

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：72602

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06324

研究課題名（和文）細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御

研究課題名（英文）Integrated analysis and regulation of cellular diversity

研究代表者

藤田 直也（FUJITA, Naoya）

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長

研究者番号：20280951

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 37,800,000 円

研究成果の概要（和文）：本新学術領域研究では、生命科学の研究者と数学やバイオインフォマティクスの研究者による異分野融合研究を推進することで、生物学と数学の個別研究領域の統合に加え、臓器内微小環境の多様性やダイバーシティに富む細胞の相互作用、幹細胞を頂点とする階層性形成機構などを明らかにすることを目標とした。異分野研究者同士の相互理解と共同研究が領域設定期間中に想定以上に進展し、細胞生物学や分子生物学の知見を元にした数理モデルの確立にとどまらず、その数理シミュレーションで明らかになった新たな知見を再び生物学へとフィードバックすることで新たなシグナル経路や分子の発見へとつながるなど、大きな成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器の透明化による病態時の各種細胞の空間的位置情報の可視化と数理モデル解析による評価手法の開発、生体組織破綻に関与する分子に関する多次元時系列のタンパク質定量と数理モデル化、シングルセル解析データの解析プラットフォームの作製など、数多くの技術開発が行われた。また、コンピュータシミュレーションによる薬剤抵抗性がん細胞に対する新たな克服薬の推定と実証、老化などの摂動に対する腸管や骨髄組織中の細胞の変動や分化を予測する数理モデルの確立と実証など、数理シミュレーションから再び生物学へとフィードバックすることで新たなシグナル経路や分子の発見が得られるなど、想定以上の成果が得られた。

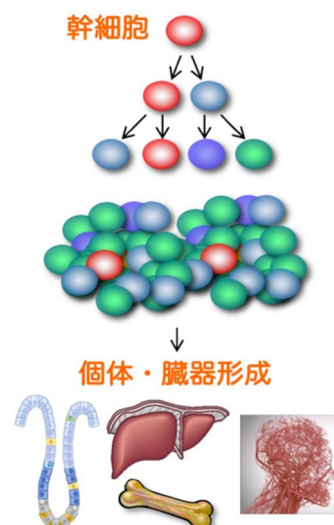
研究成果の概要（英文）：In this Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Area, we promoted interdisciplinary research by life science researchers and mathematics and bioinformatics researchers. We tried to integrate biological and mathematical research areas to elucidate the diversity of microenvironments, the cell-cell interactions among heterogeneous cells, and the hierarchical formation originated from stem cells within organs. Mutual understanding and joint research progressed more than our expectation. We achieved not only to establish mathematical models from the biological and molecular research results but also to discover novel signaling pathways and molecules by feeding back from the new findings obtained by the mathematical models.

研究分野：がん化学療法

キーワード：癌 細胞・組織 遺伝子 臨床 数理科学

1. 研究開始当初の背景

人体は約 37 兆個の細胞により構成されているが、その細胞集団は均一ではなく、組織幹細胞より分化した多種多様なダイバーシティーに富む細胞から構成されている(右図参照)。こうしたダイバーシティーに富む細胞が社会を形成していることが環境変化に耐える強靱な生体・臓器の維持と形成に重要な役割を果たしていることは疑いの余地がない。現在に至る分子生物学的解析技術の急速な発展により、こうした細胞社会形成に関わる分子機構が個別研究により明らかにされつつあり、この分子機構を基にした ES・iPS 細胞などからの臓器・組織構築といった再生医療への応用が推進されている。しかし、多様な細胞から構成されている立体的かつ機能的な臓器を試験管内で再構成することは当時の技術では不可能であった。このことは、臓器を構成している「細胞社会ダイバーシティー」の解明が未だ不十分であり、多種多様な細胞より構築されている臓器の成り立ちを統合的に理解し、その相互作用を制御するといった新たな視点での基礎研究を進めていく必要があることを示している。実際、腫瘍といった臓器に近い組織を構築する悪性新生物を例にとると、腫瘍組織はがん幹細胞から分化したがん細胞だけで組織構築されているわけではなく、非がん細胞である宿主由来の線維芽細胞、免疫細胞、血管内皮細胞などが混在して相互作用することで構築・維持されている。このことは、がん細胞を直接攻撃しない血管新生阻害剤など腫瘍内血管内皮細胞を標的にした治療薬に一定の腫瘍増殖抑制効果が認められることから明らかである。臓器内にある細胞は、たとえ同一環境に置かれていたとしても分裂や増殖などでその状態を絶えず変化させており、細胞間相互作用によってもその細胞状態は刻一刻と変化している。臓器は、こうした細胞 1 個 1 個のゆらぎ(変化)をも包み込む強靱(ロバスト)な組織であるが、そのゆらぎを支えきれなくなった時に臓器異常(疾患)が生じると考えると、各種病態や老化などにおいても、「細胞社会ダイバーシティー」の異常が関与している可能性が示唆される。よって、「細胞社会ダイバーシティー」を統合的に理解することは、未だ明らかになっていない生体・臓器の構築機構解明といった基礎的研究成果が見込まれるだけでなく、再生医療のさらなる進展や疾病治療薬の創成といった応用的研究成果へと発展していく可能性がある。



