第16回 日本病理学会カンファレンス



プログラム・抄録集

- 会期 2019年8月2日圖·3日■
- 会場 シャトレーゼ ガトーキングダムサッポロ

世話人 田中 伸哉 北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室

第16回日本病理学会カンファレンス開催にあたって

この度、北海道札幌市郊外のシャトレーゼガトーキングダム札幌 に於いて「第16回日本病理学会カンファレンス」を開催させてい ただくことになりました。これまで犬山カンファレンス、その前 は六甲カンファレンスとして親しまれている方もいらっしゃるか と思います。そのような中、2019年は涼しい夏の北海道開催とな りました。



このカンファレンスは、病理学会の主催する学術集会として、総会、秋期特別総会と ともに重要な位置を占めるものです。平成16年に第1回を広島で開催して以来、毎 年夏、病理学研究を行う病理学会員、特に若手から中堅の会員約100名が一同に会し て、非会員も交えて2日間、一つのテーマに関して泊まり込みで討論を行うものです。

第16回は「テクノロジーの進歩とともに発展する病理学」をテーマにおき、幅広い 領域の医学・病理学・生命科学に関わる最新のテクノロジーについて専門の先生をお 招きし、若い会員と共に議論を深めたいと考えております。特に、人工知能、シング ルセル RNA 解析、メカノバイオロジー、超解像度顕微鏡、イメージング、ソフトマタ ー、ゲル組織再生、透明化、線虫がん検査、迅速免疫染色など、病理学・医学を取り 巻く最先端の科学技術について、それぞれの分野を代表するエキスパートの先生をお 招きして若手病理医とザックバランに議論することを企画しています。病理学会の若 手にとってもまたとない機会と思います。また病理専攻医、研修医はもとより教室に 出入りする医学部学生さんも大歓迎です。夏の北海道の大自然の中、高いレベルのサ イエンスを体感しながら、活発な相互交流を通じて充実した一時を一緒に過ごしまし ょう。

世話人 田中 伸哉

北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室 教授

第16回日本病理学会カンファレンス 参加者へのご案内

- 会期 2019 年 8 月 2 日(金)・3 日(土)
 会場 シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ 〒002-8043 北海道札幌市北区東茨戸 132
 TEL: 011-773-2211 URL: http://www.gateauxkingdom.com/
- 服装 本カンファレンスは例年カジュアルな形式で行われています。ネクタイ無しの軽装で、聴講・討議に集中いただければ幸いです。
- 受付 学会受付は、8月2日(金)12時よりレクチャー会場(3階ミュスカデ)前で 行います。プログラム集、ネームプレートをお受け取りください。

参加費

	宿泊あり	宿泊なし	宿泊なし
	夕食あり	夕食あり	夕食なし
一般	18,000円	10,000円	6,000円
学部学生および修士課程学生	9,000円	4,000円	1,000円

※但し、35歳以下のポスター発表者は、2日間のフル参加を原則として、宿 泊・夕食込みで参加費を5,000円とします。

宿泊 宿泊される方は、受付時に部屋の鍵をお渡しいたします。客室には 15 時以降 に入室可能です。

チェックアウトは、8月3日(土)の8時50分までにホテルフロントでおす ませください。

チェックイン前、チェックアウト後は、ポスター会場後方(3 階リースリング) の臨時クロークにて荷物をお預かりします。

○生涯学習単位について

日本病理学会病理専門医資格更新単位

(参加)10 単位 (発表)筆頭5 単位 共同3 単位

日本専門医機構専門医資格更新単位

(病理領域講習単位)4単位

○病理専門医受験資格

2015年4月1日以降の専門研修開始者は本カンファレンス参加あるいは、分子病理診断講習会(春総会にて開催)の受講が必須です。

 $\mathbf{2}$

講演発表要項

レクチャー発表者

御講演 30 分、質疑応答 10 分を予定しています。 講演者の方は、講演時間 10 分前までに次演者席にご着席ください。 次演者席に着きましたら、パソコンを起動してお待ちください。 御講演はパソコンプレゼンテーション(1 面映写)のみとします。 映写時のトラブルを避けるため、ご自身のパソコンでの講演を基本といたします。 パソコンの操作は各自でお願いいたします。パソコンとプロジェクターの接続用 に D-sub(3 列 15 ピン)VGA ケーブルをこちらで用意いたしますが、パソコンに よってアダプターが必要な場合は、各自ご持参ください。また、パソコンの電源 ケーブルも必ずご持参ください。なお、スクリーンセーバーや省電力設定は予め 解除してください。

パソコンのトラブルに備えて、バックアップデータを CD-R, USB メモリー等に保 存の上、ご持参ください。予備用として事務局では Windows (PowerPoint2013)機 を準備いたします。

座長

御担当セッション開始予定時刻の5分前までに、次座長席に御着席ください。 プログラムの時間通りの進行にご協力ください。 ポスター発表要項

発表者は、所定の場所にポスターを掲示してください。

ポスターパネルの大きさは、縦 210cm×横 90cm です。上 20cm は演題番号および 演題名等です。左上 20cm×20cm に演題番号を事務局で準備しますので、スペース をご考慮ください。

ポスター発表は、日本病理学会研究推進委員会委員に評価していただき、最優秀 賞、優秀賞、努力賞各1題ずつを選出し、閉会時に表彰を行います。

※撤去時間内に撤去されなかったポスターは事務局で処分させていただきます。



交通アクセス

カンファレンス専用無料シャトルバスのご案内

JR 札幌駅北口団体バス乗り場からカンファレンス専用の無料送迎バスを運行 いたします。

- (金)
 (金)
 JR 札幌駅北口団体バス乗り場 11:30 発→12:20 着(50 名用大型バス)
 (1R 札幌駅北口団体バス乗り場 12:00 発→12:50 着(25 名用小型バス)
- 復路)8月3日(土)

ガトーキングダム サッポロ 12:45 発→ JR 札幌駅北口 13:35 着

※市営地下鉄南北線麻生駅は経由しません。
※到着時刻は、交通状況によって多少前後することがございます。
※上記の無料送迎バスにご乗車できない方は、ホテルの無料シャトルバス(下記)をご利用ください。

ホテル運行無料シャトルバスのご案内

札幌駅北口団体バス乗り場よりホテルの無料シャトルバスが運行しております。 8:00~21:00(平日は2時間おき、土日祝は1時間おきの運行) ※道路状況による運休有。詳しくは下記をご覧ください。 http://www.gateauxkingdom.com/access/#bus

○飛行機をご利用の場合

新千歳空港よりJR札幌駅まで35分→無料シャトルバスで約40分 新千歳空港より札幌駅前まで高速バスで約1時間→無料シャトルバスで約40分

○電車・地下鉄をご利用の場合

JR 札幌駅(札幌駅北口団体バス乗り場)→無料シャトルバスで約40分 市営地下鉄南北線麻生駅→ホテル運行無料シャトルバスで約20分

○お車をご利用の場合

新千歳空港から約 60 分(道央自動車道:千歳 I.C.より~札樽自動車道:札幌 北 I.C. 経由)

JR 札幌駅から約 30 分

地下鉄南北線麻生駅から約20分

丘珠空港から約20分



CHARDONNAY ■3F 平面図【シャルドネ】



会場案内

プログラム

8月2日(金)

[3 階:ミュスカテ]	
-------------	--

- 13:00-13:05 開会のご挨拶 日本病理学会理事長 北川 昌伸
- 13:05-13:10 イントロダクション 世話人 田中 伸哉

|レクチャー1~3 座長 清川 悦子(金沢医科大学)

【レクチャー1】

13:10-13:50「生きた組織の分子活性を顕微鏡で観察すると何が見えるか?」
松田 道行(京都大学大学院医学研究科病態生物医学)

【レクチャー2】

13:50-14:30 「新色素で拓く蛍光イメージング」山口 茂弘(名古屋大学トランスフォーマティブ生命科学研究所)

【レクチャー3】

14:30-15:10	「組織透明化による3D神経病理学」
	田井中 一貴 (新潟大学脳研究所システム脳病態学)

共催セミナー1	日本新薬
15:30-16:30	座長 竹内 賢吾(がん研究所病理部・分子標的病理プロジェクト)
	「シングルセル解析のがんゲノム医療への応用」
	高阪 真路(国立がん研究センター研究所細胞情報学分野)

レクチャー4,5 座長 近藤 英作 (新潟大学)

【レクチャー4】

16:30-17:10 「組織再生とがんのメカノバイオロジー」
 曽我部 正博(名古屋大学大学院医学系研究科メカノバイオロジー・

【レクチャー5】

- 17:10-17:50 「次世代トモグラフィー装置の開発 -病理学への革新的技術提供 を目指して-」 伊庭 靖弘(北海道大学理学研究院地球惑星システム科学分野)
- 18:00-19:30 夕食[3階 セミヨン]

19:40-21:00 ポスター演題討議+懇親会[3 階:リースリング]	
--------------------------------------	--

21:30- **フリーディスカッション**[2 階:サンセット]

8月3日(土)

7:00-8:30 朝食[1階:レストラン ヴィーニュ]

8:35-8:45 記念写真撮影[3 階:ミュスカデ横階段]

 共催セミナー2
 迅速免疫染色研究会

 8:50-9:30
 座長 伊藤 智雄(神戸大学大学院医学研究科病理診断学分野)

 「R-IHC」
 南條 博(秋田大学医学部付属病院病理部病理診断科)

レクチャー6,7 座長 加藤 光保 (筑波大学)

【レクチャー6】

9:30-10:10 「線虫がん検査 N-NOSE の発明と実用化」 広津 崇亮(HIROTSU バイオサイエンス)

【レクチャー7】

- 10:10-10:50 「コラーゲンビトリゲルを用いた臓器修復、オルガノイド構築、そして培養技術革新」
 竹澤 俊明(農研機構)

レクチャー8,9 座長 山田 泰広 (東京大学)

【レクチャー8】

 11:00-11:40 レクチャー8 「ソフトマターによる癌幹細胞へのリプログラミング と治療応用」
 津田 真寿美(北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室)

【レクチャー9】

- 11:40-12:20 レクチャー9「人工知能による新しい病理」 石川 俊平(東京大学大学院医学系研究科分子予防医学分野)
- 12:20-12:30優秀ポスター賞表彰世話人田中伸哉閉会のご挨拶日本病理学会研究推進委員委員長笹野公伸

ポスター発表

Session 1 - Disease analysis

座長 小田 義直

P-01 耳下腺原発リンパ上皮癌の2例

<u>原田博史</u>¹、北村 昌紀¹、松本 裕文²、中塚 伸一¹ ¹大阪国際がんセンター 病理・細胞診断科²琉球大学医学部附属病院 病理診断科

P-02 分泌癌を疑うも FISH にて ETV6 遺伝子の転座を証明し得なかった耳下腺腫瘍の 1 例

<u>原田博史</u>¹、入江康司²、中塚伸一¹ ¹大阪国際がんセンター 病理・細胞診断科²北九州総合病院 病理診断科

P-03 孤立性線維性腫瘍においては脱分化が腫瘍死の大きなリスク因子である

<u>山田 裕一</u>¹、孝橋 賢一¹、山元 英崇¹、木下 伊寿美¹、小田 義直¹ ¹九州大学形態機能病理

P-04 JCV感染細胞の核内構造 – 25年の技術進歩に伴う可視化と、病理診断への応用 – <u>宍戸-原 由紀子^{1,2}</u>、長嶋 和郎^{2,3} ¹京都府立医科大学 分子病態病理学 ²北海道大学医学部 (旧)病理学第2講座³札幌東徳洲

"京都府立医科大学 分子病態病理学 "北海道大学医学部 (旧)病理学弟 2 講座 " 札幌東德洲 会病院 病理診断科

P-05 Giant cell glioblastoma は DNA 損傷を生じ易いことを特徴とする

小川 薫¹、黒瀬 顕¹、鎌滝 章央¹、加藤 哲子¹、浅野 研一郎²、黒滝 日出一³ ¹弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座・病理診断科 ²同脳神経外科学講座 ³青森県立中 央病院病理部

Session 2 - Digestive system and liver cancer

座長 菅井 有

P-06 腫瘍関連マクロファージは CCL3-CCR5 系を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与 する

<u>児玉</u>貴之¹、藤田 知樹¹、谷川 航平^{1,2}、清水 将来^{1,2}、坂本 浩輝^{1,2}、藤川 正隆^{1,2}、市 原 有美¹、小平 日実子¹、西尾 真理¹、重岡 学¹、狛 雄一朗¹、横崎 宏¹

¹ 神戸大学大学院医学研究科 病理学講座 病理学分野 ² 神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 食道胃腸外科学分野

P-07 アルギナーゼ1遺伝子の発現と大腸がんの悪性度に関する研究

<u>王</u>向東¹、項 慧慧^{1,2}、豊島 雄二郎²、杉山 昂^{1,2}、沈 輝棟¹、本間 重紀²、武冨 紹信²、 北村 秀光¹

¹北海道大学遺伝子医学研究所 免疫機能分野 ²北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学 教室 I P-08 NK2R を介した神経ペプチドシグナル伝達経路は大腸がん細胞の悪性化に関与する 項 慧慧^{1,2}、豊島 雄二郎²、岡田 尚樹²、木井 修平²、杉山 昂^{1,2}、長門 利純³、小 林 博也³、池尾 一穂⁴、橋本 真一⁵、谷野 美智枝⁶、武冨 紹信²、北村 秀光¹ ¹北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫機能学分野²北海道大学大学院医学研究院 消化器外 科学教室I³旭川医科大学医学部病理学講座 免疫病理分野⁴国立遺伝学研究所 遺伝子情報分 析研究室⁵金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 未病長寿分野⁶旭川医科大学病院病理部 病理診断科

P-09 肝転移行性大腸がん細胞株の樹立およびその分子生物学的特徴の検討

<u>藤岡 正喜</u>、清川 悦子 金沢医科大学 医学部 病理学 I

P-10 成熟マウス肝細胞の in vitro 形質転換による同所移植可能な胆管癌モデルの開発 <u>上小倉 佑機</u>、後藤 正憲、渡邉 賢二、大塩 貴子、山本 雅大、人見 淳一、孟 玲童、 岡田 陽子、西川 祐司 旭川医科大学病理学講座腫瘍病理分野

Session 3 - Genome analysis and pancreatic cancer 座長 古川 徹

P-11 乳房切除検体においてゲノム医療へ応用可能な固定方法を確立するための検討 <u>熊谷 二朗</u>¹、須藤 友奈²、清水 大輔² 横浜市立みなと赤十字病院 ¹病理診断科 ²乳腺外科

P-12 IPMN 関連膵癌における Molecular subtype に基づいたクローン進化モデル

<u>大森 優子</u>^{1,2}、小野 裕介^{3,4}、谷野 美智枝²、山口 浩⁵、真口 宏介⁶、水上 裕輔^{3,4}、古 川 徹¹、田中 伸哉² ¹東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野、²北海道大学大学院医学研究院・医学院 病 理学講座 腫瘍病理学教室、³札幌東徳州会病院 医学研究所臨床生体情報解析部、⁴旭川医科

大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野、5東京医科大学 人体病理学分野、6手 稲渓仁会病院 消化器病センター

P-13 癌間質に着目した浸潤性膵管癌の組織学的特性と放射線画像との関連解析

<u>後藤 慎太郎</u>¹、清野 浩子¹、吉澤 忠司¹、羽賀 敏博¹、諸橋 聡子¹、石戸 圭之輔²、袴田 健 -²、鬼島 宏¹

1 弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座 2 弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座

P-14 メカニカルな刺激に対する Activating Transcription Factor 5 の応答

<u>石原 誠一郎</u>¹、温田 晃弘²、芳賀 永¹ ¹北海道大学 大学院先端生命科学研究院²北海道大学 大学院生命科学院

P-15 NNK-induced tumors in SFN-transgenic mice model harbor characteristic mutational profiles mimicking major human lung adenocarcinoma Yunjung Kim, Ava Shiba-Ishii, Masavuki Noguchi

Department of Diagnostic Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Session 4 - Basic science of epithelial cancer, mesenchymal tumor, and glioma

座長 安井 弥

P-16 広い細胞間隙が惹起するがん細胞の集団浸潤

熊谷 祐二¹、小林 純子²、石原 誠一郎³、芳賀 永³

1北海道大学 大学院生命科学院、2北海道大学 大学院医学研究院 組織細胞学教室

3北海道大学 大学院先端生命科学研究院

P-17 有効な治療標的分子同定のためのハイドロゲルを用いた髄膜腫幹細胞の誘導

<u>小田 義崇</u>¹、津田 真寿美^{2,3,4}、久世 瑞穂⁵、湯澤 明夏⁶、王 磊^{2,4}、杉野 弘和²、鈴鹿 淳^{2,4}、 谷川 聖²、石田 雄介²、グン 剣萍^{3,4,7}、田中 伸哉^{2,3,4}

¹北海道大学大学院医学院腫瘍病理学教室、²北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室、³ 北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、⁴北海道大学国際連携研究教育局ソフトマタ ー(GI-CoRE, GSS)、⁵北海道大学医学部医学科、⁶旭川医科大学病院病理部、⁷⁾北海道大学大学院 先端生命科学研究院

P-18 子宮原発平滑筋腫瘍における細胞骨格蛋白関連分子 smoothelin の発現

<u>山田 清香</u>、羽尾 裕之 日本大学医学部 病態病理学系人体病理学分野

P-19 骨肉腫における GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 の発現とその意義

<u>三井 伸二</u>、白木 之浩、滝 哲郎、榎本 篤、髙橋 雅英 名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学

P-20 膠芽腫の血管周囲微小環境における新展開

<u>王 磊</u>^{1,2}、戎 優樹¹、津田 真寿美^{1,2,3}、田中 伸哉^{1,2,3} ¹北海道大学大学院医学院 病理学講座腫瘍病理学教室、²北海道大学国際連携研究教育局 GI-CoRE, GSS ³北海道大学化学反応創成研究拠点

Session 5 - Stem cell analysis and tissue engineering

座長 山田 泰広

P-21 染色体パッセンジャー複合体による Aurora-B 活性を介した多能性幹細胞の未分化 能維持機構

常松 貴明、石丸 直澄、<u>工藤 保誠</u> 徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔分子病態学分野

P-22 合成ハイドロゲルによる多能性幹細胞機能制御の開発

<u>廣田</u> 聡¹、今城 正道¹、津田 真寿美^{1,2,3}、龔 剣萍^{1,3,4}、田中 伸哉^{1,2,3} ¹北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学 教室³北海道大学国際連携研究教育局(GI-CoRE)ソフトマターグローバルステーション⁴北海 道大学大学院 先端生命科学院

P-23 ハイドロゲル誘導癌幹細胞を制御するエピジェネティックな変化の解析

<u>岸田</u>佳倫¹、鈴鹿 淳^{2,3}、石塚 大暉⁴、王 磊^{2,3}、津田 真寿美^{2,3,5}、黒川 孝幸^{3,6}、安田 和 則³、龔 剣萍^{3,5,6}、田中 伸哉^{2,3,5} ¹北海道大学大学院医学院 腫瘍病理学教室²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室 ³北海道大学国際連携研究教育局 ソフトマターグローバルステーション⁴北海道大学医学部 医学科⁵北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)⁶北海道大学大学院先端生命科学研究

