

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22130005

研究課題名(和文) ヒト固形癌の休眠型癌幹細胞とそのニッチ特性の解明

研究課題名(英文) Elucidation of dormant cancer stem cells and their niche properties in human solid tumors

研究代表者

田中 真二(Tanaka, Shinji)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：30253420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 144,000,000円

研究成果の概要(和文)：プロテアソーム非依存性の蛍光標識によってヒト癌幹細胞を可視化し、特異的阻害剤の同定により抗癌剤との併用効果を証明し(Gastroenterology 2012)、転移ニッチ形成における特異的マクロファージ集簇の意義を解明した(Hepatology 2013)。さらに同システムのトランスジェニックマウスの作成により発癌メカニズムの解明を進めている。

また癌幹細胞の細胞周期静止期にある生物学的特徴を明らかにするため、生体イメージングによる癌幹細胞可視化を行い、G0G1期とG2M期を分けて可視化した。特にG0G1期は治療抵抗性、G2M期は転移浸潤と深く関係することを見出し、革新的医療の基盤を構築した。

研究成果の概要(英文)：Based on the proteasome-independent potentials, human cancer stem cells (CSCs) were visualized and isolated to identify the specific inhibitor combined with conventional anti-cancer drugs. CSCs facilitated metastatic activities with niche formation by recruitment of macrophages in vivo. Additionally, we synthesized the transgenic mice with monitoring of the proteasome activity to reveal in vivo mechanisms of stemness and carcinogenesis of various malignancies including pancreatic cancer. To characterize the biological significance of the cell cycle phases in CSCs, we used the visualizing system by 'fluorescence ubiquitin-based cell cycle indicator' (Fucci). This system allowed the G2M phase as green whereas G1 phase as red colors. We were able to identify therapy-resistant CSCs in G1 phase, although cell mobility and invasion linked with G2M phase. Several genes were characterized and focused on the novel therapeutic targets.

研究分野：医歯薬学

キーワード：癌 外科 転移 再生医学 トランスレーショナルリサーチ プロテアソーム 細胞周期 代謝

1. 研究開始当初の背景

固形癌における癌幹細胞の動態や局在には不明な部分が多く、生体内での幹細胞性の維持機構やニッチ微小環境の研究に大きな妨げとなっている。田中はヒトの難治性癌の研究により癌幹細胞がプロテアソーム活性に非依存性であることを見出している。さらに森・石井はヒト癌組織から癌幹細胞を特異的抗原発現パターンにより純化し、細胞周期の特徴を同定している。以上の成果を踏まえ、癌幹細胞の可視化によって制御メカニズムとニッチ微小環境を解明し、癌幹細胞と転移制御に基づいた研究基盤を構築することが本研究の課題である。

2. 研究の目的

癌幹細胞の生物学的特徴と生体内動態を解析するため、田中はプロテアソーム活性の可視化、森・石井は細胞周期の可視化に基づき、消化器癌幹細胞の分子的機序と生体内動態を解明し、創薬展開を図ることが目的である。生体イメージングにより新規治療標的を探索し、試験管内及び動物個体の解析によって生物学的意義を明らかにする。さらに消化器癌の臨床検体を用いた検証を加え、先端的治療開発へと展開する。

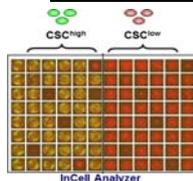
3. 研究の方法

田中は非ユビキチン化プロテアソーム標的配列 ODC-Degron モチーフと蛍光蛋白 ZsGreen の融合遺伝子をレトロウイルスベクターに搭載し(Degron システム)、ヒト消化器癌に内在する幹細胞分画の可視化によって、幹細胞性、薬剤感受性、転移ニッチを解析した。さらに Degron-ZsGreen を導入したトランスジェニックマウス(Degron マウス)を作成し、発癌メカニズムの解析を進めた。森・石井は細胞周期を2色の蛍光プローブ(G1期-赤、S/G2/M期-緑)でリアルタイムに可視化する Fucci (Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator)をヒト大腸癌細胞株に遺伝子導入し、マウス皮下に移植して二光子顕微鏡を用いて、癌細胞の挙動を時空間的に撮影した。cDNA マイクロアレイを行い細胞周期と可動性に関連ある分子を探索し、大腸癌切除標本を用いて臨床病理学的解析を行った。遺伝子機能を解析し、低分子化合物や核酸医薬を用いて研究を進めた。

