

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07059

研究課題名(和文) 癌の転移先臓器決定と覚醒におけるCrkおよびExosomeの機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis of Crk and Exosome in determining the metastatic organ of cancer

研究代表者

津田 真寿美 (Tsuda, Masumi)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：30431307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、アダプター分子Crkはエクソソームの内包分子の種類と量を制御しており、Crk高発現膀胱癌細胞由来のエクソソームにはCrkとともにErbB2が含まれ、これが転移先臓器の肺の血管内皮細胞に作用し、膀胱癌細胞の肺転移を促進することが明らかになった。このことは、エクソソームに内包されているCrkやErbB2が転移先臓器のレシビエント細胞のシグナル伝達経路を活性化してその形質を変化させていることを示唆する。Crkを高発現しているがんは数多く報告されており、これによりエクソソームの内包分子についてもヘテロジェナイティーが創出され、がんの転移の選択と成立に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、アダプター分子Crkはがん細胞の悪性形質のみならず、エクソソームを介してがんの転移先臓器の再構築と転移形成にも関与することが明らかとなった。これは、アダプター分子がエクソソームを介して転移先臓器の組織環境を整備し、がん転移の成立と促進に寄与することを示す画期的なデータである。現在、Crkとシグナル下流分子C3Gの結合を阻害する薬剤を開発検討中であり、エクソソームにおける効果を検証後は、がん細胞の増殖のみならずエクソソームを介したがんの浸潤・転移を抑制できる可能性があり、多くのがん患者の生命予後の改善に貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：According to this study, it has shown that the adapter molecule Crk controls the kinds and amount of inclusion molecules in exosomes. The exosomes derived from Crk-expressing bladder cancer cells contain ErbB2 together with Crk, and acts on the vascular endothelial cell of the lung of the metastatic organ, which contributes to the development of the lung metastasis of bladder cancer cells. This suggests that Crk and ErbB2 contained in exosomes activate the signal transduction pathway of recipient cells of the metastatic organ and change their characteristics. Many cancers with high expression of Crk have been reported, which suggests that heterogeneity is also created for exosome inclusion molecules, which may contribute to the selection and establishment of cancer metastasis.

研究分野：がんの転移

キーワード：がん 転移 エクソソーム Crk ErbB2 アダプター分子

## 1. 研究開始当初の背景

がんによる死亡率を上げている原因の一つは「がんの転移」であり、がん転移を制圧することが生命予後の改善に繋がるが、未だそれには至っていない。がんの転移先臓器選択性には、血流やリンパ流の解剖学的位置関係に加えて、Stephan Paget 博士が 1889 年に提唱した「Seed & Soil」の概念が普及している。これは、がん細胞が流れ着いた先の臓器において増殖しやすいかどうかは、植物の種を色々な場所に撒くと、それに適した土壌でのみ発育・成長することと似ていることから提唱された。がん細胞の転移の成否を規定するファクターとしては、がん細胞そのものと転移先臓器との親和性に加えて、がん細胞由来成分が転移先臓器の組織環境を予め整備し、その後のがん細胞の定着や増殖を促進させるというデータがある。その一つを担っているのがエクソソームである。転移先臓器の予測は治療戦略上重要であり、そのために転移臓器選択性の分子機序の理解が不可欠である。

近年、がんの転移におけるエクソソームの役割について諸説報告されている。がん細胞から分泌されたエクソソームは転移先臓器に作用し(凝固障害、血管構造の弛緩、低酸素環境や炎症の惹起、細胞外基質の産生、骨髄細胞・炎症細胞・がん幹細胞の誘導など)、がん細胞の定着や増殖に適した環境を整える。エクソソームは脂質二重膜に包まれた小包であり、ホストの細胞由来の多くのタンパク質や mRNA、microRNA、DNA などを含有しており、転移先臓器のレシピエント細胞に取り込まれ、それらの形質を変化させる。2017 年 10 月に開催された Cold Spring Harbor Laboratory meeting、Biology of Cancer: Microenvironment & Metastasis (New York, USA) では、エクソソーム研究の世界的権威である David C. Lyden 博士 (Weill Medical College of Cornell University, New York, USA) により、エクソソームの多様性(ヘテロジェナイティー)ががんの転移先臓器を規定するという興味深いデータが報告されたが (Nature, 527, 329-35, 2015)、エクソソームのヘテロジェナイティーがどのように創出されるのか、その機序は全く解明されていない。