院 ソフト&ウェットマターの科学研究分野

P-24 組織再生の最前線 – ゼブラフィッシュ

杉本 幸太郎 1,2、菊池 和 2

¹福島県立医科大学基礎病理学講座²Victor Chang Cardiac Research Institute

P-25 多孔ハイドロゲルを用いた神経3次元ネットワークの構築

<u>戎 優樹</u>¹、谷川 聖²、仙葉 慎吾²、津田 真寿美^{2,3,6}、王 磊^{2,3}、Tomáš Sedlačík⁴、野々山 貴行^{3,4}、高橋 泰伽⁵、根本 知己⁵、龔 剣萍^{3,4,6}、田中 伸哉^{2,3,6} ¹北海道大学大学院医学院 腫瘍病理学教室²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室 ³北海道大学国際連携研究教育局⁴北海道大学大学院先端生命科学研究室,ソフト&ウェットマ

ターの科学研究分野⁵北海道大学電子科学研究所 生命科学研究部門光細胞生理研究分野 ⁶北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)

P-26 医用材料開発研究領域における病理学のニーズ:再生医療応用を目指したフィブリンハイドロゲルとマクロファージとの反応性解析

<u>西東 洋一^{1,2}、藤</u>原 章雄²、菰原 義弘²、田畑 泰彦¹ ¹京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学²熊本大学 大学院生命科学研究部 細 胞病理学

Session 6 - New technology for pathologic science 座長 豊國 伸哉

P-27 乳癌におけるタンパク質間相互作用の可視化と病理診断への応用に向けた検討

<u>岩渕 英里奈^{1,2}</u>、三木 康宏³、小野 克彦¹、小野寺 好明¹、金井 綾子^{1,4}、宮下 穰⁴、鈴木 貴⁵、 石田 孝宣⁴、笹野 公伸¹

¹東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野 ²日本学術振興会 ³東北大学災害科学国際 研究所 災害産婦人科学分野 ⁴東北大学大学院 医学系研究科 乳腺・内分泌外科学分野 ⁵東 北大学大学院 医学系研究科 病理検査学分野

P-28 質量分析イメージングによるヒト組織上での小分子の可視化

<u>元村 直樹</u>^{1,2}、山崎 有人¹、Gao Xin¹、手塚 雄太^{3,4}、尾股 慧^{3,4}、小野 美澄^{3,4}、森本 玲⁴、 齋藤 律水⁵、三枝 大輔⁵、宇留野 晃⁵、山本 雅之⁵、佐藤 文俊^{3,4}、笹野 公伸¹ ¹東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野²東北大学薬学部創薬科学科³東北大学大学 院医学系研究科 難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄付講座⁴東北大学病院 腎高血圧 内分泌科⁵東北大学メディカルメガバンク機構ゲノム解析部門医化学分野

P-29 VEGF 濃度の時空間変化がもたらす血管新生

<u>伊藤 行信</u>¹、Dhisa Minerva²、吉田 誠¹、工藤-浅部 幸紹¹、馬越 通信¹、宮部 賢¹、南條 博³、 鈴木 貴²、後藤 明輝¹

¹秋田大学大学院 医学系研究科 器官病態学講座 ²大阪大学 数理・データ科学教育研究セン ター³秋田大学医学部附属病院 病理部

P-30 機械学習による Semantic segmentation を用いた前立腺癌の Gleason pattern 評価

<u>遠田 建¹、伊勢 昂生¹、</u>石田 雄介²、田中伸哉² ¹北海道大学医学部医学科 ²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室

P-31 乾癬モデルの病態発症における STAT1の関与

<u>沈 輝棟</u>¹、項 慧慧¹、王 向東¹、田中 沙智²、北村 秀光¹ ¹北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫機能学分野 ²信州大学農学部 食品免疫機能学教室

P-32 Essential roles of Uc.266+A in gastric cancer stem cells 胃癌幹細胞における Uc.266+A の重要な役割

<u>Quoc Thang Pham</u>^{1,2}, Naoya Sakamoto¹, Ririno Honma¹, Yohei Sekino³, Daiki Taniyama¹, Shoichi Ukai, Naohide Oue¹, Kazuhiro Sentani¹, Wataru Yasui¹

¹Department of Molecular Pathology, Hiroshima University Graduate school of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan ² Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Viet Nam ³ Department of Urology, Hiroshima University Graduate school of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

講 演

【レクチャー1】

生きた組織の分子活性を顕微鏡で観察すると何が見えるか?

松田 道行

京都大学大学院医学研究科 病態生物学分野

これまでの実験病理学に欠けていたものは何か。それは、時間軸と分子活性である。病理学者 は多くの標本を見ることで時間軸を想像してきたが、それがしばしば間違っていたことは歴史の 教えるところである。また、形態からは捉えられない細胞機能、言い換えれば分子活性が生命現 象を支配していることはいうまでもなく、機能情報なしの形態学に未来はない。抗体染色による 分子数の定量化は、分子によっては機能情報と相関するが、多くの細胞内情報伝達分子は分子数 よりも分子の活性により機能制御されており、それを検出するためには活性化特異的抗体が必要 となる。多くの活性化特異的抗体が入手できるようになってきたとはいえ、まだまだ不十分であ る。

演者らの研究室では、分子活性を細胞内でリアルタイムに観察するツールとして Förster resonance energy transfer (FRET)の原理に基づくバイオセンサーを開発している。これまでに低分子 量 GTP 結合タンパク質やセリンスレオニンリン酸化酵素の活性を測定する様々な FRET バイオセ ンサーを作成してきた。これらの FRET バイオセンサーを培養細胞やマウスに安定発現すること で、これまでには知ることができなかった意外な細胞間コミュニケーションを発見しつつある。 たとえば、上皮細胞において ERK マップキナーゼが活性化されるとそこから上皮細胞増殖因子 (EGF) とその受容体を介して ERK マップキナーゼの活性化が周囲の細胞に広がっていく、皮膚 の傷口においては傷口より数 mm の距離までこの EGF 受容体を介した ERK マップキナーゼの活

性波が到達する。そしてこの ERK マップキナーゼ活性波は上皮細胞の集団運動に重要な役割を果たすことが明らかになっている。

さて、上記のような研究で得られた仮説を証明するには、狙った細胞を自在に動かす必要がある。そのツールとして光遺伝学のツールも開発しつつある。本セミナーでは、FRET バイオセンサーの概略から最新の知見、そして光遺伝学のツールを使った仮説の検証法について発表したい。

昭和 58 年	東京大学医学部医学科卒業
昭和 62 年	東京大学大学院医学系研究科博士課程修了 医学博士
昭和 62 年—平成 8 年	国立予防衛生研究所病理部研究員—室長
昭和 63 年—平成 2 年	ロックフェラー大学リサーチアソシエイト
平成 8年—平成 12年	国立国際医療センター研究所臨床病理研究部長
平成 13 年—平成 18 年	大阪大学微生物病研究所腫瘍ウイルス分野教授
平成 18 年 4 月—現在	京都大学大学院医学研究科病態生物医学教授
平成 19 年 4 月—現在	京都大学大学院生命科学研究科生体制御学教授
平成 29 年 10 月—現在	日本学術会議会員(第 24,25 期)
平成 30 年 4 月—現在	京都大学大学院附属生命動態研究センター長



【受賞歴】

平成6年度	日本ウイルス学会杉浦奨励賞
平成9年度	日本癌学会奨励賞
平成 20 年 11 月 25 日	第6回佐川特別研究助成賞
平成 23 年 10 月 28 日	平成 23 年度持田記念学術賞
平成 30 年 2 月 16 日	平成 29 年度中谷賞大賞
令和元年5月10日	日本病理学賞

- 1. Mochizuki, et al. Spatio-temporal images of growth factor-induced activation of Ras and Rap1. *Nature* (London) 411, 1065-1068, 2001
- Kitano, et al. Imaging of Rab5 activity identifies essential regulators for phagosome maturation. *Nature* (London) 453, 241-245, 2008
- Aoki, et al. Stochastic ERK activation induced by noise and cell-to-cell propagation regulates cell density-dependent proliferation. *Mol Cell* 52, 529-540, 2013
- 4. Mizuno, et al. Matsuda In vivo imaging reveals PKA regulation of ERK activity during neutrophil recruitment to inflamed intestines. *J Exp Med* 211, 1123-1136, 2014
- 5. Hiratsuka, et al. Intercellular propagation of extracellular signal-regulated kinase activation revealed by in vivo imaging of mouse skin. *eLife* 4, e05178, 2015
- Konagaya, et al. A Highly Sensitive FRET Biosensor for AMPK Exhibits Heterogeneous AMPK Responses among Cells and Organs. *Cell Rep* 21, 2628-2638, 2017
- 7. Muta, et al. Composite regulation of ERK activity dynamics underlying tumour-specific traits in the intestine. *Nat Commun* 9, 2174, 2018

新色素で拓く蛍光イメージング

山口 茂弘

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM) 名古屋大学大学院理学研究科

蛍光分子を用いた生体イメージングは、現代の生命科学研究において必須のツールである。この 技術の発展には、顕微鏡と蛍光色素の両面での進歩が必要である。前者においては、2014年ノー ベル化学賞に輝いた超解像顕微鏡に代表されるように、近年目覚ましい進展を遂げているが、後 者においては、新規な色素骨格自体の開発という観点では進展は遅く、既存の代表的な色素骨格 を用いた応用展開が活発に検討されているのが現状である。蛍光イメージングのための色素骨格 の開発において重要な課題の一つとして挙げられるのが、耐光性の付与である。これは特に超解 像顕微鏡の一つである STED イメージングへの応用において重要となる。STED 顕微鏡は、光学 顕微鏡の理論限界を超える高い空間分解能が実現できる反面、強いレーザー光の照射を必要とす るため、色素の光褪色が深刻な問題であり、優れた耐光性をもつ新たな色素の開発が強く求めら れている。これに対して我々は、電子求引性のリンオキシド (P=O) 部位を分子骨格へ導入すると いう設計指針のもと、いくつかの蛍光色素骨格の開発を進めている。例えば、強固な分子骨格に P=O を導入した超耐光性色素 C-Naphox の誘導体では、STED 顕微鏡での繰り返し撮像が可能なほ ど褪色に強く、超解像レベルでの3Dイメージングや、ミトコンドリアのタイムラプス超解像イ メージング可能であった。また、ローダミンの 10 位の酸素原子を P=O で置換した PREX710 は、 730 nm を超える長波長に蛍光極大をもち、既存の近赤外蛍光色素と比べて圧倒的に高い耐光性を 有していた。これらの特性を活かすことにより、深部イメージングや、長時間イメージング、一 分子イメージングに応用可能であった。本講演では、これらの色素開発の最近の進展について述 べたい。



Fig. 1 C-Naphox 誘導体を用いたミトコンドリアの STED イメージング

平成5年	京都大学大学院工学研究科博士課程中退	
	(平成9年京大博士)	13
平成5年	京都大学化学研究所助手	A start as
平成12-13年	マサチューセッツ工科大学客員研究員	
平成15年	名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻助教授	73.0
平成 17 年	名古屋大学大学院理学研究科教授	6
平成 24 年	名古屋大学物質科学国際研究センター教授	
平成 25 年	名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所教授,翌年同副拠点	
	長	
平成 29 年	名古屋大学物質科学国際研究センター長	
平成 30 年	名古屋大学卓越大学院プログラムコーディネーター	

【受賞歴】

平成9年 有機合成化学協会研究企画賞、平成11年 ケイ素化学協会奨励賞、平成13年 日本化学会進歩賞、 平成17年 文部科学大臣表彰若手科学者賞、平成19年 東京テクノフォーラム21ゴールドメダル賞、 平成20年 野副記念奨励賞、平成22年 有機合成化学協会DIC・機能性材料賞、平成25年 日本学術振興会賞、 平成27年 向山賞、平成28年 日本化学会学術賞、平成28年 長瀬研究振興賞、平成30年 市村学術賞、 平成30年 Humboldt Research Award

【最近の代表的な論文】

- Griesbeck S, Michail E, Wang C, Ogasawara H, Lorenzen S, Gerstner L, Zang T, Nitsch J, Sato Y, Bertermann R, Taki M, Lambert C, <u>Yamaguchi S</u>, Marder T.B. Tuning the π-Bridge of Quadrupolar Triarylborane Chromophores for Oneand Two-Photon Excited Fluorescence Imaging of Lysosomes in Live Cells. *Chem Sci* in press, 2019
- Hirai M, Tanaka N, Sakai M, <u>Yamaguchi S</u>. Structurally Constrained Boron-, Nitrogen-, Silicon-, and Phosphorus-Centered Polycyclic π-Conjugated Systems. *Chem Rev ASAP*, 2019
- Grzybowski M, Taki M, Senda K, Sato Y, Ariyoshi T, Okada Y, Kawakami R, Imamura T, <u>Yamaguchi S</u>. A Highly Photostable Near-infrared Labeling Agent Based on a Phospha-rhodamine for Long-term and Deep Imaging. *Angew Chem Int Ed* 57, 10137-10141, 2018
- Kushida T, Shirai S, Ando N, Okamoto T, Ishii H, Matsui H, Yamagishi M, Uemura T, Tsurumi J, Watanabe S, Takeya J, <u>Yamaguchi S</u>. Boron-Stabilized Planar Neutral π-Radicals with Well-Balanced Ambipolar Charge-Transport Properties. *J Am Chem Soc* 139, 14336-14339, 2017
- Wang C, Taki M, Sato Y, Fukazawa A, Higashiyama T, <u>Yamaguchi S</u>. A Super-Photostable Phosphole-Based Dye for Multiple-Acquisition STED Imaging. *J Am Chem Soc* 139, 10374-10381, 2017
- Saito S, Nobusue S, Tsuzaka E, Yuan C, Mori C, Hara M, Seki T, Camacho C, Irle S, <u>Yamaguchi S</u>. Light-melt Adhesive Based on Dynamic Carbon Frameworks in a Columnar Liquid-crystal Phase. *Nat Commun* 7, 12094, 2016
- Wang C, Fukazawa A, Taki M, Sato Y, Higashiyama T, <u>Yamaguchi S</u>. A Fluorescence Dye with Exceptional Resistance to Photobleaching: C-Naphox, a Practical Tool for Continuous Imaging in STED Microscopy. *Angew Chem Int Ed* 54, 15213-15217, 2015

組織透明化・3Dイメージング技術による3次元神経病理学

田井中 一貴

新潟大学脳研究所 システム脳病態学分野

中枢疾患患者の死後脳の神経病理学的知見は、疾患の原因因子を明らかにすると共に治療薬の 標的分子を同定するための基盤的情報源である。これまで、既存の薄切標本に基づく病理学的解 析により、多くの中枢疾患の病理像が蓄積されてきた。しかしながら、近年特に注目されている 脳小血管病などの血管および周囲の関連因子の立体的分布が疾患に関与する症例においては、薄 切標本のみでは特徴的な病理像を把握するのが困難である。近年、生体組織を高度に透明化する 技術と光学的断層撮影技術の発展により、高速かつ高解像度の3次元イメージング手法が確立さ れてきた。我々は、これまでに水溶性の透明化試薬による高度な哺乳類組織透明化技術 CUBIC(<u>C</u>lear, <u>U</u>nobstructed <u>B</u>rain/<u>B</u>ody <u>I</u>maging <u>C</u>ocktails and <u>C</u>omputational analysis)を開発した(*Cell*, 2014a; *Cell*, 2014b; *Cell Rep*, 2018 他)。

透明化技術をヒト脳組織に展開するためには、ヒト脳組織を高度に透明化する手法と共に透明 化条件に適用可能な特異的染色技術の確立が求められる。しかしながら、これまでに開発した透 明化プロトコールでは、線維構造や脂質成分、血液由来が強度な自家蛍光を示すため、特異的染 色を確認することが困難である。そこで、多様な構成物に由来する自家蛍光を一網打尽にする汎 用性の高い褪色効果を兼ね備えた透明化手法の開発に取り組んだ。従来の脱脂試薬に還元剤や酸 化剤等を組み合わせることで、組織の自家蛍光をおよそ10分の1に軽減させる複数の新規褪色透 明化プロトコールを確立した。これによりマルチカラー蛍光イメージングの基盤が整った。

次に、可視光領域に蛍光発光を示す基本的な色素骨格を網羅したおよそ 200 種類の既存の水溶 性蛍光プローブライブラリを用いて、一連の褪色透明化プロトコールに適用可能な特異的染色プ ローブのスクリーニングを行った。その結果、ニッスル染色・微小血管・老人斑・ミエリンなど 多様な一般 3D 染色手法の開発に成功した。また、褪色透明化プロトコールは、病理診断におい て使用される様々な抗体を用いたホールマウント免疫染色手法にも適用可能であり、一般染色手 法と組み合わせたマルチカラーイメージングが可能になった。本手法を用いて 3D イメージング に基づく次世代神経病理学の創成を目指す。

- 2001年 京都大学工学部工業化学科卒業
- 2003 年 京都大学工学研究科合成·生物化学専攻 修士課程修了
- 2006 年 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 博士課程修了
- 2006年 理化学研究所岡本独立主幹研究ユニット ユニット研究員
- 2007 年 大阪大学産業科学研究所 日本学術振興会特別研究員
- 2008 年 京都大学エネルギー理工学研究所 助教
- 2010年 理化学研究所生命システム研究センター 研究員
- 2013 年 東京大学医学系研究科 講師
- 2017年 新潟大学脳研究所 特任教授
- 2018年 新潟大学脳研究所 テニュア・トラック教授



【受賞歴】

2015年 Anne Heidenthal Prize for Fluorescence Research at International Conference on Systems Biology of Human Disease 2015 他

- <u>*Tainaka K</u>, *Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, et al. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Reports* 24, 2196-2210.e9, 2018 *Co-first author
- Murakami TC, Mano T, Saikawa S, Horiguchi SA, Shigeta D, Baba K, Sekiya H, Shimizu Y, Tanaka KF, Kiyonari H, Iino M, Mochizuki H, <u>Tainaka K</u>, Ueda HR. A Three-Dimensional Single-Cell-Resolution Whole-Brain Atlas Using CUBIC-X Expansion Microscopy and Tissue Clearing. *Nature Neuroscience* 21, 625-637, 2018
- Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Morishita Y, Ehata S, <u>Tainaka K</u>, Miyazono K, Ueda HR. Whole-Body Profiling of Cancer Metastasis with Single-Cell Resolution. *Cell Reports* 20, 236-250, 2017
- 4. *Susaki EA, *<u>Tainaka K</u>, *Perrin D, Yukinaga H, Kuno A, Ueda HR. Advanced CUBIC Protocols for Whole-Brain and Whole-Body Clearing and Imaging. *Nat Protocols* 10, 1709–1727, 2015. *Co-first author
- 5. *Tainaka K, *Kubota SI, Suyama TQ, Susaki EA, Perrin D, Ukai-Tadenuma M, Ukai H, Ueda HR.
- 6. Whole-Body Imaging with Single-Cell Resolution by Tissue Decolorization. *Cell* 159, 911–924, 2014. *Co-first author
- *Susaki EA, *<u>Tainaka K</u>, *Perrin D, Kishino F, Tawara T, Watanabe TM, Yokoyama C, Onoe H, Eguchi M, Yamaguchi S, et al. Whole-Brain Imaging with Single-Cell Resolution Using Chemical Cocktails and Computational Analysis. *Cell* 157, 726–739, 2014. *Co-first author

シングルセル解析のがんゲノム医療への応用

高阪 真路

国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野

国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター 情報統合室

近年の次世代シークエンス技術を用いた大規模ゲノム解析研究により、がんの生物学に対する 理解は大きく深まった。さらに次世代シークエンスを臨床検査として用いるクリニカルシークエ ンスが普及し始め、がんゲノム医療の実現にむけた新しい医療体制を全国規模で作り上げていく ための取り組みが始まった。