4. 研究成果

田中は Degron システムによる(1)膵癌幹細胞、(2)肝癌幹細胞の可視化に基づいた解析を行い、さらに(3)Degron マウスの作成によって発癌メカニズムの解明を進めた。

(1)ヒト膵癌幹細胞の可視化解析

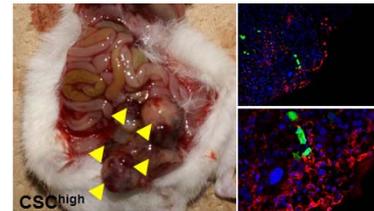


ヒト膵癌の臨床検体および培養細胞の癌幹細胞を Degron システムにより可視化した結果、非対称性分裂やスフェア形成プロセスに加え、抗癌剤耐性をリアル

タイムに視覚化することに成功した。細胞イメージングを用いて特異的阻害剤をスクリーニングし(特願 2012-227496;左図)、抗癌剤との併用効果を可視化して *in vitro* 及び *in vivo* の根治的治療を証明した(Adikrisna, Tanaka et al. *Gastroenterology* 2012)。さらに可視化膵癌幹細胞が極めて高度の肝転移能を呈し、転移腫瘍内での特異的局在を見出し、その転移促進分子の同定とヒストン修飾による制御メカニズムを解析中である。

(2)ヒト肝癌幹細胞の可視化解析

ヒト肝細胞癌から Degron システムによって可視化癌幹細胞を抽出し、低酸素親和性が高いこと、活性酸素種濃度が低いことを明らかにした。



肝癌幹細胞は高い腹腔転移能を示し、転移ニッチ形成における特異的マクロファージ集簇を見出した。さらに癌幹細胞の遺伝子シグネチャーが術後再発の有意な予測因子となることを明らかにした(Muramatsu, Tanaka et al. *Hepatology* 2013)。

また難治性肝細胞癌の特異的バイオマーカーとして幹細胞分子 EpCAM を同定し(Murakata, Tanaka et al. *Ann Surg* 2011)、EpCAM 阻害剤が肝癌幹細胞を特異的に抑制すること、抗癌剤との併用療法が極めて有効なことを証明した(Ogawa, Tanaka et al. *Ann Surg Oncol* 2014; 米国特許出願)。

(3)Degron マウスによる膵発癌解析

Degron マウスを用いて解析した結果、膵の acinar to ductal metaplasia (ADM) によって一過性に幹細胞性が変化し、KRAS シグナルが一時的に亢進することを見出した。次に膵特異的 KRAS 変異マウス Pdx-1-Cre : LSL-KrasG12D と掛け合わせて解析を進めた。KRAS 変異マウスでは ADM による幹細胞性変化が持続した結果、膵癌前駆病変を生じることを明らかにした。以上により膵発癌における幹細胞性変化と KRAS シグナルの重要性を明確にし、その持続性が発癌を惹起するという新規メカニズムを解明した(投稿中)。

(4)細胞周期可視化による癌幹細胞解析

森・石井は、Fucci を用いた生体イメージングによる癌幹細胞可視化を行った。

①S/G2/M 期 Fucci のシステムを用いて DNA 合成期にある細胞を緑色で可視化した。網羅的遺伝子発現解析により、RhoGEF タンパク RhoGAP11A を同定した。この機能は細胞内骨格の改変から細胞の動きをリンクする蛋白質であった。RhoGAP11A は消化器癌で重要な役割を果たし、大腸癌のステージ進行にともない発現が変化した。核酸医薬品を用いて治療介入実験を行った。難治性消化器癌の根絶に向けて新たな技術を構築した。

②G1 期 Fucci のシステムを用いて細胞周期静止期にある細胞を赤色に可視化して、遺伝

子を網羅的発現解析で研究した。その結果、サイクリンタンパク質のエピキチン化に関わる新たなタンパク質を同定した。この機能により細胞周期静止期にある癌幹細胞の生物学的挙動が決定され、悪性形質と密接な関係があった。標的遺伝子を POC に据えた新たな創薬展開のための基盤を構築した。Fucci システムを用いて新たな細胞応答機構としてインターフェロン応答の下流を明らかにすることができ、難治性消化器癌の癌幹細胞の根絶に向けた新たな技術を構築した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 44 件) 全て査読有