しかし、「細胞社会ダイバーシティー」によりもたらされる細胞 1 個 1 個のゆらぎ(変化)や多種多様な細胞社会の相互作用やその維持機構を統合的に理解し、キーとなる分子やパスウェイを見出すためには、生命科学者による個々の細胞間相互作用解析やシングルセルレベルでの定量的なオミクスデータの集積だけでは不十分であり、多種多様な細胞間の相互作用といった複雑系を数学的に表現した、数学者による数理モデルの構築が不可欠であった。膨大なデータをビッグデータとして解析する技術的な裏付けが整いつつあり、京から富岳に至るスパコンの能力向上や人工知能ソフトウェアも目覚ましく進歩しており、電力システムや産業システムなどの複雑系の数理モデリングだけでなく、脳やがんなどの生命現象を対象にした数理モデリングも盛んに行われており、数学者による数理モデル構築は今後の生命科学の発展に大きく寄与することが期待されていた。

2. 研究の目的

前述のように、本領域研究では生命科学の研究者に加えて、数学やバイオインフォマティクスの研究者も参集し、生物学・数学・情報科学・ゲノム生物学など各分野の密接な連携のもとで、細胞社会ダイバーシティー構築機構を異分野融合研究として統合的に解明することを目指した。また本領域研究では、数理モデリングで見出されたキーとなる分子やパスウェイを調節した場合の変化を組織・個体レベルで検証する発生生物学を専門とする研究者も加わっており、生物学と数学の研究者の共同研究により構築された数理モデルの実証も目指している点に特徴がある。具体的には、生物系研究者が主体の「A01 細胞ダイバーシティー構築に関わる基本原理の解明」研究項目、数理科学系研究者が主体の「A02 細胞社会ダイバーシティーの数理科学解析とモデリング」研究項目、発生学やバイオインフォマティクスの研究者が主体の「A03 数理細胞社会モデルの実証」研究項目と便宜的に 3 つに分けた研究項目を設定し、各研