また血液等の体液を用いるリキッドバイオプシーが、低侵襲かつ経時的モニタリングが可能な 次世代のがん病態解析法として注目されている。測定検体としては、cell-free DNA (cfDNA),循環 腫瘍細胞 (circulating tumor cells, CTC)、エクソソーム等があるが、その技術の開発が早急に進ん でいる。

CTC 解析については、これまでの研究により乳がんや前立腺がん等の術後再発予測やモニタリ ングにおける有用性は検証されたが、いまだに細胞単離技術や感度・特異度等の問題があり、臨 床応用への橋渡しとなる基盤技術の構築が十分ではない。特に CTC からクリニカルシークエンス を行うためには、これまでの試料処理方法や情報解析技術の検証および最適化が必要である。

本セッションでは cfDNA 解析および CTC 解析を中心として、リキッドバイオプシーの開発状 況や特性についてのレビューをすると共に、我々のリキッドクリニカルシークエンスに関する開 発研究について紹介したい。

- 2007年 信州大学医学部医学科 卒業
- 2011 年 北海道·学·学院医学研究科 博·課程修了
- 2011年 北海道·学·学院医学研究科 博·研究員
- 2012 年 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, 博·研究員
- 2015 年 東京大学大学院医学研究科 ゲノム医学講座 特任助教
- 2017年 国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 主任研究員 国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター 情報統合室 室長 兼任

【受賞歴】

- 2013年 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞
- 2018年 日本癌学会研究奨励賞受賞
- 2019年 科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞
- 2019年 日本医学会総会奨励賞受賞

【·献】

- 1. <u>Kohsaka S</u>*, Tatsuno K, Ueno T, et al. Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci* 110, 1464-1479, 2019. (*co-corresponding)
- Nagano M, <u>Kohsaka S</u>*, Ueno T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. Clin Cancer Res 24, 5112-5122, 2018. (*co-corresponding)
- Kohsaka S, Saito T, Akaike K, et al. Pediatric soft tissue tumor of the upper arm with LMNA-NTRK1 fusion. Human Pathol 72, 167-173, 2018.
- 4. <u>Kohsaka S</u>*, Nagano M, Ueno T, et al. A method of high-throughput functional evaluation of *EGFR* gene variants of unknown significance in cancer. *Sci Transl Med* 9, eaan6566, 2017. (*co-corresponding)
- 5. <u>Kohsaka S</u>, Shukla N, Ameur N, et al. A recurrent neomorphic mutation in *MYOD1* defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K/AKT pathway mutations. *Nature Gen* 46, 595-600, 2014.
- <u>Kohsaka S</u>, Hinohara K, Wang L, et al. Epiregulin enhances tumorigenicity activating ERK/MAPK pathway in glioblastoma. *Neuro-Oncol* 16, 960-970, 2014.
- Kohsaka S, Wang L, Yachi K, et al. STAT3 inhibition overcomes temozolomide resistance in glioblastoma by downregulating MGMT expression. *Mol Cancer Ther* 11, 1289-1299, 2012.



組織再生とがんのメカノバイオロジー:細胞力覚の実体としくみ

曽我部 正博

名古屋大学大学院医学系研究科 メカノバイオロジー・ラボ

AMED-CREST/PRIME 「メカノバイオロジー」

重力を始め、筋肉の動きや体液の流れに起因する様々な力が生命を支えている。逆に、不適切 な力刺激は筋萎縮、骨粗鬆症をはじめ深刻な循環器病を招来する。最近注目されている"メカノバイ オロジー"は、生体における力の役割とその仕組みの解明を目指す新しい学問領域である^{1,2)}。力と 生体に関する研究は、循環器学やバイオメカニクスに代表される長い歴史を有するが、今、メカ ノバイオロジーが注目されるのは、「力が普遍的な生命因子であること」に加え、この学問が、「力の 作用機序を分子・細胞のレベルで解明し、老化や疾病に対する全く新しい予防・治療法を実現する可能 性」を内包しているからである。

生体に生じる力が意味を持つには、これを感知して利用する仕組み(力覚)が必要であり、その 役割と分子・細胞機構を解明することがメカノバイオロジーの根幹課題である。筋紡錘や内臓圧受 容器のような専用の機械受容器は骨格筋の長さや内臓膨圧を感知し、中枢を介して個体の恒常性 維持に寄与しており、これを"身体力覚"と呼ぶ。他方、一般的な細胞にも様々な力を感知して細 胞自身や属する組織の恒常性に寄与する力覚が存在し、"細胞力覚"と名付けられた。また、細胞 は基質や隣接細胞などの接触する微小環境に力学的に働きかけて(押す、引く)、その機械的性質 (硬さなど)や形態(トポグラフィー)を感知するという驚くべき力覚("能動力覚")も有して いる³⁾。これらの細胞力覚は、細胞の増殖、分化、運動や分泌活動の調節を介して、組織や臓器 の発生や再生をはじめ、がんの発症や転移にも深く関わることが分かってきた。

本講演では、まず単一細胞レベルでの細胞力覚の分子機構研究の現状(メカノセンサー分子の 実体と仕組み)を要約したのち⁴⁷⁾、最近活発化している細胞集団(組織、器官)のメカノバイオロジ ーについて我々の研究を中心に紹介する。具体的には、創傷治癒^{8,9)}、および発がん(接触阻害)^{10,11)} における細胞力覚の役割とその分子機構について解説する。これらを通してメカノバイオロジー研 究の最新の息吹を感じ取り、その普遍性や面白さ、そして有用性を理解していただきたい。

[【]引用文献】1) 曽我部正博(編) "メカノバイオロジー:細胞が力を感じ応答する仕組み"、化学同人,2015;2) 曽 我部正博(編) "メカノバイオロジーからメカノメディシンへ"別冊「医学のあゆみ」医歯薬出版,2017;3) Kobayashi T, <u>Sokabe M</u>. Sensing substrate rigidity by mechanosensitive ion channels with stress fibers and focal adhesions. *Curr Opin Cell Biol*, 22, 669-676, 2010. 4) Yoshimura K, <u>Sokabe M</u>. Mechanosensitivity of ion channels based on protein-lipid interaction. *J Royal Soc Interface*, 7, 307-320, 2010; 5) Hayakawa K, Tatsumi H, <u>Sokabe M</u>. Actin filaments function as a tension sensor via tension-dependent binding of cofilin to the filament. *J Cell Biol*, 195, 721-727, 2011; 6) Hirata H, Tatsumi H, Hayakawa K, <u>Sokabe M</u>, Non-channel mechanosensors working at focal adhesion-stress fiber complex. *Eur J Physiol*. 467, 141-155, 2015; 7) Dobrokhotov O, et al. Mechanoregulation and pathology of YAP/TAZ via Hippo and non-Hippo mechanisms. *Clin Trans Med* 7, 23, 2018; 8) Takada H, Furuya K, <u>Sokabe M</u>. Mechano-sensitive ATP-Ca²⁺ signaling pathway involving hemichannels and TRPC6 is essential for wound healing in keratinocytes. *J Cell Sci*, 127, 4159-417, 2014; 9) Furuya K, et al., Real-time luminescence imaging of cellular ATP release. *Methods*, 66, 330-44, 2014; 10) Hirata H, Samsonov M, <u>Sokabe M</u>. Actomyosin contractility is essential for inducing contact inhibition of keratinocyte proliferation. *Sci Rep*, 7, 46326, 2017; 11) Hayakawa H, et al. Planar compression of extracellular substrates induces S phase arrest *via* ATM-independent CHK2 activation. *Biochim Biophys Res Commun*, 506, 983-989, 2018.

1973 年	大阪大学基礎工学部生物工学科	卒業	
1975 年	大阪大学大学院基礎工学研究科修士課程	修了	
1975 年	大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程	中退	
1975 年	大阪大学人間科学部(心理系)行動工学講座	助手	100
1985 年	名古屋大学医学部生理学第2講座	講師	
1992 年	名古屋大学医学部生理学第2講座	教授	1
1999 年	名古屋大学大学院医学系研究科細胞生物物理学	教授(組織替えによる)	and a
2013 年	定年退職、名古屋大学 名誉教授/特任教授、現在	Eに至る	150

主たる兼任/併任歴

- 2000-2010 年 科学技術振興機構 (JST) ICORP/SORST「細胞力覚プロジェクト」 総括 2003-2009 年 国立生理学研究所 細胞内代謝部門 教授 2008 年-現在 日本学術会議第2部連携会員: 2008-2014 年 生物物理学分科会 委員長
- 2010-2017 年 シンガポール国立大学 メカノバイオロジー研究所 客員教授
- 2013 年-現在 信州大学医学部 客員教授
- 2015年-現在 金沢工業大学 客員教授
- 2015年-現在 日本医療研究開発機構 (AMED) CREST/PRIME「メカノバイオロジー」総括

主たる学会役員歴

2006-07 年 日本比較生理生化学会 会長; 2008-09 年 日本生物物理学会 会長 2007-11 年 国際比較生理生化学連合 会長; 2011 年-現在 国際メカノバイオロジー学会 会長

【専門分野】

生物物理学: イオンチャネルの構造と機能(人工チャネル、機械受容チャネル、BK チャネル) メカノバイオロジー:メカノセンサーの実体と仕組み(MS チャネル、アクチン細胞骨格、接着分子)、重力感知、 組織再生、がん 脳における神経ステロイドの薬理機構(学習と記憶、アルツハイマー病、脳梗塞)

【受賞】1985年 毎日出版文化賞(共同授賞)、2011年 日本比較生理生化学会賞/吉田記念賞

- 1. Tanaka M, Ogaeri T, Samsonov M, et al. The 5α-reductase inhibitor finasteride exerts neuroprotection against ischemic brain injury in aged male rats Transl. *Stroke Res* 10, 67-77, 2019
- 2. Hirata H, et al. Actomyosin bundles serve as a tension sensor and a platform for ERK activation. *EMBO Rep* 16, 250-257, 2015
- Hayakawa K, et al. Single molecule imaging and kinetic analysis of cooperative cofilin-actin filament interactions. *PNAS* 111, 9810-9815, 2014.
- Toyota M, et al. Analyses of a gravistimulation-specific Ca²⁺ signature in Arabidopsis using parabolic flights. *Plant Physiol* 163, 543-554, 2013
- 5. Xu B, et al. Neurosteroid PREGS protects neurite growth and survival of newborn neurons in hippocampal dentate gyrus of APPswe/PS1dE9 mice. *Curr Alzheimer Res* 9, 361-372, 2012
- 6. Fujiu K, et al. Mechanoreception by Motile Flagella revealed by Chlamydomonas. Nature Cell Biol 13, 630-632, 2011
- Hayakawa K, Tatsumi H, <u>Sokabe M.</u> Stress fiber acts as a force-transmitting and -focusing structure to activate MS channels in endothelial cells. *J Cell Sci* 121(Pt 4), 496-503, 2008
- 8. Nakayama Y, et al. Mechanosensitive channel with a latch mechanism is present in the cytoplasm and chloroplast of Chlamydomonas. *PNAS* 104, 5883-5888, 2007
- 9. Nomura T, Yoshimura K, <u>Sokabe M</u>. Lipid-protein interaction of the MscS mechanosensitive channel examined by scanning mutagenesis. *Biophys J* 91, 2874-81, 2006
- 10. Kanzaki M, et al. Molecular identification of a eukaryotic, stretch-activated nonselective cation channel. *Science* 285, 882-886, 1999
- Tanaka Y, Kobuke Y, <u>Sokabe M</u>. Non-peptide ion channel with a K⁺-selective filter. *Angew Chem* (Int Ed Eng), 36, 693-694, 1995
- Sokabe M, Sachs F, Jing Z. Quantitative videomicroscopy of patch clamped membranes: stress, strain, capacitance, and stretch channel activation. *Biophys J* 59, 722-728, 1991

【レクチャー5】

次世代トモグラフィー装置の開発 -病理学への革新的技術提供を目指して-

> 伊庭 靖弘 北海道大学大学院理学研究院 地球惑星科学部門 進化古生物学研究室

近年,マイクロフォーカス X線 CT の普及により、各種試料の検査・解析が 2D から 3D へと急激にシフトしている。しかしながら、X線を用いる手法は、試料内部に十分な密度差が無ければ、 内部構造を可視化することができない。さらに低解像度かつグレースケールであることや、試料 サイズによって解像度が制約を受けるという大きな問題点が存在する。多くの CT ユーザーは、 部品やモデル生物など数的にありふれた材料を対象としているのに、X線による非破壊分析しか 選択肢がほとんど無いのが現状である。この「非破壊分析」を優先する姿勢は、3D イメージン グ分野が人体用 CT から発達した歴史的経緯にも支配されている。一方、本研究・技術は、破壊 分析を行う代わりに超高解像度で 3D 内部構造を得るという"逆転の発想"に基づき、世界初の超高 解像フルカラー3D イメージング装置を開発し、各基礎科学領域から病理学、各種産業への革新的 技術の提供を目指している。

演者は、試料の研削(グラインド)とその研削加工面の撮影を無人・自動で繰り返す装置を開発した(特許出願済み)。これにより、試料の連続フルカラー断層像の取得を可能とした。この方法で得た数千枚の断層像を画像解析することによって、内部構造のフルカラー3Dモデル化を達成した。装置には、約9Kの解像度をもつ複数台の撮影装置を搭載し、約0.1倍~200倍までシームレスに可変できるレンズシステムを構築した。複数の光源を搭載することで、蛍光像も含めた複数像の同時取得が可能で、これらの3Dモデル上での合成も達成した。本装置は、1voxelあたり産業用CTスキャナの1億倍以上の情報量をもち、現在これに匹敵するものはこれまでに無い。また、内部構造のフルカラー3Dモデルの達成も世界初と思われる。

病理学への応用を目指して本技術を適用した結果、マクロ〜細胞レベルにおいて、無人・全自動で数千枚オーダーでのフルカラースキャンと高精細な 3D モデル化が達成された。これは、これまで手動で組織標本を作成・撮影していた病理学分野において極めて有効な手段となりえる。 また、本技術では、3D 形態情報にスペクトルデータや各種化学的情報を挿入することも可能で、 多次元情報を含むビックデータを AI 開発に供することも可能である。また、従来のミクロトーム を用いた手法では困難であった硬組織と軟組織の同時高精度可視化も可能となった。本講演では、 病理学分野の専門家らとの活発な議論を通して、さらなる技術革新と研究推進を目指したい。

【経歴】

- 2008年 東京大学大学院理学系研究科地球惑星科学専攻 博士課程修了
- 2006年 日本学術振興会特別研究員 (DC2: 東京大学)
- 2008年 東京大学大学院理学系研究科 特任研究員
- 2009 年 日本学術振興会特別研究員 (PD:国立科学博物館, Ruhr University Bochum)
- 2011年 北海道教育大学教育学部 講師
- 2012年 北海道大学大学院理学研究院 地球惑星科学部門 助教
- 2017年 北海道大学大学院理学研究院 地球惑星科学部門 准教授

【受賞歴】

- 2017年 理事長賞,公益財団法人 北海道科学技術総合振興センター
- 2009年 井上研究奨励賞,井上科学振興財団
- 2008年 理学系研究科奨励賞, 東京大学大学院理学系研究科

- 1. <u>Iba Y</u>, Sano S, Rao X, Fuchs D, Chen T, Weis R, Sha J. Early Jurassic belemnites from the Gondwana margin of the Southern Hemisphere -Sinemurian record from South Tibet. *Gondwana Research* 28, 882-887, 2015
- <u>Iba Y</u>, Sano S, Goto M. Large belemnites were already common in the Early Jurassic—new evidence from Central Japan. *Paleontological Research* 19, 21-25, 2015
- <u>Iba Y</u>, Sano S, Mutterlose J. The early evolutionary history of belemnites: New data from Japan. *PLOS ONE* doi: 10.1371/journal.pone.0095632, 2014
- 4. <u>Iba Y</u>, Sano S, Mutterlose J, Kondo Y. Belemnites originated in the Triassic A new look at an old group, *Geology* 40, 911-914, 2012
- <u>Iba Y</u>, Sano S, Tanabe K. A Tethyan bivalve, *Neithea* (Cretaceous pectinid) from northern California, and its biogeographic implications. *Paleontological Research* 15, 62-67, 2011
- <u>Iba Y</u>, Sano S, Miura T. Orbitolinid foraminifers in the Northwest Pacific: Their taxonomy and stratigraphy. *Micropaleontology* 57, 163-171, 2011
- <u>Iba Y</u>, Mutterlose J, Tanabe K, Sano S, Misaki A, Terabe K. Belemnite extinction and the origin of modern cephalopods 35 m.y. prior to the Cretaceous-Paleogene event. *Geology* 39, 483-48, 2011
- <u>Iba Y</u>, Sano S, Skelton PW, Kagi H, Tanabe K. First record of Late Albian canaliculate rudist from northern California and re-assessment of *Durania? californica* Anderson, 1958. *Cretaceous Research* 30, 540-546, 2009
- <u>Iba Y.</u> An Early Albian Arctic-type ammonite *Arcthoplites* from Hokkaido, northern Japan, and its paleobiogeographic and paleoclimatological implications. *Journal of Asian Earth Sciences* 34, 46-50, 2009
- <u>Iba Y</u>, Sano S. Paleobiogeography of the pectinid bivalve Neithea, and its pattern of step-wise demise in the Albian Northwest Pacific. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology* 267, 138-146, 2008



R-IHC

南係 博 秋田大学医学部附属病院 病理診断科・病理部

多くの腫瘍(がん)の確定診断に病理診断は必須であり、免疫組織化学染色(以下 免疫染色) を併用する症例が増加している。これは免疫染色が病理診断に必須であり、かつ分子標的治療、 免疫チェックポイント阻害剤、プレシジョンメデイシンなど、がんの治療法の選択に直結してい るからである。また、がんの外科治療においては内視鏡手術、ナビゲーション手術、ロボット手 術が導入され、進行度や悪性度に応じた適切な手術、機能温存かつ低侵襲手術が標準治療となっ た。術中の迅速病理診断(以下迅速診断)の役割は増大している。

我々は、電界砥粒制御技術を応用した電界非接触撹拌技術を開発し、免疫染色に用いることで染色 工程が最短で11分に時間短縮され、迅速免疫染色(以下 R-IHC)として術中迅速診断への応用が 可能となることを報告した[1]。非接触電界撹拌法とは、低周波電界を印加し、微小液滴を接触せ ずに撹拌する技術である[2]。撹拌により抗体と抗原の接触頻度が増加し、抗原抗体反応時間が格 段に短縮される[3,4]。この R-IHC により、迅速診断における CD20 と Ki-67 による脳腫瘍(悪性 リンパ腫、膠腫)の鑑別、TTF-1 による原発性肺腺癌と転移性癌の鑑別、乳癌センチネルリンパ 節転移診断における有用性を報告した[5,6,7]。

現在まで7年余りで約830症例のR-IHCを併用した迅速診断を施行しているが、その結果は良好であり、微少検体における質的診断、悪性度、リンパ節転移、切除断端、体腔液細胞診に対する 客観的指標が加わり、永久標本と同等の迅速報告が可能となった。現在、肺腫瘍術中迅速診断に おけるR-IHCの有用性に関する多施設共同研究を遂行中であり、さらに脳腫瘍における多施設共 同研究を計画している。

