学 講師

-
- 2005 年 横浜市立大学医学部卒業
 2013 年 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 助教
 2019 年 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 講師
 2020 年 ハーバードメディカルスクール/マサチューセッツ総合病院 消化器内科
 部門 博士研究員
 2022 年 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学 講師

大腸腺腫細胞の増殖多様性と エピジェネティックな制御機構

角南 智彦

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

大腸腺腫は大腸癌 (CRC) の前癌病変として重要な役割を果たしていることが広く知られている。大腸腺腫から CRC への移行には、adenoma carcinoma sequence として知られる APC、KRAS、TP53 などの遺伝子変異の蓄積が関与しているが、非遺伝学的メカニズムの関与についてはまだほとんど解明されていない。大腸腺腫を対象とした研究には、これまで限られた細胞株やマウスモデルが用いられてきたが、近年オルガノイド培養法の確立によって患者大腸腺腫由来の細胞培養が可能となり、患者間や同一患者内の病変間での特性の違いが評価できるようになった。我々はこれまでに CRC オルガノイドから調製した単一細胞の増殖を追跡することにより、CRC オルガノイドが不均一な増殖能を持つ細胞で構成されていることを報告した (文献 1)。このような増殖能の多様性が発癌過程のどの段階で獲得されるのかを明らかにするために、同様の方法を用いて正常結腸および複数の大腸腺腫オルガノイドで評価を行った。正常オルガノイドおよび一部の腺腫オルガノイドでは、slow-growing cell のみが狭い増殖幅で存在する (S パターン) が、一部の腺腫では CRC オルガノイドと同様に、広い増殖幅を示し、fast-growing cell から slow-growing cell までが存在する (D パターン) ことが明らかになった。Fast-growing cell を単一クローンに分離して再度アッセイを行ったところ、fast-growing cell と slow-growing cell の両方が存在する D パターンを示したことから、この増殖幅は遺伝的に規定されていないことが示唆された。全エクソーム解析では、D パターンの腺腫オルガノイドに特異的な遺伝子変異は見いだされなかった。D パターンのオルガノイドは TP53 をノックアウトすると軟寒天コロニー形成アッセイにおいて有意に高いコロニー形成を示したことから、D パターン腺腫はよりがんに近い状態である可能性がある。遺伝子発現解析により D パターン腺腫と S パターン腺腫を比較し、D パターン腺腫で高発現する RNA 結合タンパク質を同定し、それが D パターンの表現型の維持に必要なことを明らかにした。これらの結果は非遺伝的制御による腺腫細胞の増殖多様性の獲得が、adenoma carcinoma sequence に関与していることを示唆しており、発癌過程を理解する上で重要な知見となる可能性がある。

【参考文献】

1. Coppo R, Kondo J, Iida K, et al. Distinct but interchangeable subpopulations of colorectal cancer cells with different growth fates and drug sensitivity. *iScience*. 2023; 26(2): 105962.

【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 日本消化器関連学会（JDDW 2019） 若手奨励賞



角南 智彦

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
腫瘍薬物治療学講座

2013年 関西医科大学卒業
2015年 倉敷中央病院 消化器内科
2020年 京都大学大学院医学研究科 博士課程入学

甲状腺未分化癌オルガノイドライブラリーの構築

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

甲状腺未分化癌は全甲状腺悪性腫瘍の1.4%と頻度は低いものの、甲状腺癌関連死の約1/3を占めるため重要な疾患群である。高い増殖能と浸潤能を有し、生存期間の中央値は5.1か月～9.4か月、1年生存率は5～20%と極めて予後は不良である。拡大手術、多剤併用化学療法や化学放射線療法など試みられてきたが、予後は改善できていない。このため、甲状腺未分化癌の特徴を捉えた新規治療法の確立が求められているが、有効な治療標的の同定には至っていない。原因として、甲状腺未分化癌は、その希少性と高い致死性のため、細胞株や動物の疾患モデルが少なく、科学的根拠に基づいた治療標的の同定が困難であることが挙げられる。また、診断時には進行しているため微量の腫瘍組織しか採取できないことが多く、遺伝子解析もあまりやられていない。上記問題点を解決するため、我々は甲状腺未分化癌のオルガノイドライブラリーの構築を試みた。

甲状腺未分化癌の特性として、増殖能と腫瘍内不均一性が非常に高いことがあげられる。腫瘍内不均一性は癌治療を困難にしている原因の一つとされており、これまでに、臨床検体を用いた病理学的解析と遺伝学的解析により腫瘍内不均一性の理解が深まってきたが、その生物学的特性にまで踏み込んだ研究は多くない。

我々の樹立した甲状腺未分化癌オルガノイドは、生体内同様に、増殖能と腫瘍内不均一性が非常に高いため、シングルセルオルガノイド培養系を用いて、腫瘍内不均一性と生物学的特性の関係性を明らかにすることを目指している。本発表では、我々が構築した甲状腺未分化癌オルガノイドライブラリーとそれを用いた基礎研究の一部を報告する。

【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 基盤 C：腫瘍内不均一性を反映したシングルセルオルガノイド培養系の構築と薬剤耐性機構の解明 2021–2024 (代表)
2. 基盤 B：オルガノイドを用いたがん特異的ネオアンチゲン同定法の確立 2021–2024 (分担)
3. 基盤 C：オルガノイドを用いた甲状腺濾胞性腫瘍の良悪性鑑別法の開発 2023–2026 (分担)
4. 基盤 B：甲状腺癌オルガノイドを用いた放射性ヨウ素治療抵抗性機序の解明 2023–2026 (分担)
5. 第 20 回日本がん転移学会研究奨励賞

【文献】

1. Nakayama H, …, **Hoshino D**. Validation of EZH2 inhibitor efficiency in Anaplastic Thyroid Carcinoma Cell Lines. *Anticancer Res.* 43(3): 1073–1077, 2023.
2. Sekihara K, …, **Hoshino D**. Evaluation of X-ray and carbon-ion beam irradiation with chemotherapy for the treatment of cervical adenocarcinoma cells in 2D and 3D cultures. *Cancer Cell Int.* 22(1): 391–407, 2023.
3. Toda S, …, **Hoshino D**. TROP-2, Nectin-4, GPNMB, and B7-H3 are potentially therapeutic targets for anaplastic thyroid carcinoma. *Cancers.* 14(3): 579–592, 2022.
4. 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

がん間質細胞 CAF 由来因子による がん幹細胞の浸潤、骨転移

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、特にトリプルネガティブサブタイプに分類される、ホルモン受容体及び HER2 受容体ともに陰性の症例に対する良い分子標的薬は存在しないため、従来型の抗がん剤で治療される。トリプルネガティブ乳がんは転移を起こしやすく、特に骨への転移が多い。転移がんは治療抵抗性のため、患者予後は不良である。近年、がん幹細胞が治療抵抗性、再発、転移の原因であることがわかってきて、これまでの従来型抗がん剤を用いた治療のみならず、分子標的治療を行う上でも見逃されていた真の標的として世界的に注目されている。多くの細胞膜上のたんぱく質などが、がん幹細胞を濃縮する手段として、私どもを含めた多くの研究者より報告されている。例えば乳がんでは、Neuropilin (NRP) 1、IGF1 受容体 (IGF1R) を用いて、がん幹細胞を濃縮できる。ごく最近私どもは、治療抵抗性を賦与する共通のがん幹細胞亜集団を見出した。NRP1 や IGF1R に濃縮されるがん幹細胞集団を、膜タンパク質である FXRD3 を用いてさらに濃縮した亜集団は治療抵抗性で、トリプルネガティブ乳がんの起源細胞である乳腺前駆細胞と性質が似ているため、「祖先がん幹細胞 ancestor-like cancer stem cells (CSCs)」もしくは「根源がん幹細胞 root-CSCs」と名付けた (J Clin Invest, in revision)。FXRD3 は、古くから心不全の治療に使われている心配糖体の標的である $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプ機能を強化している。祖先がん幹細胞を死滅させられる心配糖体ウアバイン投与により、再発を防ぐことが期待できる。

一方、転移を起こしやすいがん幹細胞集団は未だ不明な点が多い。私どもは腫瘍微小環境によってがん幹細胞性が制御されることを念頭に、がん間質細胞とがん細胞のスフェロイドもしくはオルガノイド共培養系を構築し、解析した。その結果、がん間質細胞より産生される液性因子により、がん幹細胞がより強く維持されることがわかった。がん細胞と共培養しているがん間質細胞より RNA を抽出し、RNA シークエンスを行ったところ、トップ 10 遺伝子のなかにサイトカインの granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) が同定された。G-CSF 単独を用いてもがん細胞のスフェロイド形性能が上昇し、G-CSF 中和抗体によりスフェロイド形性能が低下した。さらに、G-CSF 受容体 (G-CSFR) を強発現するがん細胞と低発現のがん細胞を用いた *in vivo* の extreme limiting dilution assay (ELDA) にて、G-CSFR を強発現するがん細胞集団にがん幹細胞が濃縮されることがわかった。患者由来がん細胞を用いた骨転移系を構築し、骨への転移能を解析したところ、G-CSFR を強発現するがん幹細胞集団は、強い骨転移能を持つことがわかった。以上よりトリプルネガティブ乳がんは、腫瘍微小環境から産生される G-CSF を利用して骨へ転移できるがん幹細胞を増やして、骨転移を促進することが示唆された。