研究項目の個別的研究だけでなく、総括班が主導する形で領域横断的に連携しながら本領域研究を推進した。

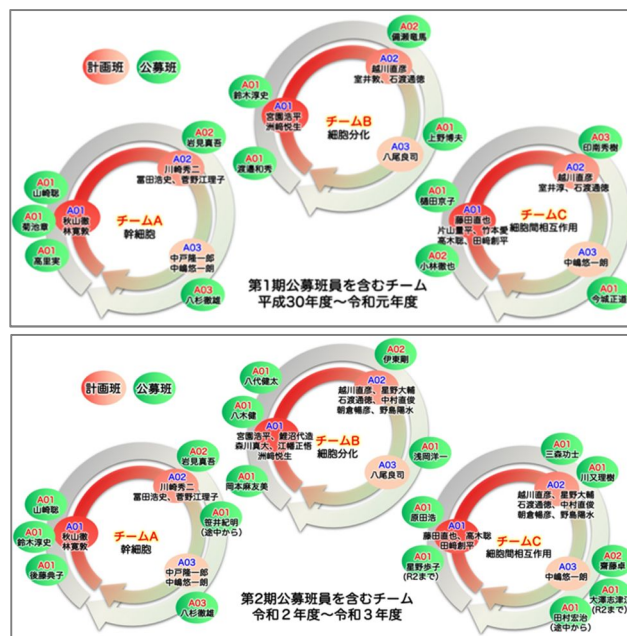
- (1) A01 研究項目では、正常及び腫瘍組織のシングルセル RNA-seq により遺伝子発現プロファイルを取得し、数学者と共同で数理解析を行うことにより、幹細胞から細胞社会多様性が形成される機構を明らかにすることを目的とした。特に、組織透明化技術に 3 次元イメージング技術を組み合わせ、「細胞社会ダイバーシティー」を時空間的に観察・解析することを目的とした。
- (2) A02 研究項目では、各研究班で遂行される幹細胞分化あるいは臓器・個体の形成等、多様な制御モードへスイッチする大規模分子経路ネットワークのモデル構築に向けて、数理科学的な解析およびシミュレーションを実施することを目的とした。
- (3) A03 研究項目では、数理モデリングで得られたキーとなる分子あるいはパスウェイを欠損あるいは変化させたショウジョウバエ個体、オルガノイド、遺伝子改変マウスを用いて、細胞ダイバーシティーの恒常性維持機構と、その変化により生じる病態解明に関わる実証実験を行うことを目的とした。

3 . 研究の方法

本領域研究の総括班では、(1) 領域運営、技術支援班の運営、(2) 若手研究者育成、(3) 領域内有機的連携の推進、(4) 研究成果の発信、(5) 国際活動支援を担当した。

- (1) 領域会議を開催することで、領域内の計画研究・公募研究のチームを超えた有機的連携の確保に努めるとともに、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の 4 つの技術支援班を総括班に設置した。
- (2) 本領域研究のような学際的な研究領域を志向するような次世代の研究を担う若手研究者の育成に注力し、公開シンポジウムでの若手研究者のポスター発表を募るとともに、若手研究者の短期海外派遣・国際シンポジウムでの発表支援、さらには若手研究者に開催経験を積ませるために、若手研究者主導による若手ワークショップの開催支援を行った。

- (3) 生物学的アプローチで得られる細胞情報 (A01 担当) をもとに数理モデルを構築 (A02 担当) し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証 (A03 担当) するという一連の異分野融合研究を効率的に進めるために、公募研究班を含めた全研究班を総括班主導で 3 つのチームに分け (右図) 有機的連携を促進するための環境を整えた。領域会議後には公開シンポジウムを開催することで、互いの研究に対する理解が進むよう工夫した。また、技術講習会を開催して領域内で用いられる技術の統一化にも注力することで、多面的な共同研究が進むように工夫した。



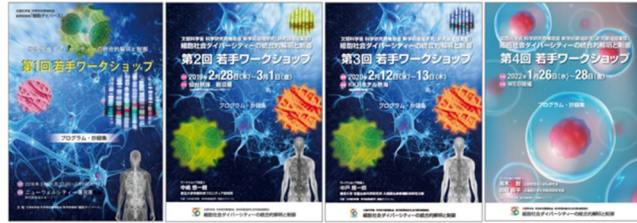
- (4) 公開シンポジウムを開催するとともに、ホームページの定期的な更新やニュースレターの発行・配布を行った。さらに、領域内研究者が積極的に高校生などに向けた出前授業や学会での共催シンポジウムを開催することで、領域内外への広報活動を行った。
- (5) 国際共同研究を支援するため、渡航費を総括班が支援する形で若手研究者の短期海外派遣や海外シンポジウムへの参加を支援した。また、国内での国際シンポジウムの開催を支援し、領域内の研究者の積極的な参加を促した。