また、撹拌効果によりハイブリダイゼーションを加速させた迅速 in situハイブリダイゼーション(以下 R-ISH)において、DISH-HER2を6時間、FISH-ALKを4時間半で施行でき、かつ乳癌163 症例、肺癌85症例の検討で従来法と同等の結果を得た[8,9]。自動化、簡易な陽性コントロールの 開発、新規抗体への対応、抗体量(医療費)の縮減などを視野に入れ、実用化に向けた機器の開 発を進めている。

【略歴、	資格】	
1988年	秋田大学医学部卒	
1988年	秋田大学医学部第一外科学講座入局、同大学病院 研修	矢
1992年	日本外科学会 認定医(第6898号)	
1993年	秋田大学大学院医学研究科 終了(医学博士)	
1993年	秋田大学医学部第二病理学講座 助手	
1996年	日本病理学会 認定医(第 1884 号)	
1997年	由利組合総合病院検査科 医長	
2002年	日本病理学会 専門医(第 1884 号)	
2003年	日本臨床細胞学会 専門医・指導医(第 2094 号)	
2003年	秋田大学医学部附属病院病理部 講師、副部長	
2010年	同准教授	
2010年	同病院教授	
2014 年	同病理診断科科長。現在に至る。	



- Toda H, Minamiya Y, Konno H, et al. A novel immunohistochemical staining method allows ultrarapid detection of lymph node micrometastases while conserving antibody. *Acta Histochem Cytochem* 44, 133-139, 2011
- Akagami Y, Asari K, Jeyadevan B, et al. ER fluid finishing using rotating electrode. J Intel Mat Syst Str 10, 753-756, 1999
- 3. Nakamura R, Kagaya M, Akagami Y, et al. Development of electric field non-contact stirring technique (E.N.S.) for fine particles applied abrasive control technique with AC electric field. *J Japan Soc Prec Eng* 80, 862, 2014
- 4. Nakamura R, Kusumi T, Okubo Y, et al. Investigation of the mechanism for rapid antigen-antibody reaction using Electric Field Mixing (EFM), *J Japan Soc Prec Eng* 85, 208, 2019
- Tanino M, Sasajima T, <u>Nanjo H</u>, et al. Rapid immunohistochemistry based on alternating current electric field for intraoperative diagnosis of brain tumors. *Brain Tumor Pathol* 32, 12-19, 2015
- 6. Konno H, Saito H, Minamiya Y, et al. Rapid immunohistochemistry with thyroid transcription factor-1 for pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 104, 471-476, 2017
- 7. Terata K, Saito1 H, <u>Nanjo H</u>, et al. Novel rapid-immunohistochemistry using an alternating current electric field for intraoperative diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Sci Rep* 5, 7, 2810, 2017
- 8. Saito Y, Imai K, Nakamura R, et al. Novel method for rapid in-situ hybridization of HER2 using noncontact alternating-current electricfield mixing. *Sci Rep* 6, 30034, 2016
- 9. Fujishima S, Imai K, Nakamura R, et al. Novel method for rapid fluorescence in-situ hybridization of ALK rearrangement using noncontact alternating current electric field mixing *Sci Rep* 7, 15116, 2017

線虫がん検査 N-NOSE の発明と実用化

広津 崇亮 HIROTSU バイオサイエンス Queensland University of Technology

がんの撲滅に最も有効なのは、早期発見、早期治療である。そのためにはがん検診受診率を上げるこ とが必須であるが、我が国の受診率は低いままである。がん検査システムの流れとして、まず簡便、安価、 高精度にがんの有無を見分ける1次スクリーニング検査があり、その後がん種を特定し、精密検査でがん 組織を観察し、医師が診断するのが理想的である。しかし、現在1次スクリーニング検査は存在しない。そ の大きな理由は、高精度と低コストの両立が難しいことにある。早期がんは組織が小さいため、画像やマ ーカーで捉えるためには機械のスペックを大きく上げる必要があり、結果として高価な検査ができてしまう。 そこで低コストを追求するために簡易キットを作ると、今度は高精度を満たせない問題に直面する。その ジレンマを打破する可能性があるのが、新しいコンセプト「生物診断」である。線虫がん検査 N-NOSE は、 人工機器より感度が高い生物の嗅覚を利用し、飼育コストが低い線虫を使うことで、高精度と低コストを両 立させているところが大きな特色である。

新規がん検査を作るにあたって、これまであまり注目されてこなかった「がんの匂い」に着目した。人工 匂いセンサーは感度、選択性ともにまだ課題が多く、がん探知犬は飼育にコストがかかって高価な検査 になってしまうことから実用化は困難である。そこで我々は線虫 *C. elegans* に注目することにした。*C. elegans* は犬を上回る 1200 個の嗅覚受容体を有する嗅覚の優れた生物であり、匂いに対して寄る、逃げ るといった走性を示すため解析が容易である。さらに雌雄同体のため掛け合わせの必要がなく、全ての 個体が遺伝的にクローンであり、凍結保存により株が維持でき、飼育コストが非常に安い。

我々は線虫 C. elegans ががん患者の匂いを尿で識別できることを発見した。線虫はがん患者の尿には 誘引行動を、健常者の尿には忌避行動を示した。この行動は嗅覚神経を破壊すると見られなくなることか ら、線虫は尿中のがんの匂いを検知していることがわかった。また、線虫の嗅覚神経ががん患者の尿に 有意に強く活性化することも観察された。最初の精度検証実験では、感度は 95.8%、特異度は 95.0%で あった。既存の腫瘍マーカーと比較したところ、感度が圧倒的に高く(腫瘍マーカー=15%~25%)、早 期がんでも感度が変わらないのが大きな違いであった。

線虫がん検査(N-NOSE)は、①尿を用いるため非侵襲、②簡便、③安価、④高精度、⑤がん種網羅的、⑥早期発見可能といった特長を併せ持つ。これらの特徴から、N-NOSEは世界初の1次スクリーニング検査としてがん検診受診率の向上に寄与することが期待できる。

現在、N-NOSE の実用化を目指して研究開発を進めている。大学の最先端の技術を社会に広げるためには、発明者自身が先頭に立ち、ビジネスの論理で研究開発費を集め、他社とアライアンスを組むことで一気に拡大することが重要だと考え、ベンチャーを起業した。実用化には臨床研究によって症例数を増やした時の精度検証が必須である。これまでに共同研究医療施設は 20 近くとなり、症例がスピーディーに集まる体制が構築できた。その結果、基礎研究時点よりがん検体症例数は 50 倍となり、多くのがん種に対して高感度であり、早期がんでも感度が非常に高い結果が得られている。また、がん再発のモニタリングにも有効である結果が示された。がん治療前に N-NOSE 陽性だった患者のうち、約 70%の患者でがん組織の切除により N-NOSE の結果が陰転化したことから、線虫が誘引される原因ががんであることが 裏付けられた。また世界展開も始めており、欧米人での臨床研究も進んでいる。これらの最新の研究成果についてもご紹介する。

- 2001年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 博士課程修了 博士(理学)
- 2001 年 日本学術振興会特別研究員(東京大学遺伝子実験施設)
- 2004 年 京都大学大学院生命科学研究科 ポスドク研究員
- 2005年 九州大学大学院理学研究院生物科学部門 助教
- 2016年 株式会社 HIROTSU バイオサイエンス 代表取締役
- 2018年 Queensland University of Technology (Australia), Adjunct associate Professor

【受賞歴】

井上研究奨励賞(2002 年井上科学振興財団) 研究開発奨励賞(2016 年ニューロクリアティブ研究会) 奨励賞(2016 年中山人間科学振興財団) ナイスステップな研究者(2017 年文部科学省)

- <u>Hirotsu T</u>, Saeki S, Yamamoto M, Iino Y. The Ras-MAPK pathway is important for olfaction in Caenorhabditis elegans. *Nature* 404, 289-293, 2000
- Hayashi Y, <u>Hirotsu T</u>, et al. A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in Caenorhabditis elegans. *Nature Neurosci* 12, 981-987, 2009
- Yamada K, <u>Hirotsu T</u>, et al. Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in Caenorhabditis elegans. Science 329, 1647-1650, 2010
- 4. Yoshida K, <u>Hirotsu T.</u> (corresponding), et al. Odour concentration-dependent olfactory preference change in C. elegans. *Nature Commun* 3, 739, 2012
- 5. Uozumi T, <u>Hirotsu T.</u> (corresponding), et al. Temporally-regulated quick activation and inactivation of Ras is important for olfactory behaviour. *Sci Rep* 2, 500, 2012
- 6. Taniguchi G, Uozumi T, Kiriyama K, Kamizaki T, <u>Hirotsu T.</u> (corresponding) Screening of odor-receptor pairs in caenorhabditis elegans reveals different receptors for high and low odor concentrations. *Sci Signal* 7, ra39, 2014
- <u>Hirotsu T.</u> (corresponding), et al. A highly accurate inclusive cancer screening test using caenorhabditis elegans scent detection. *PLoS Oon* 10, e0118699, 2015
- Hamakawa M, Uozumi T, Ueda N, Iino Y, <u>Hirotsu T.</u> (corresponding) A role for Ras in inhibiting circular foraging behavior as revealed by a new method for time and cell-specific RNAi. *BMC Biol* 13, 6, 2015



コラーゲンビトリゲルを用いた臓器修復、オルガノイド構築、そして培養技術革新

竹澤 俊明

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構(農研機構) 生物機能利用研究部門 新産業開拓研究領域

細胞培養の専門家として、細胞の足場【生体内:細胞外マトリックス、生体外:培養担体】に 注目した基盤研究から細胞挙動を制御する培養新技術および新素材を開発してきた。2004年には 世界に先駆けて、従来のハイドロゲルをガラス化した後に再水和して得られる安定した状態にあ るゲルを「ビトリゲル (vitrigel)」と命名し、生体内の結合組織に匹敵する高密度コラーゲン線維 網で構成される新素材「コラーゲンビトリゲル」の開発に成功した。その後、臓器修復用のアテ ロコラーゲンビトリゲル膜、化学物質の動態・毒性試験に有用なオルガノイド培養モデル構築用 のコラーゲンビトリゲル膜チャンバー、および細胞培養技術の革新を目指した細胞封入用デバイ スを開発し、再生医療、創薬および動物実験代替法の分野で実用化を指向した研究を展開してき た。これらの研究から、コラーゲンビトリゲルの特徴として、①任意の形状に加工した後の乾燥 体に滅菌処理して常温保存できること、② 優れた強度、透明性、高分子透過性および細胞親和性 を有すること、③ 欠損組織を修復する生体適合性素材、細胞移植用の担体あるいはDDSの担体 として利用できること、等が分かってきた。

本講演では、① 細胞の足場に注目した基盤研究の概要¹⁻⁶⁾、② コラーゲンビトリゲルの開発と 基盤研究^{7,8)}、③ アテロコラーゲンビトリゲル膜を用いた医療機器(絆創膏型人工皮膚および食 道狭窄防止用コラーゲンデバイス)の開発状況^{9,10)}、④ コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを用 いた創薬支援ツール(眼刺激性試験法、角膜透過性試験法および肝代謝排泄試験法)の開発状況 ¹¹⁻¹³⁾、および ⑤ 細胞封入用デバイス(コラーゲンビトリゲル膜を両面に貼った環状構造体)を 用いた細胞培養技術の特徴と展望¹⁴⁾について紹介する。なお、「ビトリゲル[®]」は農研機構の登録 商標(第 5602094 号)である。



2016 年 国立研究開発法人 農業·食品産業技術総合研究機構 主席研究員(現職)



【受賞歴】

2008 年 文部科学大臣表彰 科学技術賞(開発部門)「組織再生に有用なコラーゲンビトリゲルの開発」

- 1. Takezawa T, Mori Y, Yoshizato K. Cell culture on a thermo-responsive polymer surface. Biotechnology 8, 854-856, 1990
- 2. Takezawa T, et al. Morphological and immuno-cytochemical characterization of a hetero-spheroid composed of fibroblasts and hepatocytes. J Cell Sci 101, 495-501, 1992
- Takezawa T and Yoshizato K. Mass transport via naturally branched scaffolds maintains viability of a reconstituted 3. model of connective tissue. *Tissue Eng* 3, 329-343, 1997
- Takezawa T, et al. Concept for organ engineering: a reconstruction method of rat liver for in vitro culture. Tissue Eng 4. 6,641-650,2000
- Takezawa T, et al. Cell culture on thin tissue sections commonly prepared for histopathology. FASEB J 16, 1847-1849, 5. 2002
- Takeuchi T, Ochiya T, Takezawa T. Tissue array substratum composed of histological sections: a new platform for 6. orienting differentiation of embryonic stem cells towards hepatic lineage. Tissue Eng Part A 14, 267-274, 2008
- 7. Takezawa T, et al. Collagen vitrigel: a novel scaffold that can facilitate a three-dimensional culture for reconstructing organoids. Cell Transplant 13, 463-473, 2004
- Takezawa T, et al. Collagen vitrigel membrane useful for paracrine assays in vitro and drug delivery systems in vivo. J 8. Biotechnol 131, 76-83, 2007
- 9. Aoki S, Takezawa T, et al. A new cell-free bandagetype artificial skin for cutaneous wounds. Wound Repair Regen 23, 819-829, 2015
- 10. Aoki S, Sakata Y, Shimoda R, Takezawa T, et al. High-density collagen patch prevents stricture after endoscopic circumferential submucosal dissection of the esophagus: a porcine model. Gastrointest Endosc 85, 1076-1085, 2017
- 11. Yamaguchi H, Kojima H and Takezawa T. Vitrigel-Eye Irritancy Test Method Using HCE-T Cells. Toxicol Sci 135, 347-355, 2013
- 12. Oshikata-Miyazaki A and Takezawa T. Development of an oxygenation culture method for activating the liver-specific functions of HepG2 cells utilizing a collagen vitrigel membrane chamber. Cytotechnology 68, 1801-1811, 2016
- 13. Yamaguchi H and Takezawa T. Fabrication of a corneal model composed of corneal epithelial and endothelial cells via a collagen vitrigel membrane functioned as an acellular stroma and its application to the corneal permeability test of chemicals. Drug Metab Dispos 46, 1684-1691, 2018
- 14. https://www.jsrm.jp/cms/uploads/sites/2/2018/04/6e9491885aa0c4d1527b3478257bdff5.pdf

【レクチャー8】

ソフトマターによる癌幹細胞へのリプログラミングと治療応用

津田 真寿美

北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室

北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)

北海道大学国際連携研究教育局(GI-CoRE)ソフトマターグローバルステーション

現在、我が国のがん治療において、放射線療法や化学療法、分子標的治療に奏効後の治療抵抗 性獲得(耐性化)が問題視されている。この主たる原因は癌幹細胞の存在である。癌の根治を目 指すためには、癌幹細胞のゲノム情報や細胞特性に基づいた適切な治療が必要となるが、癌組織 内の癌幹細胞は極少数であり、その解析は極めて困難である。

近年、我々は、北海道大学先端生命科学研究院の Jian Ping GONG 教授らが独自に開発した種々の高分子ハイドロゲル(ソフトマター)を用いて、癌細胞のリプログラミングにより迅速且つ積極的に癌幹細胞を誘導する新規技術を確立した(特願:2017-028833)。PAMPS

(poly-acrylamido-methyl-propanesulfonic acid)と PDMA (poly-dimethyacrylamide)の2種の高分子ポリ マーを段階的に重合させた double network hydrogel (DN ゲル)は、水分含有量 90%以上を保持しな がら 340 kPa の強靭性を示し、生体内では軟骨の自然再生を促す。我々は、癌腫・肉腫・中皮腫 など3 胚葉由来のがん細胞を DN ゲル上で培養すると、いずれも24時間以内に sphere を形成し、 幹細胞マーカー*Sox2、Nanog、Oct3/4* の発現が上昇、マウス生体内での腫瘍形成能力が亢進するこ とを見出した。癌細胞は、細胞膜上に発現するメカノレセプターを介して DN ゲルからの物理的・ 化学的刺激を受容し、その後、sonic hedgehog/Gli-1—オステオポンチン経路を介して幹細胞性を誘 導することが明らかとなった。シングルセル RNA-Seq により、DN ゲル上培養癌細胞は遺伝子発 現レベルでヘテロジェネイティーを有しており、幹細胞性と増殖能が共に亢進するグループが存 在することが明らかとなった。一方、DN ゲル上で2週間培養した癌細胞は、エピジェネティッ クな制御を受け、その形質は不可逆的になる(メモリー化)。我々は、DN ゲル上培養癌細胞に対 して 288 種類の薬剤によるドラッグスクリーニングを施行し、癌幹細胞特異的に奏効する薬剤を 見出した。

DN ゲルは生体内癌組織の様々な環境を模倣することで、癌幹細胞へのリプログラミング能を 誘導すると示唆される。この能力と次世代シークエンサーを用いたゲノム解析を組み合わせるこ とにより、癌幹細胞特異的な遺伝子変異が同定され、さらにドラッグスクリーニングにより癌幹 細胞に有効な治療薬の選定が可能となると期待される。最終的に、癌の根治へ向けて、ハイドロ ゲルを基盤としたプレシジョンメディシンを確立することを目指す。
【略歴】

- 1997年 東京医科歯科大学医学部保健衛生学科 卒業
- 1999年 北海道大学大学院地球環境科学研究科 修士課程修了
- 2003年 北海道大学大学院医学研究科 博士課程修了
- 2003 年 科学技術振興事業 戦略的創造研究推進事業(CREST) 博士研究員
- 2004 年 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA 博士研究員
- 2006年 北海道大学大学院医学研究院 助手
- 2007年 北海道大学大学院医学研究院 助教
- 2014年 北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室 講師
- 2017年 北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室 准教授
- 北海道大学国際連携研究教育局(GI-CoRE)ソフトマターグローバルステーション 兼任 2019年 北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室 准教授
- 北海道大学国際連携研究教育局(GI-CoRE)ソフトマターグローバルステーション 兼任 北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD) 兼任

【受賞歴】

2002 年 日本サイトメトリー学会学術奨励賞受賞

【文献】

- †Yachi K, †<u>Tsuda M</u>, Kohsaka S, Wang L, Oda Y, Tanikawa S, Ohba Y, Tanaka S. miR-23a promotes invasion of glioblastoma via HOXD10-regulated glial-mesenchymal transition. *Signal Transduct Targeted Ther* 3, 33, 2018 [†, These authors contributed equally]
- Ye YN, Frauenlob M, Wang L, <u>Tsuda M</u>, Sun TL, Cui K, Takahashi R, Zhang HJ, Nakajima T, Nonoyama T, Kurokawa T, Tanaka S, Gong JP. Tough and self-recoverable thin hydrogel membranes for biological applications. *Advanced Functional Materials.* 2018
- Matsumoto R, <u>Tsuda M</u>, Yoshida K, Tanino M, Kimura T, Nishihara H, Abe T, Shinohara N, Nonomura K, Tanaka S. Aldo-keto reductase 1C1 induced by interleukin-1β mediates the invasive potential and drug resistance of metastatic bladder cancer cells. *Sci Rep* 6, 34625, 2016.
- 4. Goto K, Kimura T, Kitamura N, Semba S, Ohmiya Y, Aburatani S, Matsukura S, <u>Tsuda M</u>, Kurokawa T, Gong JP, Tanaka S, Yasuda K. Synthetic PAMPS gel activates BMP/Smad signaling pathway in ATDC5 cells, which plays a significant role in the gel-induced chondrogenic differentiation. *J Biomed Mater Res A* 104, 734-746, 2016.
- 5. Kimura T, Wang L, Tabu K, <u>Tsuda M</u>, Tanino M, Maekawa A, Nishihara H, Hiraga H, Taga T, Oda Y, Tanaka S. Identification and analysis of CXCR4-positive synovial sarcoma initiating cells. *Oncogene*, 35, 3932-3943, 2016
- Fujioka Y, <u>Tsuda M</u>, Nanbo A, Hattori T, Sasaki J, Sasaki T, Miyazaki T, Ohba Y. A Ca(2+)-dependent signaling circuit regulates influenza A virus internalization and infection. *Nat Commun* 4, 2763, 2013
- †Kobos R, †Nagai M, †<u>Tsuda M</u>, Merl MY, Saito T, Laé M, Mo Q, Olshen A, Lianoglou S, Leslie C, Ostrovnaya I, Antczak C, Djaballah H, Ladanyi M. Combining integrated genomics and functional genomics to dissect the biology of a cancer-associated, aberrant transcription factor, the SAPSCR1-TFE3 fusion oncoprotein. *J Pathol* 229, 743-754, 2013
- <u>Tsuda M</u>, Davis IJ, Argani P, Shukla N, McGill GG, Nagai M, Saito T, Laé M, Fisher DE, Ladanyi M. TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res* 67, 919-929, 2007
- <u>Tsuda M</u>, Watanabe T, Seki T, Kimura T, Sawa H, Minami A, Akagi T, Isobe K, Nagashima K, Tanaka S. Induction of p21(WAF1/CIP1) by human synovial sarcoma-associated chimeric oncoprotein SYT-SSX1. *Oncogene* 24, 7984-7990, 2005



