

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02721

研究課題名(和文) 腫瘍内の機能的不均一性の解明を目指した患者由来がん細胞培養技術の開発

研究課題名(英文) Elucidating functional intratumoral heterogeneity by patient-derived cell culture system

研究代表者

山本 雄介 (Yamamoto, Yusuke)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・ユニット長

研究者番号：60768117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：単一細胞遺伝子発現解析によって、腫瘍組織を構成する様々な細胞の機能的差異や集団内における役割を明らかにした。非浸潤性乳がんの臨床検体を用いた単一細胞遺伝子発現解析を行い、そのがん細胞ならびにがん微小環境に含まれている細胞の不均一性の解明やがん細胞と免疫細胞の相互作用の予測を行った。また、肺の炎症疾患であるCOPDを対象とした単一細胞遺伝子発現解析の結果から、喫煙によって誘導される炎症性の2型肺胞上皮細胞の出現を明らかにした。さらに公共データベースに公開されている肺組織の1細胞RNA-seqデータを統合して、喫煙が肺に含まれる約40種類の細胞に与える影響を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期のがん組織ならびに炎症疾患に対して、1細胞RNA-seq解析を実施することで、これまででない精度で疾患組織内に局在する細胞の特性を明らかにすることに成功した。また、それらの細胞の相互作用を明らかにすることができた。疾患の悪性化にそれらの細胞間相互作用が重要であると考えられた。それらを阻害することは新たな治療戦略になりうる。

また、公共データベースを利用することで、様々な組織の疾患のデータセットを取得することが可能になり、特定の細胞集団の1細胞データを選択して解析することが可能になった。

研究成果の概要(英文)：Single-cell RNA-seq (scRNA-seq) analysis revealed functional differences among the various types of cells in tumors and their roles within the certain population. scRNA-seq of ductal carcinoma in situ of the breast was used to elucidate the heterogeneity of cancer cells and cells in the cancer microenvironment and to predict interactions between cancer cells and immune cells. In addition, scRNA-seq analysis of COPD, an inflammatory disease of the lungs, revealed the emergence of inflammatory type 2 alveolar epithelial cells induced by smoking. We also integrated lung tissue scRNA-seq data opened in public databases to assess the impact of smoking on approximately 40 cell types in the lung.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：腫瘍内不均一性 1細胞RNA-seq 患者由来細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍研究領域では、樹立された細胞株を実験モデルとして使用することで、数多くの重要な病態生理が明らかにされてきた。しかし腫瘍を構成する個々の細胞の機能や寄与度の多様性・複雑性が明らかになるにつれ、単一の細胞株を使った研究だけでは腫瘍全体の理解には至らないというコンセンサスが得られつつある。従って、腫瘍細胞の不均一性により生じる機能的差異や集団内における役割、細胞間コミュニケーションシステムなどを解析可能とするために、同一の腫瘍組織から単離した細胞の解析が重要である。本研究申請では、乳がんや卵巣がんなどの腫瘍組織から上皮細胞を単離し簡便に長期培養可能なシステムの構築ならびに 1 細胞 RNA-seq 技術を用いた細胞集団の解析を行い、先駆的な腫瘍内不均一性の理解を目指す。本研究成果は腫瘍を構成する細胞集団の包括的理解につながるため、それらの細胞集団の統合情報に基づいた新規治療指針の決定や新規治療薬の検証・開発に貢献できると考えている。従来はその解析法が限定的であった腫瘍の解析を生体外で可能にし、より一層の病態生理の解明につながることを期待される。

2. 研究の目的

次世代シーケンサーの導入によって腫瘍組織の全ゲノム解析が可能になり、TCGA や PCAWG などの国際共同研究によって、ゲノムレベルでの腫瘍細胞内の多様性が明らかになった。それにより、がん細胞自体が非常に複雑で多様な疾患であることは周知の事実になった。腫瘍学の研究の多くは古くから広く普及している細胞株を用いた実験モデルで実施されており、それにより非常に多くの重要ながんの病態生理が明らかにされてきた。一方で、がん細胞株を使用した研究に対する批判も多い。代表的な理由としては、1 つの細胞株のデータは 1 つの腫瘍の 1 部の細胞の状況を反映しているにすぎず、それだけではがん全体の病態生理を表していないというものである。そこで、腫瘍などの疾患組織から得られた細胞の長期培養技術の構築ならびに 1 細胞 RNA-seq による遺伝子発現解析から疾患組織に含まれている細胞の特性の解析および細胞間相互作用の解析を行った。