【文献】

1. Takeuchi Y and Gotoh N.: Inflammatory cytokines-enriched microenvironment plays key roles for the development of breast cancers. *Cancer Sci*, May, 114(5): 1792–1799, 2023.
2. Takeuchi Y, Kimura N, Murayama T, Machida Y, Iejima D, Nishimura T, Terashima M, Wang Y, Li M, Sakamoto R, Yamamoto M, Itano N, Inoue Y, Ito M, Yoshida N, Inoue J-I, Akashi K, Saya H, Fujita K, Kuroda M, Kitabayashi I, Voon D, Suzuki T, Tojo A, Gotoh N.: The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 118(43), e2103658118, 2021.
3. Reheman Y, Takeuchi Y, Nishimura T, Li M, Wang Y, Meguro-Horike M, Kohno T, Horike S, Nakata A, Gotoh N.: MUSASHI-2 confers resistance to third-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitor osimertinib in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 112(9), 3810–3821, 2021.
4. Murayama T, Takeuchi Y, Yamawaki K, Natsume T, Mengjiao L, Marcela N R-C, Nishimura T, Kogure Y, Nakata A, Tominaga K, Sasahara A, Yano M, Ishikawa S, Ohta T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S, Seki M, Suzuki Y, Sugano S, Enomoto T, Tanabe M, Tada K, Kanemaki T M, Okamoto K, Tojo A, Gotoh N.: MCM10 compensates for Myc-induced DNA replication stress in breast cancer stem-like cells. *Cancer Sci*, 112(3), 1209–1224, 2021.
5. Murayama T, Gotoh N.: Patient-derived xenograft models of breast cancer and their application. *Cells*, 8, E621, 2019.
6. Tominaga K, Minato H, Murayama T, Sasahara A, Nishimura T, Kiyokawa E, Kanauchi H, Shimizu S, Sato A, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Ogawa T, Ishii H, Mori M, Akashi K, Okamoto K, Tanabe M, Tada K, Tojo A, Gotoh N.: Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 116, 625–630, 2019.
7. Nishimura T, Nakata A, Chen X, Nishi K, Meguro-Horike M, Sasaki S, Kita K, Horike S-I, Saitoh K, Kato K, Igarashi K, Murayama T, Kohno S, Takahashi C, Mukaida N, Yano S, Soga T, Tojo A, Gotoh N.: Cancer stem-like properties and gefitinib-resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2. *Oncogene*, 38, 2464–2481, 2019.
8. Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada K, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.: Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*, 36, 1276–1286, 2017.
9. Murayama T, Nakaoku T, Enari T, Nishimura T, Tominaga K, Nakata A, Tojo A, Sugano S, Kohno T, Gotoh N.: Oncogenic fusion gene CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit, *Cancer Res*, 76, 974–983, 2016.
10. Hinorara K, Kobayashi S, Kanauchi H, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Tada K, Umezawa K, Mori M, Ogawa T, Inoue J, Tojo A. & Gotoh N.: ErbB/NF- κ 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）

がん三次元培養と空間的発現解析の統合による がん難治性ニッチの同定

岡本 康司

帝京大学
先端総合研究機構

臨床がんの治療抵抗性は、がん細胞と非がん細胞が構成する細胞ネットワークが関与している事が知られている。がん組織中には、がん関連繊維芽細胞（CAF）、内皮細胞、マクロファージ等の非がん細胞が存在するが、がん細胞はこれらの非がん細胞との相互作用により、自らの生存増殖に有利な微小環境を構築していると考えられる。とりわけ、CAF（cancer-associated fibroblasts）やマクロファージ等は、がん細胞との相互作用を通じて抗がん剤抵抗性に関与していると考えられる。抵抗性を担う細胞群を同定するためには、がん組織の1細胞レベルでの解析が重要でありシングルセル解析が盛んに行われているが、シングルセル解析では組織内での位置情報は保持されないため、細胞ネットワークの理解は容易でない。そこでシングルセル解析に加えて、空間的トランスクリプトーム等の空間的解析を行う事により治療抵抗性を担う細胞ネットワークの解析を行なっている。さらに、スフェロイド、オルガノイド等のがん三次元培養を用いて、細胞間相互作用の *in vitro* 培養系における検証を試みている。本演題では、大腸がん、卵巣がんを対象とした解析について紹介する。

卵巣明細胞がんの手術検体を用いて、シングルセル解析でがん細胞層別化を行なった所、HIF-1aを高発現するがん細胞群が抗がん剤抵抗性細胞として同定された。次に、空間的トランスクリプトーム解析との統合により抵抗性細胞群の腫瘍内局在を調べた所、Cancer-associated fibroblast（CAF）との共局在が認められた。そこで、CAFとがんスフェロイドとの共培養系を樹立した所、CAFによりがん細胞におけるHIF-1a発現及び抗がん剤抵抗性の上昇が認められた。これらの結果より、CAFががん細胞におけるHIF-1a活性誘導を介して治療抵抗性を亢進すると考えられた。現在、多重抗体イメージングにより、CAFによる治療抵抗性亢進メカニズムのさらなる検証を行っている。

マウス移植モデルを用いた解析として、大腸がん由来スフェロイドの移植腫瘍の解析も行っている。これまでの研究で大腸がん組織中に存在するPROX1陽性の休止型がん幹細胞が抗がん剤抵抗性を担う事を明らかにしたが、空間的トランスクリプトームとの統合を行った所、PROX1高発現細胞群は腫瘍辺縁部に存在し、その一部の細胞はCAFとの共局在が認められた。現在、*in vitro* 共培養系を用いたPROX1陽性細胞とCAFの細胞間相互作用についての解析も進めている。

【文献】

1. Ohata H, Shiokawa D, Sakai H, Kanda Y, Okimoto Y, Kaneko S, Hamamoto R, Nakagama H, Okamoto K. PROX1 induction by autolysosomal activity stabilizes persister-like state of colon cancer via feedback repression of the NOX1-mTORC1 pathway. *Cell Rep.* doi: 10.1016/j.celrep.2023.112519, 2023.
2. Yamawaki K, Mori Y, Sakai H, Kanda Y, Shiokawa D, Ueda U, Ishiguro T, Yoshihara K, Nagasaka K, Onda T, Kato T, Kondo T, Enomoto T, Okamoto K. Integrative analyses of gene expression and chemosensitivity of patient-derived ovarian cancer spheroids link G6PD-driven redox metabolism to cisplatin chemoresistance. *Cancer Lett.* doi: 10.1016/j.canlet.2021.08.018, 2021.
3. 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.
4. 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 Rep.* 28, 1282–1295, 2019.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ohata H, Ishiguro T, Aihara Y, Sato A, Sakai H, Sekine S, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Nakagama H, Okamoto K. Induction of the stem-like cell regulator CD44 by Rho kinase inhibition contributes to the maintenance of colon cancer-initiating cells. *Cancer Res.* 72, 5101–5110, 2012.



岡本 康司

帝京大学 先端総合研究機構

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

女性がんの患者由来スフェロイド培養モデルの確立とその応用

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 研究部長
埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学 客員教授

患者由来の腫瘍組織より、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、がん細胞培養と、そこからマウスへ移植して腫瘍形成させるシステムが前臨床モデルとして注目されている。我々は、女性がんと男性がん、また泌尿器がんについて患者由来がん細胞（Patient-Derived cancer Cells: PDC）培養とそれ由来のがん移植モデル（PDC-derived Xenografts: PDCX）を樹立し、新たな治療標的の探索や、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について探索している。

ここでは、女性がんの実例として乳がん、子宮内膜がんと卵巣がんを取り上げて、直近の研究成果について報告する。これらの女性がんは、本邦でも患者数・死亡者数が増加し、大きな臨床上的問題となっている。それぞれ治療抵抗性の獲得に対する対策が課題となっているが、その解決には病態メカニズムの解明、診断・治療標的の道程とその介入が重要となる。そこで、女性がん患者由来組織から三次元スフェロイド培養を行い複数の長期培養可能なPDCおよびPDCXを樹立した。病理学的に、PDCX腫瘍は患者腫瘍組織と同様の組織学的特徴を保持していた。我々は、かねてからエストロゲン応答遺伝子として同定したTRIMファミリーのユビキチンリガーゼEfpのがんにおける意義に注目しており、本講演ではその病態メカニズムに置かる役割と診断・治療への応用について述べる。また、卵巣がんモデルにおいては腹水を形成するPDCXモデルを確立し、長鎖費コートRNAを標的とした核酸創薬の治療モデルとしての意義を示した。これらの結果を併せ、がん三次元スフェロイド培養系は実臨床におけるがん病態に近いモデル系として、新たな診断・治療法の開発に役立つことが期待される。

【文献】

1. Takayama K, Matsuoka S, Adachi S, Honma T, Yoshida M, Doi T, Shin-ya K, Yoshida M, Osada H, *Inoue S: Identification of small-molecule inhibitors against the interaction of RNA-binding protein PSF and its target RNA for cancer treatment. *PNAS nexus* (in press)
2. Kobayashi A, Azuma K, Takeiwa T, Kitami T, Horie K, Ikeda K, *Inoue S: A FRET-based respirasome assembly screen identifies spleen tyrosine kinase as a target to improve muscle mitochondrial respiration and exercise performance in mice. *Nat Commun* 14(1): 312, 2023.
3. Takayama K, Kosaka T, Suzuki T, Hongo H, Oya M, Fujimura T, Suzuki Y, *Inoue S: Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in the progression of prostate cancer. *Nat Commun* 12(1): 3766, 2021.
4. Azuma K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, Horie-Inoue K, *Inoue S: TRIM47 activates NF- κ B signaling via PKC ϵ /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(35): e2100784118, 2021.
5. 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.
6. 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(8): 1895–1906, 2019, and **Highlighted** in “eNews”.
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. Takayama K, Suzuki T, 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, 2018a.
9. 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.
10. Takayama K, Misawa A, Suzuki T, Takagi K, Hayashizaki Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S, Urano T, *Inoue S: TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun* 6, 8219, 2015.



井上 聡

東京都健康長寿医療センター・システム加齢医学

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

胆道癌患者由来モデルの樹立とその応用の実際

尾島 英知

慶應義塾大学病理学教室 准教授

胆道がんは難治性がんのひとつであり、その治療法の選択および予後の改善のためには、手術検体を用いた体系的な臨床病理学的、分子病理学的解析が欠かせない。その際に強力なツールになるのが様々なバイオリソースである。しかし、特にアジアで多い胆道がんでありながら、日本人由来の胆道がんバイオリソースは極めて少ないのが現状であった。さらに、胆道がんを専門とする病理医が病理標本を鏡検、再検討して得ることができる極めて信頼性の高い病理形態学的知見に基づいたデータベースの構築もほとんどされていなかった。我々は、国立がん研究センター中央病院における膨大な手術検体から、病理診断に影響のない残余の検体を蒐集し、発現データ、遺伝子変異データ、臨床病理学的データを紐づけしたデータベースを構築してきた。創薬における死の谷の克服に貢献することを目指し、自験例切除材料から、世界的にもいまだ少数で、当時本国では最大級となる13株の胆道癌細胞株と26例の xenograft モデルを樹立した。これらを含めた多数の胆道がんバイオリソース（新鮮切除検体凍結材料、異種移植モデル、細胞株）と臨床病理学的データベースを保有し、胆道がん研究環境を整備してきた。こういった研究環境を背景に、遺伝子情報が“紐づけ”された胆道がん臨床検体を用いて、腫瘍の浸潤・発育に重要な役割を示すと考えられる EGFR や VEGFR などのチロシンキナーゼ分子を標的とした多数の新規抗がん剤の前臨床試験を複数の製薬企業と共同して施行し、腫瘍増殖・進展への関与を示しただけでなく、一部は、橋渡し研究として臨床試験が行われた。さらに、詳細な病理学的知見から見出した胆道がんの特徴的で予後を鋭敏に反映する新たな病理学的因子に基づいた胆道がん進展に関与する分子機構を、これらの自ら確立した豊富なバイオリソースを用いて検証し、臨床に有益な情報を発信してきた。近年では、胆道がんの標準治療であるゲムシタビンとシスプラチン併用療法の薬効の実際を *in vitro* で明らかにしたり、企業との共同研究により xenograft モデルからオルガノイドの作製を行って発がんのメカニズムの解明を試みたりした。このように、単に患者由来癌モデルを樹立するだけでなく、背景にある様々な臨床病理学的データや遺伝子データと組み合わせることにより、革新的な研究を実現できるだけでなく、臨床応用も視野に入れたより実臨床を意識した研究が可能になると考えている。