人工知能による新しい病理

石川 俊平

東京大学 医学部·大学院医学系研究科 衛生学教室

遺伝子発現やゲノム配列などのゲノミクスデータはそれ自体が構造化されており、数千数万と いった多数の症例を比較してその相対的位置づけを定量的に評価し多数の症例情報の集積により 新しい知見を得ることが比較的容易であり、今日のゲノム科学が生物医学研究や医療現場で強い エビデンスを生み出す大きな要因となっている。それに比較して、病理医が判定の根拠とする病 理組織学像はその客観的数値化・構造化が容易ではなく、そのため他の症例との直接比較や症例 情報の集積による新しい知見の導出が極めて困難であった。

近年ディープニューラルネットワークを用いた画像の表現学習技術が急速に進み、病理画像に も適応されつつある。我々が腫瘍の持つ病理組織像の特徴にヒントを得て研究を進めるなかで、 ディープニューラルネットワークのなかから取り出した空間普遍性を持つ特徴量であるディープ テクスチャ情報が腫瘍の病理組織像をよく表現していることが想定された。これにより病理組織 画像を unsupervised に数値化することができ、出力される構造化データを用いて様々な病理画像 を用いるアプリケーションに応用することが可能である。我々はディープテクスチャ情報を用い て、病理診断の現場で潜在的に需要があると思われる類似画像検索、すなわち病理組織における CBIR (Contents Based Image Retrieval)のアプリケーションの開発を行なった。ディープテクスチャ やのベクトルをもとに仮想空間上で近い症例を出力すると病理組織学的に極めて類似した症例が 選択されることがわかり、ディープテクスチャが腫瘍組織像を正確に表現する特徴量であること が明らかになった。またネットワークの種類とレイヤーの最適化と併せて、テクスチャベクトル の次元を効果的に圧縮してメモリの負担を軽減することにより新規の症例についても数秒以内で 病理組織学的に極めて類似した症例を表示されることに成功し、このシステムをLuigi (Large Scale HistoPathological Image Retrieval System)として公開している。

病理画像における CBIR システムは、特に中小規模の医療施設や発展途上国のように、一人病 理医の環境や必ずしも病理診断を専門領域としていない医師のいる環境では極めて有用と考えら れる。我々はこのようなデジタルスキャナのない環境を想定し、簡便に類似画像検索システムが 使用できるよう Luigi システムをスマートフォンに実装し、顕微鏡用スマートフォンデバイスと併 せて使用できる環境を構築している。

このような病理組織像の数値化・構造化を通して、これまで人間では不可能であった多量の症 例の比較・蓄積による新たな知見の導出を生み、ゲノム科学のように病理組織学が過去の経験を 真に蓄積可能な学問体系として発展する可能性が考えられる。

https://luigi-pathology.com/

【略歴】

2000年 東京大学 医学部 卒業
2004年 東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 修了
2004年 東京大学 先端科学技術研究センターゲノムサイエンス部門 特任助手
2007年 東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 助教
2010年 東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 准教授
2013年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学分野 教授
2018年~ 東京大学 大学院医学系研究科 衛生学分野 教授



【受賞】

第2回ヤマト科学賞 第34回日本癌学会学術奨励賞 第61回日本病理学会学術研究賞(A演説)

【文献】

- Konishi H, Komura D, Katoh H, Atsumi S, Koda H, Yamamoto A, Seto Y, Fukayama M, Yamaguchi R, Imoto S, <u>Ishikawa S</u>. Capturing the differences between humoral immunity in the normal and tumor environments from repertoire-seq of B-cell receptors using supervised machine learning. *BMC Bioinformatics* 20, 267-278, 2019
- Komura D, Fukuta K, Tominaga K, Kawabe A, Koda H, Suzuki R, Konishi H, Umezaki T, Harada T, <u>Ishikawa S</u>. Luigi: Large-scale histopathological image retrieval system using deep texture representations. *bioRXiv* (preprint) 345785, 2018
- Komura D, <u>Ishikawa S.</u> Machine Learning Methods for Histopathological Image Analysis. *Comput Struct Biotechnol* J 16, 34-42, 2018
- Katoh H, Komura D, Konishi H, Suzuki R, Yamamoto A, Kakiuchi M, Sato R, Ushiku T, Yamamoto S, Tatsuno K, Oshima T, Nomura S, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, <u>Ishikawa S</u>. Immunogenetic Profiling for Gastric Cancers Identifies Sulfated Glycosaminoglycans as Major and Functional B Cell Antigens in Human Malignancies. *Cell Rep* 20, 1073-1087, 2017
- 5. Ushiku T, <u>Ishikawa S</u>, Kakiuchi M, Tanaka A, Katoh H, Aburatani H, Lauwers GY, Fukayama M. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: A comparative clinicopathological analysis of 87 cases. *Gastric Cancer* 19, 403-411, 2016
- Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, <u>Ishikawa S</u>. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* 46, 583-587, 2014

ポスター発表

P-01 耳下腺原発リンパ上皮癌の2例

原田 博史¹、北村 昌紀¹、松本 裕文²、中塚 伸一¹

¹大阪国際がんセンター 病理・細胞診断科²琉球大学医学部附属病院 病理診断科

リンパ上皮癌はリンパ間質を背景に分化の不明確な腫瘍細胞が胞巣状に増殖する特徴的な組織 像を示し、類似する組織型が全身の各所に分布する。唾液腺においては 1991 年 WHO 分類第 2 版に Undifferentiated carcinoma with lymphoid stroma の表記で記載されて以来長く未分化癌 の一型と認識されてきたが、2005 年第 3 版での改称を経て、2017 年の第 4 版では未分化癌とは 別個の独立した疾患と明確に位置付けられた。疾患背景としては本邦を含むアジア圏住民やエス キモーなどでは EBV の関与が知られるが、欧米人症例についてはその限りではない。演者らは耳 下腺に発生した 2 例を経験したので報告する。

症例は 1) 60 歳代男性および 2) 30 歳代男性。いずれも数年来耳前部ないし耳下部の腫瘤形成を 自覚。ともに耳下腺の切開生検により悪性と診断されたため外科的切除を受けた。光顕的にはし ばしばリンパ濾胞を伴うリンパ間質を背景に著明な核腫大、大小不同を呈し、明瞭な核小体と境 界不明瞭な細胞質を有する腫瘍細胞が大小不整形な胞巣を形成しながら増殖する点では教科書的 なものと大差なく、免疫組織化学的には CK および p63 ないし p40 陽性で、他の筋上皮系マーカ ーは陰性であることから扁平上皮として矛盾ない profile を示した。症例 1)では EBER ISH が陽 性であったのに対し、2)では陰性で、病変内に巻き込まれた拡張した導管構造と腫瘍細胞の間に 連続性や移行がうかがわれる点が異なっていた。後者の特徴は原発性扁平上皮癌に類似し、通常 とは異なる病因が示唆された。

P-02 分泌癌を疑うも FISH にて ETV6 遺伝子の転座を証明し得なかった耳下腺腫瘍の 1 例

原田博史¹、入江康司²、中塚伸一¹

1大阪国際がんセンター 病理・細胞診断科 2北九州総合病院 病理診断科

唾液腺の分泌癌は 2017 年の WHO 分類第 4 版で初めて収載された比較的新しい疾患概念で、 元来は腺房細胞癌の中の漿液性腺房類似細胞を欠く spectrum を担う病変であったが、乳腺の同 名腫瘍と共通の *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を有することが判明し、これにならって唾液腺におい ても腺房細胞癌から分離独立するに至った。疾患概念の成立過程に特定の遺伝子変異が深く関与 するため診断確定にはその変異の証明が必須ないしは「望ましい」とする向きも多く、その証明 に至らない事例や検索そのものが行えない施設では診断の現場に少なからぬ混乱をきたしている。 演者らは耳下腺に生じ、この分泌癌を疑うも FISH を用いた検索で *ETV6*の変異を認めなかった 1 例を経験したので報告する。

症例は 70 歳代初めの男性で、耳下腺腫瘍の診断の下耳下腺摘出を施行された。術後約4年再発 や転移の兆候は認めない。肉眼上径 8mm の比較的境界明瞭な腫瘤で、組織学的には淡い好酸性 胞体を有する腫瘍細胞が大小不整形な胞巣を形成し、中心部には梗塞様の凝固壊死を伴った。部 分的には微小な腺腔構造が密集する箇所がみられ、好酸性色調の濃いコロイド様内容物を含んだ。 免疫組織化学的には種々の CK とともに EMA、S100 蛋白が陽性、一部 vimentin 陽性を呈し、 さらに mammaglobin、pSTAT5 までもが陽性であったが、FISH を用いた検索では *ETV6* 遺伝 子の分離シグナルを認めなかった。本論では FISH を用いて確定に至った分泌癌 10 例余との比較 検討とともに FISH の診断への導入経験や提示例についての考察を述べる。

P-03 孤立性線維性腫瘍においては脱分化が腫瘍死の大きなリスク因子である

山田 裕一、孝橋 賢一、山元 英崇、木下 伊寿美、小田 義直

九州大学形態機能病理

孤立性線維性腫瘍(以下 SFT)は中間悪性の間葉系腫瘍であり、様々な組織学的スペクトラム を呈することが知られている。SFTは、中枢神経発生、低血糖および脱分化をきたした症例は特 に予後が悪いことが知られている一方、それらの臨床的意義に関して多数例を用いて検討された 研究はわずかである。我々は145例のSFT症例を遺伝学的および臨床病理学的にレビューし、各 所見の意義について解析を行った。発生部位は、肺あるいは胸膜30例、中枢神経18例、その他 が96例であった。再発は93例中21例(22.5%)、転移は11例(11.8%)、腫瘍死は9例(9.6%) であった。低血糖は、血糖値を確認できた63例中2例において原発腫瘍に、1例で転移腫瘍に発 生した。脱分化は145例中6例が原発巣に、2例が再発巣に、2例が転移巣に観察された。再発 は中枢神経発生と低血糖に、転移は中枢神経発生、低血糖および脱分化に相関が見られた一方、 胸膜発生とは負の相関が見られた。腫瘍死は男性、サイズ、低血糖および脱分化との相関が見ら れた。多変量解析においては、脱分化は全生存において独立したリスクファクターであった。融 合遺伝子のバリアントは予後とは関連がなかった。結論として、SFTの予後因子として脱分化は 影響の大きな因子であると考えられた。中枢神経発生と腹腔内発生、低血糖に関しても予後不良 となり得る因子であり、予後予測には全経過を通してこれらを総合的に評価する必要があると思 われた。

P-04 JCV感染細胞の核内構造 – 25年の技術進歩に伴う可視化と、病理診断への応用 –

宗戸-原 由紀子^{1,2}、長嶋 和郎^{2,3}

¹京都府立医科大学 分子病態病理学 ²北海道大学医学部 (旧)病理学第2講座 ³札幌東徳洲 会病院 病理診断科

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)は、JC ウイルス感 染による脱髄脳症である。JC ウイルスは、免疫能の低下した宿主において、突起膠細胞の核内で 増殖・溶解感染し、PML を発症する。病理組織学的に、腫大した感染細胞の核内には JCV 封入 体が形成され、これが PML 病理診断の指標になる。

1981年、我々は PML 剖検脳から JCV Tokyo-1 株を分離し、1987年に DNA ゲノムをクロー ニングした。その後、JCV Tokyo-1 株の 3 種のカプシド蛋白(VP1, VP2/VP3)を培養細胞で強制発 現し、カプシド蛋白の核移行と核内での粒子形成メカニズムの解明を進めてきた。1990年代、落 射型蛍光顕微鏡での観察では、VP1 蛋白の核または細胞質での局在しか論じなかったが、2000 年代、共焦点レーザー顕微鏡の進歩により、VP1 および VP2/VP3 蛋白が PML nuclear body (PML-NBs)と呼ばれるドット状の核内構造に集積することを明らかにできた。2012年には、超 解像顕微鏡(N-SIM)による解析から、VP1蛋白が PML-NBs の球表面に局在することも解った。 さらに、免疫電顕の解析により PML-NBs でウイルス粒子が形成されていることも実証できた。

JCV は、PML-NBs で増殖することから、感染初期にドット状の封入体を形成する。近年、薬 剤関連 PML では、脳生検において、PML 初期病変の確定診断が望まれている。25 年の技術進歩 に伴った核内構造の可視化は、初期感染細胞の同定を可能にし、早期病理診断への応用が期待さ れる。

P-05 Giant cell glioblastoma は DNA 損傷を生じ易いことを特徴とする

小川 蕉1、黒瀬 顕1、鎌滝 章央1、加藤 哲子1、浅野 研一郎2、黒滝 日出一3

¹弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座・病理診断科 ²同脳神経外科学講座 ³青森県立中 央病院病理部

【はじめに】Giant cell glioblastoma (GC-GBM)は多形性の強い大型核細胞の増生よりなり他の GBM と同様予後が悪いが腫瘍境界は比較的明瞭である。GC-GBM の分子生物学的特徴を探るた め以下の実験を行った。【材料と方法】GC-GBM5 例と、GC-GBM と対照的に肺の小細胞癌類似 の小型でよく揃った核の高密度増生よりなる5例のGBM を monotonous small GBM (MS-GBM) とし 2 群の比較を行った。【結果】 γ H2AX を用いて DNA 二本鎖断裂 (DSB) を調べたところ、 MS-GBM では多くの症例で DSB は殆どみられないのに対し、GC-GBM の大型核の殆どは顕著 な DSB を生じていた。Olig2 は MS-GBM で全例陽性であったが GC-GBM は全例陰性であった。 DISH で 17 番染色体数を調べたところ GC-GBM の方が数の変動が著しかった。TERTp は GC-GBM は全例 wild type であったが MS-GBM は全例変異を認めた。【考察】GC-GBM は DSB を生じやすいことを特徴とする腫瘍と結論される。その結果核分裂異常が起こり様々なバリエー ションを持った染色体が分布することで大型異型核を生じると推測される。即ち GC-GBM は幹 細胞性が低く、一方 MS-GBM は幹細胞性が高いため小型核が維持されると推測される。幹細胞 性維持のための DNA 保護に TERT が係わっている可能性が示唆される。

P-06 腫瘍関連マクロファージは CCL3-CCR5 系を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与 する

<u>児玉</u>貴之¹、藤田 知樹¹、谷川 航平^{1,2}、清水 将来^{1,2}、坂本 浩輝^{1,2}、藤川 正隆^{1,2}、市 原 有美¹、小平 日実子¹、西尾 真理¹、重岡 学¹、狛 雄一朗¹、横崎 宏¹

¹神戸大学大学院医学研究科 病理学講座 病理学分野 ²神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 食道胃腸外科学分野

腫瘍関連マクロファージ(TAM)は食道扁平上皮癌(ESCC)を含む多くの悪性腫瘍でその進展を促進することが知られているが、その機構に関しては十分に解明されていない。

我々は、ヒト末梢血由来単球に ESCC 細胞株の培養上清を添加して作製した TAM 様マクロフ アージにおいて CC chemokine ligand 3 (CCL3) が高発現していることを見出した。CCL3 は数 種類の悪性腫瘍でその進展を促進することが知られているが、ESCC における役割については未 だ解明されていないため、その役割を解明すべく研究を行った。

まず、ESCC 細胞株に CCL3 の受容体である CCR5 が発現していることを確認した。また ESCC 細胞株において、recombinant human CCL3 (rhCCL3) の添加により Akt および ERK 経路が活性化されること、遊走能および浸潤能が有意に亢進することを確認した。さらに、Akt 阻害剤、 ERK 阻害剤、CCR5 アンタゴニストの添加や CCR5 ノックアウトにより rhCCL3 によって誘導される ESCC 細胞株の遊走能・浸潤能を有意に抑制することも確認した。またヒト ESCC 組織中での CCR5 高発現が患者の予後不良と相関していることを見出した。以上の結果より CCL3-CCR5 経路が ESCC の進展に関わっていることが示唆された。

P-07 アルギナーゼ1遺伝子の発現と大腸がんの悪性度に関する研究

<u>王</u>向東¹、項 慧慧^{1,2}、豊島 雄二郎²、杉山 昂^{1,2}、沈 輝棟¹、本間 重紀²、武冨 紹信²、 北村 秀光¹

¹北海道大学遺伝子医学研究所 免疫機能分野 ²北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学 教室 I

アルギナーゼ 1(Arg1)は尿素回路関連酵素の一つで、アルギニンを尿素とオルニチンに分解し、 これらの代謝産物は、細胞の増殖、分化および機能を調節することが知られている。これまで我々 は担がんマウスモデルの生体内に Arg1 阻害剤を投与することで、腫瘍形成が抑制されることを 報告した。

本研究では、大腸がん細胞における Arg1 の発現とその悪性化に着目した。はじめにマウス大 腸がん CT26 細胞を使用した *in vitro* 培養系に対して、Arg1 阻害剤を添加した結果、CT26 細胞 の増殖が有意に抑制されることを見出した。次に、Arg1 遺伝子を欠損した CT26 細胞を作出し、 細胞増殖に及ぼす効果を検討したところ、Arg1 遺伝子を欠損した細胞は、コントロール細胞と比 較して細胞増殖能が低下することを確認した。また野生型 BALB/c マウスに、Arg1 遺伝子を欠損 した CT26 細胞を皮内移植し、その腫瘍形成能を検討した結果、Arg1 遺伝子を欠損したマウス大 腸がん細胞は、コントロール細胞に比べて腫瘍形成能が著しく低下した。さらに Arg1 欠損 CT26 細胞およびコントロール細胞を尾静脈内投与したところ、マウス大腸がん細胞における Arg1 遺 伝子の欠損により、肺転移巣の形成が有意に低下することも確認した。

本研究により、大腸がん細胞の Arg1 の発現は、細胞増殖、腫瘍形成や転移巣形成などの悪性 化に関与することが示唆された。

P-08 NK2R を介した神経ペプチドシグナル伝達経路は大腸がん細胞の悪性化に関与する

<u>項 慧慧</u>^{1,2}、豊島 雄二郎²、岡田 尚樹²、木井 修平²、杉山 昂^{1,2}、長門 利純³、小 林 博也³、池尾 一穂⁴、橋本 真一⁵、谷野 美智枝⁶、武冨 紹信²、北村 秀光¹