3. 研究の方法

本研究課題においては、肺の炎症疾患である COPD(慢性閉塞性肺疾患)に由来する上皮細胞の培養技術の構築および 1 細胞 RNA-seq による細胞集団の解析、公共データベースを用いた統合的 1 細胞解析による肺組織における喫煙の影響の評価、DCIS(非浸潤性乳管がん)に由来する上皮細胞の培養システムの構築および 1 細胞 RNA-seq による細胞集団の解析、子宮肉腫に対する新規治療標的の探索を含む複数の成果を報告している。主として、実施した DCIS に対する 1 細胞 RNA-seq 解析の手法について、以下に記す。

国立がんセンター中央病院より提供された乳がん手術検体 14 検体(6 名が浸潤性乳がん(IDC)、7 名が DCIS、1 例正常乳腺)を用いて、scRNA-seq ライブラリーの調製と NGS 解析を実施した。乳がん組織片は、Tumor Dissociation Kit のプロトコル(Miltenyi Biotec)に従い、物理的に細切し、酵素的な手法で単一細胞を回収した。細胞数をカウントし、10x Genomics プラットフォーム(10x Genomics, CA, USA)での NGS ライブラリー構築を行った。シーケンスデータを Cell Ranger パイプライン(Ver3.0.2, 10x Genomics)で処理し、ヒトゲノム(GRCh38)にマッピングして、細胞バーコードによる遺伝子数のマトリクスを作成した。正常化、スケールリング、細胞のクラスタリング、クラスタマーカ遺伝子の同定などの scRNA-seq 解析は、R ソフトウェアパッケージ Seurat version 3.2 を用いて行った。nFeature_RNA > 100、percent.mt < 20 のシングルセルを抽出し、ダブレットと死細胞の除去を行った。発現データを対数正規化し、遺伝子数とミトコンドリアリードの割合でスケールリングし解析を行った。

4. 研究成果

ヒトの乳腺組織(DCIS 7 例、IDC 6 例、正常組織 1 例)の単一細胞レベルでの遺伝子発現解析を行った(図 1A)。Seurat R パッケージを用いた QC の過程で、死細胞とダブレット細胞と推定された細胞のシーケンスデータを計算上除外し、各サンプルのバッチ効果を減らすために、データを Harmony で統合した。UMAP において、細胞種特異的なマーカーの遺伝子発現プロファイルにより、クラスタリング分析で、上皮・間質細胞、増殖性上皮細胞、T 細胞、骨髄系細胞、増殖性免疫細胞、B 細胞、形質細胞、赤血球などの 12 つのグループに大別された(図 1B 左)。上皮系の細胞クラスターを収集し、上皮細胞

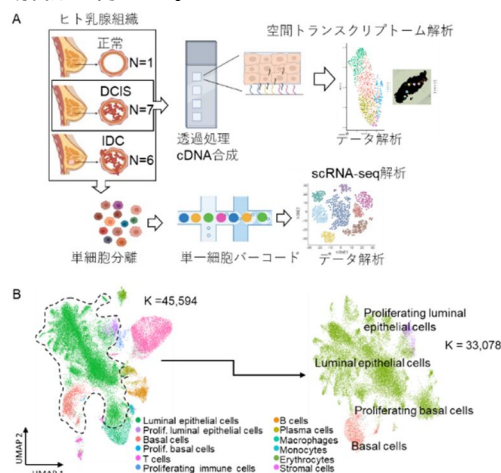


Figure 1. DCISのscRNA-seq解析と細胞種分類

のみの 33,078 細胞を用いて UMAP を作製した。

ルミナル型上皮細胞における上皮の多様性を精査するために、「ルミナル型上皮細胞」と「増殖性上皮細胞」のクラスターから合計 30,808 細胞を再クラスタリングした(図 2A 左)。ルミナル型上皮細胞を分類した UMAP プロットでは、11 の異なるクラスターが確認された。この細胞の分布を、検体の状態ごとに分類した(図 2A 右)。それぞれのクラスターで選択的に発現している遺伝子をまとめた(図 2B)。それぞれのクラスターごとに遺伝子オントロジー (Gene ontology, GO) エンリッチメント解析を行ったところ、クラスター 1 と 3 は免疫関連の GO と関連していた。クラスター 5 はがん組織に混入していた正常乳腺上皮細胞であることがわかった。細胞の増殖サイクルに関連する GO は、クラスター 4 で有意に濃縮されており、増殖性上皮細胞と推測された。