- 1) Watanabe Y, [Tanaka S](#), et al (7/11). DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res*, 25(3):328-37, 2015. doi: 10.1101/gr.175240.114
- 2) Ogawa K, [Tanaka S](#), et al (2/11). EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 21(4):1314-22, 2014. doi: 10.1245/s10434-013-3430-7.
- 3) Katsuta E, [Tanaka S](#), et al (2/12). Age-related clinicopathological and molecular features of patients received curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*, 208(3): 450-6, 2014. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.01.015.
- 4) Yasui Y, [Tanaka S](#), et al (15/19). Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Oncology*, 86(1):53-62, 2014. doi: 10.1159/000356643.
- 5) Okajima C, [Tanaka S](#), et al (3/10). Prognostic role of Child-Pugh score 5 and 6 in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative hepatic resection. *Am J Surg*, 209(1): 199-205, 2015. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.03.009.
- 6) Matsunaga H, [Tanaka S](#), et al (2/12). A novel therapeutic combination targeting sequentially Aurora B and Bcl-xL in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, in press. doi:10.1245/s10434-014-4292-3
- 7) [Tanaka S](#). Molecular pathogenesis and targeted therapy of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*, in press. doi:10.1245/s10434-015-4463-x
- 8) [Tanaka S](#). Cancer stem cells as therapeutic targets of hepato-biliary-pancreatic cancers. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*, in press. doi: 10.1002/jhbp.248.
- 9) Sato K, [Tanaka S](#), et al (2/13). Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance. *Hepatology*, 57(4): 1436-47, 2013. doi: 10.1002/hep.26122.
- 10) Muramatsu S, [Tanaka S](#), et al (2/15). Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication. *Hepatology*, 58(1):218-28, 2013. doi: 10.1002/hep.26345.
- 11) Furuta M, [Tanaka S](#), et al (4/9). The Tumor-suppressive mir-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 8(3): e60155, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0060155.
- 12) Adikrisna R, [Tanaka S](#), et al (2/11). Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents. *Gastroenterology*, 143(1):234-245, 2012. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.054.
- 13) Matsumura S, [Tanaka S](#), et al (7/10). Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 18(13):3541-3551, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1007.
- 14) [Tanaka S](#), et al (1/14). Oxidative stress pathways in non-cancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence; a prospective multi-center study. *Hepatology*, 54(4): 1273-81, 2011. doi: 10.1002/hep.24536.
- 15) Murakata A, [Tanaka S](#), et al (2/10). Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 253 (1): 94-100, 2011. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f9bc00
- 16) Yoshitake Y, [Tanaka S](#), et al (2/15). Importin-alpha1 as a novel prognostic target for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 18(7):2093-103, 2011. doi: 10.1245/s10434-011-1569-7
- 17) [Tanaka S](#), et al (1/11). Gene expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery*, 147(3): 405-14, 2010. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.037.
- 18) Aihara A, [Tanaka S](#), et al (2/11). The selective Aurora B kinase inhibitor AZD1152 as a novel treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 52(1): 63-71, 2010. doi:10.1016/j.jhep.2009.10.013
- 19) Arii S, [Tanaka S](#), et al (2/7). Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology*, 78 Suppl 1:125-30, 2010. doi: 10.1159/000315240
- 20) Furuta M, [Tanaka S](#), et al (3/6). miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, 31(5): 766-76, 2010. doi: 10.1093/carcin/bgp250.

