

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19878

研究課題名（和文）電荷による細胞応答制御法の創出—チャージハイドロゲルでウイルス感染症・がんを治す

研究課題名（英文）Creation of cell response control method by electric charge -Cure viral infection and cancer with charged hydrogel

研究代表者

田中 伸哉（Tanaka, Shinya）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：70261287

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：感染症・がんは2大疾患であり、これらを制御することは喫緊の課題である。我々は最近、ハイドロゲルがヒト細胞に急速なゲノム変化を誘導することを見出した(Nat. Biomed. Eng, 5, 914-925, 2021)。本研究はこの技術を格段に発展させ、ハイドロゲルを用いて細胞周囲のチャージ（荷電状態）を変化させることで細胞のゲノム状態を制御し、ウイルス増殖が亢進するチャージ、及びがん幹細胞マーカーの発現が最も亢進するチャージの条件を見出した。これにより、ウイルス増殖及びがん幹細胞の創出において、細胞周囲の特定のチャージが重要であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、ウイルス増殖及びがん幹細胞の創出において、細胞周囲の特定のチャージ（荷電状態）が重要であることが明らかとなった。これらをコントロールすることで、ウイルス感染防御及びがん幹細胞標的治療法開発に繋がると期待される。最終的には、再生医療、未来医療を学術的に支える新学問領域「マテリアルゲノミクス」の確立に繋がるものであり、社会的・学問的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Infectious diseases and cancer are two major diseases, and their control is an urgent issue. We recently found that hydrogels induce rapid genomic changes in human cells (Nat. Biomed. Eng, 5, 914-925, 2021). In this research, this technology has been significantly developed, and the genomic state of cells was controlled by changing the charge (charge state) around cells using hydrogels. We found a charge condition that promoted viral proliferation and a charge condition that maximized the expression of cancer stem cell markers. This reveals the importance of specific pericellular charges in virus propagation and cancer stem cell creation.

研究分野：実験病理学

キーワード：ハイドロゲル ウイルス感染 がん幹細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究は、高機能ハイドロゲル(DNゲル)上にがん細胞を播種すると、細胞内の遺伝子発現やシグナル伝達経路が劇的に変化し、がん幹細胞マーカーSox2やOct4の発現が誘導されることを見出したことに始まる(*Nat. Biomed. Eng.*, accepted, 2020)。その後、陽性イオンと陰性イオンの両者を有するツィッターイオニック(Zwitter ionic)ハイドロゲルであるPCDME上でがん細胞を72時間培養すると、がん幹細胞へのリプログラミングがエピジェネティックな変化として刻印され、生体内で極めて強いがん幹細胞性を示すことが判明した。このことから、「ハイドロゲルのチャージ(荷電状態)が、ヒトの細胞のゲノムを制御することができる」という仮説を立てるに至った。本研究はこの仮説を実験により実証するものである。

研究代表者は、近年発見したハイドロゲルによるリプログラミングの誘導をHARP(Hydrogel activated Reprograming)現象と提唱した。がん研究においては、がん幹細胞は再発の原因であるものの同定が困難で、従来法では複雑な培養法で数週間かけて分離していた。数日で取得するには、山中因子(Sox2, Oct4, KLF4, cMyc)などリプログラミングを促す外来遺伝子の導入が必要であった。申請者らの発見は、24時間という極めて短い時間でハイドロゲルががん幹細胞を誘導するものであり、そのメカニズムの解明は画期的な発見につながる可能性が高い。本研究ではがん細胞の幹細胞化の制御を目指す、その将来応用として線維芽細胞の幹細胞化が見込まれる。すなわち、特殊な条件(チャージ、弾性率、膨潤度)を制御するにより、ヒト線維芽細胞をチャージゲル上で24時間培養するだけで、山中因子を導入することなく、iPS細胞を得ることが期待されるもので、再生医療の常識を覆す極めてチャレンジングな研究である。