一方、我々が長年研究してきた Crk タンパク質は、HER2 や MET などのチロシンキナーゼと低分子量 G タンパク質を繋ぐシグナル伝達アダプター分子として機能し、細胞増殖・接着・運動・浸潤など多岐に渡るシグナルを制御する。Crk は、スプライシングバリエーションにより CrkI と CrkII の 2 つのアイソフォームが存在する。我々は従前研究により、様々な癌腫の悪性形質に Crk が関与すること、CrkI 高発現ヒト肺がん細胞は肺転移率が著明に亢進すること (Oncotarget, 10, 27094-107, 2016)、さらに CrkI 過剰発現細胞は carcinosarcoma 様の高悪性度病理形態を、CrkII 高発現細胞は carcinoma 様の低悪性度形態を形成することを見出しており、CrkI/CrkII ががんの進展状況に応じて時空間的にシグナル伝達を制御し、がんのヘテロジェナイティーを形成する可能性を示す。近年、我々は浸潤性膀胱癌の Crk をノックダウンすると、膀胱癌細胞の増殖能・運動能および浸潤能が有意に低下し、in vivo マウス生体内での腫瘍形成能力および肝臓や肺への転移が有意に抑制された (Cancer Science 106, 709-717, 2015)。本研究では、Crk が制御するシグナル伝達が、癌の転移に重要であることを示唆する。

## 2. 研究の目的

上述の学術的背景や現在のがん治療における問題点を踏まえて、本研究の目的は、がんの転移におけるエクソソームの役割を、アダプター分子 Crk の機能の点から明らかにすることである。Crk は、がんの進展に応じて多様な細胞内シグナル経路を制御し多数の分子と複合体を形成することから、エクソソームに内包される分子についても時空間的にヘテロジェナイティーが創出されていることが示唆される。このヘテロジェナイティーと臓器親和性との関連を解析することにより、がんの転移先臓器を予測する画期的なシステムを構築できるようになると期待される。またこれらの情報の蓄積により、がんの転移再発を未然に防ぐための予防的治療戦略を確立することも可能になる。

## 3. 研究の方法

本研究では、(1) エクソソームのヘテロジェナイティー創出におけるアダプター分子 Crk の機能解析 (平成 30 年度)、(2) エクソソームヘテロジェナイティーとがんの転移先臓器選択性の検討 (令和元年度)、および (3) エクソソームのヘテロジェナイティーおよびがんの転移を解除する Crk 標的治療薬の探索 (令和 2 年度) を行い、がん転移の征服に向けた攻略法を構築する。

(1) エクソソームのヘテロジェナイティー創出におけるアダプター分子 Crk の機能解析 (平成 30 年度) :

①ヒト浸潤性膀胱癌細胞株 UM-UC-3 の Crk ノックダウン細胞 (CRKi) およびコントロール細胞 (Empty) から、超遠心法によりエクソソームを分離した。エクソソームに内包されている分子を電気泳動で展開後、nano-LC MS/MS (蛋白質) で解析した。

②上記①で分離した各エクソソーム (CRKi および Empty) を、非浸潤性 (亨悪制度) 膀胱癌細胞株 5637 あるいは血管内皮細胞 HUVEC に取り込ませ、これらの細胞の増殖能、走化能および浸潤能を解析し、Crk のノックダウンによるエクソソームの機能の変化を検討した。