次に、DCIS から IDC への移行に関連する遺伝子の探索を行った。図 3A に示すように、クラスターごとに IDC と DCIS の細胞を分類し、IDC において、高発現している遺伝子群(図 3B)と IDC で特異的に発現している遺伝子群(図 3C)を同定した。IDC で特異的に発現している遺伝子には、non-coding RNA が多く含まれていた。それらの遺伝子の中から RPL17 を含む複数の遺伝子について、それぞれの siRNA を乳がん細胞株に導入して機能抑制実験を行った。その結果、RPL17 や CPB1 などの新規の細胞増殖に関わる遺伝子を同定した。

さらに DCIS と IDC のがん細胞が周囲の免疫細胞に与える影響を推測するためにリガンド遺伝子と受容体遺伝子を細胞種ごとに算出した。免疫細胞とがん細胞の発現データを IDC と DCIS のデータから抽出し、細胞種ごとに、リガンドと受容体遺伝子の発現を算出し、それらのペアの発現パターンから相互作用を起こす細胞の組み合わせを予測した(図 4A)。当初の予想とは異なり、DCIS 由来のがん細胞は IDC 由来のがん細胞と同等に様々な種類の免疫細胞と相互作用することが推測された(図 4B)。これらの結果より、DCIS はまだ、乳管内に留まっている段階の腫瘍ではあるが、免疫細胞と相互作用する可能性が示された。