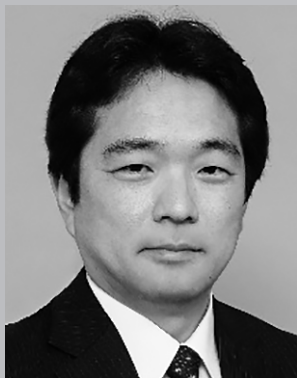
本講演では、実際に我々のグループが行った胆道がん患者由来モデルの作製とその応用の実際を提示し、将来に向けた課題にも触れる予定である。

【主な所属学会と活動歴】

- ・ 日本病理学会 病理専門医研修指導医、評議員
Pathology International 刊行委員会 委員
日本病理学会ゲノム病理組織取扱い規約委員会（実証解析研究者）
- ・ 日本癌学会 評議員
- ・ 日本肝癌研究会 社員
肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会実務委員
肝癌追跡調査関連論文査読委員
原発性肝癌取扱い規約 病理小委員会委員
- ・ 日本肝胆膵外科学会 肝門部胆管癌取扱い規約委員会委員（2011年～2012年）
胆道癌取扱い規約委員会委員
- ・ 日本肝臓学会 NASH 診断ワーキンググループ病理医協議会
- ・ 日本胆道学会 認定指導医
- ・ その他、日本臨床内科医会（専門医）、肝癌症例研究会（運営委員）、肝血流動態イメージ研究会（病理コメンテーター）、日本臨床細胞学会、The United States and Canadian Academy of Pathology（USCAP）、United European Gastroenterology（UEG）など

【受賞歴】

- ・ 2010年 日本病理学会 症例研究賞
- ・ 2019年 日本病理学会 学術研究賞
- ・ 2020年 旭川医科大学同窓会学術奨励賞



尾島 英知

慶應義塾大学病理学教室 准教授

-
- 1996年3月 旭川医科大学医学部医学科 卒業
 - 1996年4月 旭川医科大学附属病院 研修医
 - 1999年9月 旭川医科大学病理学第二教室 助手
 - 2000年6月 国立がんセンター中央病院 チーフレジデント
 - 2001年6月 国立がんセンター研究所病理部 研究員
 - 2008年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科 修了
 - 2012年11月 国立がん研究センター研究所分子病理分野 主任研究員
 - 2014年1月 慶應義塾大学医学部病理学教室 准教授

肉腫とともに

加藤 康裕

肉腫（サルコーマ）の会たんぽぽ

極々普通のサラリーマンに突然降りかかった意味不明な後腹膜平滑筋肉腫。罹患から現在の治療に至る思いを今後の治療方法の開発への期待を込めて述べたいと思う。

2013年1月会社の50歳節目の人間ドックにおいて、腹部エコー検査で膵臓付近に影が確認された。ドック専門クリニックのため近くの大学病院へ紹介状をもらい受診。難しい部位に影が有るが恐らく何らかの腫瘍であろうと診断。生検は位置的に難しく更なる診断のためにもPET検査の結果によって進める事になった。

この時点において身体的に痛みは何もなく、この腫瘍や診断は本当に現実なのだろうか？画像診断のみで情報も少なく様々な恐怖で疑心暗鬼に陥ってしまっていた。当時震災の影響もあり一人で生活していたので家族にも相談出来ず悶々とした日々を過ごした。

一体何の病気だろう？手術で治るのか？もし失敗したら？余命は？不安しか無かった。

唯一友人に相談し、その家族の協力によりセカンドオピニオンを勧められ、幾つかの候補から国立がんセンター中央病院を選択。膵頭十二指腸切除術。そこら辺に在る臓器を一度切り離してまた戻す。およそ10時間近くかかると説明を受けた。圧倒的な手術件数の違いから国立がんセンター中央病院で治療を受けることにした。

6月に手術を受けるまでの間、辛く大変な心の葛藤や命の優先度の選択に悩まされた。報告相談しようとした母親が2月に腰痛で入院。リハビリマッサージを受ける姿を見ていたのに、いきなり大腸がんステージIVで余命宣告。なぜこんなに大変な事が一度に起きるのだろうか？

2017年左右両方の肺に転移が発見され胸腔鏡手術により摘出。ちょうどその頃に患者会(肉腫(サルコーマ)の会たんぽぽ)に出会った。10回の手術を経験された方や様々な抗がん剤の体験談や治療体験が聞けてとても心強かった。また勉強会やフォーラムに参加し先生方との交流も出来、情報不足の肉腫に対して自身の考え方、向き合い方が少し変わってきた。

「肉腫とともに」でも共存を望む患者はいない、少しでも早く決別したい。それをさせてくれない現実がある。肉腫とともに生き闘わなくてはならないのである。一刻も早い有効な治療方法や薬の開発を望む。

2022年5月骨転移のためランマーク注射が始まる。そして2023年6月最初の手術から10年を迎えた。そして翌月初めての抗がん剤「ドキシソルビシン」とともに新しい闘いが始まっている。



加藤 康裕

肉腫（サルコーマ）の会 たんぽぽ

- 1962年 愛知県名古屋市中村で出生
- 1969年 東京都武蔵野市に家族とともに転居
- 1987年 東京トヨベツ（株）（現トヨタモビリティ東京（株））に就職
- 2013年 国立がんセンター中央病院にて後腹膜平滑筋肉腫手術
- 2017年 同病院にて左右両肺転移手術
- 2022年 骨盤に転移（ランマーク注射開始）
- 2023年 両肺に再発転移化学療法開始（ドキソルビシン）

骨軟部肉腫の全ゲノム解析

平井 利英

国立がん研究センター 研究所 分子病理分野

骨軟部肉腫は全悪性腫瘍に占める割合が1%程度の希少がんであり、その組織型は50以上に分かっている。その希少性のため大規模な肉腫の臨床研究、基礎研究は他の癌種に比して少ない。近年、がんの全ゲノムシーケンス (WGS) による解析は数多く報告されてきているが、肉腫においてはほとんど報告されていない。我々は肉腫のWGSを中心とするマルチオミクス解析を実施し、骨軟部腫瘍の組織型横断的ゲノムプロファイリングを行った。

骨軟部腫瘍の分子病態の解明を目的として設立された骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアム参加施設より収集した701例を対象とし、WGS、RNAシーケンス、およびメチル化解析を行った。

骨軟部肉腫は、その染色体の構造上、特異的な融合遺伝子を有する滑膜肉腫、隆起性皮膚線維肉腫 (DFSP)、胞巣状軟部肉腫などの転座関連肉腫 (TRS) と、特定のドライバーが判明しておらず複雑な核型を呈する骨肉腫、未分化多形肉腫、脱分化脂肪肉腫などの複雑核型肉腫 (CKS) に分類できる。点変異と構造異常の総数は、TRSよりもCKSで多く、また *TP53* や *NF1*、*RBI*、*ATRX* などのがん関連遺伝子の変異のほとんどは TRS よりも CKS でより高頻度に検出された。非コード領域の変異解析により、*TERT* のプロモーター領域にホットスポット変異を含む点変異や構造異常が高頻度にみられた。*TERT* 転写開始点付近の遺伝子上流における構造異常とメチル化の状態に相関があり、同遺伝子の発現変動につながっていた。染色体不安定性の一つの現象として高度の染色体破碎とランダムな再編成を起こす chromothripsis が知られている。Chromothripsis は全ての CKS の組織型において頻繁にみられた一方、TRS のほとんどの組織型では chromothripsis の頻度は低かった。TRS のうち、滑膜肉腫と DFSP では chromothripsis が既知の融合遺伝子を含む染色体領域に比較的高い頻度で発生しており、これらの組織型では融合遺伝子の形成に chromothripsis が寄与している可能性が考えられた。CKS の組織型では *TP53*、*MDM2*、*NF1* といったがん関連遺伝子のコピー数変動が高頻度に生じていたが、そのコピー数変動が chromothripsis によって生じている割合は既報の他の癌腫に比べて高かった。以上から、骨軟部肉腫においてはその染色体不安定性ががん遺伝子の変異やコピー数異常、融合遺伝子形成に深く関わっていることが示唆された。



平井 利英

国立がん研究センター 研究所 分子病理分野

- 2013年 東京大学整形外科・脊椎外科
- 2014年 都立駒込病院 骨軟部腫瘍科
- 2016年 東京大学医学部附属病院 整形外科
- 2019年 都立駒込病院 骨軟部腫瘍科
- 2020年 国立がん研究センター 研究所 臨床ゲノム部門
- 2022年 国立がん研究センター 研究所 分子病理分野

がん浸潤転移研究のための がん微小環境三次元モデルの開発

松永 行子

東京大学 生産技術研究所 教授

転移は多くの過程を経て起こるため転移関連因子群の同定とともに、それぞれの因子が関与する素過程を理解することがある。複雑な過程が絡み合うことで生じるがん転移においては、がんの不均一性、そして複雑ながん微小環境が転移制御因子の評価をより困難にしており、単純化した *in vitro* の評価系の開発が期待される。このような背景から、近年、*in vitro* で三次元組織を構築する方法とマイクロ流体や微細加工技術を取り入れた臓器チップ (organ-on-a-chip)、生体模倣システム (microphysiological system: MPS) という生体内の細胞-組織環境をそのままチップ上に再現したデバイス研究開発が国内外で急速に加速している。

そこで、本発表では、マイクロデバイス技術を駆使し、血管周囲にがんオルガノイドを配置したがん微小環境模倣デバイスを構築し、(i) 各転移ステップにおける血管新生、血管内浸潤などのイメージング解析、(ii) 透過性評価による血管内皮バリア機能解析、(iii) デバイスに組み込んだ圧力制御機構によるがん微小環境の力学的性質変化の解析手法について報告する。