また、本研究の2つの出口は、ウイルス増殖制御、がん幹細胞診断・治療であるが、チャージゲルによって、SARS-CoV-2ウイルス死滅法の開発も視野に入れるアンビシャスな計画である。また、ハイドロゲルによるがん幹細胞診断は、2019年から保険適用されたがんゲノムパネル検査と組み合わせることで実現可能である。これらの成果は、すべて、バイオマテリアルによるゲノム制御という、新しい学問領域「マテリアルゲノミクス」という異分野融合領域の創出を目指すものであり、わが国オリジナルな科学技術の強力な武器となることが期待される。

2. 研究の目的

医学の領域で感染症・がんは2大疾患である。現在わが国で約1,800名の死亡者を出している新型コロナウイルスに代表されるウイルス感染症、そしてがんは死因の1位で、年間38万人が死亡している。よってこれら2大疾患を制御することは喫緊の課題である。研究代表者は近年バイオマテリアルの1つであるハイドロゲルがヒト細胞に急速なゲノム変化を誘導することを見出した(*Nature Biomed. Eng.*, 2020, accepted、特許日本JP2017-028833; 国際PCT/JP2018/005884; 米国US16/487,247)。本研究は、この技術を格段に発展させるもので、これまでにない新たな発想で、細胞周囲のチャージ(荷電状態)を変化させることで細胞のゲノムの状態を制御し、ウイルスへの感染を防御し、また、がん幹細胞を誘導することで、早期診断法および特異的治療薬を開発する。これは、これまでにない画期的なバイオマテリアルの創出に挑戦するもので、最終的には、再生医療、未来医療を学術的に支える新学問領域「マテリアルゲノミクス」を確立することを目指す。

3. 研究の方法

研究代表者は、北海道大学の世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)である化学反応創成研究拠点(ICReDD)の主任研究員で、グン・チェンピン教授(Gong, *JP. Science*, 344, 161-162, 2014; *Science*, 363, 504-508, 2019)と密接な共同研究を進めている。本研究のチャージゲル開発では、品質面で鍵となるゼータ電位(世界でグン研のみが測定可能)、弾性率、膨潤度などの物理因子の測定で支援を受ける。将来的に、量子化学反応を計算科学でデザインして創出された高機能ゲルを用いて、新しいがんの診断、治療法を創出することも出口戦略に見据えており、大学としての研究推進準備は整っている。

- (1) **チャージハイドロゲルの開発**: 陰性荷電を有するAMPSと陽性荷電を有するAPTMAモノマーを様々な割合で配合したチャージゲルを作製し、さらに3D構築のため多孔化チャージゲルを創出する。
- (2) **チャージゲルによるウイルス増殖制御法の創出**: ウイルスの増殖には細胞内環境が必要なため、ウイルス感受性細胞をゲル上で培養するための最適なチャージ条件を探索する。予備実験では陰性にシフトしたチャージで細胞の接着が良く培養可能であった。またウイルスの増殖は、ウイルス核酸レベルで評価した場合、55%の陽性チャージで高い増殖がみられた。今後はウイルス粒子の産生を抑制することを試みる。
- (3) **チャージゲルによるがん幹細胞誘導**: 予備検討において、がん細胞をチャージの異なるゲル上で培養した場合、プロテオーム解析により発現タンパクのプロファイルが変化する

ことが判明した。本研究ではがん幹細胞を最も効率よく誘導可能とする条件を探索し、北大薬剤ライブラリーを用いて癌幹細胞治療薬のシーズの候補を得る。

4. 研究成果

本研究により、ハイドロゲルの荷電状態を変えることにより、ウイルス増殖やがん細胞の接着を制御することが可能となった。

(1) チャージゲルによるウイルス増殖制御法の創出:

陰性荷電を有する PAMPS ゲルと PNaSS ゲル、さらに正と負の荷電の両方を有する両性荷電ゲル PCDME 上でウイルス感受性細胞 VERO を培養し、COVID-19 感染後にウイルス増殖を検討した。ウイルス核酸レベルで評価した場合、PAMPS と PNaSS 上でウイルス増殖が亢進する一方、PCDME ゲル上では抑制される傾向が認められた。さらに、陰性荷電を有する AMPS と陽性荷電を有する APTMA モノマーを様々な割合で配合したチャージハイドロゲルを作製し、同様に VERO 細胞を培養し、COVID-19 感染後にウイルス増殖を検討し、ウイルス増殖が亢進するチャージ条件を見出した。