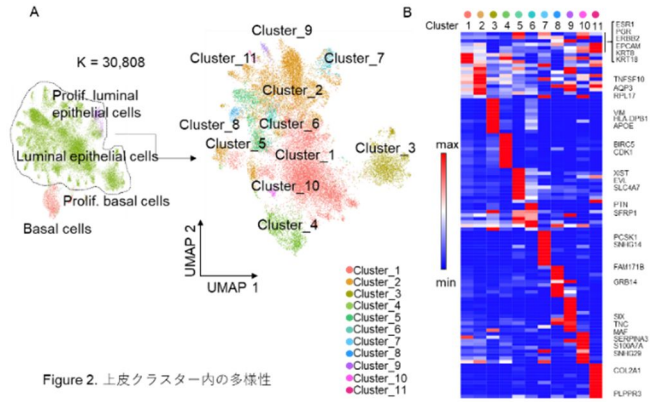


Figure 2. 上皮クラスター内の多様性

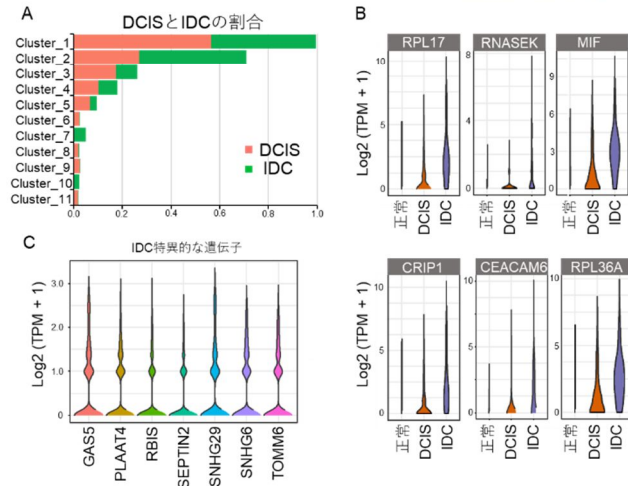


Figure 3 浸潤能に関連する遺伝子の探索

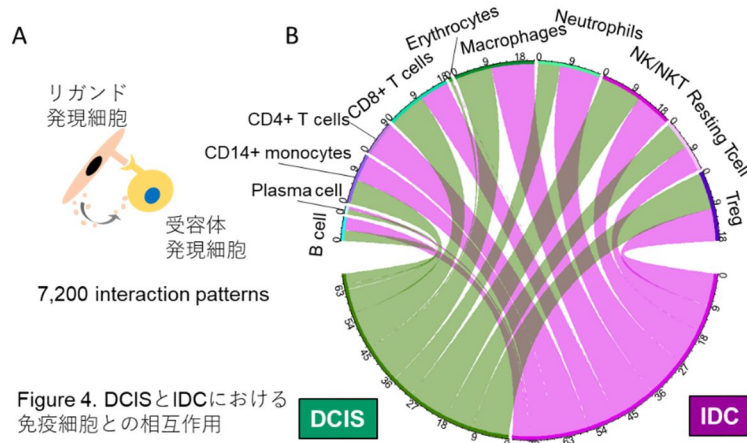


Figure 4. DCISとIDCにおける免疫細胞との相互作用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Chang Xuboya, Tamauchi Satoshi, Yoshida Kosuke, Yoshihara Masato, Yokoi Akira, Shimizu Yusuke, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Kiyono Tohru, Yamamoto Yusuke, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 173
2. 論文標題 Downregulating vaccinia-related kinase 1 by luteolin suppresses ovarian cancer cell proliferation by activating the p53 signaling pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 31 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2023.04.003	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 Hayashi Yusuke, Nakayama Jun, Yamamoto Mizuki, Maekawa Masashi, Watanabe Shinya, Higashiyama Shigeki, Inoue Jun-ichiro, Yamamoto Yusuke, Semba Kentaro	4. 巻 23
2. 論文標題 Aberrant accumulation of NIK promotes tumor growth by dysregulating translation and post-translational modifications in breast cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Cell International	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-023-02904-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 Yoshida Kosuke, Yokoi Akira, Kitagawa Masami, Sugiyama Mai, Yamamoto Tomofumi, Nakayama Jun, Yoshida Hiroshi, Kato Tomoyasu, Kajiyama Hiroaki, Yamamoto Yusuke	4. 巻 49
2. 論文標題 Downregulation of miR-10b-5p facilitates the proliferation of uterine leiomyosarcoma cells: A microRNA sequencing-based approach	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2023.8523	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 Urabe Fumihiko, Kosaka Nobuyoshi, Yamamoto Yusuke, Ito Kagenori, Otsuka Kurataka, Soekmadji Carolina, Egawa Shin, Kimura Takahiro, Ochiya Takahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Metastatic prostate cancer derived extracellular vesicles facilitate osteoclastogenesis by transferring the CDCP1 protein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 e12312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jev2.12312	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 Nagao Yukari, Yokoi Akira, Yoshida Kosuke, Sugiyama Mai, Watanabe Eri, Nakamura Kae, Kitagawa Masami, Asano-Inami Eri, Koya Yoshihiro, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Shimizu Yusuke, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Kato Tomoyasu, Yamamoto Yusuke, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 189
2. 論文標題 Novel therapeutic strategies targeting UCP2 in uterine leiomyosarcoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 106693 ~ 106693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2023.106693	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 Suzuki Kazuhiro, Yokoi Akira, Yoshida Kosuke, Kato Tomoyasu, Ochiya Takahiro, Yamamoto Yusuke, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Preoperative serum microRNAs as potential prognostic biomarkers in ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2023.34.e34	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 Urabe Fumihiko, Yamamoto Yusuke, Kimura Takahiro	4. 巻 29
2. 論文標題 miRNAs in prostate cancer: Intercellular and extracellular communications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1429 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.15043	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 Watanabe Eri, Yokoi Akira, Yoshida Kosuke, Sugiyama Mai, Kitagawa Masami, Nishino Kimihiro, Yamamoto Eiko, Niimi Kaoru, Yamamoto Yusuke, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Drug library screening identifies histone deacetylase inhibition as a novel therapeutic strategy for choriocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4543 ~ 4556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5243	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 Watanabe Naoaki, Fujita Yu, Nakayama Jun, Mori Yutaro, Kadota Tsukasa, Hayashi Yusuke, Shimomura Iwao, Ohtsuka Takashi, Okamoto Koji, Araya Jun, Kuwano Kazuyoshi, Yamamoto Yusuke	4. 巻 67