¹北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫機能学分野 ²北海道大学大学院医学研究院 消化器外 科学教室I³旭川医科大学医学部病理学講座 免疫病理分野 ⁴国立遺伝学研究所 遺伝子情報分 析研究室 ⁵金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 未病長寿分野 ³旭川医科大学病院病理部 病理診断科

Neurokinin Aは 中枢神経系および末梢神経系に分布している神経ペプチドの一つである。最近、我々は Neurokinin A の受容体である NK2R が大腸がん患者の腫瘍組織において高発現して いることを見出した。そこで本研究では、大腸がん細胞における NK2R を介した神経ペプチドシ グナル伝達の作用効果を検討した。

はじめにマウス大腸がん CT26 細胞およびヒト大腸がん DLD-1 細胞を使用し、in vitro 培養系 にて NK2R 阻害剤を添加した結果、これらの細胞増殖が有意に抑制されることを見出した。次に、 CT26 細胞を野生型 BALB/c マウスに皮内移植し、NK2R 阻害剤を投与した。その結果、NK2R 阻害剤の投与により、大腸がん細胞の腫瘍形成が有意に抑制されることを認めた。また NK2R 遺 伝子を欠損した CT26 細胞株を作出し、野生型マウスに皮内移植したところ、コントロール細胞 に比べて、腫瘍の形成が有意に抑制した。さらに CT26 細胞をマウス脾臓内に投与する、大腸が ん肝転移モデルを作成し、転移能に対する神経ペプチドシグナルの関与を調べたところ、NK2R の欠損により CT26 細胞の肝転移巣の形成が有意に抑制することを確認した。

本研究により、大腸がん細胞における NK2R 介した神経ペプチドシグナル伝達経路は、生体内 における腫瘍の形成および転移能の獲得などがん細胞の悪性化に関与することが示唆された。

P-09 肝転移行性大腸がん細胞株の樹立およびその分子生物学的特徴の検討

藤岡 正喜、清川 悦子

金沢医科大学 医学部 病理学 I

これまでに我々は大腸がんの肝臓への転移成立における機序を明らかにすることを目的として、 マウス由来大腸がん細胞株 Colon26 (以下 C26)を脾臓へ移植し、肝臓へ転移した細胞群を単離 することで LM4 細胞を単離した。サイトカインアレイ解析の結果、C26 に比して LM4 で IL-6 の産生能が亢進しており、LM4 では IL-6 の下流である STAT3 のリン酸化が上昇していた。しか し、細胞増殖には差はなかったことからサイトカインの自己分泌が腫瘍細胞の増殖に及ぼす程度 は少ないと考えられた。

培養皿上では、C26 が紡錘形の形態を示すのに対し、LM4 はより角ばった形態を示すことに着 目し、接着分子 Paxillin の免疫染色を行ったところ、LM4 細胞の全周性に接着斑が形成されてい るのが観察された。また、LM4 細胞では Paxillin 蛋白質の発現量が上昇していた。そこで、siRNA を用いて LM4 の Paxillin 量を低下させ脾臓に移植したところ、肝臓への転移は減少した。Paxillin が大腸がんの肝臓での転移能獲得にどのように寄与しているか調べるために、赤色蛍光蛋白質で ある mCherry との融合蛋白質として Paxillin を発現させた LM4 を脾臓に移植後、肝臓での動態 を 2 光子顕微鏡で観察したところ、正常細胞との境界面で LM4 細胞は突起を形成していた。以 上のことから、Paxillin の発現により細胞接着や細胞骨格に変化が起こり、肝臓内での細胞の動 態が変化していることが示唆された。

P-10 成熟マウス肝細胞の in vitro 形質転換による同所移植可能な胆管癌モデルの開発

<u>上小倉 佑機</u>、後藤 正憲、渡邉 賢二、大塩 貴子、山本 雅大、人見 淳一、孟 玲童、 岡田 陽子、西川 祐司

旭川医科大学病理学講座 腫瘍病理分野

胆管癌は治療抵抗性で、予後の悪い腫瘍の1つであるが、その基礎的・臨床的研究に適切な実 験モデルの開発はまだ不十分である。胆管癌の細胞起源についても不明な点が多く、胆管癌が胆 管上皮細胞だけではなく肝細胞からも発生しうることが示唆されている。実際に我々はSleeping Beautyトランスポゾンシステムを用いた in vivo におけるマウス肝細胞への活性型AKTとYAP の導入により、胆管癌が発生することを報告した。また我々は、トランスポゾンによる癌遺伝子 導入を初代培養マウス肝細胞に適用し、肝細胞を形質転換させる実験系を確立した。本研究では、 in vitro 形質転換系を用いて肝細胞から胆管癌を誘導し、同系マウス肝へ移植する実験系の確立を 試みた。成熟雄性C57BL/6Jマウスまたは肝細胞特異的p53ノックアウトマウスから肝細胞を分 離し、トランスポゾンカセットベクターに組み込んだ癌遺伝子(活性変異型HRAS、活性型AKT、 活性型YAP、Myc)をトランスポゼース発現ベクターとともにリポフェクション法により導入し た。これらから継代可能な形質転換クローンを樹立し、経脾的に肝へ移植した。野生型肝細胞由 来の形質転換細胞株ではAKT/HRAS/Mycのみで肝腫瘍が形成されたが、低分化型肝細胞癌の組 織像であった。一方、AKT/YAP/p53KO、HRAS/p53KO、HRAS/Myc/p53KOでは肝内に間質増 生を伴う胆管癌が形成された。本モデルは胆管癌の基礎的研究および前臨床試験に有用であると 考えられる。 P-11 乳房切除検体においてゲノム医療へ応用可能な固定方法を確立するための検討

熊谷 二朗¹、須藤 友奈²、清水 大輔²

横浜市立みなと赤十字病院 1病理診断科 2乳腺外科

【背景】乳房切除検体は大型で組織が柔らかいため、組織の固定前時間・固定時間をゲノム医療 への応用目的に厳密に管理することと、病理診断に必要な組織形態の保持とを両立させることが 困難である。

【材料と方法】当院で浸潤性乳管癌と診断した乳房切除検体のうち 2018 年 1 月~6 月の 25 例 (A 群) と 2018 年 7 月~12 月の 27 例 (B 群)を対象とした。A 群では切除標本をそのまま 10%中 性緩衝ホルマリン液中に浸漬し 48~96 時間後に切り出しした。B 群では検体は切除後直ちに氷 中あるいは冷凍庫内で冷却し、5mm 幅に切って病変を割面に露出させ、24 時間の 10%中性緩衝 ホルマリン固定後に切り出しした。A 群、B 群ともにパラフィン包埋組織標本を作製し、2 群間 の組織所見およびエストロゲン受容体 (ER)、Ki-67 免疫染色結果を比較した。

【結果】A 群では腫瘍病変中心部で固定不良が著しかった。B 群では切除検体の冷却によって固定前でも形の整った割面を得られ、病変全体に均一に固定が行われて組織や細胞の形態保持が良好であった。ER の染色態度は両群間で著しい差異を認めなかったが、Ki-67 は A 群では固定不良個所で標識率が低いのに対し、B 群では病変全体に陽性細胞が分布していた。

【考察】乳房切除検体を切除後直ちに冷却して切ることで、病変全体の良好な固定と、標本形態 の保持とを両立できた。ゲノム医療に利用可能な乳房切除検体を継続的に得られると期待される。

P-12 IPMN 関連膵癌における Molecular subtype に基づいたクローン進化モデル

<u>大森 優子</u>^{1,2}、小野 裕介^{3,4}、谷野 美智枝²、山口 浩⁵、真口 宏介⁶、水上 裕輔^{3,4}、古 川 徹¹、田中 伸哉²

¹東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野、²北海道大学大学院医学研究院・医学院 病 理学講座 腫瘍病理学教室、³札幌東徳州会病院 医学研究所臨床生体情報解析部、⁴旭川医科 大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野、⁵東京医科大学 人体病理学分野、⁶手 稲渓仁会病院 消化器病センター

【背景と目的】IPMN 関連膵癌は、高異型度病変が浸潤癌へ進展する由来癌と、背景膵に広く分 布する PanIN を母地に発生する併存癌に大別されるが、その進展様式や生物像は明らかではない。 本研究は、IPMN 関連膵発癌の経路解明を目的とする。【方法】IPMN 関連膵癌 33 病変の膵切除 検体を用いて、IPMN と浸潤癌、背景膵の微小膵管病変(PanIN 及び incipient IPMN) につい て詳細なマッピングを行った。計 168 病変の FFPE 組織から DNA を抽出し、膵癌・IPMN 関連 の 18 遺伝子を網羅するカスタムパネルを用いた targeted amplicon sequence、及び、癌抑制遺 伝子の免疫組織化学的解析を施行し、各病変の位置関係と分子異常の関連付けによる発癌経路の 層別化を試みた。【結果】由来癌(n=11)では、IPMNと浸潤癌に共通の KRAS 及び GNAS 変異 が同定された。併存癌(n=21)では IPMN と浸潤癌が隣接した例に、共通の KRAS 変異が多く 同定された(p=0.03)。病変相互の組織学的な位置関係と遺伝子異常の統合により、IPMN 関連 膵発癌の経路は、IPMNの遺伝子異常を継承する Sequential、独立したクローンから発生する de novo、共通の初期クローンを母地に IPMN と浸潤癌が異なる遺伝子異常を獲得し分岐する Branch-offの3つの molecular subtype に分類された。Sequential では背景膵における微小膵管 内病変数が少なく、GNAS変異を有する割合が高い一方、de novo 及び Branch-off では、多彩な KRAS変異バリアントを有する病変を数多く伴う特徴がみられた。【結論】 IPMN を背景とした膵 発癌のサーベイランスにおいて、クローン多様性を念頭においたリスク予測の必要性が示唆され た。

P-13 癌間質に着目した浸潤性膵管癌の組織学的特性と放射線画像との関連解析

<u>後藤 慎太郎¹</u>、清野 浩子¹、吉澤 忠司¹、羽賀 敏博¹、諸橋 聡子¹、石戸 圭之輔²、袴田 健 -²、鬼島 宏¹

1 弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座 2 弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座

【背景】浸潤性膵管癌(以下、膵癌)は、一般的に癌間質にきわめて豊富な線維増生を伴った浸 潤性の増殖形式が特徴的といわれている。しかし、実際の臨床症例においては、癌細胞の密度や 癌間質の量(本邦の膵癌取扱い規約における med, int, sci)は症例によって大きく幅がみられる。 【目的】膵癌における癌細胞と間質の比率を、外科切除材料の組織を用いて定量的に分類するこ とを試みた。また、このような膵癌の組織学的特性を術前の放射線画像で推定可能であるか否か を検証した。【方法】本学附属病院における膵癌外科切除材料症例 40 例を用いて、癌細胞の密度 を求めるためcytokeratin AE1/AE3 を染色した。間質のマーカーにはα-smooth muscle(α-SMA) を用いた。これらの標本中の病変部を撮影し、画像解析ソフト(Image J)を用いて癌細胞と α-SMA 陽性を示す間質の比率を算出した。また、術前の造影ダイナミック CT 画像より造影効果の時間 変化(時間濃度曲線)を描出して、組織標本の結果との関連を解析した。【結果】統計解析の結果、 病変に占める癌細胞の割合が 5・20%, 20-30%, 30-50%と概ね 3 つの群に分かれることが明らかに なった。一方で、癌細胞の割合と造影効果の時間変化は互いに相関を示さなかったが、癌間質の α-SMA 陽性率と造影効果の時間変化との間には相関が示された。

P-14 メカニカルな刺激に対する Activating Transcription Factor 5 の応答

石原 誠一郎1、温田 晃弘2、芳賀 永1

1北海道大学 大学院先端生命科学研究院 2北海道大学 大学院生命科学院

膵臓がんは進行の早い難治性のがんとして知られている。その原因の一つとして、腫瘍内のメカ ニカルな刺激(硬さや伸展)が膵臓がん細胞の悪性化をもたらすことが提唱されている。これま での研究で、悪性度の高い膵臓がん組織は悪性度の低い膵臓がん組織に比べて硬いことが報告さ れている。また、悪性度の高い膵臓がんではがん細胞が強い張力を発生させていることが知られ ている。これらのことから、組織の硬さ刺激や張力による伸展刺激が膵臓がんの悪性化を引き起 こすことが考えられるが、膵臓がん細胞がそれらの刺激に対してどのように応答するかはほとん ど分かっていない。本研究では、がんの悪性度を上昇させることが知られている転写因子 Activating Transcription Factor 5 (ATF5) が、周囲環境の硬さや伸展により制御されるかどう かを調べた。ATF5 は核内で転写因子として働くため、ATF5 の核局在を免疫蛍光染色により観察 してその機能を評価した。まず、硬い細胞培養基盤と軟らかい細胞培養基盤に膵臓がん細胞株 AsPC1 細胞を播種し、ATF5 の局在を観察した。その結果、硬い細胞培養基盤上では ATF5 は核 に強く局在し、軟らかい細胞培養基盤上ではATF5 は細胞全体に均一に存在していた。次に、 AsPC1 細胞に伸展を加えるために、自作のシリコーン基盤に細胞を播種したのちにその基盤を等 方的に伸展した。その結果、ATF5の核局在は伸展されたAsPC1細胞で増加することが明らかに なった。これらの結果より、膵臓がん細胞は周囲環境の硬さや伸展といったメカニカルな刺激に 応答して ATF5 を活性化させ、膵臓がんの悪性化を引き起こすことが示唆された。

P-15 NNK-induced tumors in SFN-transgenic mice model harbor characteristic mutational profiles mimicking major human lung adenocarcinoma

Yunjung Kim, Aya Shiba-Ishii, Masayuki Noguchi

Department of Diagnostic Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

The genetic profiling using transgenic or carcinogen-induced mouse model has advanced to understand fundamental mechanisms of carcinogenesis including lung cancer. Previously, we have discovered that abnormal overexpression of stratifin (SFN) is a hallmark of early-staged lung adenocarcinoma (LUAD) and facilitates the stepwise progression of LUAD. In this study, we elucidated the histologic and genetic characteristics of SFN-transgenic (Tg-SPC-SFN) tumors, which express human SFN (hSFN) specifically in the lung, with NNK exposure and compared them to those of human LUAD. Tg-SPC-SFN tumors showed papillary or lepidic differentiation, which is a high similarity to most human LUAD of histology. Tg-SPC-SFN tumors detected the distinct distribution of exonic mutations, the high frequency of transversion, and the large mutation burden by whole-exome sequencing, which are correlated with smoking mutational signatures in human LUAD. These results suggest that Tg-SPC-SFN tumors recapitulate key features of major human LUAD. Therefore, Tg-SPC-SFN mouse model created by both genetic engineering and carcinogen exposure provides a useful resource for clarifying the molecular mechanism underlying lung adenocarcinogenesis.

P-16 広い細胞間隙が惹起するがん細胞の集団浸潤

<u>熊谷 祐二1、小林 純子2、石原 誠一郎3、芳賀 永3</u>

¹北海道大学 大学院生命科学院、²北海道大学 大学院医学研究院 組織細胞学教室 ³北海道大学 大学院先端生命科学研究院

がんは無秩序に無限増殖する細胞(がん細胞)の集合体であり、がんが全身に広がること(転移) は患者の予後を悪化させる。転移する過程でがん細胞が、がんから周囲の正常組織へと広がるこ とを浸潤という。これまで、浸潤に関する先行研究の多くは、単細胞による浸潤を対象として行 われてきた。しかしながら近年では、生体のがん組織において、がん細胞が細胞集団として浸潤 することが明らかとなった。これを集団浸潤という。集団浸潤したがん細胞集団は、クラスター として循環系へと侵入することにより転移を強く誘発することから、集団浸潤はがん研究におい て重要で、現在注目を集めている。本研究ではコラーゲンゲルを用いた浸潤アッセイ系により、 +数種類のがん細胞株の集団浸潤能を調べた。その結果、細胞種によって集団浸潤能が著しく異 なることが分かった。表皮扁平上皮がん細胞株(A431 細胞)は高い集団浸潤能を示した一方で、 結腸上皮がん細胞株(T84 細胞)は集団浸潤を行わなかった。これらのがん細胞株を透過型電子 顕微鏡により観察したところ、A431 細胞集団の細胞間には数百ナノメートルの隙間(細胞間隙) が存在することが分かった。対して、T84 細胞の細胞間隙は A431 細胞と比較して有意に狭いこ とが明らかとなった。これらの結果から、細胞間隙の広さが集団浸潤能に関係する可能性が示唆 された。

P-17 有効な治療標的分子同定のためのハイドロゲルを用いた髄膜腫幹細胞の誘導

<u>小田 義崇</u>¹、津田 真寿美 ^{2,3,4}、久世 瑞穂 ⁵、湯澤 明夏 ⁶、王 磊 ^{2,4}、杉野 弘和 ²、鈴鹿 淳 ^{2,4}、 谷川 聖 ²、石田 雄介 ²、グン 剣萍 ^{3,4,7}、田中 伸哉 ^{2,3,4}

¹北海道大学大学院医学院腫瘍病理学教室、²北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室、 ³北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、⁴北海道大学国際連携研究教育局ソフトマ ター(GI-CoRE, GSS)、⁵北海道大学医学部医学科、⁶旭川医科大学病院病理部、⁷⁾北海道大学大学 院先端生命科学研究院

髄膜腫は脳腫瘍の25%程度を占める腫瘍である。手術可能症例が多く、他の脳腫瘍に比して予 後は良好であるとされるが、WHO grade I (90%程度)に分類される髄膜腫であっても 10 年以内 での再発が 15-20%程度に見られ、WHO grade II (5-10%程度)、WHO grade III (1%)の再発率は 50%以上と高値である。また手術不能例に対しては放射線治療が一定の効果をみるものの、有効 な薬剤治療は確立されていない。現在、NF-2の欠失や変異、TERT promoter 領域の変異など予 後不良に関与する遺伝子変異が同定されているが、腫瘍化や治療耐性化のメカニズムについては 解明されておらず、有効な治療標的分子は同定されていない。我々は、先行研究により、ある種 のハイドロゲル上で癌細胞を培養すると、癌幹細胞が効率的に誘導される現象を見出している。 そこで本研究では、ハイドロゲルを用いて髄膜腫幹細胞を誘導し、有効な治療標的分子の同定を 目指した。PAMPS-PDMA double network gel(DN gel)、Poly-N-(carboxymethyl)-N,N -dimethyl-2 -(methacryloyloxy) ethanaminium gel (PCDME gel), poly(sodium p-styrene sulfonate) gel(PNaSS gel)の3種類のゲルを用いて、HKB·MM(WHO gradeIII)および髄膜腫初代 培養細胞(WHO grade I)を培養したところ、DN gel および PCDME gel ではスフィアの形成が認 められ、PNaSS gel では通常培養と同様の形態を示した。一方で、通常培養に比較していずれの gel でも髄膜腫で幹細胞マーカーとして知られている Nanog の発現上昇が確認された。また、 Stemness signaling に関する PCR array を施行したところ、幹細胞性に関与するいくつかの候補 分子(SUFU、NFATC3)が同定された。さらに2つの初代培養細胞を上記3種のゲル上で培養し て micro array 解析を施行し、治療標的分子の検索をおこなった。