ウイルスの増殖には細胞内環境が必要である。COVID-19 が感染する肺胞上皮細胞 HPAEpic を培養するのに最適なチャージ条件を探索した所、陽性にシフトしたチャージゲルで細胞の接着が良く培養可能であることが判明した。ウイルス感染の母地となる宿主細胞が接着・生存するチャージと、ウイルスが増殖するために最適なチャージは異なる可能性があり興味深い。尚、COVID-19 の病態は、研究代表者が corresponding author の一人として実施した他の研究プロジェクトによって詳細に解明されており (*Nature*, 602, 300-306, 2022; *Nature* 603, 700-705, 2022; *Cell* 185, 2103-2115, 2022; *Cell*, 185, 3992-4007, 2022; *Cell Host and Microbe* 30:1540-1555.e15, 2022)、本研究を遂行する上でウイルス及び宿主側反応の十分な情報が得られた。

(2) チャージゲルによるがん幹細胞誘導:

陰性荷電を有する AMPS と陽性荷電を有する APTMA モノマーを様々な割合で配合したチャージハイドロゲルを作製し、患者由来膀胱癌初代細胞を培養した所、陽性にシフトしたチャージゲルに癌細胞は接着し、癌幹細胞マーカーの発現が亢進することが明らかとなった。さらに、AMPS と APTMA モノマー、および中性モノマー DMA を様々な割合で配合したチャージハイドロゲルを作製し、ヒト膠芽腫細胞株 3 種を培養して、癌幹細胞マーカーの発現が最も亢進するチャージの条件を見出した。最適化したチャージゲル上に癌細胞は接着し、特定の蛋白質の発現亢進 (260 kDa, 55 kDa) および低下 (45 kDa, 38 kDa) が認められ、これらの蛋白質発現変動が癌幹細胞の誘導に重要であることが明らかとなった。

がん細胞の誘導においては、荷電状態に加えて、品質面で鍵となるゼータ電位、弾性率、膨潤度などの物理因子も、癌細胞の接着および癌幹細胞の誘導に重要であること、それらは癌腫によって最適条件が異なることが明らかとなった。計画通り、各がん組織でのがん幹細胞ニッチェの環境の物理因子が判明されつつある。