2. 論文標題 Anomalous Epithelial Variations and Ectopic Inflammatory Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 708 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2021-0555oc	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 Zhang Yifan, Goto Yasushi, Yagishita Shigehiro, Shinno Yuki, Mizuno Kazue, Watanabe Naoaki, Yamamoto Yusuke, Ota Nobuyuki, Ochiya Takahiro, Fujita Yu	4. 巻 173
2. 論文標題 Machine learning-based exceptional response prediction of nivolumab monotherapy with circulating microRNAs in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 107 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2022.09.004	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 Yamamoto Tomofumi, Yamamoto Yusuke, Ochiya Takahiro	4. 巻 117
2. 論文標題 Extracellular vesicle-mediated immunoregulation in cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 640 ~ 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03436-3	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 Prieto Vila Marta, Usuba Wataru, Yoshioka Yusuke, Takeshita Fumitaka, Yoshiike Miki, Sasaki Hideo, Yamamoto Yusuke, Kikuchi Eiji, Ochiya Takahiro	4. 巻 1
2. 論文標題 High grade bladder cancer cells secrete extracellular vesicles containing miRNA 146a 5p and promotes angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Biology	6. 最初と最後の頁 e47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jex2.47	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 Tokura Momoko, Nakayama Jun, Prieto-Vila Marta, Shiino Sho, Yoshida Masayuki, Yamamoto Tomofumi, Watanabe Naoaki, Takayama Shin, Suzuki Yutaka, Okamoto Koji, Ochiya Takahiro, Kohno Takashi, Yatabe Yasushi, Suto Akihiko, Yamamoto Yusuke	4. 巻 82
2. 論文標題 Single-Cell Transcriptome Profiling Reveals Intratumoral Heterogeneity and Molecular Features of Ductal Carcinoma In Situ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3236 ~ 3248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.can-22-0090	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 Nakayama Jun, Matsunaga Hiroko, Arikawa Koji, Yoda Takuya, Hosokawa Masahito, Takeyama Haruko, Yamamoto Yusuke, Semba Kentaro	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of two cancer stem cell-like populations in triple-negative breast cancer xenografts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 dmm049538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.049538	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 Yamamoto Tomofumi, Nakayama Jun, Yamamoto Yusuke, Kuroda Masahiko, Hattori Yutaka, Ochiya Takahiro	4. 巻 6
2. 論文標題 SORT1/LAMP2-mediated extracellular vesicle secretion and cell adhesion are linked to lenalidomide resistance in multiple myeloma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2480 ~ 2495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021005772	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 Urabe Fumihiko, Matsuzaki Juntaro, Ito Kagenori, Takamori Hajime, Tsuzuki Shunsuke, Miki Jun, Kimura Takahiro, Egawa Shin, Nakamura Eijiro, Matsui Yoshiyuki, Fujimoto Hiroyuki, Yamamoto Yusuke, Ochiya Takahiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Serum microRNA as liquid biopsy biomarker for the prediction of oncological outcomes in patients with bladder cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14858	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 Yoshida Kosuke, Yokoi Akira, Matsuzaki Juntaro, Kato Tomoyasu, Ochiya Takahiro, Kajiyama Hiroaki, Yamamoto Yusuke	4. 巻 112