【社会活動】

日本血管生物医学会 理事
 化学とマイクロ・ナノシステム学会 理事
 ナノバイオメディカル学会 常任理事
 日本バイオマテリアル学会 評議員

【受賞歴】

1. 平成 30 年度生産技術研究奨励会顕彰
2. 平成 30 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

【文献】

1. J. Cacheux, J. Ordonez-Miranda, A. Bancaud, L. Jalabert, M. Nomura, Y.T. Matsunaga, “Asymmetry of tensile vs. compressive elasticity and permeability contributes to the regulation of exchanges in collagen gels”, *Science Advances*, 9, eadf9775 (2023).
2. J. Cacheux, A. Bancaud, D. Alcaide, J.I. Suehiro, Y. Akimoto, H. Sakurai, Y.T. Matsunaga, “Endothelial tissue remodeling induced by intraluminal pressure enhances paracellular solute transport”, *iScience*, 7(21), 107141 (2023).
3. T. Sano, T. Nakajima, K.A. Senda, S. Nakano, M. Yamato, Y. Ikeda, H. Zeng, J.I. Kawabe, Y.T. Matsunaga, “Image-Based Crosstalk Analysis of Cell-Cell Interactions during Sprouting Angiogenesis using Blood-Vessel-on-a-Chip”, *Stem Cell Research & Therapy*, 13, 532 (2022).
4. J. Pauty, S. Nakano, R. Usuba, T. Nakajima, Y. Johmura, S. Omori, N. Sakamoto, A. Kikuchi, M. Nakanishi, Y.T. Matsunaga, “A 3D tissue model-on-a-chip for studying the effects of human senescent fibroblasts on blood vessels”, *Biomaterials Science* 9, 199–211 (2021).
5. J. Pauty, R. Usuba, I.G. Cheng, L. Hespel, H. Takahashi, K. Kato, M. Kobayashi, H. Nakajima, E. Lee, F. Yger, F. Soncin, Y.T. Matsunaga, “A vascular endothelial growth factor-dependent sprouting angiogenesis assay based on an in vitro human blood vessel model for the study of anti-angiogenic drugs”, *EBioMedicine*, 225–236 (2018).



松永 行子

東京大学生産技術研究所

2007年 筑波大学大学院数理物質科学研究科 博士（工学）
 2007年 東京女子医科大学 博士研究員
 2007年 東京大学 特定プロジェクト研究員
 2007年 東京大学 生産技術研究所 特任助教
 2010年 東京大学 生産技術研究所 特任講師
 2014年 東京大学 生産技術研究所 講師
 2018年 東京大学 生産技術研究所 准教授
 2023年 東京大学 生産技術研究所 教授

臨床がんを反映した実験モデルの開発： がん悪液質モデルの樹立と 分子病理学的特性の解析

柳原 五吉

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野 外来研究員

悪液質とは筋肉及び脂肪組織の消耗による著しい体重減少、食欲不振、全身衰弱、倦怠感を特徴とする多因子性症候群であり、がん患者の Quality of Life (QOL) の低下のみならず、化学療法にも悪影響を及ぼし、がん死亡の 20% を占めると推定される。また、進行した胃癌、膵臓癌、大腸癌、肺癌などの患者に高率 (50–80%) に認められることから、悪液質の改善は患者の QOL 向上、化学療法の継続、死亡率減少につながる喫緊の課題である。この悪液質の発症機序の解明及び症状改善薬の開発には、病態を反映した適切なモデルが必要不可欠である。一方、患者由来がん細胞 (組織) を利用する異種移植モデルは、ヒト臓器がんの特徴を有し、臨床への橋渡し研究に有用である。そこで我々は胃癌、膵臓癌、十二指腸癌などの患者由来培養細胞を樹立し、これを免疫不全動物へ移植し、体重減少を指標に悪液質誘発細胞の分離を試みた。その結果、悪液質を高率に惹起する悪液質誘発細胞の分離に成功した。本講演では、十二指腸癌細胞の実験成績を中心に悪液質動物モデルの作製とその分子病理学的特性、悪液質誘発因子の探索、症状改善実験について紹介したい。

最近、我々は極めて希な十二指腸神経内分泌癌の患者由来細胞株 (TCC-NECT-2) の樹立に成功した。この細胞を移植した動物では低頻度ながら体重減少を認めた。そこで、段階的選択法により、明瞭な悪液質症状を誘発する亜株 (AkuNEC) を分離した。この細胞をマウスに皮下及び同所移植すると、体重減少、食欲不振、骨格筋萎縮、脂肪組織の喪失、自発運動の低下などの悪液質症状を全例に認めた。さらに、血清 IL-8 の過剰産生が観察され、そのレベルは体重減少、脂肪・筋肉量の減少と正の相関を示した。これを悪液質誘発因子と推測し、shRNA にて IL-8 遺伝子をノックダウンした AkuNEC 細胞を移植し悪液質への影響を検討した。しかし進行の一時期で体重低下に有意差はあるものの明瞭な発症抑制は認められず、悪液質誘導に IL-8 の直接関与はなく新たな因子および機序の存在が示唆された。

一方、胃癌細胞 85As2 はヌードラットへ移植すると摂餌量低下を伴う悪液質症状を発症する。このモデルを用いて、食欲不振に適応を有する漢方薬である六君子湯の治療実験を行った。悪液質発症後からの六君子湯の投与は、摂餌・摂水量低下の改善、体重減少を抑制し、最終的に筋肉量低下を抑制した。

結論として、これらの悪液質誘発細胞を移植した担癌動物は「臨床がんの特徴を踏まえた実験モデル」として悪液質の病態生理、機序の解明及び症状改善薬の開発に有用と考えられる。

【学会賞、受賞歴】

1. 2003 年 優秀選抜論文賞 (第 19 回日本疾患モデル学会総会)
2. 2006 年 優秀選抜論文賞 (第 23 回日本疾患モデル学会総会)
3. 2006 年 田宮記念賞 (財団法人 がん研究振興財団)
4. 2013 年 ブルーリボン賞 (DDW2013 米国消化器病学会)
5. 2015 年 学会総会会長賞 (第 87 回日本胃癌学会総会)

【論文】

1. Yanagihara K, Takigahira M, Mihara K, Kubo T, Morimoto C, Morita Y, Terawaki K, Uezono Y, Seyama T. Inhibitory Effects of Isoflavones on Tumor Growth and Cachexia in Newly Established Cachectic Mouse Models Carrying Human Stomach Cancers. *Nutrition and Cancer*, 2013; 65(4), 578–589.
2. Yanagihara K, Kubo T, Mihara K, Kuwata T, Ochiai A, Seyama T, Yokozaki H. Establishment of a Novel Cell Line from a Rare Human Duodenal Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Oncotarget*. 2018; 9(92): 36503–36514.
3. Yanagihara K, Kubo T, Iino Y, Mihara K, Morimoto C, Seyama T, Kuwata T, Ochiai A, Yokozaki H. Development and Characterization of a Cancer Cachexia Model Employing a Rare Human Duodenal Neuroendocrine Carcinoma-originating Cell Line. *Oncotarget*. 2019; 10(25): 2435–2450.
4. Yanagihara K, Kubo T, Mihara K, Kuwata T, Ochiai A, Seyama T, Yokozaki H. Development and Biological Analysis of a Novel Orthotopic Peritoneal Dissemination Mouse Model Generated Using a Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Line. *Pancreas*. 2019; 48(3): 315–322.
5. Yanagihara K, Iino Y, Yokozaki H, Kubo T, Oda T, Kubo T, Komatsu M, Sasaki H, Ichikawa H, Kuwata T, Seyama T, Ochiai A. A Comparative Study of Patient-Derived Tumor Models of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Involving Orthotopic Implantation. *Pathobiology*. 2022; 89(4): 222–232.



柳原 五吉

国立がん研究センター研究所希少がん研究分野 外来研究員

-
- 1985 年 広島大学 医学博士
 - 1985 年 広島大学原爆放射能医学研究所 文部教官助手 (1993 年助教授)
 - 1986 年 米国国立がん研究所 客員研究員・研究員 (併任: 1988 年まで)
 - 1994 年 免疫生物科学研究所 研究開発部長
 - 1997 年 国立がんセンター研究所実験動物管理室 省令室長
 - 2008 年 安田女子大学薬学部 教授 (併任: 研究施設担当教授)
 - 2012 年 国立がん研究センター研究所・先端医療開発センター 特任研究員
 - 2022 年 国立がん研究センター研究所希少がん研究分野 外来研究員

両側腫瘍モデルを用いた 腫瘍特異的 T 細胞の動態解析

上羽 悟史

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 准教授

免疫チェックポイント阻害剤に代表されるがん免疫療法は、腫瘍反応性 T 細胞の質・量を強化することで抗腫瘍効果を発揮する。そのため、がん免疫療法の効果を反映するバイオマーカーとして、また腫瘍反応性 T 細胞における作用点を解析する手法として、個々の T 細胞の認識抗原を規定する T 細胞受容体 (TCR) の種類や頻度の変化を網羅的に解析する TCR レパトア解析が注目されている。我々はこれまでに複数の臨床試験において免疫治療前後の患者腫瘍組織生検と末梢血の TCR レパトア解析を実施し、腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL) と同じ TCR を持つクローンの末梢血中での種類と頻度の増減が腫瘍効果と相関することを示してきた。一方、新規治療法開発の前臨床研究で頻用される従来の担がんモデルマウスでは、TCR レパトア解析に必要十分な量のサンプルを同一個体から複数回採取することは生体への侵襲性が高く困難である。そのため、治療前後で腫瘍反応性クローンの変動と抗腫瘍効果の関連を定量的に評価し、薬効評価と作用機序解明を可能とする実験モデルは存在しなかった。