P-18 子宮原発平滑筋腫瘍における細胞骨格蛋白関連分子 smoothelin の発現

山田 清香、羽尾 裕之

日本大学医学部 病態病理学系人体病理学分野

【はじめに】平滑筋腫瘍において、分子生物学的な解析による診断法や進行した平滑筋肉腫に対 する有効な治療法はまだ確立されていない。smoothelinは、平滑筋細胞に特異的に発現するとい われている細胞骨格蛋白関連分子であり、高分化な平滑筋細胞の細胞質に発現・分布が知られて いる。今回我々は子宮原発平滑筋腫瘍における smoothelin 蛋白の分布について、検討したので報 告する

【方法】日本大学医学部附属板橋病院にて子宮原発平滑筋腫瘍と診断された 42 例の smoothelin の分布について免疫組織化学にて検討した。

【結果】平滑筋腫では、30 症例の全例で smoothelin の分布がみられ、すべてが細胞質のみに陽 性であった。平滑筋肉腫では、12 例中 5 例で細胞質陽性像がみられた。一方で 3 例で核内発現が 認められ、これらの細胞は 2 重染色にて Ki-67 と共発現していた。また核内発現が認められた腫 瘍は細胞異型の目立つ腫瘍であった。

【考察】smoothelin はこれまで、actin と結合し平滑筋細胞の収縮に関わる細胞骨格蛋白関連分子として知られてきた。しかし、一部の平滑筋肉腫において高分化平滑筋細胞マーカーである smoothelin の核内発現が観察された。現在我々は平滑筋腫瘍から分離した培養平滑筋細胞や smoothelin 遺伝子欠損マウスを用いて、smoothelin の核内発現の意義と病態への関与について検索を行っている。

P-19 骨肉腫における GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 の発現とその意義

三井 伸二、白木 之浩、滝 哲郎、榎本 篤、髙橋 雅英

名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学

CD109は、α2-マクログロブリン/C3、 C4、 C5ファミリーに属する GPI アンカー型膜タンパ ク質であり、これまで主に血球系細胞ないし上皮細胞における発現と生理学的機能が解析されて きた。近年では、肺腺癌あるいは脳腫瘍を含む悪性腫瘍での CD109 の発現とその役割が注目され ている。加えて、我々は CD109 が正常骨芽細胞に発現することを明らかにするとともに、ヒト骨 肉腫を中心とした骨芽細胞系腫瘍において CD109 が高発現することを報告してきた。

以上の背景の下、我々はヒト骨肉腫組織を用いた抗 CD109 モノクローナル抗体による免疫組織 化学的解析を行ったところ、CD109 高発現群が低発現群に比べ有意に予後不良であることが明ら かとなったことから、過去に報告した肺腺癌および脳腫瘍における同様の解析結果と合わせて示 す。さらに、骨肉腫由来細胞株を用いた細胞生物学的解析を行ったところ、一定の条件下では CD109 のノックダウンにより細胞移動能が低下するという結果が得られた。

以上のように、CD109は骨肉腫を始めとする種々の悪性腫瘍の予後不良因子であるだけでなく、 その進展においても重要な役割を持つ可能性が示唆されており、文献的考察と合わせて、骨肉腫 を含む悪性腫瘍における CD109の発現とその意義について報告する。

P-20 膠芽腫の血管周囲微小環境における新展開

<u>王 磊</u>^{1,2}、戎 優樹¹、津田 真寿美^{1,2,3}、田中 伸哉^{1,2,3}

¹北海道大学大学院医学院 病理学講座腫瘍病理学教室、²北海道大学国際連携研究教育局 GI-CoRE, GSS ³北海道大学化学反応創成研究拠点

【目的】膠芽腫(Glioblastoma)は生存期間1年程度と非常に予後が悪い神経膠腫であり、その血 管周囲微小環境内においてがん幹細胞が血管内皮及び周皮細胞へと分化し、腫瘍の生存や治療抵 抗性に関与することが報告されている。しかしながら、血管周囲微小環境内における血管内皮及 び周皮細胞の役割については未だ解明されていない。本研究においては、膠芽腫の血管周囲微小 環境において血管内皮及び周皮細胞の分泌する液性因子が膠芽腫細胞の増殖能や浸潤能に与える 影響を分子生物学的に解析することを目的とした。

【方法】ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 を 48 時間培養し、培養上清を回収した(Sp.1)。Sp.1 と通常培 養用培地を1:1 で混合した培地によってヒト脳血管周皮細胞 HBVP、ヒト臍帯上皮内細胞 HUVEC、 ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293T (コントロールとして使用)を 48 時間培養し、その培養上清を 回収した(Sp.2)。Sp.2 を刺激物質としてヒト膠芽腫細胞株 KMG4 に与え、細胞形態を継時的に観 察した。また、同様の刺激を KMG4 に 2 週間与えた後にタンパク質を抽出し Western Blotting 法により解析した。さらに、Sp.2 を誘引物質とした Invasion assay によって、Sp.2 の由来ごと の浸潤細胞数を継時的に数えた。

【結果】形態観察において、刺激細胞に接着斑の亢進が見られた。Western Blotting において、 EMTマーカーの Slug の発現と STAT3 の活性化、細胞増殖関連分子の FAK、 ERK の活性化に 亢進が認められた。Invasion assay において刺激細胞の浸潤細胞数が多い傾向にあり、6 時間に おいては有意差が見られた。

【結論】血管周皮または内皮細胞由来の培養上清で刺激によって細胞の浸潤能を亢進させること が示唆された。 Session 5 - Stem cell analysis and tissue engineering

P-21 染色体パッセンジャー複合体による Aurora-B 活性を介した多能性幹細胞の未分化 能維持機構

常松 貴明、石丸 直澄、工藤 保誠

徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔分子病態学分野

染色体パッセンジャー複合体 (Chromosome passenger complex: CPC) は、Aurora-B、INCENP、 Borealin、および Survivin よりなり、正確な染色体分配を制御するキー調節因子として機能して いる。我々は、Borealin タンパクが体細胞において G1 期に Anaphase promoting complex/cyclosome-Cdh1 (APC/C^{Cdh1}) によってユビキチン化されることを見出した。Aurora-B タンパクも G1 期において、APC/C^{Cdh1}によりユビキチン分解されることが報告されていること から、G1 期において APC/C^{Cdh1} により Borealin および Aurora-B がユビキチン分解されること で、CPC 活性が消失することが示唆された。一方、胚性幹細胞では、細胞周期を通じて APC/C^{Cdh1} の活性が低いため、Borealin および Aurora-B は安定化していた。レチノイン酸(RA)の投与に よる胚性幹細胞の分化過程において、Borealin は APC/C^{Cdh1} によってユビキチン分解された。 Borealin の非分解型変異体は、RA による分化誘導をレスキューした。胚性幹細胞において、 Borealin および他の CPC 構成因子はクロマチンに局在し、複合体を形成するとともに、間期に おいても Aurora-Bの活性化が認められた。これら結果は、CPC活性が胚性幹細胞の未分化能維 持に重要な役割を果たすことを示唆している。実際に、胚性幹細胞において、Borealin あるいは Aurora-Bのknockdown および Aurora-Bキナーゼ阻害剤の投与は自発的に分化を誘導した。以 上より、APC/C^{Cdh1}活性が低い多能性幹細胞では、CPC が細胞周期を通じて安定化しており、 Aurora-Bのキナーゼ活性を介して未分化能が維持されていることが示唆された。

P-22 合成ハイドロゲルによる多能性幹細胞機能制御の開発

<u>廣田 聪</u>¹、今城 正道¹、津田 真寿美^{1,2,3}、龔 剣萍^{1,3,4}、田中 伸哉^{1,2,3}

¹北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学 教室³北海道大学国際連携研究教育局(GI-CoRE)ソフトマターグローバルステーション⁴北海 道大学大学院 先端生命科学院

ハイドロゲルは網目状構造内に多量の水分子を含む高分子であり、生物組織と類似した特徴を持 っことから、バイオマテリアルとしての応用が期待されている。特に再生医療研究では、ES/iPS 細胞を含む様々な幹細胞の増殖法や分化誘導法、器官形成法の研究が盛んに行われており、これ らの過程で細胞を支持し、機能調節する基質としてハイドロゲルが注目されている。一方で、こ れまでの研究で用いられたハイドロゲルの多くは生物材料に由来しており、成分や性質を厳密に 調節できないことや生物由来成分の残存などの課題があった。そこで本研究では、化学合成した 種々のハイドロゲルを培養基質として使用し、ES/iPS 細胞の性質や機能に与える影響を体系的に 解析している。既に、マウス ES 細胞を種々の合成ハイドロゲル上で培養し、未分化状態の維持 が可能であること、それぞれのハイドロゲル上において細胞の形状が異なることを見出している。 また、いくつかの合成ハイドロゲル上で培養された ES 細胞は特定の細胞系譜に分化しやすいこ とや、ある種のハイドロゲルは未分化な ES 細胞との親和性が高いことも明らかになった。今後、 様々な合成ハイドロゲルが ES 細胞に及ぼす影響を解析することで、ハイドロゲルを用いた多能 性幹細胞の制御法を確立したいと考えている。

P-23 ハイドロゲル誘導癌幹細胞を制御するエピジェネティックな変化の解析

<u>岸田</u>佳倫¹、鈴鹿 淳^{2,3}、石塚 大暉⁴、王 磊^{2,3}、津田 真寿美^{2,3,5}、黒川 孝幸^{3,6}、安田 和 則³、龔 剣萍^{3,5,6}、田中 伸哉^{2,3,5}

¹北海道大学大学院医学院 腫瘍病理学教室²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室 ³北海道大学国際連携研究教育局 ソフトマターグローバルステーション⁴北海道大学医学部 医学科⁵化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD),北海道大学⁶北海道大学大学院先端生命科学研 究院,ソフト&ウェットマターの科学研究分野

癌組織は不均一な細胞から構成され、その中でも癌幹細胞は多分化能、自己複製能を有し、治療抵抗性を示すため再発の原因となる。当教室では、ハイドロゲルの1種である Double Network (DN) ゲル上における癌細胞の培養による癌幹細胞性の迅速な誘導を明らかにした。DN ゲル上 での迅速な癌幹細胞性の誘導には、エピジェネティックな変化を介した細胞のリプログラミング が関与するのではないかと考え、本研究では3種類のハイドロゲルを用いて、癌幹細胞性誘導に 関与するエピジェネティックな変化の解析を目的とした。

ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 細胞を DN、X および Y ゲル上で培養すると、通常培養条件の polystyrene(PS)ディッシュ上に比べ、幹細胞関連遺伝子群 Nanog、Oct3/4、Sox2の発現が亢進 した。免疫不全マウスにおける腫瘍形成能は、X および Y ゲル上培養 KMG4 細胞の移植群で著 明に亢進した。また、長期間 DN、X および Y ゲル上で培養した KMG4 細胞を再度 PS ディッシ ュ上で培養すると、幹細胞関連遺伝子群の発現が維持された。各種ハイドロゲル上培養 KMG4 細 胞ではヒストンメチル化酵素 SUV39H1の遺伝子発現が亢進したものの、ヒストン修飾について は H3K9me3 よりも H3K9ac が特に Y ゲル上で亢進した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Trichostatin A を KMG4 細胞に投与すると、PS ディッシュ上よりも Y ゲル上で幹細胞性関連遺 伝子群の発現が亢進した。

以上より、ハイドロゲル上での癌幹細胞性の誘導・維持には、ゲルからの細胞への刺激やヒストンのアセチル化の関与が示唆された。今後はヒストンのアセチル化により幹細胞性の制御に関 与する転写因子を同定し、ハイドロゲルでの癌幹細胞誘導メカニズムを詳細に探る予定である。

P-24 組織再生の最前線 - ゼブラフィッシュ

杉本 幸太郎 1,2、菊池 和 2

¹福島県立医科大学基礎病理学講座²Victor Chang Cardiac Research Institute

ゼブラフィッシュは発生のモデル動物として古くから活用されてきた。また近年、魚類は高い 臓器再生能を内因性に有していることが解り、臓器再生研究でもよく用いられるようになってい る。ここでは我々が最近明らかにしたゼブラフィッシュ組織再生における4つの最新知見を紹介 する。

1. ゲノム編集を活用した、成体ゼブラフィッシュで機能するコンディショナルノックアウトモデ ルの樹立

2. 心再生におけるヘッジホッグ・シグナルの機能解析

3. 心再生におけるレチノイン酸シグナルの機能解析

4. ゼブラフィッシュ制御性 T 細胞の同定と組織再生におけるその役割

P-25 多孔ハイドロゲルを用いた神経3次元ネットワークの構築

<u>戎 優樹</u>¹、谷川 聖²、仙葉 慎吾²、津田 真寿美^{2,3,6}、王 磊^{2,3}、Tomáš Sedlačík⁴、野々山 貴行^{3,4}、高橋 泰伽⁵、根本 知己⁵、龔 劍萍^{3,4,6}、田中 伸哉^{2,3,6}

¹北海道大学大学院医学院 腫瘍病理学教室²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室 ³北海道大学国際連携研究教育局⁴北海道大学大学院先端生命科学研究室,ソフト&ウェットマ ターの科学研究分野⁵北海道大学電子科学研究所 生命科学研究部門光細胞生理研究分野 ⁶化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD),北海道大学

【背景】再生医療において、細胞とその足場となる基質を組み合わせることで臓器の構築を目指 す組織工学が注目されている。当教室では神経細胞における新しい培養基質として正電荷と負電 荷を1:1 で有する両電性・中性ハイドロゲル (S1A1 ゲル)を開発し、ゲル上における神経幹細胞の 培養に成功した。今回我々は多数の孔を有する S1A1 多孔ゲルを作成し移植を目指した 3 次元培 養基質としての有用性を検討した。

【方法】S1A1 多孔ゲルを 2 mm 角に切断し 96 well プレート内に入れ、その上から神経幹細胞を 2×10⁵/ml の濃度で播種し増殖因子を入れ 1 週間培養した。さらにそこから増殖因子を入れずに 1 週間自然分化させた。培養した細胞は固定後、各種抗体で免疫染色し、共焦点、2 光子顕微鏡で 細胞分画を確認した。

【結果】神経幹細胞が孔に沿って3次元的に培養されることが確認された。蛍光染色にて神経細胞、オリゴデンドロサイト、アストロサイトの分化マーカーにそれぞれ陽性となる細胞が観察され、またミエリンの形成が確認された。

【考察】今回作成した S1A1 多孔ゲルは神経細胞を 3 次元的に培養できる基質で、神経ネットワーク形成のための足場となることが確認された。S1A1 多孔ゲルはハイドロゲルとしての水分の 透過性を有し、ヤング率が脳に近く柔らかい基質であることから、移植に用いる 3 次元培養基質 として有用である可能性がある。今後は in vivo における基質の機能について検討を進める。

P-26 医用材料開発研究領域における病理学のニーズ:再生医療応用を目指したフィブリンハイドロゲルとマクロファージとの反応性解析

西東 洋一^{1,2}、藤原 章雄²、菰原 義弘²、田畑 泰彦¹

¹京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学²熊本大学 大学院生命科学研究部 細胞病理学

医用材料は工学部・工学メーカーを主体とした基礎研究・開発が行われることが多く、知識不足 や手技誤認により正確な病理組織解析が出来ていない現状が存在する。今回、材料工学教室にお ける材料作製と、基礎病理学教室による組織学的解析が奏功した例を提示したい:組織修復には 抗炎症性マクロファージ($M2M\phi$)が幹細胞と共に重要で、 $M2M\phi$ の効率的な動員が再生医療 の治療戦略と考えられる。最近、フィブリンが $M\phi$ を抗炎症性へ誘導することが報告された。そ こで、再生医療用材料としての応用を目指して数 mm 厚の均一なフィブリンハイドロゲルを作製 し、フィブリンゲルが $M\phi$ に与える影響をマウスやヒト $M\phi$ を用いて解析した。結果、フィブリ ンゲル上で培養した $M\phi$ は抗炎症性のサイトカイン分泌を示した。この $M\phi$ は接着性が低下し凝 集傾向を示すと共に、細胞直下のフィブリンゲルを融解しながら浸潤することが組織標本解析と ライブセルイメージング解析により明らかとなった。さらに、免疫染色では浸潤 $M\phi$ の M2 マー カー発現を確認した。以上から、フィブリンゲルは $M\phi$ を効率的に動員するとともに、M2 分化 を誘導することが明らかになった。このように、基本的な病理学的解析手法が他業界の研究・開 発に大きく貢献できることをここに強調したい。今後は、本ゲルでの薬剤徐放化やゲル剤型の多 様化を目指す予定であり、より活発な医工連携を推進していく予定である。

P-27 乳癌におけるタンパク質間相互作用の可視化と病理診断への応用に向けた検討

<u>岩渕 英里奈</u>^{1,2}、三木 康宏³、小野 克彦¹、小野寺 好明¹、金井 綾子^{1,4}、宮下 穰⁴、鈴木 貴⁵、 石田 孝宣⁴、笹野 公伸¹

¹東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野 ²日本学術振興会 ³東北大学災害科学国際 研究所 災害産婦人科学分野 ⁴東北大学大学院 医学系研究科 乳腺・内分泌外科学分野 ⁵東 北大学大学院 医学系研究科 病理検査学分野

近年、乳癌治療においては「個別化医療」が提唱されており、個々の乳癌患者の生物学的特徴を 理解することが重要となってきている。その為には個々のタンパクの機能解析だけではなく、タ ンパク質間相互作用 (PPI: Protein-protein interaction) も含めた乳癌の生物学的特徴の解明が 必要である。病理診断におけるタンパク発現の解析は、ヒト組織をホルマリン固定・パラフィン 包埋した切片を用いた免疫組織化学が主に用いられている。一方、PPIの評価は免疫沈降法のよ うに培養細胞を用いた in vitro での解析が主であり、実際の臨床検体であるパラフィン切片上で PPI を評価する方法は、あまり検討されていない。そこで、本研究ではパラフィン切片上で PPI を可視化することで、PPI 可視化技術の病理診断への応用の可能性を検討した。PPI 解析には、 近接する二分子 (<40 nm) を組織上で評価することのできる近接ライゲーションアッセイ (PLA: proximity ligation assay) 法を用いた。In vitro の検討において PPI が確認され、抗 HER2 薬との関連が示された HER2 および CEACAM6 に関して術前生検標本(その後トラスツズマブ 療法施行症例)を用いた PLA 法を実施した。その結果、 PPI の陽性率が高い症例では有意にそ の治療効果が高かった。以上より PPI を通常の病理組織標本で評価することで乳癌患者のトラス ツズマブ奏功性を治療前に予測できることを初めて示すことが出来た。このように PLA 法による PPI 解析がパラフィン切片で実施可能な技法であることから、今後新規検査法としての普及が期 待される。

P-28 質量分析イメージングによるヒト組織上での小分子の可視化

<u>元村</u>直樹^{1,2}、山崎 有人¹、Gao Xin¹、手塚 雄太^{3,4}、尾股 慧^{3,4}、小野 美澄^{3,4}、森本 玲⁴、 齋藤 律水⁵、三枝 大輔⁵、宇留野 晃⁵、山本 雅之⁵、佐藤 文俊 ^{3,4}、笹野 公伸¹

¹東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野 ²東北大学薬学部創薬科学科 ³東北大学大学 院医学系研究科 難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄付講座 ⁴東北大学病院 腎高血圧 内分泌科 ⁵東北大学メディカルメガバンク機構ゲノム解析部門医化学分野