以上より、ウイルス増殖及びがん幹細胞の創出において、細胞周囲の特定のチャージ(荷電状態)が重要であることが明らかとなった。これらをコントロールすることがウイルス感染およびがん幹細胞標的治療に重量であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Suzuka Jun, Tsuda Masumi, Wang Lei, Kohsaka Shinji, Kishida Karin, Semba Shingo, Sugino Hirokazu, Aburatani Sachiyo, Frauenlob Martin, Kurokawa Takayuki, Kojima Shinya, Ueno Toshihide, Ohmiya Yoshihiro, Mano Hiroyuki, Yasuda Kazunori, Gong Jian Ping, Tanaka Shinya	4. 巻 5
2. 論文標題 Rapid reprogramming of tumour cells into cancer stem cells on double-network hydrogels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 914 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-021-00692-2	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 Kaibara Takuma, Wang Lei, Tsuda Masumi, Nonoyama Takayuki, Kurokawa Takayuki, Iwasaki Norimasa, Gong Jian Ping, Tanaka Shinya, Yasuda Kazunori	4. 巻 110
2. 論文標題 Hydroxyapatite hybridized double network hydrogel surface enhances differentiation of bone marrow derived mesenchymal stem cells to osteogenic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 747 ~ 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.37324	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 Tsuda Masumi, Noguchi Misa, Kurai Tsuyoshi, Ichihashi Yuji, Ise Koki, Wang Lei, Ishida Yusuke, Tanino Mishie, Hirano Satoshi, Asaka Masahiro, Tanaka Shinya	4. 巻 112
2. 論文標題 Aberrant expression of MYD88 via RNA controlling CNOT4 and EXOSC3 in colonic mucosa impacts generation of colonic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 5100 ~ 5113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15157	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 Nagano Masaaki, Kohsaka Shinji, Hayashi Takuo, Ueno Toshihide, Kojima Shinya, Shinozaki-Ushiku Aya, Morita Shigeki, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Shinohara Toshiya, Omori Yuko, Sugaya Fumiko, Kato Hiroaki, Narita Yoshiaki, Nakajima Jun, Suzuki Kenji, Takamochi Kazuya, Mano Hiroyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Precision Oncology	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) 10.1038/s41698-021-00201-3	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 Kozawa Kei, Tanaka Shinya, ほか34名	4. 巻 31
2. 論文標題 The CD44/COL17A1 pathway promotes the formation of multilayered, transformed epithelia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3086 ~ 3097.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2021.04.078	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 Furihata T, Takada S, Kakutani N, Maekawa S, Tsuda M, Matsumoto J, Mizushima W, Fukushima A, Yokota T, Enzan N, Matsushima S, Handa H, Fumoto Y, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Tanaka S, Tsutsui H, Sabe H, Kinugawa S.	4. 巻 4
2. 論文標題 Cardiac-specific loss of mitoNEET expression is linked with age-related heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01675-4	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 Ishio T, Kumar S, Shimono J, Daenthansanmak A, Dubois S, Lin Y, Bryant B, Petrus MN, Bachy E, Huang DW, Yang Y, Green PL, Hasegawa H, Maeda M, Goto H, Endo T, Yokota T, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Tanaka S, Matsuno Y, Yang Y, Hashino S, Teshima T, Waldmann TA, Staudt LM, Nakagawa M.	4. 巻 139
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR screen identifies CDK6 as a therapeutic target in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021012734	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 Parajuli Gyanu, Tekguc Murat, Wing James B., Hashimoto Ari, Okuzaki Daisuke, Hirata Takeshi, Sasaki Atsushi, Itokazu Takahide, Handa Haruka, Sugino Hirokazu, Nishikawa Yoshihiro, Metwally Hozaifa, Kodama Yuzo, Tanaka Shinya, Sabe Hisataka, Yamashita Toshihide, Sakaguchi Shimon, Kishimoto Tadimitsu, Hashimoto Shigeru	4. 巻 9
2. 論文標題 Arid5a Promotes Immune Evasion by Augmenting Tryptophan Metabolism and Chemokine Expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 862 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.Cir-21-0014	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 Sasai Ken, Tabu Kouichi, Saito Takashi, Matsuba Yukio, Saido Takaomi C, Tanaka Shinya	4. 巻 223
2. 論文標題 Difference in the malignancy between RAS and GLI1-transformed astrocytes is associated with frequency of p27KIP1-positive cells in xenograft tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153465 ~ 153465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153465	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 Saito Akatsuki, Irie Takashi, Suzuki Rigel, Maemura Tadashi, Nasser Hesham, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Nakagawa So, Ikeda Terumasa, Fukuhara Takasuke, Kawaoka Yoshihiro, Sato Kei, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium(他30名)	4. 巻 602
2. 論文標題 Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 300 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-04266-9	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 該当する

1. 著者名 Tsuda Masumi, Horio Runa, Wang Lei, Takenami Tomoko, Moriya Jun, Suzuka Jun, Sugino Hirokazu, Tanei Zenichi, Tanino Mishie, Tanaka Shinya	4. 巻 12
2. 論文標題 Novel rapid immunohistochemistry using an alternating current electric field identifies Rac and Cdc42 activation in human colon cancer FFPE tissues	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05892-7	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 Rigel, Yamasoba Daichi, Kimura Izumi, Wang Lei, Kishimoto Mai, Ito Jumpei, Morioka Yuhei, Nao Naganori, Nasser Hesham, Uriu Keiya, Kosugi Yusuke, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Fukuhara Takasuke, Sato Kei, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium(他9名)	4. 巻 603
2. 論文標題 Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 700 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-04462-1	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 該当する