4 . 研究成果

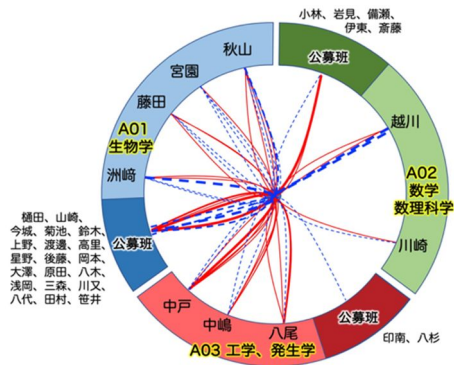
- (1) 領域運営方針の討議を行う領域会議を 10 回 (がん研、阪大、岩手大、東大、理研、がん

研、WEB、AP 日本橋で 3 回) 開催した。また、領域内の融合研究を促進するために、技術講習会を 3 回 (湯河原、東大、東大) 開催した。

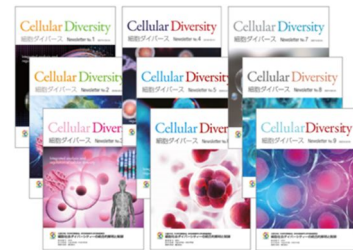
- (2) 若手研究者間のネットワーク形成支援・若手研究者に集会開催経験を積ませるための支援の一環として、若手研究者主導の若手ワークショップを 4 回 (湯河原、仙台、熱海、WEB) 開催し、そのワークショップ開催時に若手研究者の互選により選ばれた最優秀発表者 (トータル 3 名) を短期海外派遣した。もう 1 人はコロナ禍の最中であつたため、海外学会の WEB 参加を支援した。また、5 名の若手研究者の国際シンポジウムでの発表も支援した。また、若手研究者に集会開催経験を積ませるために、学会における共催シンポジウム (第 41~44 回日本分子生物学会年会などトータル 7 件) を若手研究者がオーガナイザーとなって開催するよう支援した。



(3) 領域内の研究班同士の異分野融合研究が進みやすくなるように、各研究班を幹細胞・細胞分化・細胞間相互作用を主とする 3 チームに分けて研究を進めた。さらに、各チーム内での研究設備の共有化と得られるデータの同等性を確保するため、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の 4 つの技術・解析支援班を設置して解析手法の統一化を行なった。その結果、公募研究を含め、研究項目を横断した領域内異分野融合研究 21 件 (右図の赤実線) 同一研究項目内の領域内連携研究 19 件 (右図の青破線) が実施された。



(4) 領域ホームページを開設するとともに、ニュースレターを 9 回 (右図に表紙を掲載) 発行し、関係機関・関係者に配布することで本領域の広報を行なった。また、研究成果をより強く発信するために、公開シンポジウムを 7 回 (阪大、岩手大、東大、理研、がん研、WEB、AP 日本橋) 開催した。なお、ホームページではイベント情報や最新研究成果などを掲載した。また、若手研



(5) 上述のように、国際共同研究を支援するため、3 名の若手研究者を短期海外派遣するとともに、コロナ禍となったためにもう 1 名は WEB 開催となった海外シンポジウムへの参加を支援した。また、国内開催の国際シンポジウムでの若手研究者 5 名の発表を支援した。さらに、領域内研究者が主催する学会や国際シンポジウムに、本領域の研究内容と関係の深い 6 名の海外研究者 (2 名は数学者、4 名は生物学者) を招聘した。残念ながら WEB 開催となつてしま



研究者が主導する形で学会などと共催して開催したシンポジウム以外に、国内の学会などと共催する形で 3 件の共催シンポジウムを開催した。

- (5) 上述のように、国際共同研究を支援するため、3 名の若手研究者を短期海外派遣するとともに、コロナ禍となったためにもう 1 名は WEB 開催となった海外シンポジウムへの参加を支援した。また、国内開催の国際シンポジウムでの若手研究者 5 名の発表を支援した。さらに、領域内研究者が主催する学会や国際シンポジウムに、本領域の研究内容と関係の深い 6 名の海外研究者 (2 名は数学者、4 名は生物学者) を招聘した。残念ながら WEB 開催となつてしま