2. 論文標題 Extracellular microRNA profiling for prognostic prediction in patients with high grade serous ovarian carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4977 ~ 4986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15154	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 Kadota Tsukasa, Fujita Yu, Araya Jun, Watanabe Naoaki, Fujimoto Shota, Kawamoto Hironori, Minagawa Shunsuke, Hara Hiromichi, Ohtsuka Takashi, Yamamoto Yusuke, Kuwano Kazuyoshi, Ochiya Takahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Human bronchial epithelial cell derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF WNT crosstalk	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 e12124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jev2.12124	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 Yoshida Kosuke, Yokoi Akira, Yamamoto Tomofumi, Hayashi Yusuke, Nakayama Jun, Yokoi Tsuyoshi, Yoshida Hiroshi, Kato Tomoyasu, Kajiyama Hiroaki, Yamamoto Yusuke	4. 巻 in press
2. 論文標題 Aberrant Activation of Cell-Cycle?Related Kinases and the Potential Therapeutic Impact of PLK1 or CHEK1 Inhibition in Uterine Leiomyosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 0F1 ~ 0F13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-22-0100	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 Yamaguchi Karen, Yamamoto Tomofumi, Chikuda Junichiro, Shirota Tatsuo, Yamamoto Yusuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of Non-Coding RNAs on Chemotherapeutic Resistance in Oral Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 284 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12020284	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37件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊 直昭, 中山 淳, 藤田 雄, 藤本 祥太, 川本 浩徳, 伊藤 晶彦, 門田 宰, 荒屋 潤, 山本 雄介, 桑野 和善
2. 発表標題 シングルセルRNA-seqおよび空間トランスクリプトーム解析の併用によるIPF病態解明
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomofumi Yamamoto, Jun Nakayama, Kagenori Ito, Yusuke Yamamoto; Takahiro Ochiya
2. 発表標題 Aberrant Serine Metabolism in Cancer Cells Promotes Secretion of Extracellular Vesicles
3. 学会等名 International Society for Extracellular Vesicles 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山元智史, 森屋亮平, 中山淳, 伊集院良祐, 青山洋史, 山本雄介
2. 発表標題 FLT3 陽性多発性骨髄腫を標的とした新規抗がん剤の合成と探索
3. 学会等名 第47回日本骨髄腫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本雄介
2. 発表標題 単一細胞発現解析による肺の炎症疾患・線維化の病態解析
3. 学会等名 第54日本結合組織学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎野 翔, 津田 均, 木下 貴之, 吉田 正行, 落谷 孝広, Emad Rakha, 山本 雄介, 高山 伸, 首藤 昭彦
2. 発表標題 乳癌の腫瘍内不均一性に関する臨床病理学的解析・遺伝子発現解析による原因究明とその克服を目指して
3. 学会等名 第30回日本乳癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山元智史, 中山淳, 山本雄介, 落谷孝広
2. 発表標題 セリン代謝亢進による細胞外小胞の分泌異常と乳がん転移機構
3. 学会等名 第31回日本がん転移学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 絵里, 横井 暁, 吉田 康将, 杉山 麻衣, 北川 雅美, 西野 公博, 新美 薫, 山本 雄介, 梶山 広明
2. 発表標題 フェロトーシス誘導による絨毛癌新規治療薬戦略
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒岩由佳, 伊藤景紀, 中山淳, 仙波憲太郎, 山本雄介
2. 発表標題 乳がんにおけるアンドロゲン応答性の解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎野翔, 中山淳, 都倉桃子, 山本雄介, 吉田正行
2. 発表標題 Single-cell RNA sequencing解析を用いたHER2陽性乳癌の腫瘍内遺伝子発現差異解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口かれん, 山元智史, 中山淳, 山本雄介
2. 発表標題 HPLMを用いた培養条件下での口腔癌細胞株の分子生物学的比較
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都倉桃子, 中山淳, プリエトピラ マルタ, 椎野翔, 吉田正行, 山本雄介
2. 発表標題 シングルセルRNAシーケンスによるDCISの腫瘍内不均一性と分子的特徴の解明
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平野悠太, 中山淳, 山元智史, 藤田雄, 山本雄介
2. 発表標題 単一細胞発現解析による肺癌の腫瘍微小環境の比較解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤景紀, 山元智史, 佐藤峻, 中山淳, 島崎猛夫, 占部文彦, 木村高弘, 穎川晋, 落谷孝広, 山本雄介
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションにおける造骨性前立腺癌骨転移メカニズムの解明
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 プリエトピラ マルタ, 中山淳, 薄場渉, 小島康幸, 椎野翔, 吉田正行, 落谷孝広, 山本雄介