背景

従来、病理組織標本上で脂溶性の小分子化合物であるステロイドそのものを可視化する方法は数 多く試みられているが、合成酵素の発現動態を検討する方法が主体であった。特に小分子のステ ロイド自体を直接組織標本上で可視化する事は不可能と考えられてきた。しかし近年、顕微鏡と 質量分析計を組み合わせ、免疫組織化学では可視化できなかった脂質や小分子を検出する技術が 開発された。そこで今回全高血圧症患者の約 5-10 %を占める原発性アルドステロン症 (PA)のヒ ト 副 腎 組 織 に お い て ア ル ド ス テ ロ ン 過 剰 産 生 の 局 在 を Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging (MALDI-MSI)を用いて検討した。

対象と方法

アルドステロン産生腺腫(APA)の検体で MALDI-MSI を用いて解析を行い、アルドステロンの 選択的イメージングを試みた。アルドステロンの検出は Gir-T による誘導体化とマトリックスの 塗布後、MS³において *m/z* 397.2 の特異的なピークを検出した。これにより得たイメージング画 像とアルドステロン合成酵素の局在との相関性を画像解析を用い検討した。 結果

APA 組織切片上、アルドステロン合成の局在は合成酵素の免疫組織化学的局在と一致した。PA における責任病変の同定は治療方針決定において重要だが、アルドステロン可視化技術は確立し ておらず、本研究は全く新たな研究アプローチとなる。また、標準溶液を用いた実験においてア ルドステロンは 10 pmol/µL までは明確に検出されたが、定性的評価に留まった。今後は LC-MS/MS を併用した定量的な解析を加える予定である。

P-29 VEGF 濃度の時空間変化がもたらす血管新生

<u>伊藤</u>行信¹、Dhisa Minerva²、吉田 誠¹、工藤-浅部 幸紹¹、馬越 通信¹、宮部 賢¹、南條 博³、 鈴木 貴²、後藤 明輝¹

¹秋田大学大学院 医学系研究科 器官病態学講座 ²大阪大学 数理・データ科学教育研究セン ター ³秋田大学医学部附属病院 病理部

血管新生は生体内の様々な場面で生じている。これまでの研究から Tip 細胞や Stalk 細胞など の血管新生に関与する細胞や、VEGF をはじめとする血管新生因子などの同定がなされている。 しかし、それらの細胞と血管新生因子との相互作用や血管新生の成長過程など、未だにその詳細 なメカニズムは分かっていない。それゆえ、動静脈奇形やもやもや病などをはじめとする血管新 生が関与する疾患についても解明が進んでいない。

我々は動脈組織片を静脈に貼り付けることによって、血管新生が生体内で自発的に動静脈瘻を 形成するという現象を発見した。本モデルは、異常新生血管を介して feeder artery と drainage vein とが接続されているという動静脈奇形に類似した構造を有している。その一連の研究の中で、 組織中の VEGF 濃度が時空間的変化をしていることを見出した。この結果を踏まえて、我々は数 理モデルを構築と血管新生シミュレーションを行い、新生血管の成長過程を経時的に解析した。 VEGF 濃度の時空間変化の結果および、実際の組織標本での新生血管の伸長と数理シミュレーシ ョン上の結果とを比較して報告する。

P-30 機械学習による Semantic segmentation を用いた前立腺癌の Gleason pattern 評価

<u>遠田 建¹、伊勢 昂生¹、石田 雄介²、田中伸哉²</u>

1北海道大学医学部医学科 2北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室

我々は、病理診断に機械学習を活用するにあたって、前立腺癌および非癌部をそれぞれ認識し てセマンティックセグメンテーション (Semantic segmentation、画像を意味に基づいてピクセ ル単位で区分する手法)を行う U-Net モデルを作成し、その性能あるいは問題点を検討した。 セグメンテーションは入力画像と同サイズの画像を出力として得ることができるため診断の参考 にしやすいが、セグメンテーション用の学習ラベルを作成するのは容易ではなく、実際に取り組 んでいるグループの報告は少ない。今回、我々は、学習用データとして当教室で診断された前立 腺全摘出標本を集め、GP (Gleason pattern)に対応させて、手動で正常腺管、GP3、GP4、GP5 のラベル付けを行い、モデルを作成した。

U-Net のエンコーダーとして VGG11、VGG16、ResNet34 を使用したもの、デコーダーとし て逆畳み込みとアップサンプリングを使用したものをそれぞれ比較した。エンコーダは VGG16 が最も優れた精度を示した。デコーダーにアップサンプリングを用いると逆畳み込みに比べて精 度は低下したが、なめらかな画像出力を得た。課題として、学習データの GP のラベル付けに個 人差やそのほかの原因によるばらつきが生じやすいことや、用意した標本に限りがあり汎用性の 評価が困難であったことが挙げられる。

本報告では、エンコーダーとデコーダーの比較と作成したモデルを用いて出力した画像を供覧し、特長あるいは問題点についても提示する。

P-31 乾癬モデルの病態発症における STAT1の関与

沈 輝棟1、項 慧慧1、王 向東1、田中 沙智2、北村 秀光1

1北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫機能学分野 2信州大学農学部 食品免疫機能学教室

乾癬は紅斑、丘疹、鱗屑、異常な角化を特徴とする難治性の慢性皮膚疾患であり、最近、TNFα、IL-17A や IL-12/23p40、IL-23p19 を標的とする治療薬も開発されてきたが、未だ完全寛解 には至らない症例も存在する。そこで我々は IFN-STAT1 シグナル伝達経路に着目し、皮膚疾患 領域における新たな病態発症メカニズムの解明を試みた。

はじめにTLR7/8アゴニストであるイミキモドを含む市販クリームを野生型C57BL/6あるいは STAT1 欠損マウスの皮膚に連続塗布することにより誘発する乾癬モデルを作出した。本モデルマ ウスの体重変動を調べたところ、イミキモドクリームの塗布により野生型マウスにおいて認めら れた体重の減少が、STAT1 欠損マウスでは著しく軽減されることを見出した。また本モデルマウ スの皮膚組織を解析した結果、イミキモドクリームの4日から6日の連続塗布により認められた 表皮有棘層の肥厚や錯角化などのヒト乾癬疾患と類似した所見が、野生型マウスにおいて確認さ れたが、STAT1を欠損したマウスでは、その病態が著しく軽減した。また乾癬マウスモデルの脾 臓細胞において、IL-17aの遺伝子発現レベルがSTAT1 欠損マウスにおいて、有意に低下するこ とも確認した。

本研究により、マウス乾癬モデルにおける STAT1 の活性化は、その病態発症に関与する可能性 が示唆された。
P-32 Essential roles of Uc.266+A in gastric cancer stem cells 胃癌幹細胞における Uc.266+A の重要な役割

<u>Quoc Thang Pham</u>^{1,2}, Naoya Sakamoto¹, Ririno Honma¹, Yohei Sekino³, Daiki Taniyama¹, Shoichi Ukai, Naohide Oue¹, Kazuhiro Sentani¹, Wataru Yasui¹

¹Department of Molecular Pathology, Hiroshima University Graduate school of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan ² Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Viet Nam ³ Department of Urology, Hiroshima University Graduate school of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

Recently, several lines of evidences revealed that ultraconserved regions expressed different levels in human malignancies and were associated with cancer progression. We previously found that Uc.266+A showed high expression in CRC stem cells. We tried to further verify the expression and biological significance of Uc.266+A in GC. Uc.266+A expression was evaluated in 3 pairs of GC organoids. GC organoids highly expressed uc.266+A. Stable overexpression of uc.266+A induced the expression of stem cell markers, such as CD44, ALDH1. Inhibition of Uc.266+A re-sensitized the 5FU resistance cells to 5FU. Our results imply that Uc.266+A could play a pivotal role in maintaining the stemness of GC cells.

<参加者一覧>

50 音順に掲載 計 126 名

青木 茂久 (佐賀大学)	戎 優樹 (北海道大学) P-25
李 姓陳(北海道大学)	遠田 建(北海道大学) P-30
石川 俊平 (東京大学)	
レクチャー9	王 向東(北海道大学)
	P-07
石田 雄介 (北海道大学)	
	入島 尤厷 (奥羽大子)
石原 誠一郎 (北海道大学) P-14	大城 久(自治医科大学)
伊勢 昂生(北海道大学)	大房 明実(北海道大学)
P-30	十本 值了 (古北十学)
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	入林 傻丁 (泉北八子) D 12
伊藤 首雄(种户八子)	r-12
伊藤 行信 (秋田大学) P 20	大山 夏生(北海道大学)
1-27	小川 董 (引前大学医学部附属病院)
井野元 智恵 (東海大学)	P-05
伊庭 靖弘 (北海道大学)	小田義崇(北海道大学)
レクチャー7	P-17
今城 正道(北海道大学)	小田 義直 (九州大学)
岩渕 英里奈 (東北大学)	小野 隆裕 (秋田大学)
P-27	
	甲斐原 拓真(北海道大学)
植村 慧子(北海道大学)	
	加瀬谷 美幸(北海道大学病院)
榎本 純也 (秋田エプソン株式会社)	
	加藤 光保 (筑波大学)

72

上小倉 佑機(旭川医科大学) 近藤 英作(新潟大学) P-10 西東 洋一 (京都大学) 岸田 佳倫(北海道大学) P-26 P-23 佐久間 香織 ((株)ジェネティックラボ) 鬼島 宏(弘前大学) 佐々木 恵子(静岡県立静岡がんセンター) 北川 昌伸(日本病理学会) 笹野 公伸(東北大学大学院) KIM YUNJUNG (University of Tsukuba) 佐藤 正(秋田エプソン株式会社) P-15 沈 輝棟(北海道大学) 清川 悦子(金沢医科大学) P-31 宍戸-原 由紀子 (京都府立医科大学) 工藤 保誠(徳島大学) P-21 P-04 熊谷 二朗(横浜市立みなと赤十字病院) 清水 寬和(北海道大学) P-11 項 慧慧(北海道大学) 熊谷 祐二(北海道大学) P-08 P-16 菅井 有(岩手医科大学) 高阪 真路(国立がん研究センター研究所) セミナー1 杉野 弘和(北海道大学) 児玉 貴之(神戸大学) 杉本 幸太郎(福島県立医科大学) P-06 P-24 後藤 慎太郎(弘前大学) 杉本 亮(岩手医科大学) P-13 鈴鹿 淳(北海道大学) 後藤 朋子(函館五稜郭病院) 曽我部 正博(名古屋大学) 五味川 龍(北海道大学) レクチャー4

第16回日本病理学会カンファレンス

孫 雁鵬(北海道大学)

田井中 一貴(新潟大学脳研究所) レクチャー3

瀧山 晃弘(北海道文教大学)

竹内 賢吾(がん研究所)

竹澤 俊明 (農研機構) レクチャー7

田中 伸哉(北海道大学)

谷川 聖(北海道大学)

玉城 剛一(琉球大学附属病院)

丹 智明(秋田エプソン株式会社)

津田 真寿美(北海道大学) レクチャー8

寺島 祐樹(北海道大学)

寺村 一裕(淀川キリスト教病院)

豊國 伸哉(名古屋大学)

刀禰 充世 (大阪大学)

中原 亜紗(新潟市民病院)

中村 恒星(北海道大学)

中村 仁志夫(吉田学園)

南條 博(秋田大学) セミナー2

西川 祐司 (旭川医科大学)

野内 直子(鳥取赤十字病院)

野坂 加苗(鳥取大学)

野田 暉翔(北海道大学)

芳賀 永(北海道大学)

畑中 佳奈子(北海道大学病院)

畑中 豊(北海道大学病院)

鉢呂 彩花(北海道大学)

八田 聡美(福井大学医学部附属病院)

Habiba Umma (Hokkaido University)

早川 美奈子 (海老名総合病院)

原田 博史 (大阪国際がんセンター) P-01

樋口 翔平(福井大学医学部附属病院)

日食 祥子 (大阪大学)

樋田 京子(北海道大学)

廣田 聡(北海道大学)

P-22

第16回日本病理学会カンファレンス

74

広津	崇亮(HIROTSU バイオサイエンス)	宮部 悟(愛知学院大学)
レクヨ	-+6	
		武藤 麻理子(東京都立墨東病院)
Pham P-32	QuocThang(Hiroshima University)	村上 洋平 (勤医協中央病院)
藤井	恭子 (北海道大学)	元村 直樹 (東北大学) P-28
藤井	丈士 (虎の門病院)	
		森 こず恵(北海道大学病院)
藤岡	正喜 (金沢医科大学)	
P-09		安井 弥 (広島大学)
藤島	京祐 (北海道大学)	安原 裕美子(近畿中央病院)
古川	徹 (東北大学)	安原 凉子(大阪薬科大学)
胆乙	太 湖(北海诺十学)	山口、英引(タナ局十份)
间石	宗确(北御道八子)	山口 八仏 (石口座八子)
町田	惇((株)医学生物学研究所)	
1.1 171		山田 清香(日本大学)
松下	能文(千鳥橋病院)	P-18
松田	愛子(北海道大学)	山田 泰広 (東京大学)
松田	彩(北海道大学)	山田 裕一 (九州大学)
		P-03
松田	道行(京都大学)	
レクラ	-+-1	横崎宏(神戸大学)
- tr) - TT		
松平	粮知(以島大字)	横山 繁昭(北海 道大野記念病院)
三士	伸一 (名古屋大学)	線公 引勝 (国立研究開発法人農業・食品産
— P-19		業技術総合研究機構)
1 17		
水上	浩哉(弘前大学)	王 磊(北海道大学)
		P-20
宮崎	了輔(北海道大学)	

JOKOH

ヒストラ 1p and 19q FISH プローブ

- ▶1p31/1q25プローブと19q13/19p13プローブは FISH法により1p31領域と19g13領域の欠失を 検出します。
- プローブは2本セット (1p31/1q25プローブと19q13/19p13プローブ) で提供しています。(未変性プローブ溶液)
- ●明瞭なシグナルで結果の判定が容易です。
- ●安心の国産産プローブです。

●FISH用「前処理キット」は全プローブ共通。 固定時間の過不足による影響を最小限に抑えること が可能です。



1p31 loss (欠失)



19q13 loss (欠失)

ヒストラ HER2 FISH キット ヒストラ HER2 CISH キット

(体外診断用医薬品)保険点数:2,700点



- ヒストラ ALK Break Apart FISH プローブ
- ヒストラ EGFR/Ch-7 FISH プローブ
- ヒストラ MDM2/Ch-12 FISHプローブ
- ヒストラ FUS Break Apart FISH プローブ
- ヒストラ DDIT3 Break Apart FISH プローブ
- ヒストラ EWSR1 Break Apart FISH プローブ
- ヒストラ SS18 Break Apart FISH プローブ
- ヒストラ USP6 Break Apart FISH プローブ



営業サービス部:神奈川県川崎市高津区宇奈根731-1 Tel:(044)811-9211代 支店・営業所 札幌・仙台・東京・名古屋・大阪・福岡

ヒストラ MALT1 Break Apart FISH プローブ

ヒストラ IGH/MYC Dual fusion FISH プローブ

ヒストラ BCL6 Break Apart FISH プローブ

ヒストラ IGH Break Apart FISH プローブ

ヒストラ MYC Break Apart FISH プローブ ヒストラ BCL2 Break Apart FISH プローブ

ヒストラ IGH/CCND1 Dual fusion FISH プローブ ヒストラ IGH/BCL2 Dual fusion FISH プローブ

ヒストラ BIRC3/MALT1 Dual fusion FISH プローブ

製品情報(ホームページ) : http://jokoh.com お問い合わせ先(病理専用): histra@jokoh.com

Histra情報(病理.COMページ): http://www.pathology.jp





研究用機器・試薬/バイオ関連製品 /サイエンス株式会 〒060-0005 札幌市中央区北5条西21丁目1番3号 TEL:011-621-4185 FAX:011-621-4218 e-mail:info@imuno.co.jp 30周年

免疫化学用試薬・細胞生物学用試薬・分子生物学用試薬・生化学用試薬・一般試薬●臨床検査薬●免疫用機器・理化学用機器・遺伝子用機器

たちは最前線分野の最良のパートナーであり続けたいと考えています

お取り扱いメーカー (50音順)

アフィメトリクス・ジャパン(株)/アズワン(株)/アブカム(株)/(株)アンビオン/アジレント・テクノロジー(株)/(株)アドバンス/(株)アーンスト・ハンセン商会/アクティブ・ モティフ(株)/アトー(株)/朝日ライフサイエンス(株)/(株)アステック/イルミナ(株)/(株)医学生物学研究所/(株)イニシアム/エッペンドルフ(株)/エア・ブラウン (株)/(株)エル・エム・エス/応研商事(株)/オペロンバイオテクノロジー(株)/片山化学工業(株)/カール ツァイス(株)/(株)キアゲン/協和メデックス(株)/キシダ 化学(株)/極東製薬工業(株)/久保田商事(株)/(株)クニイ/国際金属薬品(株)/サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)/三光純薬(株)/ザルトリウス(株)/ (株) 三商/GEヘルスケア バイオサイエンス(株)/CSTジャパン(株)/シグマ アルドリッチジャパン(株)/シグマ ジェノシスジャパン(株)/生化学バイオビジネス(株)/ テカンジャパン(株)/(株)特殊免疫研究所/東京硝子器械(株)/ナカライテスク(株)/(株)ニチレイバイオサイエンス/(株)ニコン インステック/(株)日本医化器械製 作所/日本ベクトン・ディッキンソン(株)/日本フリーザー(株)/日本モレキュラーデバイス(株)/ニップンテクノクラスタ(株)/日本エイドー(株)/日本ミリボア(株)/日本ジ ェネティクス (株) /ネッパジーン (株) /ノベルサイエンス (株) /バイオ・ラッド ラボラトリーズ (株) /バイオリンクス (株) / (株) バイオクラフト/ (株) パーキンエルマージャパン /ビーエム機器(株)/フナコシ(株)/(株)ファインテック/ブロメガ(株)/ブルカー・ダルトニクス(株)/フィルジェン(株)/富士写真フィルム(株)/ベイバイオサイエンス (株) /ベルトールドジャパン(株) /(株) ペプチド研究所/(株) ペリタス/北海道オルガノ商事(株) /北海道エア・ウォーター(株) /ホシザキ北海道(株) /マイサイエンス (株)/(株)マリソル/(株)三菱化学メディエンス/武藤化学薬品(株)/(株)免疫生物研究所/メルク(株)/ライフテクノロジーズ(株)/ロシュ・ダイアグノスティック(株)

納入先

北海道大学/北海道大学附属病院/ 酪農学園大学/北海道立衛生研究所 /北海道赤十字社血液センター/科 学技術振興事業団/北海道立食品加 工研究センター/札幌市衛生研究所 /札幌臨床検査センター/札幌医科 大学/札幌医科大学附属病院/北海 道医療大学/市立札幌病院/日本赤 十字血漿分画センター/産業技術総 合研究所/北海道農業研究センター /北海道立衛生学院/(株)ジェネティ ックラボ 他





Your Vision, Our Future

システム生物顕微鏡 BX53

新開発の高輝度・高演色LED光源を搭載

光源LED化(長寿命50,000時間)による病理観察のユーティリティー性向上。 ハロゲン光源と同様の色合いを再現しつつ、より明るい観察を実現。

病理教育現場をサポートする新開発マルチディスカッションシステム(最大 26名*^{明視野観察})への拡張性。



新開発マルチディスカッションシステム(18人仕様)

オリンパス株式会社 〒163-0914 東京都新宿区西新宿2-3-1 新宿モノリス [お問い合わせ] お客様相談センター 0120-58-0414 受付時間 平日8:45~17:30

www.olympus-lifescience.com

NEV