(2) エクソソームのヘテロジェナイティーターとがんの転移先臓器選択性の検討 (令和元年度) :  
上記 (1) ①で分離した各エクソソーム (CRKi および Empty) の *in vivo* マウス生体内でのがん転移の成立における役割を検討した。具体的には、PKH67 ラベルしたエクソソームをヌードマウスの尾静脈から接種し、これを 1 日置きに 2 週間 (合計 6 回) 継続投与した。その後、tdTomato-Luc2 を安定発現した UM-UC-3 細胞 (親株) を尾静脈から投与し、24 時間後のがん細胞の組織での生着率、および 1 ヶ月後のがんの形成能力を検討した。

(3) エクソソームのヘテロジェナイティーターおよびがんの転移を解除する Crk 標的治療薬の探索 (令和 2 年度) :

Crk を標的とする治療薬および阻害ペプチドの開発に従事した。阻害ペプチド配列は、Crk とシグナル伝達下流分子 C3G との結合領域 (C3G の 400-666 アミノ酸配列。プロリンリッチ領域) をターゲットとし、さらに結合をブロックする比較対照としてこれらのプロリンリッチ領域 (453-462, 540-549, 608-617) にそれぞれ 2 箇所の変異を導入したペプチドを合成した。これらのペプチドを肺がん細胞株 A549、子宮頸がん細胞株 HeLa、膀胱癌細胞株 UM-UC-3 に処理して、細胞生存能力を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) エクソソームのヘテロジェナイティーター創出におけるアダプター分子 Crk の機能解析 (平成 30 年度) :

①ヒト浸潤性膀胱癌細胞株 UM-UC-3 のコントロール細胞 (Empty) から超遠心法によりエクソソームを分離し、エクソソームに内包されている分子を nano-LC MS/MS (蛋白質) で解析した所、受容体型チロシンキナーゼ、細胞内チロシンキナーゼ、細胞増殖因子、細胞外マトリックス、細胞接着分子、マトリックスメタプロテアーゼなど (少なくとも合計 39 分子) が内包されていることが明らかとなった。一方、Crk ノックダウン細胞から分離されたエクソソーム (CRKi) では、受容体型チロシンキナーゼの ErbB2 の内包量が減少していることが明らかとなった。注目すべきは、Crk タンパク質そのものがコントロールエクソソーム (Empty) で含有されていたことである。

②各エクソソーム (CRKi および Empty) を、非浸潤性 (低悪制度) 膀胱癌細胞株 5637 あるいは血管内皮細胞 HUVEC に投与すると、コントロール細胞由来エクソソーム (Empty) は 5637 および HUVEC 細胞の増殖能および浸潤能を有意に亢進したが、Crk ノックダウン細胞由来エクソソーム (CRKi) はこれらの効果は認められなかった。

(2) エクソソームのヘテロジェナイティーターとがんの転移先臓器選択性の検討 (令和元年度) :

①マウス *xenograft* において、エクソソームとがんの転移先臓器の親和性を解析するために、ヒト膀胱癌細胞から分離したエクソソームを PKH67 で蛍光ラベルし、ヌードマウスの尾静脈から接種し、一日後にマウスのどの臓器に取込まれているかを蛍光顕微鏡下で観察した。野生型の膀胱癌細胞から分離したエクソソーム (Empty) は肺で検出されたが、Crk ノックダウン細胞から分離されたエクソソームは検出されなかった。

②さらに、エクソソームを連続投与して転移先臓器を educate (教育) した後 (1 日置きに 2 週間、計 6 回投与)、tdTomato-Luc2 導入野生型膀胱癌細胞を尾静脈から接種し、一ヶ月後に IVIS spectrum で転移巣形成の有無を観察した所、野生型膀胱癌細胞由来のエクソソームで educate したマウスでは肺転移巣が形成されたが、Crk ノックダウン細胞由来のエクソソームで educate したマウスでは形成されなかった。この結果は、Crk がエクソソームを介してがんの転移の成立と促進に寄与することを示す画期的なデータである。