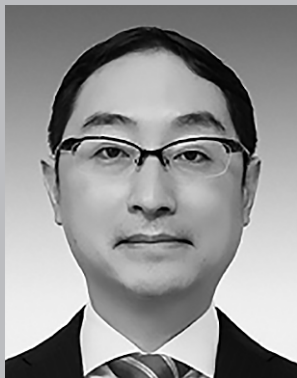
この状況を打破すべく、我々はマウス両側腫瘍モデルにおいて両側の腫瘍増殖が対照的である場合、免疫微小環境が類似するという先行研究に基づき、両側腫瘍モデルを用いた経時的な腫瘍反応性クローンの変動解析を行った(文献3)。まず、マウスの両背部皮下へ肺がん細胞株 LLC を接種し、両側で対称的に腫瘍が成長した個体の腫瘍と腫瘍所属リンパ節 (dLN) の TCR レパトアを解析したところ、両側腫瘍間における T 細胞クローンの種類や頻度分布の類似性は、分割した同一腫瘍同士の種類性と同等であった。これは、両側腫瘍モデルにおける経時的な腫瘍サンプリングが、臨床で行う治療介入前後の腫瘍生検に外挿できることを示している。この両側腫瘍モデルを用いて、TIL クローンの腫瘍接種後 14 日目から 21 日目にかけての変動を解析したところ、クローンの動態には複数のパターンがあること、すなわちクローンサイズが拡大または縮小するクローンが存在することが明らかになった。また、シングルセル TCR/RNA-seq 解析から動態の異なるクローンはそれぞれ 14 日目の段階で特徴的な遺伝子発現パターンを持つこと、一方、縮小するクローンにおいても一部記憶幹細胞様の集団は 21 日目の段階でも維持されることが明らかになった。本講演では、両側腫瘍モデルの解析から明らかになった腫瘍反応性 T 細胞クローンの動態と運命を紹介するとともに、新たな複合がん免疫療法開発における同モデルの有用性を議論したい。

【研究費】

1. 進行・再発固形がん患者を対象としたヒト型化抗 CD4 抗体 IT1208 の第 I 相医師主導臨床治験（革新がん、分担、2016–2018）
2. 増殖の臓器指向性と一細胞遺伝子発現解析に基づく治療最適抗腫瘍 T 細胞クローンの同定（基盤 B、代表、2020–2022）
3. 抗原提示細胞サブセットによる抗腫瘍 T 細胞レパトア応答制御の解明（基盤 B、代表、2023–2025）

【論文】

1. Aoki H, Ueha S*, et al. Clonal spreading of tumor-infiltrating T cells underlies the robust antitumor immune responses. *Cancer Immunol Res.* 2023
2. Aoki H, Ueha S*, et al. Revealing Clonal Responses of Tumor-Reactive T-Cells Through T Cell Receptor Repertoire Analysis. *Front Immunol.* 2022
3. Tsunoda M, Ueha S*, et al. Proportional Tumor Infiltration of T Cells via Circulation Duplicates the T Cell Receptor Repertoire in a Bilateral Tumor Mouse Model. *Front Immunol.* 2021
4. Chen CY, Ueha S, et al. Combining an Alarmin HMGN1 Peptide with PD-L1 Blockade Results in Robust Antitumor Effects with a Concomitant Increase of Stem-Like/Progenitor Exhausted CD8(+) T Cells. *Cancer Immunol Res.* 2021
5. Aoki H, Ueha S*, et al. Transient Depletion of CD4(+) Cells Induces Remodeling of the TCR Repertoire in Gastrointestinal Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2021
6. Aoki H, Ueha S*, et al. Greater extent of blood-tumor TCR repertoire overlap is associated with favorable clinical responses to PD-1 blockade. *Cancer Sci.* 2021
7. Shitara K, Ueha S, et al. First-in-human phase 1 study of IT1208, a defucosylated humanized anti-CD4 depleting antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2019
8. Aoki H, Ueha S*, et al. TCR Repertoire Analysis Reveals Mobilization of Novel CD8(+) T Cell Clones Into the Cancer-Immunity Cycle Following Anti-CD4 Antibody Administration. *Front Immunol.* 2018



上羽 悟史

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門

2005年	東京大学 大学院医学系研究科	修了	博士（医学）
2005年	東京大学 大学院医学系研究科		研究員
2007年	東京大学 大学院医学系研究科		助教
2012年	The Univ Michigan, Dept Patho.		Visiting Fellow
2013年	東京大学 大学院医学系研究科		講師
2018年	東京理科大学 生命医科学研究所		准教授

Explainable AI (説明可能な AI) の活用による腸内細菌に基づく大腸がんの詳細な分類

山田 拓司

東京工業大学 生命理工学院 准教授

近年の研究により、腸内細菌群集構造の変化と大腸がんの進行との関連が明らかになっている。大腸がん患者における *Fusobacterium nucleatum* や *Parvimonas micra* などの特定の細菌の存在量の増加は、大腸がん発症との関連性が報告されている。このような便サンプル由来の細菌情報をバイオマーカーとして利用した大腸がん診断方法の開発も進んでいる。これまでの大腸がんのバイオマーカー探索や疾患予測では、機械学習モデルがすでに利用されている。機械学習の様々なアルゴリズムの中でも、特に Random Forest は、予測力や得られた結果の説明の簡易さなどから研究でよく使用されている。機械学習を使ったこれまでの研究報告でも、大腸がんバイオマーカーの最有力候補として、従来の研究と同様にフソバクテリウム・ヌクレアタムが挙げられている。

機械学習を用いたこれまでの解析手法では、こうした大腸がんに関連のある細菌の特定に加えて、細菌群集全体を考慮した疾患確率の計算も可能である。しかしながら、大腸がん確率に寄与するのはどの細菌かを、それぞれの患者について個別に明らかにすることはできていない。そこで、「説明可能な AI」を活用し、腸内環境情報からの大腸がん予測において、重要な情報を層別化し取得する手法を開発した。結果、大腸がん患者が4つのサブグループを形成していることが明らかとなった。この事象を異なる国由来の5つの主要な公開大腸がんマイクロバイームデータセットを用いて検証し、データセット間で一貫した結果を得ることに成功した。

細菌と疾患の関連性の研究において、機械学習アルゴリズムの利用により、疾患の診断に向けた研究が増加している。すなわち、本研究により提案されたこの新しい解析手法は、より層別化されたマイクロバイームデータを探索し、潜在的な疾患サブグループとそれに関連する潜在的バイオマーカーを見つけ出すのに非常に有益である。この新しい解析手法は、今後のさらなる研究を通して、よりパーソナライズされた大腸がん診断の実現に貢献するものである。また大腸がんだけでなく、将来は潰瘍性大腸炎や糖尿病、肝臓病など、腸内細菌が関連する他の疾患にも同様に対応できると期待される。

【研究費、学会賞、受賞歴】

1. 腸内環境ビッグデータ（データさきがけ、代表、2015–2018）
2. ヒト腸内環境ビッグデータを基軸とした Microbiome-based Precision Medicine（JST AIP、代表、2019–2021）
3. 令和 2 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）受賞

【文献】

1. R. Rynazal, K. Fujisawa, H. Shiroma, F. Salim, S. Mizutani, S. Shiba, S. Yachida, T. Yamada, Leveraging explainable AI for gut microbiome-based colorectal cancer classification. *Genome Biol.* 24, 21 (2023).
2. F. Salim, S. Mizutani, M. Zolfo, T. Yamada, Recent advances of machine learning applications in human gut microbiota study: from observational analysis toward causal inference and clinical intervention. *Curr. Opin. Biotechnol.* 79, 102884 (2023).
3. M. Nagai, M. Moriyama, C. Ishii, H. Mori, H. Watanabe, T. Nakahara, T. Yamada, D. Ishikawa, T. Ishikawa, A. Hirayama, I. Kimura, A. Nagahara, T. Naito, S. Fukuda, T. Ichinohe, High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 14, 3863 (2023).



山田 拓司

東京工業大学 生命理工学院 准教授

-
- 2006 京都大学大学院理学研究科博士課程修了 博士（理学）
 - 2006 京都大学化学研究所助手
 - 2007 ドイツ欧州分子生物学研究所研究員
 - 2012 東京工業大学大学院生命理工学研究科講師
 - 2016 東京工業大学大学院生命理工学研究科准教授
 - 2015 株式会社メタジェン 取締役副社長 CTO（兼任）
 - 2019 株式会社 digzyme 取締役 CSO（兼任）
 - 2020 メタジェンセラピューティクス株式会社 上級科学顧問（兼任）

PDX 腫瘍樹立のポイントと ヒト化マウスにおける抗腫瘍評価

鈴木 雅実、高橋 武司

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

Patient-derived xenograft (PDX) モデルの樹立経験と留意点

実中研では、2002年にシンガポールに設立した PharmaLogicals Research 社（中外製薬、三井物産とのジョイントベンチャー）にて、NOG マウスを用いた PDX モデルの樹立を進めた。全身諸臓器に由来する様々な腫瘍を移植した結果、上皮系ならびに非上皮系腫瘍から PDX モデルを樹立できた。

PDX モデルはその有用性ととも、課題としてモデル樹立が困難なケースが存在することが指摘されている。我々の樹立効率も 54/326 症例（17%）と期待を下回るものであった。モデル樹立阻害要因は、腫瘍細胞とともに移植された EBV 感染 B リンパ球に起因するリンパ増殖性病変（lymphoproliferative lesion、LPL）による移植組織の置換、腫瘍の増殖不全（NT）、感染症などによる継代の中止や宿主の死亡の 3 つに大別された。移植したがん種により各阻害要因の頻度は異なっていたが、LPL と NT が主な阻害要因であった。

本発表では、NOG マウスを用いた PDX モデルの樹立経験と留意点を紹介する。

免疫不全マウスにヒト血液・免疫系を再構築するヒト化マウス技術

免疫不全マウスの体内にヒト血液・免疫系を再構築するヒト化マウス技術によりヒト細胞の生体内での機能を研究することが可能になりつつある。我々は NOG マウスの IgG 受容体遺伝子 (FcγRs) を破壊した NOG-FcγRKO マウスの樹立を報告した。このマウスをヒト造血幹細胞移植によりヒト化すると、いくつかのがん細胞株では担がん後に、抗 PD-1 抗体を投与すると有効な腫瘍拒絶を誘導できた。このような拒絶腫瘍内には大量のヒト T 細胞の浸潤が確認できた。一方、このような拒絶反応は NOG マウスにおいては誘導できなかった。

また様々なヒトサイトカイン（IL3/GM-CSF、IL-6、IL-34 など）を発現させたヒト化マウスに担がんした際の腫瘍内のヒトマクロファージの性質を比較し、どのような微小環境の性質を持つのかを scRNAseq を用いて解析している。

これらのヒト化マウスの開発は新しい抗がん剤開発のために有用なモデルとなると考えられる。



鈴木 雅実

(公財) 実験動物中央研究所
トランスレーショナルリサーチ部門

- 1985年 岩手大学大学院・農学研究科・獣医学専攻・獣医病理学教室、修了 獣医師
- 1985年 中外製薬株式会社・研究本部
- 1998年 東京大学大学院・農学生命科学研究科・獣医病理学教室、博士（獣医学）
- 2016年 株式会社未来創薬研究所、代表取締役社長
- 2021年 公益財団法人 実験動物中央研究所、トランスレーショナルリサーチ部門 部門長