った数理学の国際シンポジウムには領域内の研究者が積極的に参加するよう支援した。このように、本領域研究では、臓器内細胞ダイバーシティーを「見る」ことをテーマとして掲げ、生物学的アプローチで得られる細胞情報 (A01 担当) をもとに数理モデルを構築 (A02 担当) し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証 (A03

担当)するという一連の異分野融合研究を進めてきた。総括班主導で公募研究班を含めて3つのチームに分けることで、生物学と数学を代表とする異分野の専門家が有機的に連携して研究を進めることができた。その結果、研究項目を横断した領域内異分野融合研究が21件、同一研究項目内の連携研究が19件実施されるなど、想定以上の成果が得られた。特に生物学などの研究では、1細胞解析データなどの大規模なデータを効率よく解析して分析することが必須となり、こうした大規模ゲノム解析技術の共有化や時間軸も取り込んだデータによる数理モデリングも、領域設定時に設定した目標は過大とは発足時に思われたが、「データを視れるようにする」ことが必須となってきた現在の国際的な潮流もあり、想定以上に早く異分野融合研究に班員が取り組むことで達成できた。さらに、これまで「視る」ことができなかった臓器・組織内の細胞ダイバーシティを組織透明化によって観察できるようになったことのインパクトは凄まじく、公募研究を含めて多くの班員が取り組み、疾患発症に関わる動態変化をもとに新規治療法の開発に役立つ複数の研究成果も得られ、応募時に設定した目標以上の成果が得られた。

なお、細胞ダイバースの領域研究設定期間である平成29年度から令和3年度の期間内において、令和2年2月からはコロナ禍のために多くの研究機関で研究活動に制限が加えられるとともに、学会などの学术交流を図る各種イベントも中止あるいはオンライン開催となってしまい、異分野融合に欠かせない対面での研究内容の相互理解の機会が減少してしまったことは残念である。特に、令和元年11月には別の新学術領域(シンギュラリティ)との合同ワークショップを東大医科研講堂で開催するなど、本領域研究の知名度が高まってきた時期であっただけに残念ではあった。しかし、オンラインも活用することで異分野融合研究の継続・再活性化に腐心することで、想定以上のインパクトと波及効果を与えることができたと考えている。