1. 著者名 Yamasoba Daichi, Kimura Izumi, Nasser Hesham, Morioka Yuhei, Nao Naganori, Ito Jumpei, Uriu Keiya, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Matsuno Keita, Fukuhara Takasuke, Ikeda Terumasa, Sato Kei (他37名)	4. 巻 185
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 2103 ~ 2115.e19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2022.04.035	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 Morikawa Chie, Sugiura Kanako, Kondo Keina, Yamamoto Yurie, Kojima Yuma, Ozawa Yurika, Yoshioka Hiroki, Miura Nobuaki, Piao Jinhua, Okada Kazue, Hanamatsu Hisatoshi, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Furukawa Jun-ichi, Shinohara Yasuro	4. 巻 1866
2. 論文標題 Evaluation of the context of downstream N- and free N-glycomic alterations induced by swainsonine in HepG2 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 130168 ~ 130168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2022.130168	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 Kimura Izumi, Yamasoba Daichi, Tamura Tomokazu, Nao Naganori, Suzuki Tateki, Oda Yoshitaka, Mitoma Shuya, Ito Jumpei, Nasser Hesham, Zahradnik Jiri, Uriu Keiya, Fujita Shigeru, Kosugi Yusuke, Wang Lei, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Matsuno Keita, Sato Kei (他26名)	4. 巻 185
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariants, including BA.4 and BA.5	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 3992 ~ 4007.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2022.09.018	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 Saito Akatsuki, Tamura Tomokazu, Zahradnik Jiri, Deguchi Sayaka, Tabata Koshiro, Wang Lei, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Ikeda Terumasa, Fukuhara Takasuke, Sato Kei (他21名)	4. 巻 30
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 1540 ~ 1555.e15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2022.10.003	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 Mu Qifeng, Cui Kunpeng, Wang Zhi Jian, Matsuda Takahiro, Cui Wei, Kato Hinako, Namiki Shotaro, Yamazaki Tomoko, Frauenlob Martin, Nonoyama Takayuki, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Nakajima Tasuku, Gong Jian Ping	4. 巻 13
2. 論文標題 Force-triggered rapid microstructure growth on hydrogel surface for on-demand functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34044-8	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 Ferdous Zannatul, Clement Jean-Emmanuel, Gong Jian Ping, Tanaka Shinya, Komatsuzaki Tamiki, Tsuda Masumi	4. 巻 642
2. 論文標題 Geometrical analysis identified morphological features of hydrogel-induced cancer stem cells in synovial sarcoma model cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 41 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.12.040	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 Tanikawa Satoshi, Ebisu Yuki, Sedla??k Tom??, Semba Shingo, Nonoyama Takayuki, Kurokawa Takayuki, Hirota Akira, Takahashi Taiga, Yamaguchi Kazushi, Imajo Masamichi, Kato Hinako, Nishimura Takuya, Tanei Zen-ichi, Tsuda Masumi, Nemoto Tomomi, Gong Jian Ping, Tanaka Shinya	4. 巻 13
2. 論文標題 Engineering of an electrically charged hydrogel implanted into a traumatic brain injury model for stepwise neuronal tissue reconstruction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28870-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 Shimizu Hirokazu, Enda Ken, Shimizu Tomohiro, Ishida Yusuke, Ishizu Hotaka, Ise Koki, Tanaka Shinya, Iwasaki Norimasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine Learning Algorithms: Prediction and Feature Selection for Clinical Refracture after Surgically Treated Fragility Fracture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2021 ~ 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11072021	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 Ishi Yukitomo, Yamaguchi Shigeru, Okamoto Michinari, Sawaya Ryosuke, Endo Shogo, Motegi Hiroaki, Terasaka Shunsuke, Tanei Zen-ichi, Hatanaka Kanako C., Tanaka Shinya, Fujimura Miki	4. 巻 39
2. 論文標題 Clinical and radiological findings of glioblastomas harboring a BRAF V600E mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 162 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-022-00432-7	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 Mizugaki Asumi, Wada Takeshi, Tsuchida Takumi, Oda Yoshitaka, Kayano Katsuhide, Yamakawa Kazuma, Tanaka Shinya	4. 巻 9