高橋 武司

(公財) 実験動物中央研究所 実験動物基礎研究部

- 2011 Head, Immunology Laboratory, Laboratory Animal Research Dept. Central Institute for Experimental Animals (CIEA)
- 2006 Assistant Prof., Dept. of Microbiology and Immunology, Tohoku University
- 2004 Visiting Scientist, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
- 2003 Visiting Scientist, Stanford University
- 2001 Assistant Prof., Institute for frontier medical sciences, Kyoto University
- 1999 Postdoc. fellow, Institute for frontier medical sciences, Kyoto University
- 1994 Osaka University Graduate school of Medicine (Ph.D 1998)

空間情報を駆使して腫瘍浸潤リンパ球の同定とその特徴の探索を可能にする マルチプレックスイメージャー -MACSima™ Platform

中山 創平

ミルテニーバイオテック株式会社 マーケティング部

腫瘍の多様性を理解するためには、マーカーを用いて構成する細胞種を同定することが必要になります。しかし、従来の顕微鏡観察では3-5マーカーの検出が限界です。次世代シーケンサーを用いた単一細胞遺伝子発現解析（scRNA-seq）では、多数の遺伝子発現情報は得られますが、組織内における空間情報は失われてしまいます。

MACSima™ Platformでは、蛍光標識抗体による染色、顕微鏡撮影、そして蛍光の消去というサイクルを自動で繰り返すことにより、100種類を超えるマーカーを検出することが可能です。また、専用の解析ソフトウェア MACS® iQ View を用いることで、得られた画像データをフローサイトメトリー感覚で操作し、このスタック画像をもとに細胞ひとつひとつから蛍光強度だけでなく、核や細胞の形態、特定領域からの距離などの情報を得ることができます。scRNA-seq や空間トランスクリプトームで得られたデータのバリデーションやタンパク質発現から得られる細胞の機能性などの探索に最適な解析システムです。

本講演では、MACSima™ Platform の周期的免疫蛍光染色の原理や自動化システムはもちろん、当社による検証済み一次標識抗体ポートフォリオを紹介いたします。また、距離マップを活用した、腫瘍浸潤リンパ球の同定とその解析や細胞間相互作用の例を合わせて紹介いたします。



中山 創平

ミルテニーバイオテク株式会社 マーケティング部

2012年 国立遺伝学研究所 研究員

2016年 ミルテニーバイオテク株式会社 フィールドサポート部 スペシャリスト

2019年 ミルテニーバイオテク株式会社 マーケティング部 マネージャー

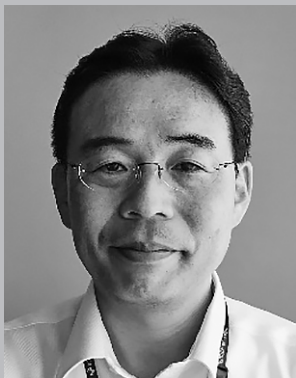
がん領域の創薬における 3D Ex Vivo 患者組織プラットフォームの活用

市川 克臣

株式会社 Crown Bioscience & MBL, Director of Scientific Engagement

がんの医薬品開発では、がんのヘテロ性や微小環境などの要因もあり、非臨床での研究結果が臨床に十分に反映されてない。3D *in vitro* 細胞アッセイと *in vivo* 動物モデルの両方が進歩しているにもかかわらず、臨床試験に入ったがん治療薬の多くが規制当局の承認を得ることができていない。がん領域における開発薬物の attrition rate（開発中止率）の高さを克服するには、ヒト腫瘍の不均一性や分子的・遺伝的複雑性をよりよく反映したトランスレーショナルシステムが必要である。

Crown Bioscience が提供している 3D *ex vivo* 患者組織プラットフォームは、ヒト腫瘍の不均一性や分子的・遺伝的複雑性を模倣したトランスレーショナルシステムである。腫瘍微小環境を維持する患者腫瘍で薬剤の評価が可能である。患者からの腫瘍検体を短時間で処理しフレッシュな状態を保ち、内在性の免疫細胞、線維芽細胞、その他の間質成分を含んだ微小環境を維持することで、標準治療薬や分子標的薬に加え、免疫チェックポイント阻害薬の薬理効果も評価することが可能である。この系により、非臨床から臨床への成功確率を向上させることが期待されるだけでなく、臨床研究ステージにある薬剤候補の他のがん腫への適応研究、薬剤耐性に関する研究など、がん領域において様々な研究開発への応用も期待される。この新しい 3D *ex vivo* 患者組織プラットフォームが、革新的な新薬の創生に寄与することを切望する。



市川 克臣

株式会社 Crown Bioscience & MBL

- 2023年 株式会社 Crown Bioscience & MBL : Director, Scientific Engagement
- 2023年 株式会社医学生物学研究所 : 執行役員 新規事業開発 部長 (現職)
- 2021年 株式会社医学生物学研究所 : 執行役員 経営企画部 部長
- 2020年 AstraZeneca : サイエンス・エネーブルメント部 部長
- 2016年 Bristol-Myers Squibb : トランスレーショナル リサーチ部長
- 2013年 旭化成ファーマ株式会社 : 医薬研究センター 薬理研究部 部長
- 2007年 Pfizer : 生物科学第二研究部 部長

1 細胞・大規模トランスクリプトーム解析による 医薬開発の加速

團野 宏樹

株式会社ナレッジパレット

株式会社ナレッジパレットは、世界最高精度の1細胞レベルの全遺伝子発現解析技術を応用して、様々な種類の薬剤や培地で処理した細胞の状態を大規模データとして取得し、その情報を使って細胞を高度に制御することにより、難病克服を目指すスタートアップ企業です。ビッグデータを用いた新しい表現型創薬と再生医療用細胞の高品質化に取り組んでいます。

当社では、独自のトランスクリプトーム解析技術を基盤として、細胞、オルガノイド、組織等から、質が高く、量の多いデータを取得・解析するプロジェクトを数多く進めています。コア技術の一つとして、理化学研究所で開発されたシングルセルレベルの全遺伝子発現解析技術（Quartz-Seq2）を実用化しています。Quartz-Seq2は、フローサイトメトリーを用いて正確な1細胞サンプリングを行ったのち、特徴的な分子生物学的ステップにより、バイアスの低い核酸増幅と次世代シーケン斯拉イブラリ合成を経て、精度の高い遺伝子発現定量を可能とします。国際 Human Cell Atlas プロジェクトでのベンチマーキングにおいて、13の競合する技術のうち、総合スコア1位の評価を得ました（Mereu et al. Nature Biotechnology）。本技術を超多検体のバルクトランスクリプトーム解析へと応用することで、多くの検体の解析が必要となる、創薬スクリーニングやヒト臨床検体の解析を目的とするプロジェクトにおいても、トランスクリプトーム解析を活用可能にしました。

本研究会では、当社技術の紹介やその応用事例を紹介しつつ、細胞集団の表現型として得られる高精度なトランスクリプトームデータを、患者由来がんモデル研究へどのように活用可能か、議論させていただきたいと思います。



團野 宏樹

株式会社ナレッジパレット

-
- 2009年 東京大学 総合文化研究科 博士課程修了 学術博士
 - 2009年 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター日本学術振興会特別研究員 (PD)
 - 2011年 理化学研究所 基礎科学特別研究員
 - 2014年 理化学研究所バイオインフォマティクス研究開発ユニット センター研究員
 - 2018年 株式会社ナレッジパレット 創業
 - 2020年 同 代表取締役 CEO 現在に至る (2023年9月現在)

協賛企業

講演

インビボサイエンス株式会社
株式会社 Crown Bioscience & MBL
株式会社ナレッジパレット
ミルテニーバイオテック株式会社

展示

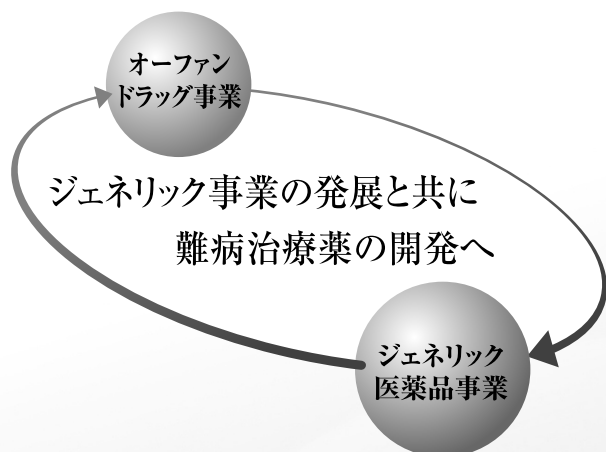
アゼンタ株式会社
コーニングインターナショナル株式会社
Cytiva（グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社）
株式会社 CyberomiX
Cyagen Biomodels LLC
株式会社サンプラテック
株式会社スクラム
株式会社 SCREEN ホールディングス
株式会社東陽テクニカ
中山商事株式会社
BMG LABTECH JAPAN Ltd.
フォーネスライフ株式会社
株式会社ブラスト
水戸工業株式会社
ミルテニーバイオテック株式会社
メルク株式会社

広告

株式会社医学生物学研究所
エーエムアール株式会社
大原薬品工業株式会社
株式会社キーエンス
ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社
セレックバイオテック株式会社
バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社
理科研株式会社


※五十音順

2023年10月3日現在



医療現場の願いを形にかえて

大原薬品工業はオーファンドラッグの開発を推進いたします



You'll Never Walk Alone
君は一人ではない

大原薬品工業株式会社

■本 社 〒520-3403 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15 TEL.(0748)89-2200(代)
■東京本社 〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階 TEL.(03)6740-7701(代)

お客様相談室 (フリーダイヤル) ☎ **0120-419363** 9:00~18:00 [月~金曜日(祝祭日を除く)]

当社の製品情報などはホームページで <https://www.ohara-ch.co.jp>

プロテオミクス用ナノHPLC

EVOSEP ONE

EVOSEP

キャリアオーバーのない多検体プロテオミクス

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

Evotip sample Preparation

専用ステージチップ「Evotip」によりキャリアオーバーが少なく、カラムとMSの汚れを最小限にして装置への負担を減らします。装置の稼働率が大幅に向上し、プロテオミクスのさらなる高速化やハイスループット化を実現するHPLCです。