(3) エクソソームのヘテロジェナイティーターおよびがんの転移を解除する Crk 標的治療薬の探索 (令和 2 年度) :

平成 30 年度と令和元年度の研究により、Crk はがん組織の多様性形成に関与すると共に、エクソソームを介してがんの転移の成立と促進に寄与することが明らかとなった。これは、アダプター分子が転移先臓器の環境を整備しがん転移を成立させることを示す画期的なデータである。これらの結果を受けて、令和 2 年度は Crk を標的とする治療薬および阻害ペプチドの開発に従事した。阻害ペプチド配列は、Crk とシグナル伝達下流分子 C3G との結合領域 (C3G の 400-666 アミノ酸配列。プロリンリッチ領域) をターゲットとし、さらに結合をブロックする比較対照としてこれらのプロリンリッチ領域 (453-462, 540-549, 608-617) にそれぞれ 2 箇所の変異を導入したペプチドを合成した。これらのペプチドを肺がん細胞株 A549、子宮頸がん細胞株 HeLa、膀胱癌細胞株 UM-UC-3 に処理した所、いずれも 1 microM の濃度で増殖抑制効果が認められた。これは、Crk とシグナル伝達下流分子との結合を阻害することにより、がん細胞の増殖のみならず、

エクソソームを介したがんの浸潤・転移を抑制できる可能性を示した。

本研究により、アダプター分子 Crk がエクソソームに内包されるコンポーネントを制御しており、Crk 高発現膀胱癌細胞由来のエクソソームには Crk とともに ErbB2 が含まれ、これが転移先臓器の肺の血管内皮細胞に作用し、膀胱癌細胞の転移を促進していることが明らかになった。このことは、エクソソームに内包されている Crk や ErbB2 が転移先臓器のレシピエント細胞に取り込まれた後に、レシピエント細胞のシグナル伝達経路を活性化してその形質を変化させていることを示唆する。今回、研究対象とした浸潤性膀胱癌に限らず、Crk を高発現しているがん細胞は多く報告されており、これによりエクソソームの内包分子についてもヘテロジェナイターが創出され、がんの転移の成立に寄与している可能性を示唆する。現在、Crk と C3G の結合を阻害する薬剤を開発中であり、今後、エクソソームにおける効果についても検討したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Uemura Satoko, Wang Lei, Tsuda Masumi, Suzuka Jun, Tanikawa Satoshi, Sugino Hirokazu, Nakamura Toru, Mitsuhashi Tomoko, Hirano Satoshi, Tanaka Shinya	4. 巻 524
2. 論文標題 Signaling adaptor protein Crk is involved in malignant feature of pancreatic cancer associated with phosphorylation of c-Met	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 378 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.105	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 Habiba Umma, Hossain Elora, Yanagawa-Matsuda Aya, Chowdhury Abu Faem Mohammad Almas, Tsuda Masumi, Zaman Asad-uz-, Tanaka Shinya, Higashino Fumihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Cisplatin Relocalizes RNA Binding Protein HuR and Enhances the Oncolytic Activity of E4orf6 Deleted Adenovirus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 809 ~ 809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12040809	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 Semba Shingo, Kitamura Nobuto, Tsuda Masumi, Goto Keiko, Kurono Sadamu, Ohmiya Yoshihiro, Kurokawa Takayuki, Gong Jian Ping, Yasuda Kazunori, Tanaka Shinya	4. 巻 109
2. 論文標題 Synthetic poly(2 acrylamido 2 methylpropanesulfonic acid) gel induces chondrogenic differentiation of ATDC5 cells via a novel protein reservoir function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 354 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.37028	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 Hashimoto Daiki, Semba Shingo, Tsuda Masumi, Kurokawa Takayuki, Kitamura Nobuto, Yasuda Kazunori, Gong Jian Ping, Tanaka Shinya	4. 巻 528
2. 論文標題 Integrin 4 mediates ATDC5 cell adhesion to negatively charged synthetic polymer hydrogel leading to chondrogenic differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 120 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.071	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 Huang Junchao, Frauenlob Martin, Shibata Yuki, Wang Lei, Nakajima Tasuku, Nonoyama Takayuki, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Kurokawa Takayuki, Gong Jian Ping	4. 巻 21