さらに本領域研究では、異分野が融合している本領域研究のような学際的な研究領域を志向する次世代若手研究者の育成にも注力し、若手育成のために様々な取組を実施した。本取組の成果だけではないと思われるが、研究代表者・研究分担者だけでなく研究協力者として本領域研究に関わった数多くの若手研究者のステップアップ(昇進・異動)が報告され、本領域研究で目指した学際的な研究領域を志向するような次世代の研究者が育ったものと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Mizuta H., Okada K., Araki M., Adachi J., Takemoto A., Kutkowska J., Maruyama K., Yanagitani N., Oh-hara T., Watanabe K., Tamai K., Friboulet L., Katayama Ka., Ma B., Sasakura Y., Sagae Y., Kukimoto-Niino M., Shirouzu M., Takagi S., Simizu S., Nishio M., Okuno Y., Fujita N., Katayama R.	4. 巻 12
2. 論文標題 Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21396-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nosol Kamil, Romane Ksenija, Irobalieva Rossitza N., Alam Amer, Kowal Julia, Fujita Naoya, Locher Kaspar P.	4. 巻 117
2. 論文標題 Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26245 ~ 26253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010264117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kubota Shimpei I., Takahashi Kei, Mano Tomoyuki, Matsumoto Katsuhiko, Katsumata Takahiro, Shi Shoi, Tainaka Kazuki, Ueda Hiroki R., Ehata Shogo, Miyazono Kohei	4. 巻 4
2. 論文標題 Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01786-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Taniue Kenzui, Hayashi Tomoatsu, Kamoshida Yuki, Kurimoto Akiko, Takeda Yasuko, Negishi Lumi, Iwasaki Kei, Kawamura Yoshifumi, Goshima Naoki, Akiyama Tetsu	4. 巻 39
2. 論文標題 UHRF1-KAT7-mediated regulation of TUSC3 expression via histone methylation/acetylation is critical for the proliferation of colon cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-1032-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagano Makoto, Hoshino Daisuke, Toshima Jiro, Seiki Motoharu, Koshikawa Naohiko	4. 巻 111
2. 論文標題 NH2 terminal fragment of ZF21 protein suppresses tumor invasion via inhibiting the interaction of ZF21 with FAK	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4393 ~ 4404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gong Bo, Kiyotani Kazuma, Sakata Seiji, Nagano Seiji, Kumehara Shun, Baba Satoko, Besse Benjamin, Yanagitani Noriko, Friboulet Luc, Nishio Makoto, Takeuchi Kengo, Kawamoto Hiroshi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 216
2. 論文標題 Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 982 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20180870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katayama R., Gong B., Togashi N., Miyamoto M., Kiga M., Iwasaki S., Kamai Y., Tominaga Y., Takeda Y., Kagoshima Y., Shimizu Y., Seto Y., Oh-hara T., Koike S., Nakao N., Hanzawa H., Watanabe K., Yoda S., Yanagitani N., Hata A.N., Shaw AT., Nishio M., Fujita N., Isoyama T.	4. 巻 10
2. 論文標題 The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11496-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Masaki, Muroi Atsushi, Nojima Masanori, Numata Ayumi, Takasaki Hirota, Sakai Rika, Yokose Tomoyuki, Miyagi Yohei, Koshikawa Naohiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Utility of a Reverse Phase Protein Array to Evaluate Multiple Biomarkers in Diffuse Large B Cell Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PROTEOMICS Clinical Applications	6. 最初と最後の頁 e1900091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prca.201900091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Yoshihiro, Miyamoto Masaya, Oda Takeaki, Matsumura Kosuke, Negishi Lumi, Nakato Ryuichiro, Suda Sakiko, Yokota Naoko, Shirahige Katsuhiko, Akiyama Tetsu	4. 巻 20
2. 論文標題 The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e47052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201847052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Jun, Momoi Yusaku, Miyakuni Kosuke, Tamura Yusuke, Takahashi Kei, Koinuma Daizo, Miyazono Kohei, Ehata Shogo	4. 巻 22
2. 論文標題 Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 465 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-0491-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Koutaroh, Araki Mitsugu, Sakashita Takuya, Ma Biao, Kanada Ryo, Yanagitani Noriko, Horiike Atsushi, Koike Sumie, Oh-hara Tomoko, Watanabe Kana, Tamai Keiichi, Maemondo Makoto, Nishio Makoto, Ishikawa Takeshi, Okuno Yasushi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 41
2. 論文標題 Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 105 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.01.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ukaji Takao, Takemoto Ai, Katayama Ryohei, Takeuchi Kengo, Fujita Naoya	4. 巻 9