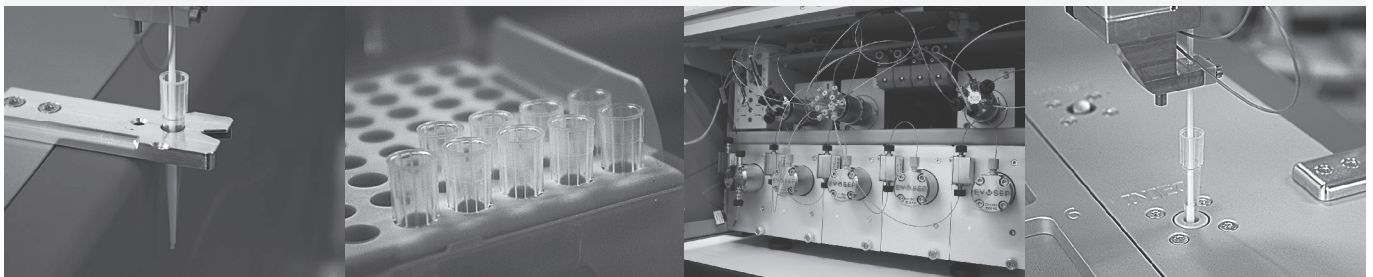
Methods

メソッドは目的に合わせて固定メソッドから選択。1日最大300サンプルの分析を行うハイスループット分析メソッド、1日わずか30サンプルでより包括的なプロテオーム分析を行うメソッド、網羅的プロテオーム解析やシングルセル解析用メソッドなど、臨床研究の可能性を広げる新たなメソッドも次々登場しています。



Webinar

メーカー主催ウェビナーで最新情報を随時発信中！
ウェビナーはオンデマンド配信で視聴可能です。



その他取り扱い製品（一部抜粋）

タンパク質前処理カートリッジ S-Trap
ナノUHPLCカラム PepSepカラム
ナノUHPLCカラム Aurora Generation 3
マルチノズルエミッター M3エミッター
ナノスプレーエミッター Stinger Emitters
エレクトロスプレーエミッター Sharp Singularity Emitter
エレクトロスプレーエミッター LOTUS Emitter

エーエムアール株式会社

〒152-0031 東京都目黒区中根 2-13-18

Tel:03-5731-2281

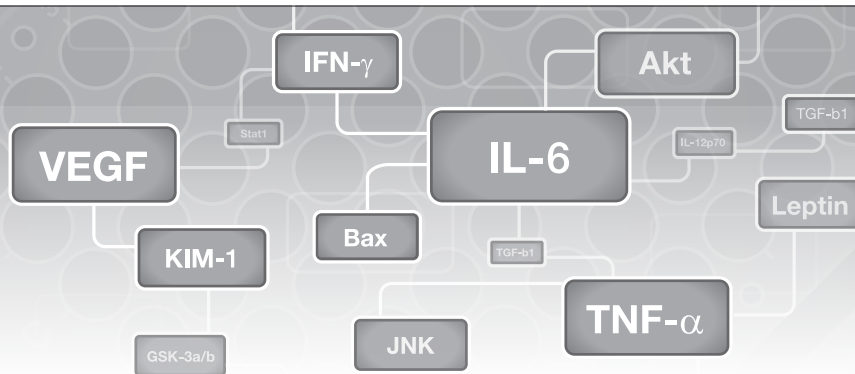
Mail:Info@amr-inc.co.jp

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

エーエムアール



AMR
AMR INCORPORATED

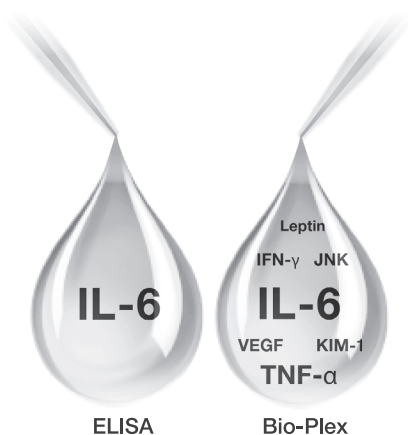


がん研究や創薬研究におけるバイオマーカー探索、免疫モニタリングに対応

Bio-Plex マルチプレックスアッセイシステム

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

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



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

項目	
APRIL / TNFSF13	IL-26
BAFF / TNFSF13B	IL-27 (p28)
sCD30 / TNFRSF8	IL-28A / IFN- λ2
sCD163	IL-29 / IFN- λ1
Chitinase 3-like 1	IL-32
gp130 / sIL-6Rβ	IL-34
IFN- α2	IL-35
IFN-β	LIGHT / TNFSF14
IFN-γ	MMP-1
IL-2	MMP-2
sIL-6Rα	MMP-3
IL-8	Osteocalcin
IL-10	Osteopontin
IL-11	Pentraxin-3
IL-12 (p40)	sTNF-R1
IL-12 (p70)	sTNF-R2
IL-19	TSLP
IL-20	TWEAK / TNFSF12
IL-22	

Bio-Plex システム対応のアッセイキットラインアップ

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

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

バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社

ライフサイエンス www.bio-rad.com

本製品は研究用機器・試薬であり、診断や治療目的ではご使用いただけません。

BIO-RAD

WELCOME TO JAX MOUSE SEARCH

<https://mice.jax.org/>



実験動物マウスが必要な時に、とりあえずアクセスしてください。
日々増えていく研究用のマウスを、マウスの系統、特性、特徴での絞り込みや
そのマウスを用いた研究者から提供された情報も確認いただけ
ご自身のご研究に最適な系統を見つけることができます。

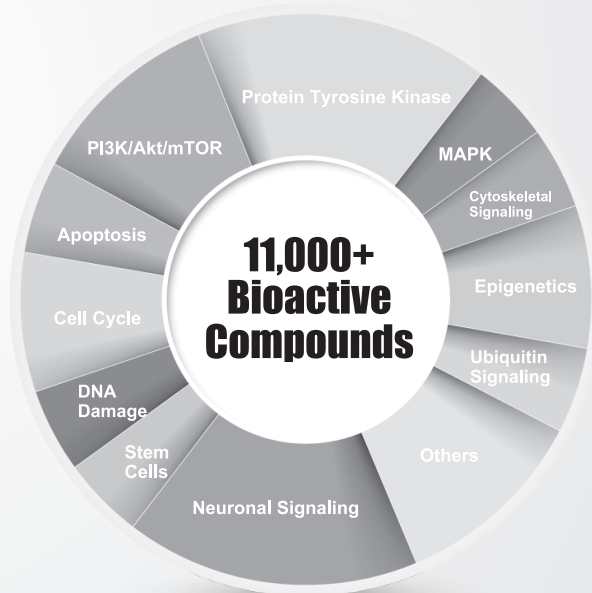
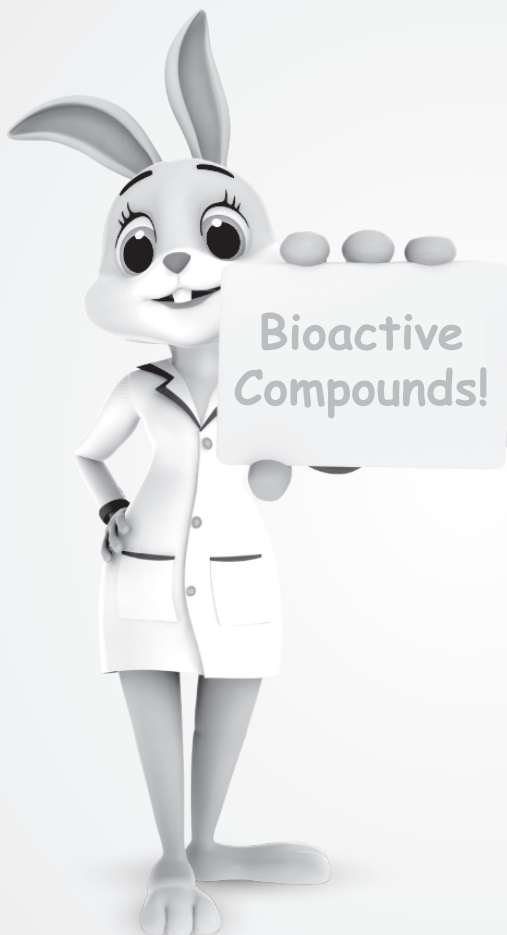
ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社

WEBサイトURL: www.jax.or.jp | お問い合わせアドレス: ask@jax.or.jp

Selleck.co.jp

Bioactive Compounds

Selleck supplies over 9,500 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
2943 Compounds

FDA-approved & Passed Phase I Drug Library
3256 Compounds

Preclinical/Clinical Compound Library
2971 Compounds

Bioactive Compound Library-I
7989 Compounds

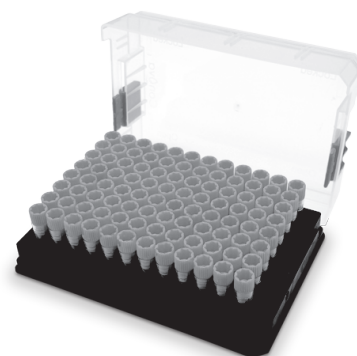
Bioactive Compound Library-II
5076

Kinase Inhibitor Library
1712 Compounds

Express-Pick Library
2895 Compounds

Natural Product Library
2634 Compounds

Human Endogenous Metabolite Compound Library
1054 Compounds



Customize your library by selecting compounds of interest.

please visit our website for details

selleck



KEYENCE

オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-X シリーズ

1台で何役も。進化する顕微鏡。

Overlay

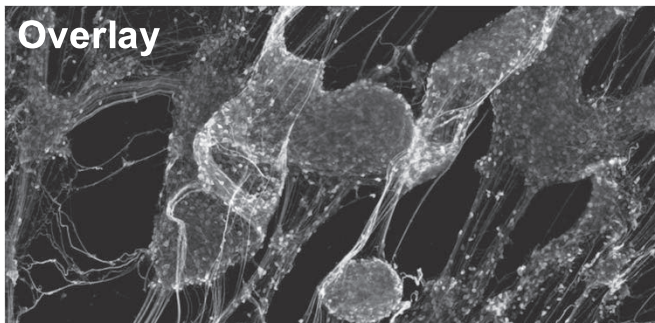
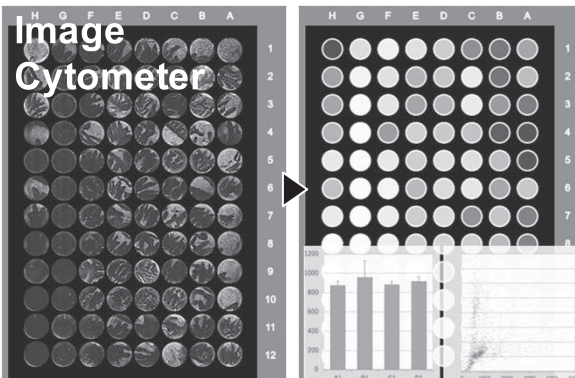