- 21) Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Nonaka R, Yamamoto H, Ishii H, Mori M, Furuta K, Nakajima T, Hayashi H, Sugisaki H, Higashimoto H, Kato T, Takeshita F, Ochiya T. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun*, 7;5:3591, 2014. DOI: 10.1038/ncomms4591.
- 22) Fukusumi T, Ishii H, Konno M, Yasui T, Nakahara S, Takenaka Y, Yamamoto Y, Nishikawa S, Kano Y, Ogawa H, Hasegawa S, Hamabe A, Haraguchi N, Doki Y, Mori M, Inohara H. CD10 as a novel marker of therapeutic resistance and cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 111(3):506-514, 2014. DOI: 10.1038/bjc.2014.289.
- 23) Hasegawa S, Eguchi H, Nagano H, Konno M, Tomimaru Y, Wada H, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Nishida N, Koseki J, Nishimura T, Gotoh N, Ohno S, Yabuta N, Nojima H, Mori M, Doki Y, Ishii H. MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 111(8):1572-1580, 2014. DOI: 10.1038/bjc.2014.454.
- 24) Hamabe A, Hirofumi Y, Konno M, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Nishida N, Kawamoto K, Koseki J, Doki Y, Mori M, Ishii H. Combined evaluation of hexokinase 2 and phosphorylated pyruvate dehydrogenase-E1 α in invasive front lesions of colorectal tumors predicts cancer metabolism and patient prognosis. *Cancer Sci*, 105(9):1100-8, 2014. DOI: 10.1111/cas.12487.
- 25) Tamari K, Hayashi K, Ishii H, Kano Y, Konno M, Kawamoto K, Nishida N, Koseki J, Fukusumi T, Hasegawa S, Ogawa H, Hamabe A, Miyo M, Noguchi K, Seo Y, Doki Y, Mori M, Ogawa K. Identification of chemoradiation-resistant osteosarcoma stem cells using an imaging system for proteasome activity. *Int J Oncol*, 45(6): 2349-54, 2014. DOI: 10.3892/ijo.2014.2671.
- 26) Hamabe A, Konno M., Tanuma N, Shima H, Tsunekuni K, Kawamoto K, Nishida N, Koseki J, Mimori K, Gotho N, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Ishii H. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(43): 15526-31, 2014. DOI: 10.1073/pnas.1407717111.
- 27) Maeda S, Wada H, Naito Y, Nagano H, Simmons S, Kagawa Y, Naito A, Kikuta J, Ishii T, Tomimaru Y, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Umeshita K, Ishii H, Doki Y, Mori M, Ishii M. Interferon- α acts on the S/G2/M phases to induce apoptosis in the G1 phase of an IFNAR2-expressing hepatocellular carcinoma cell line, *J Biol Chem*, 289(34):23786-23795, 2014. DOI: 10.1074/jbc.M114.551879.
- 28) Naito A, Yamamoto H, Kagawa Y, Naito Y, Okuzaki D, Otani K, Iwamoto Y, Maeda S, Kikuta J, Nishikawa K, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Ishii H, Doki Y, Mori M, Ishii M. RFPL4A increases the G1 population and decreases sensitivity to chemotherapy in human colorectal cancer cells. *J Biol Chem*, 290(10):6326-37, 2015. DOI: 10.1074/jbc.M114.614859.
- 29) Ogino T, Nishimura J, Barman S, Kayama H, Uematsu S, Okuzaki D, Osawa H, Haraguchi N, Uemura M, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Takeda K, Doki Y, Mori M. Increased Th17-Inducing Activity of CD14+CD163low Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 145(6): 1380-91, 2013. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.049.
- 30) Hossain S, Yamamoto H, Chowdhury EH, Wu X, Hirose H, Haque A, Doki Y, Mori M, Akaike T. Fabrication and intracellular delivery of doxorubicin/carbonate apatite nanocomposites: effect on growth retardation of established colon tumor. *PLoS One*. 16;8(4):e60428, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0060428.
- 31) Takahashi T, Serada S, Ako M, Fujimoto M, Miyazaki Y, Nakatsuka R, Ikezoe T, Yokoyama A, Taguchi T, Shimada K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Naka T, Nishida T. New findings of kinase switching in gastrointestinal stromal tumor under imatinib using phosphoproteomic analysis. *Int J Cancer*, 133(11):2737-43, 2013. DOI: 10.1002/ijc.28282.
- 32) Iwagami Y, Eguchi H, Nagano H, Akita H, Hama N, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Tomokuni A, Tomimaru Y, Mori M, Doki Y. miR-320c regulates gemcitabine-resistance in pancreatic cancer via SMARCC1. *Br J Cancer*, 109(2): 502-11, 2013. DOI: 10.1038/bjc.2013.320
- 33) Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Akiyoshi S, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Doki Y, Mori M, Mimori K. Paired related homoeobox 1 a new EMT inducer is involved in metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 109(2): 307-11, 2013. DOI:10.1038/bjc.2013.339
- 34) Tanemura M, Miyoshi E, Nagano H, Eguchi H, Taniyama K, Kamiike W, Mori M, Doki Y. Role of α -gal epitope/anti-Gal antibody