2. 論文標題 Chitin-Based Double-Network Hydrogel as Potential Superficial Soft-Tissue-Repairing Materials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 4220 ~ 4230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c01003	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 Nonoyama Takayuki, Wang Lei, Tsuda Masumi, Suzuki Yuki, Kiyama Ryuji, Yasuda Kazunori, Tanaka Shinya, Nagata Kousuke, Fujita Ryosuke, Sakamoto Naoya, Kawasaki Noriyuki, Yurimoto Hisayoshi, Gong Jian Ping	4. 巻 10
2. 論文標題 Isotope Microscopic Observation of Osteogenesis Process Forming Robust Bonding of Double Network Hydrogel to Bone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	6. 最初と最後の頁 2001731 ~ 2001731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202001731	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 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 -
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 -
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 Katono N, Tsuda M, Suzuka J, Oda Y, Wang L, Tanei ZI, Tanino M, Ohata T, Nagabuchi E, Ishida Y, Kimura S, Iwanaga T, Tanaka S	4. 巻 51
2. 論文標題 Involvement of BMP and Wnt signals leading to EMT in colon adenocarcinoma with heterotopic ossification.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Laboratory Science	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 K, Tsuda M, Matsumoto R, Semba S, Wang L, Sugino H, Tanino M, Kondo T, Tanabe K, Tanaka S.	4. 巻 110
2. 論文標題 Exosomes containing ErbB2/CRK induce vascular growth in premetastatic niches and promote metastasis of bladder cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2119-2132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14080	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 Tanikawa S, Tanino M, Wang L, Ishikawa M, Miyazaki M, Tsuda M, Orba Y, Sawa H, Matoba K, Nakamura N, Nagashima K, Hall W, Tanaka S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Autopsy findings in the early stage of ALS with `dropped head` syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 374-377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12583	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 Kondo T, Fujioka M, Fujisawa S, Sato K, Tsuda M, Miyagishima T, Mori A, Iwasaki H, Kakinoki Y, Yamamoto S, Haseyama Y, Ando S, Shindo M, Ota S, Nishio M, Kurosawa M, Ohba Y, Teshima T, on behalf of the North Japan Hematology Study Group (NJHSG).	4. 巻 110
2. 論文標題 Clinical efficacy and safety of first-line nilotinib therapy and evaluation of the clinical utility of the FRET-based drug sensitivity test.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 482-489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02696-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 -