2. 論文標題 Neutrophil phenotypes implicated in the pathophysiology of post-traumatic sepsis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.982399	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 Konishi Takao, Takahashi Yuki, Kazui Sho, Yasui Yutaro, Saiin Kohei, Naito Seiichiro, Takenaka Sakae, Mizuguchi Yoshifumi, Tada Atsushi, Kobayashi Yuta, Omote Kazunori, Sato Takuma, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki, Tanaka Shinya, Anzai Toshihisa	4. 巻 29
2. 論文標題 Neoatherosclerosis with silent plaque rupture in a saphenous vein graft causing no re-flow phenomenon assessed by optical coherence tomography and histopathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiology Journal	6. 最初と最後の頁 718 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/CJ.2022.0063	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 Natsui Hiroyuki, Konishi Takao, Saiin Kohei, Tamaki Youji, Sato Tomoya, Takenaka Sakae, Tada Atsushi, Mizuguchi Yoshifumi, Kobayashi Yuta, Sato Takuma, Kamada Rui, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki, Tanaka Shinya, Anzai Toshihisa	4. 巻 29
2. 論文標題 Vulnerable plaque derived from aspirated thrombi in recurrent acute coronary syndrome with familial hypercholesterolemia despite intensive lipid-lowering statin therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiology Journal	6. 最初と最後の頁 362 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/CJ.2022.0018	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 Kaibara Takuma, Kondo Eiji, Matsuoka Masatake, Iwasaki Koji, Onodera Tomohiro, Sakamoto Keita, Oda Yoshitaka, Tanei Zen-ichi, Momma Daisuke, Tanaka Shinya, Iwasaki Norimasa	4. 巻 -
2. 論文標題 Atelocollagen-associated autologous chondrocyte implantation for the repair of large cartilage defects of the knee: Results at three to seven years	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2022.12.001	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 Koizumi Takuya, Watanabe Masaya, Yokota Takashi, Tsuda Masumi, Handa Haruka, Koya Jiro, Nishino Kotaro, Tatsuta Daishiro, Natsui Hiroyuki, Kadosaka Takahide, Koya Taro, Nakao Motoki, Hagiwara Hikaru, Kamada Rui, Temma Taro, Tanaka Shinya, Anzai Toshihisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Empagliflozin suppresses mitochondrial reactive oxygen species generation and mitigates the inducibility of atrial fibrillation in diabetic rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2023.1005408	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 Masui Kenta, Nitta Masayuki, Muragaki Yoshihiro, Kawamata Takakazu, Satomi Kaishi, Matsushita Yuko, Yoshida Akihiko, Ichimura Koichi, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Komori Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of "genetically defined" radiation induced glioma: 29years after surgery and radiation for pilocytic astrocytoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12903	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 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 田中伸哉
2. 発表標題 新規がん微小環境によるがん幹細胞の創出. DNゲルはオステオポンチンを介してがん細胞のリプログラミングを誘導する
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 杉野弘和、王磊、津田真寿美、鈴鹿淳、谷野美智枝、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲルを用いた悪性中皮腫細胞の幹細胞性誘導
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田義崇、津田真寿美、湯澤明夏、王磊、杉野弘和、鈴鹿淳、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲルによる癌幹細胞性の誘導を利用した髄膜腫の新規治療標的分子の検索
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田真寿美、鈴鹿淳、王磊、田中伸哉
2. 発表標題 高分子ハイドロゲルによるリプログラミングを利用した癌幹細胞標的治療薬の同定
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 Yanpeng Sun, Masumi Tsuda, Lei Wang, Hirokazu Sugino, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Effect of scaffold stiffness on hydrogel-induced cancer stemness of cancer model cells
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuheng Nie, Masumi Tsuda, Lei Wang, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Analysis of epigenetic characteristics of sarcoma stem cells induced by multifunctional hydrogels
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴鹿 淳、津田 真寿美、王 磊、桑川 昂平、丸山 玲緒、田中 伸哉
2. 発表標題 新規ハイドロゲルXはエピジェネティックな調節に関与しがん幹細胞性を誘導する