- reaction in immunotherapy and its clinical application in pancreatic cancer. *Cancer Sci*, 104(3):282-90, 2013. DOI: 10.1111/cas.12084.
- 35) Fujiwara S, Wada H, Kawada J, Kawabata R, Takahashi T, Fujita J, Hirao T, Shibata K, Makari Y, Iijima S, Nishikawa H, Jungbluth AA, Nakamura Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Nakayama E, Mori M, Doki Y. NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer. *Br J Cancer*, 108(5):1119-25, 2013. DOI: 10.1038/bjc.2013.51
- 36) Yamada D, Kobayashi S, Wada H, Kawamoto K, Marubashi S, Eguchi H, Ishii H, Nagano H, Doki Y, Mori M. Role of crosstalk between interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 in epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in biliary tract cancer. *Eur J Cancer*, 49(7):1725-40, 2013. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.002
- 37) Nishida N, Yamashita S, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-10b is a prognostic indicator in colorectal cancer and confers resistance to the chemotherapeutic agent 5-fluorouracil in colorectal cancer cells. *Ann Surg Oncol*, 19(9) : 3065-3071, 2012. DOI: 10.1245/s10434-012-2246-1
- 38) Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, Ishii H, Tanaka F, Sato T, Toh H, Sudo T, Iwaya T, Tanaka Y, Onoyama I, Kuwano H, Nakayama KI, Mori M. Copy number loss of FBXW7 is related to gene expression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*, 41(1):253-259, 2012. DOI: 10.3892/ijo.2012.1436
- 39) Dewi D, Ishii H, Haraguchi N, Nishikawa S, Kano Y, Fukusumi T, Ohta K, Miyazaki S, Ozaki M, Sakai D, Satoh T, Nagano H, Doki Y, Mori M. Reprogramming of gastrointestinal cancer cells. *Cancer Sci*, 103(3) : 393-9, 2012. DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02184.x
- 40) Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dyah LD, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura H, Mimori K, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Reprogramming of Mouse and Human Cells to Pluripotency Using Mature MicroRNAs. *Cell Stem Cell*, 8(6):633-638, 2011. DOI: 10.1016/j.stem.
- 41) Dewi DL, Ishii H, Kano Y, Nishikawa S, Haraguchi N, Sakai D, Satoh T, Doki Y, Mori M. Cancer stem cell theory in gastrointestinal malignancies: recent progress and challenges. *J Gastroenterol*, 24(10):1145-1157, 2011. DOI: 10.1007/s00535-011-0442-6.
- 42) Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, Mimori K, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wang J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamijo T, Zhang Y, Zhu Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Maehama T, Mori M, Suzuki A. Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. *Nat Med*, 17(8):944-51, 2011. DOI: 10.1038/nm.2392
- 43) Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim MH, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest*, 120(9):3326-29, 2010. DOI: 10.1172/JCI42550
- 44) Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. TDGF1 is a novel predictive marker for metachronous metastasis of colorectal cancer. *Int J Oncol*, 36:563-68, 2010. DOI: 10.3892/ijo_00000530
- [学会発表] (計 21 件)
- 1) Tanaka S. “Novel molecular targets and therapeutic combinations in hepatocellular carcinoma; rationale and significance” (invited lecture). 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium, June 8, 2014
 - 2) 田中真二, 他. パネルディスカッション: 指定演題: 肝細胞癌の再発様式に基づく新規分子標的治療の開発. 第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013 年 4 月 12 日、福岡
 - 3) 田中真二. ワークショップ: 招待講演: 光る癌幹細胞から「がん」の難治性メカニズムを視る. 第 54 回日本組織細胞化学会総会・学術集会、2013 年 9 月 28 日、東京
 - 4) 田中真二. パネルディスカッション: 指定演題: 肝細胞癌に対する分子標的薬の現状と展望. 第 75 回日本臨床外科学会総会、2013 年 11 月 23 日、名古屋
 - 5) 田中真二, 他. シンポジウム: 指定演題. 難治性消化器癌における幹細胞特性の可視化に基づいた治療開発. 第 112 回日本外科学会定期学術集会、2012 年 4 月 13 日、幕張
 - 6) 田中真二, 他. 基調シンポジウム: 指定演題. 切除標本を用いたバイオマーカー・分子標的の探索. 第 48 回日本肝癌研究会、2012 年 7 月 20 日、金沢
 - 7) Tanaka S. JCA-Mauvernay Award 受賞講演. Surgical oncology to develop novel targeted therapies for advanced digestive cancer. 第 71 回日本癌学会総会、2012 年 9 月 21 日、札幌
 - 8) 田中真二, 他. シンポジウム: 招待講演. がん幹細胞の生物学的特徴に基づいた根治的治療開発. 第 23 回日本消化器癌発生学会総会、2012 年 11 月 15 日、徳島