1. 著者名 Kushibiki T, Nakamura T, Tsuda M, Tsuchikawa T, Hontani K, Inoko K, Takahashi M, Asano T, Okamura K, Murakami S, Kurashima Y, Ebihara Y, Noji T, Nakanishi Y, Tanaka K, Maishi N, Sasaki K, Park W-R, Shichinohe T, Hida K, Tanaka S, Hirano S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Role of dimerized C16orf74 in aggressive pancreatic cancer: A novel therapeutic target.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 187-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0491	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 Frauenlob M, King DR, Guo H, Ishihara S, Tsuda M, Kurokawa T, Haga H, Tanaka S, Gong JP.	4. 巻 52
2. 論文標題 Modulation and characterization of the double network hydrogel surface-bulk transition.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 6704-6713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.9b01399	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 Uemura S, Wang L, Tsuda M, Suzuka J, Tanikawa S, Sugino H, Nakamura T, Mitsuhashi T, Hirano S, Tanaka S.	4. 巻 524
2. 論文標題 Signaling adaptor protein Crk is involved in malignant feature of pancreatic cancer associated with phosphorylation of c-Met.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 378-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.105	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 Habiba U, Hossain E, Yanagawa-Matsuda A, Chowdhury AFMA, Tsuda M, Zaman A, Tanaka S, Higashino F.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cisplatin enhances the oncolytic activity of E4orf6 deleted adenovirus through HuR relocalization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	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) なし	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 Segawa K, Sugita S, Aoyama T, Minami S, Nagashima K, Tsuda M, Tanaka S, Hasegawa T	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection of VHL deletion by fluorescence in situ hybridization in extraneuraxial hemangioblastoma of soft tissue.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	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) なし	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 Kawamata F, Nishihara H, Homma S, Kato Y, Tsuda M, Konishi Y, Wang L, Kohsaka S, Liu C, Yoshida T, Tanino M, Tanaka S, Kawamura H, Kamiyama T, Taketomi A.	4. 巻 188
2. 論文標題 Chorionic Gonadotropin- Modulates Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Carcinoma Metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 204 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2017.08.034.	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 Ishikawa M, Tanino MA, Miyazaki M, Kimura T, Ishida Y, Wang L, Tsuda M, Nishihara H, Nagashima K, Tanaka S.	4. 巻 57
2. 論文標題 A clinicopathological analysis of six autopsy cases of sudden unexpected death due to infectious aortitis in patients with aortic tears.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1375-1380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8976-17.	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 Fukami S, Nakajima N, Okada H, Akimoto J, Miki T, Fukuhara H, Shishido-Hara Y, Nagao T, Tsuda M, Kohno M.	4. 巻 114
2. 論文標題 Pathologic findings and clinical course of midline paraventricular gliomas diagnosed using a neuroendoscope.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 e366-e377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.02.185.	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 Kondo T, Fujioka M, Tsuda M, Murai K, Yamaguchi K, Miyagishima T, Shindo M, Nagashima T, Wakasa K, Fujimoto N, Yamamoto S, Yonezumi M, Saito S, Sato S, Ogawa K, Chou T, Watanabe R, Kato Y, Takahashi S, Okano Y, Yamamoto J, Ohta M, Iijima H, Oba K, Kishino S, Sakamoto J, Ishida Y, Ohba Y, Teshima T.	4. 巻 109
2. 論文標題 Pre-treatment evaluation of FRET-based drug sensitivity test for patients with CML treated with dasatinib.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2256-2265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13625.	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 Ye YN, Frauenlob M, Wang L, Tsuda M, Sun TL, Cui K, Takahashi R, Zhang HJ, Nakajima T, Nonoyama T, Kurokawa T, Tanaka S, Gong JP.	4. 巻 28