2. 論文標題 A safety study of newly generated anti-podoplanin-neutralizing antibody in cynomolgus monkey (<i>Macaca fascicularis</i>)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 33322 ~ 33336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchibori Ken, Inase Naohiko, Nishio Makoto, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of Mutation Accumulation as Resistance Mechanism Emerging in First-Line Osimertinib Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 915 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funato Kosuke, Hayashi Tomoatsu, Echizen Kanae, Negishi Lumi, Shimizu Naomi, Koyama Nasu Ryo, Nasu Nishimura Yukiko, Morishita Yasuyuki, Tabar Viviane, Todo Tomoki, Ino Yasushi, Mukasa Akitake, Saito Nobuhito, Akiyama Tetsu	4. 巻 19
2. 論文標題 SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e45587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201745587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazono Kohei, Katsuno Yoko, Koinuma Daizo, Ehata Shogo, Morikawa Masato	4. 巻 12
2. 論文標題 Intracellular and extracellular TGF- signaling in cancer: some recent topics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers of Medicine	6. 最初と最後の頁 387 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11684-018-0646-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohashi Yoshimi, Okamura Mutsumi, Katayama Ryohei, Fang Siyang, Tsutsui Saki, Akatsuka Akinobu, Shan Mingde, Choi Hyeong-Wook, Fujita Naoya, Yoshimatsu Kentaro, Shiina Isamu, Yamori Takao, Dan Shingo	4. 巻 9
2. 論文標題 Targeting the Golgi apparatus to overcome acquired resistance of non-small cell lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1641 ~ 1655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takemoto Ai, Miyata Kenichi, Fujita Naoya	4. 巻 36
2. 論文標題 Platelet-activating factor podoplanin: from discovery to drug development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer and Metastasis Reviews	6. 最初と最後の頁 225 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10555-017-9672-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto Ai, Okitaka Mina, Takagi Satoshi, Takami Miho, Sato Shigeo, Nishio Makoto, Okumura Sakae, Fujita Naoya	4. 巻 7
2. 論文標題 A critical role of platelet TGF- release in podoplanin-mediated tumour invasion and metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 42186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42186	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchibori Ken, Inase Naohiko, Araki Mitsugu, Kamada Mayumi, Sato Shigeo, Okuno Yasushi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 8
2. 論文標題 Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 14768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyata Kenichi, Takemoto Ai, Okumura Sakae, Nishio Makoto, Fujita Naoya	4. 巻 7
2. 論文標題 Podoplanin enhances lung cancer cell growth in vivo by inducing platelet aggregation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04324-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura Hayato, Nagatake-Kobayashi Yuka, Adachi Jun, Tomonaga Takeshi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 7
2. 論文標題 TKI-addicted ROS1-rearranged cells are destined to survival or death by the intensity of ROS1 kinase activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05736-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fuse Miho J., Okada Koutaroh, Oh-hara Tomoko, Ogura Hayato, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 16
2. 論文標題 Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2130 ~ 2143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-16-0909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計30件(うち招待講演 5件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高木聡、小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 活性化血小板由来LPAIはLPAI1活性化を介して骨肉腫の肺転移を促進する
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 分子標的薬への薬剤耐性機構の多様性と耐性克服療法の探索
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 聡、小池 清恵、竹本 愛、菅原 稔、藤田 直也、片山 量平
2. 発表標題 骨肉腫は活性型血小板からのリゾホスファチジン酸分泌を介して肺転移を亢進する
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋祐生、清水裕貴、北野史朗、長山聡、片山量平、藤田直也
2. 発表標題 血管構造を有する層状間質組織との3D共培養モデルの開発とそれを用いた薬剤感受性試験
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Takagi, Ryohei Katayama, Ai Takemoto, Naoya Fujita
2. 発表標題 Regulation of cellular diversity in tumor microenvironment by platelet activation-inducing molecule Podoplanin
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 がん臨床検体を用いた免疫チェックポイント阻害薬耐性機構の探索と分泌型PD-L1バリエント
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水田隼斗、大原智子、小池清恵、岩見真吾、清水史郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 薬剤耐性変異予測モデル構築に向けたALK-TKIの薬効評価
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山量平、キョウ博、瀬戸陽介、藤田直也
2. 発表標題 腫瘍組織の多様性とがんの薬物療法抵抗性
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀美菜穂、小池清恵、藤田直也、竹本愛、片山量平、高木聡