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 寺島祐樹、津田真寿美、藤島京祐、中村恒星、王磊、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 合成高分子ハイドロゲルを用いた滑膜肉腫幹細胞の細胞周期及びEMT/MET解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤島京祐、津田真寿美、王磊、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 高分子ハイドロゲルを用いた神経膠芽腫幹細胞の誘導メカニズムの解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村恒星、津田真寿美、寺島祐樹、藤島京祐、王磊、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲルを用いたグリオブラストーマにおける幹細胞マーカー発現制御シグナル経路の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山川大輔、今城正道、廣田聡、田中伸哉
2. 発表標題 基質電荷による多能性幹細胞の中胚葉分化制御機構の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinya Tanaka, Jun Suzuka, Yoshitaka Oda, Yusuke Saitoh, Lei Wang, and Masumi Tsuda
2. 発表標題 Analysis of regulatory mechanism of plasticity towards cancer stemness by hydrogels as biomaterial
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masamichi Imajo, Akira Hirota, Ryosuke Miyazaki, Jian-Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Substrate charge regulates stemness of cancer and pluripotent stem cells via metabolic control of pluripotency factors
3. 学会等名 The 40th Sapporo International Cancer Symposium（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Terashima, Masumi Tsuda, Kyosuke Fujishima, Kosei Nakamura, Lei Wang, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Analysis of characteristics of synovial sarcoma stem cells induced by synthetic polymer hydrogels
3. 学会等名 The 40th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lei Wang, Yuma Aoki, Masumi Tsuda, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Identification of new targets for pancreatic cancer stem cells using hydrogel and development of therapeutic methods
3. 学会等名 The 40th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jun Suzuka, Sumito Saeki, Kohei Kumegawa, Yoko Takahashi, Takayuki Ueno, Shinji Ohno, Masumi Tsuda, Shinya Tanaka, Reo Maruyama
2. 発表標題 Differences of the molecular mechanisms in dedifferentiation potential of breast cancer cells using hydrogels
3. 学会等名 The 40th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masumi Tsuda, Jun Suzuka, Yoshitaka Oda, Lei Wang, Yusuke Saito, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Analysis of cancer stem cells with invasive capacity by Hydrogel-Activated Reprogramming (HARP) phenomenon using PNaSS hydrogel
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lei Wang, Yuma Aoki, Masumi Tsuda, Yusuke Saito, Takenori Kubota, Yoshitaka Oda, Satoshi Hirano, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Hydrogel PCDME creates pancreatic cancer stem cells in OXPHOS metabolic state with TXNIP elevation
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshitaka Oda, Masumi Tsuda, Sayaka Yuzawa, Lei Wang, Satoshi Tanikawa, Zen-ichi Tanei, Christian Mawrin, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Analysis of pathological and biological roles for chemokine receptor CXCR4 identified via reprogramming by hydrogel in meningioma stem cells
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Cancer Research: Translating Knowledge into Practice (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷川聖、野々山貴行、津田真寿美、王磊、種井善一、Gong Jian Ping、田中伸哉
2. 発表標題 細胞外基質の電位変化に伴うJCウイルス増殖の制御
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 種井 善一、津田 真寿美、小田 義崇、谷川 聖、杉野 弘和、大竹 安史、今村 博幸、小柳 泉、飛驒 一利、田中伸哉
2. 発表標題 脊髄 capillary hemangioma の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田真寿美、王磊、田中伸哉
2. 発表標題 肺癌における新規作用機序チロシンキナーゼ阻害剤の解析
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王 磊、青木 佑磨、津田 真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲルを用いた膵癌幹細胞の新規ターゲットの同定及び治療法の開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小田 義崇、津田 真寿美、湯澤 明夏、王 磊、谷川 聖、種井善一、グン 剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲルを用いた髄膜腫がん幹細胞マーカーの検索
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masumi Tsuda, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Analysis of cancer stem cells at invasive front niche
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小田義崇、津田真寿美、王磊、谷川聖、種井善一、G2P-Japan、福原崇介、佐藤佳、田中伸哉
2. 発表標題 SARS-CoV-2変異株を用いたハムスター肺炎モデルの病理組織学的解析
3. 学会等名 第68回日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田中伸哉、西原広史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 234
3. 書名 がんゲノム病理学	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 細胞培養器、細胞培養キット、および細胞培養方法	発明者 黒川孝幸、勝山吉徳、ゲン剣萍、田中伸哉、津田真寿美	権利者 北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-151208	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

http://patho2.med.hokudai.ac.jp

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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------