2. 論文標題 Tough and self-recoverable thin hydrogel membranes for biological applications.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials.	6. 最初と最後の頁 1801489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.201801489.	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 Konishi Y, Kawamata F, Nishihara H, Homma S, Kato Y, Tsuda M, Kohsaka S, Einama T, Liu C, Yoshida T, Nagatsu A, Tanino M, Tanaka S, Kawamura H, Kamiyama T, Taketomi A.	4. 巻 35
2. 論文標題 Tumor budding and human chorionic gonadotropin- expression correlate with unfavorable patient outcome in colorectal carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Oncol.	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-018-1164-x.	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 Ishida Y, Tsuda M, Sawamura Y, Fujii K, Murai H, Horiuchi N, Orba Y, Sawa H, Hall WW, Nagashima K, Tanaka S.	4. 巻 68
2. 論文標題 “ Integrated diagnosis ” of pilocytic astrocytoma: Molecular diagnostic procedure for an unusual case.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology Int.	6. 最初と最後の頁 694-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12734.	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 Yachi K, Tsuda M, Kohsaka S, Wang L, Oda Y, Tanikawa S, Ohba Y, Tanaka S.	4. 巻 3
2. 論文標題 miR-23a promotes invasion of glioblastoma via HOXD10-regulated glial-mesenchymal transition.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Signal Transduction and Targeted Therapy.	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41392-018-0033-6.	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48件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 王磊、植村慧子、津田真寿美、平野聡、田中伸哉
2. 発表標題 膵癌におけるシグナル伝達アダプター分子Crkの役割
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺島祐樹、津田真寿美、倉井毅、鈴鹿淳、王磊、藤島京祐、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 合成高分子ハイドロゲルによる滑膜肉腫幹細胞誘導メカニズムと細胞周期との関連性
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榎枝未紗、小田義崇、津田真寿美、飛驒一利、藤井恭子、杉野弘和、谷川聖、鈴鹿淳、王磊、石田雄介、田中伸哉
2. 発表標題 新規変異BRAFV601K変異を認める良性脳腫瘍（毛様体性星細胞腫）の一例
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirokazu Sugino, Masumi Tsuda, Jun Suzuka, Lei Wang, Karin Kishida, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Induction of cancer cell stemness through mechanosensitive ion channels
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠田建、伊勢昂生、石田雄介、桑原健、小田義崇、谷川聖、王磊、杉野弘和、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 前立腺癌のGleason pattern評価のためのSemantic segmentationモデルと、Raspberry Pi実行環境の応用
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020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 EGFR、c-Met、PDGFR各阻害剤耐性膠芽腫細胞における血管内皮細胞様分化転換と代謝亢進
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中伸哉、鈴鹿淳、王磊、津田真寿美
2. 発表標題 高分子ハイドロゲルによる膠芽腫幹細胞へのリプログラミングと治療応用
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴鹿淳、津田真寿美、王磊、田中伸哉
2. 発表標題 癌幹細胞性を有するチロシンキナーゼ阻害剤耐性膠芽腫細胞におけるSFRP1とエピジェネティックな変化との関連性
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 鉢呂彩花、鈴鹿淳、王磊、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 薬剤X及びその誘導体を用いた抗腫瘍活性の評価および受容体型チロシンキナーゼに及ぼす影響
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 Shinya Tanaka, Jun Suzuka, Masumi Tsuda
2. 発表標題 Rapid induction of glioblastoma stem cells by biomaterial hydrogel
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 Masumi Tsuda, Jun Suzuka, Lei Wang, Shinji Kohsaka, Hiroyuki Mano, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Development of rapid diagnosis of cancer stem cells using double-network hydrogels
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 谷 道夫、津田 真寿美、王 磊、鈴鹿 淳、杉野 弘和、グン 剣萍、武富 紹信、田中 伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲル誘導肝癌幹細胞に対する新規治療法の開発
3. 学会等名 第122回北海道癌談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津田真寿美
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第53回北海道病理談話会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久世瑞穂、小田義崇、津田真寿美、湯澤明夏、谷川聖、杉野弘和、石田雄介、田中伸哉
2. 発表標題 髄膜腫におけるTERTプロモーター遺伝子変異の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植村慧子、王磊、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 膀胱癌におけるシグナル伝達アダプター分子Crkの役割の解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田雄介、桑原健、小田義崇、谷川聖、杉野弘和、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 病理診断と人工知能：スタートアップから脳腫瘍への応用まで