Image Cytometer



Optical Sectioning

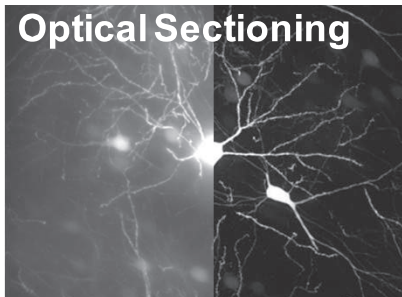
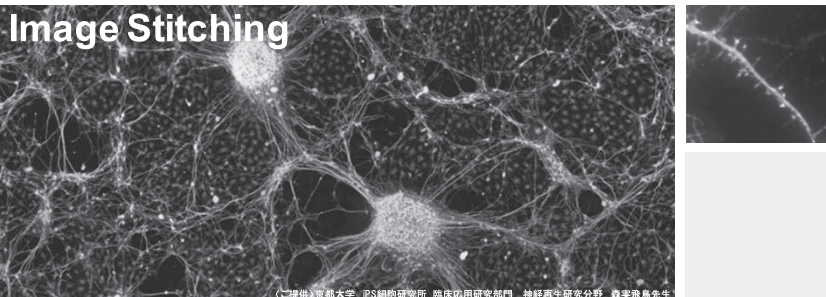
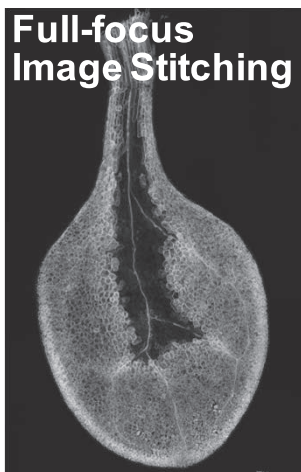


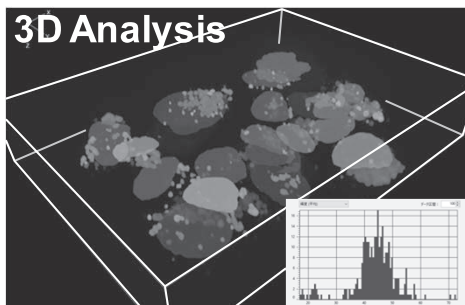
Image Stitching



Full-focus Image Stitching

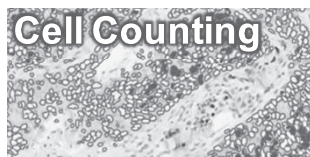


3D Analysis

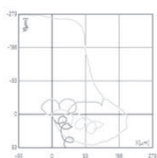
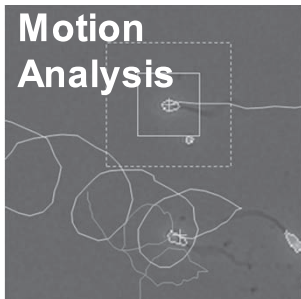


データの撮り
ご依頼は
こちらまで
www.keymsp.jp/BZ

Cell Counting



Motion Analysis

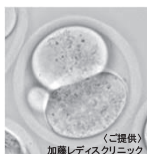


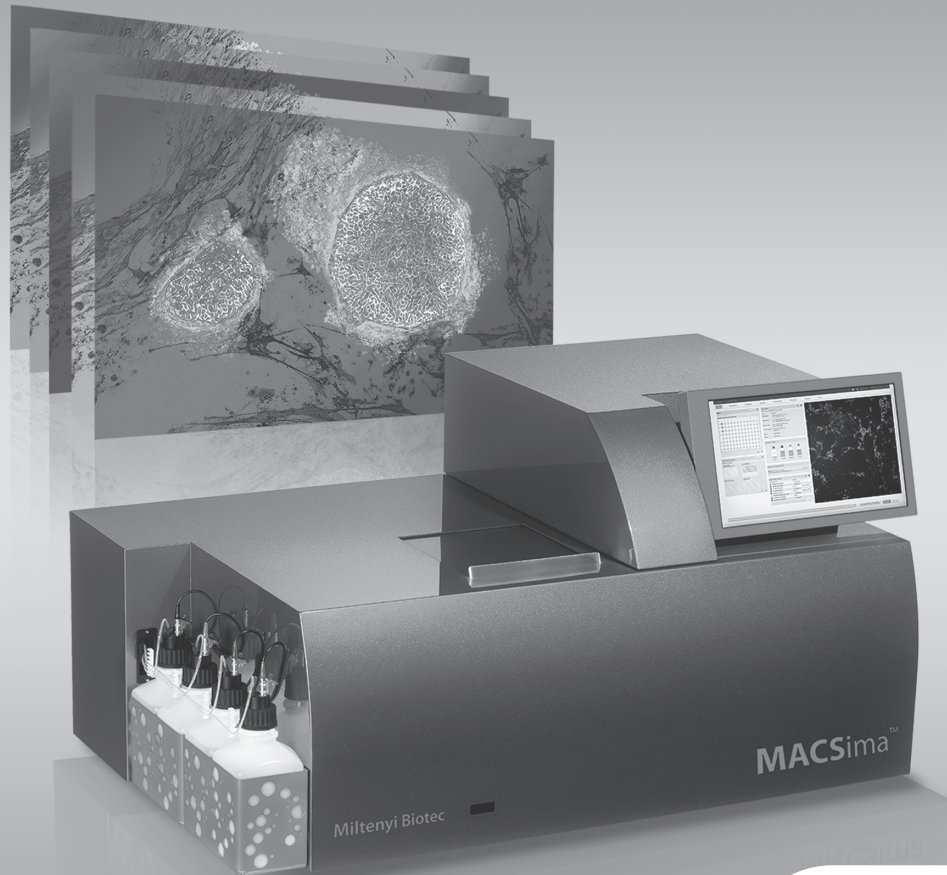
株式会社 キーエンス

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

顕微鏡
お客様相談窓口  0120-739-007

Copyright © 2023 KEYENCE CORPORATION. All rights reserved.





UNDERSTAND
NATURE'S
COMPLEXITY

MACSima™ Platform

1つの切片、100+マーカーの検出、限らない解析オプション

- 免疫蛍光染色・撮影・シグナル消去サイクルの繰り返しによる100種類以上のマーカーの検出
- 免疫蛍光染色・撮影・シグナル消去サイクルの完全自動化
- 組織片、接着細胞、浮遊細胞など、どのような種類の固定サンプルでも解析対象
- ミルテニーバイオテックのすぐに使用できる幅広い抗体ポートフォリオ
- フローサイトメトリー感覚で運用できる優れたユーザビリティの解析ソフトウェアで、前処理からさまざまなタイプの解析データの出力が可能

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、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 © 2023 Miltenyi Biotec and/or its affiliates. All rights reserved.

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
TEL: 03-5646-8910 (代) FAX: 03-5646-8911 03-5646-9606 0120-03-5645 03-5646-8566 macsjp@miltenyi.com

CROWN BIOSCIENCE

Together with MBL®

In partnership with:

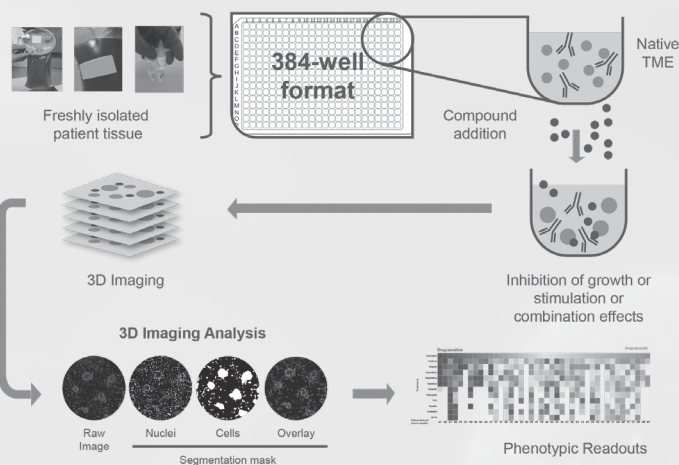
VitroScan
PREDICTING TREATMENT OUTCOME

3D *Ex Vivo* 患者組織 プラットフォーム

ネイティブTMEが保存されている患者の腫瘍を用いた
がん治療薬の評価





ユニークな3D *Ex Vivo* 患者組織プラットフォームの紹介

3D *Ex Vivo* 患者組織プラットフォームは、ヒト腫瘍の不均一性および分子生物学的/遺伝的複雑性をよく模した患者関連の評価システムです。患者との関連性が最も高い *ex vivo* システムにより、腫瘍生物学およびがん免疫の治療法候補の選択において、豊富な情報に基づいて決定することができます。





患者由来がんモデル (PDX xenografts)

 <p>CIEA NOG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CIEAが開発した重度免疫不全マウス • NOD-scidマウス等他の免疫不全マウスに比べ、患者由来がん組織（以下PDX）の移植効率が良い • PDXを継代しても、がん組織のオリジナル構造が維持される場合が多い • ヒト造血幹細胞（以下HSC）または末梢血単核細胞（以下PBMC）移入ヒト化マウスとして使用される
 <p>NOG-EXL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NOGマウスをさらに遺伝子改変し、ミエロイド系細胞分化を優位にしたモデル • AML等ミエロイド系血液がんの移植に適している • CML患者由来CD34陽性細胞を移植し、CML-PDXモデルを作製、抗腫瘍評価を実施した論文が発表されています (Yosuke Tanaka et al. Nature communications 2022) • HSC移入ヒト化マウスとして使用される
 <p>NOG-ΔMHC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NOGマウスのMHC分子をノックアウトしたモデル • ドナー細胞に起因するGVHDの発症を大幅に抑制する • PDXを移植し、PBMC移入したモデルによる、免疫チェックポイント阻害剤等がん免疫薬の実験に有用 • CAR-T細胞をはじめ、異種細胞を移入した長期に亘る実験が可能 • PBMC移入ヒト化マウスとして使用される
 <p>FcResolv NOG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NOGマウスのFcγ受容体をノックアウトしたモデル • マウスの自然免疫細胞によって惹起されるADCC、ADCP等の偽陽性や偽陰性を減弱します • マウスFcγRと治療薬のFcドメイン間の相互作用によって生じる偽陰性を低減します • 免疫チェックポイント阻害抗体の抗腫瘍効果をより正確に評価できます • HSC移入ヒト化マウスとして使用される

お問い合わせ インビボサイエンス株式会社
 Tel : 044-201-8518
 Mail : sales@invivoscience.com