- 9) Tanaka S., et al. Microenvironment and stemness potentials in hepatocellular carcinoma (invited lecture). The 3rd JCA-AACR Special Joint Conference, March 3, 2011, Maihama, Japan
- 10) 田中真二, 他. パネルディスカッション: 指定講演. ヒト固形癌の休眠型癌幹細胞の特性に基づいた解析と治療開発, 第49回日本癌治療学会学術集会, 2011年10月27日, 名古屋
- 11) Tanaka S., et al. Symposium: Gene expression signature and the specific role of EpCAM stem cell marker in gross morphology of hepatocellular carcinoma (invited lecture). 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 2011年11月10日, 東京
- 12) Tanaka S., et al. Asia-Pacific Symposium, 国際シンポジウム, 招待講演. Angiogenesis and stemness potentials in hepatocellular carcinoma. 第19回日本血管生物医学会学術集会, 2011年12月10日, 東京
- 13) 田中真二, 他. パネルディスカッション: 指定演題: 外科臨床に基づいた難治性消化器癌の分子標的治療の開発. 第110回日本外科学会定期学術集会, 2010年4月8日, 名古屋
- 14) 田中真二, 他. 特別企画: 指定演題: 外科臨床に基づいた肝胆膵癌の分子生物学的解析. 第65回日本消化器外科学会総会, 2010年7月15日, 下関
- 15) 森正樹: 癌幹細胞研究の現状と展望, 第52回日本癌治療学会学術集会, 2014年8月28日~8月30日, 神奈川
- 16) 森正樹: 骨転移の病態と最新治療, 第23回日本がん転移学会学術集会・総会, 2014年7月10日~7月11日, 石川
- 17) 森正樹: 肝胆膵領域癌におけるマイクロRNA研究の意義, 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2014年6月11日~6月13日, 和歌山
- 18) 森正樹: 悪性腫瘍の外科的治療・放射線治療, 第13回日露医学交流国際シンポジウム, 2013年10月31日~11月1日, 大阪
- 19) 森正樹: 固形癌の癌細胞について, 第26回 肝臓フォーラム (東部), 2013年7月6日, 東京
- 20) 森正樹: 進行癌はなぜ治りにくいのか? 第27回大分「乳癌のつどい」, 2013年3月16日, 大分
- 21) 森正樹: 消化器癌の癌幹細胞, 第25回 関越 DIF 研究会, 2013年1月28日, 埼玉

[図書] (計 1件)

- 1) Sakai S, Tanaka S., Kawakami K, Arii S. Cell-enclosing microparticles and microcapsules production using a

water-immiscible fluid under laminar flow and application to cell therapy. in *Bioencapsulation of Living Cells for Diverse Medical Applications*, ed. Brandtner EM, Dangerfield JA. Pp153-177, (Bentham Science Publishers), 2013

[産業財産権]

○出願状況 (計 2件)
 名称: Identification of cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents
 発明者: 田中真二、有井滋樹
 権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2012-227496
 出願年月日: 2012年10月12日
 国内外の別: 国内

名称: Compositions and methods for detection and treatment of hepatocellular carcinoma
 発明者: Shinji Tanaka & Glen MacDonald (Viventia Bio Inc.)
 権利者: 同上
 種類: 特許 (米国)
 番号: US 61/811,360
 出願年月日: 2013年4月12日
 国内外の別: 国外

○取得状況 (計 1件)

名称: 誘導多能性幹細胞の製造方法
 発明者: 森正樹、石井秀始、三吉範克
 権利者: 国立大学法人大阪大学
 種類: 特許
 番号: 13/579314
 出願年月日: 平成23年(2011年)2月18日
 取得年月日: 平成26年(2014年)10月7日
 国内外の別: 国外

[その他]

日本癌学会学術賞 JCA-Mauverney Award 2012
 日本消化器外科学会賞 (第1回学術部門) 2013
 受賞 (田中真二)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 真二 (TANAKA, Shinji)
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
 研究者番号: 30253420

(2) 研究分担者

森 正樹 (MORI, Masaki)
 大阪大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号: 70190999

(3) 連携研究者

石井 秀始 (ISHII, Hideshi)
 大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授
 研究者番号: 10280736