2. 発表標題 血小板活性化因子Podoplaninが作り出すがん免疫逃避環境の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木聡、小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 ポドプラニンを介した腫瘍免疫微小環境の制御
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木聡、小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 血小板活性化因子PDPNを介した腫瘍免疫微小環境の制御
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内堀健、北園聡、柳谷典子、堀池篤、西尾誠人、稲瀬直彦、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 初回治療オシメルチニブ後に予想される変異蓄積による獲得耐性機構
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 キョウ博、清水裕貴、大原智子、長山聡、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 KRAS変異大腸がんにおける分子プロファイリングに基づく新規併用治療法の探索
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水裕貴、キョウ博、大原智子、長山聡、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 BRAF V600E変異陽性大腸がんにおける新たなサブグループの発見
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹本愛、片山量平、藤田直也
2. 発表標題 がんと血小板の結合を標的とする化合物の探索と解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大原智子、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Her2 活性化変異陽性肺がん細胞株の樹立とキナーゼ阻害薬の評価
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内堀健、西尾誠人、稲瀬直彦、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 オシメルチニブ初回治療のシーケンスで予想される耐性機構としての多重変異について
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇梶太雄、竹本愛、藤田直也
2. 発表標題 サルポドブラニンの血小板凝集誘導活性におけるPLA4ドメインの役割
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がん患者検体を用いた腫瘍組織の統合解析と新薬開発
3. 学会等名 理研・生命医科学シンポジウム「新たな生命医科学の融合 ～ゲノム・免疫・疾患システムを究める～」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koutaroh Okada, Shigeo Sato, Naoya Fujita, Ryohei Katayama
2. 発表標題 1st and 2nd generation ALK-TKI rescues the next-generation ALK-TKI resistance mediated by double mutations.
3. 学会等名 The 22nd International Symposium on Cancer Chemotherapy (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内堀 健、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 プリガチニブと抗EGFR抗体の併用がC797S / T790M変異によるオシメルチニブ耐性を克服する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 Driver Oncogene陽性肺がんにおける獲得耐性の分子基盤と新たな治療戦略
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大原智子、佐藤重夫、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Resistance mechanisms to NTRK-TKIs in NTRK1 rearranged cancer
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田康太郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Re-sensitization to 1st and 2nd generation ALK-TKI by secondary acquired mutation mediated 3rd ALK-TKI resistance.
3. 学会等名 平成29年度新学術領域研究「学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム】」若手支援技術講習会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内堀健、稲瀬直彦、荒木望嗣、鎌田真由美、佐藤重男、奥野恭史、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 EGFR-C797S/T790M多剤耐性肺癌に対する新規療法
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹本愛、藤田直也
2. 発表標題 ポドブランinが誘導する血小板TGF-放出による転移促進機構
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮田憲一、竹本愛、藤田直也
2. 発表標題 ゲノムワイドなshRNAライブラリーを用いた新規転移抑制分子の同定
3. 学会等名 第26回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田康太郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 G1202R変異型EML4-ALKの変異蓄積による次世代ALK阻害剤Lorlatinib耐性の獲得
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 Driver oncogene陽性肺がんにおける多様な分子標的薬耐性とその克服法
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 cMET増幅を介したALK阻害薬耐性とその克服法
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤田 直也	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 220
3. 書名 がん微小環境に1細胞レベルで挑む	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>新学術領域研究「細胞ダイバース」ホームページ http://cdiversity.umin.jp/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮園 浩平 (MIYAZONO Kohei) (90209908)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・卓越教授 (12601)	
研究分担者	秋山 徹 (AKIYAMA Tetsu) (70150745)	東京大学・定量生命科学研究所・特任教授 (12601)	
研究分担者	越川 直彦 (KOSHIKAWA Naohiko) (70334282)	東京工業大学・生命理工学院・教授 (12608)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	洲崎 悦生 (SUSAKI Etsuo) (10444803)	順天堂大学・大学院医学研究科・教授 (32620)	
連携研究者	川崎 秀二 (KAWASAKI Shuji) (10282922)	岩手大学・理工学部・准教授 (11201)	
連携研究者	中戸 隆一郎 (NAKATO Ryuichiro) (60583044)	東京大学・定量生命科学研究所・講師 (12601)	
連携研究者	中嶋 悠一郎 (NAKAJIMA Yuichiro) (90782152)	東京大学・大学院薬学系研究科・講師 (12601)	
連携研究者	八尾 良司 (YAO Ryoji) (80291095)	公益財団法人がん研究会・がん研究所・部長 (72602)	
連携研究者	片山 量平 (KATAYAMA Ryohei) (60435542)	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・部長 (72602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計4件

国際研究集会 The 25th International Symposium on Cancer Chemotherapy	開催年 2021年～2021年
国際研究集会 The 24th International Symposium on Cancer Chemotherapy	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The 23rd International Symposium on Cancer Chemotherapy	開催年 2018年～2018年

国際研究集会 The 22nd International Symposium on Cancer Chemotherapy.	開催年 2017年～2017年
--	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Massachusetts General Hospital			
フランス	Universite ´ Paris-Saclay			