2. 発表標題 単一細胞発現解析による乳がん転移機構の理解
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中山淳, 山本雄介
2. 発表標題 1細胞解析が明らかにする喫煙肺の細胞・遺伝子発現多様性
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山元智史, 森屋亮平, 中山淳, 落谷孝広, 山本雄介
2. 発表標題 野生型FLT3陽性多発性骨髄腫に対する新規阻害剤の合成
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林祐介, 中山淳, 仙波憲太郎, 仙波憲太郎, 山本雄介
2. 発表標題 Cell-in-Cell現象に着目した乳がん細胞株の性状解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 一弘, 横井 暁, 吉田 康将, 加藤 友康, 落谷 孝広, 山本 雄介, 梶山 広明
2. 発表標題 血中microRNA解析による卵巣明細胞癌の予後予測バイオマーカー開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 占部 文彦, 山本 雄介, 木村 高弘, 落谷 孝広
2. 発表標題 前立腺がんにおける細胞外小胞を用いた新規診断・治療法の開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 康将, 横井 暁, 加藤 友康, 梶山 広明, 山本 雄介
2. 発表標題 子宮平滑筋肉腫における新規治療標的としての細胞周期関連キナーゼの異常活性化
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植草 良輔, 横井 暁, 北川 雅美, 吉田 康将, 吉原 雅人, 玉内 学志, 新美 薫, 松崎 潤太郎, 山本 雄介, 梶山 広明
2. 発表標題 高異型度漿液性卵巣癌における細胞外小胞エクソソーム中コピー数多型解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本雄介, 林祐介, 谷口美穂, 森泉俊幸
2. 発表標題 エレクトロポレーション法によってエクソソームに導入されたsiRNAの効果の検証
3. 学会等名 第9回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本雄介, 林祐介, 谷口美穂, 森泉俊幸
2. 発表標題 エレクトロポレーションによるsiRNAのエクソソームへの導入手法と汎用性の検討
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 占部 文彦, 伊藤 景紀, 山本 雄介, 木村 高弘, 穎川 晋, 落谷 孝広
2. 発表標題 前立腺癌治療におけるエクソソームの可能性
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山 淳, 山本 雄介
2. 発表標題 Cigarette Smoking Lung Atlasの1細胞メタ解析
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 雄介
2. 発表標題 乳がん:Late recurrenceの基礎と臨床 dormancyと再発のdynamics
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都倉 桃子, 中山 淳, 椎野 翔, 首藤 昭彦, 吉田 正行, 山本 雄介
2. 発表標題 Single cell RNA sequencingを用いた乳癌の腫瘍内不均一性と浸潤に伴う分子メカニズムの解明
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 祐介, 中山 淳, 山本 瑞生, 井上 純一郎, 山本 雄介, 仙波 憲太郎
2. 発表標題 同所性乳がん高転移株におけるNIKの機能解析
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 絵里, 横井 暁, 吉田 康将, 山本 雄介, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 Chemical libraryによる絨毛癌の新規治療薬の探索
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒岩 由佳, 中山 淳, 仙波 憲太郎, 山本 雄介
2. 発表標題 乳がんにおいてアンドロゲン受容体は細胞老化を誘導する
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 プリエトピラ・マルタ, 中山 淳, 薄場 渉, 小島 康幸, 吉田 正行, 落谷 孝広, 山本 雄介
2. 発表標題 原発腫瘍の転移性乳がん細胞遺伝子プロファイルにおける単一細胞発現解析
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松山 貴弥, 中山 淳, 渡辺 慎哉, 山本 雄介, 仙波 憲太郎
2. 発表標題 高悪性度漿液性卵巣がんにおける受容体型チロシンキナーゼTIE1の機能解析
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 景紀, 山本 雄介, 中山 淳, 島崎 猛夫, 占部 文彦, 木村 高弘, 潁川 晋, 落谷 孝広
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションにおける造骨性前立腺癌骨転移メカニズム
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 椎野 翔, 中山 淳, 都倉 桃子, 渡瀬 智佳史, 神保 健二郎, 首藤 昭彦, 吉田 正行, 山本 雄介
2. 発表標題 Single cell RNA sequencing法を用いた乳癌の腫瘍内遺伝子発現の差異に関する検討
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長尾 有佳里, 横井 暁, 吉田 康将, 渡邊 絵里, 吉原 雅人, 玉内 学志, 芳川 修久, 山本 雄介, 加藤 友康, 梶山 広明
2. 発表標題 子宮平滑筋肉腫における新規治療薬剤探索
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 康将, 横井 暁, 松崎 潤太郎, 加藤 友康, 落谷 孝広, 梶山 広明, 山本 雄介
2. 発表標題 卵巣漿液性がん患者に対する血清中マイクロRNAの予後予測バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 雄介
2. 発表標題 多発性骨髄腫の進行における細胞外小胞の新たな役割
3. 学会等名 第46回日本骨髄腫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山元 智史、山本 雄介	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 血液内科（多発性骨髄腫の病態形成と細胞外小胞）	

1. 著者名 森裕太郎、山本雄介、吉田康将、岡本康司	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学別冊 最強のステップUPシリーズ 空間オミクス解析スタートアップ実践ガイド	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 子宮肉腫を予防及び/又は治療するための医薬組成物	発明者 横井暁、吉田康将、 梶山広明、加藤友 康、山本雄介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-114523	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	横井 暁 (Yokoi Akira) (30737135)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	

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0件

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