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田真寿美、谷地一博、高阪真路、王磊、小田義崇、谷川聖、大場雄介、田中伸哉
2. 発表標題 miR-23a-HOXD10経路はglial-mesenchymal transitionを介して膠芽腫浸潤能を亢進する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019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 膠芽腫における受容体型チロシンキナーゼEGFR, c-Met, PDGFR阻害剤耐性メカニズムの解明
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 小田義崇、津田真寿美、久世瑞穂、湯澤明夏、王磊、杉野弘和、鈴鹿淳、谷川聖、石田雄介、ゲン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 ハイドロゲルによって誘導された髄膜腫幹細胞の解析
3. 学会等名 第38回分子病理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 磊、戎 優樹、津田 真寿美、田中 伸哉
2. 発表標題 膠芽腫の血管周囲微小環境における腫瘍細胞と血管周皮細胞および血管内皮細胞との相互作用
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 鈴鹿淳、津田真寿美、王磊、田中伸哉
2. 発表標題 高分子ハイドロゲルを用いた癌幹細胞標的新規薬剤スクリーニング法の開発
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 Masumi Tsuda, Shinji Kohsaka, Jun Suzuka, Lei Wang, Jian Ping Gong, Hiroyuki Mano, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Single cell RNA sequencing of cancer stem cells rapidly generated by hydrogels
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 Yusuke Ishida, Ken Enda, Koki Ise, Yoshitaka Oda, Satoshi Tanikawa, Hirokazu Sugino, Masumi Tsuda, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Artificial intelligence predicts the genetic information of the integrated diagnosis of brain tumors
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoko Uemura, Lei Wang, Masumi Tsuda, Satoshi Hirano, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Roles of signaling adaptor protein Crk in pancreatic cancer
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Hirokazu Sugino, Masumi Tsuda, Jun Suzuka, Lei Wang, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Induction of cancer stem cell properties through mechanosensitive ion channels
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Tanikawa, Shingo Semba, Yuki Ebisu, Tomas Sedlacik, Takayuki Nonoyama, Lei Wang, Masumi Tsuda, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Development of the cryogel for neuronal tissue engineering.
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Suzuka, Masumi Tsuda, Karin Kishida, Lei Wang, Takayuki Kurokawa, Kazunori Yasuda, Jian Ping Gong, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Novel drug-screening system using hydrogel-induced cancer stem cells
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Umma Habiba, Aya Yanagawa-Matsuda, Tetsuya Kitamura, Elora Hossain, Masumi Tsuda, Kyoko Hida, Shinya Tanaka, Fumihiro Higashino
2. 発表標題 Synergistic cytotoxicity of oncolytic adenovirus in combination with cisplatin chemotherapy
3. 学会等名 第38回札幌国際がんシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戒優樹、谷川聖、仙葉慎吾、津田真寿美、王磊、Tomas Sedlacik、野々山貴行、高橋泰伽、根本 知己、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田佳倫、鈴鹿淳、石塚大暉、王磊、津田真寿美、黒川孝幸、安田和則、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田聡、今城正道、津田真寿美、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 合成ハイドロゲルによる多能性幹細胞機能制御の開発
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王磊、戒優樹、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 膠芽腫の血管周囲微小環境における新展開
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田真寿美、鈴鹿淳、王磊、高阪真路、小島進也、杉野弘和、岸田佳倫、間野博行、Jian Ping Gong、田中伸哉
2. 発表標題 高機能ハイドロゲルによる癌幹細胞へのリプログラミングと治療応用
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田真寿美
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masumi Tsuda
2. 発表標題 Rapid induction of cancer stem cells on double-network hydrogels and therapeutic application
3. 学会等名 The 10th meeting of Asian Cellular Therapy Organization (JSBT-ACTO joint symposium)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴鹿 淳、津田 真寿美、王 磊、谷野 美智枝、田中 伸哉
2. 発表標題 SFRP1はチロシンキナーゼ阻害剤耐性膠芽腫細胞における癌幹細胞性獲得に関与する
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉井毅、津田真寿美、王磊、木村太一、鈴鹿淳、青山佳代子、安田和則、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 高分子ハイドロゲルによる滑膜肉腫幹細胞誘導メカニズムの解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田雄介、杉野弘和、谷野美智枝、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 脳腫瘍組織像の画像解析と遺伝子プロファイルに対応したDeep-Learning法の応用
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北崎アリサ、谷野美智枝、九笹めい、杉野弘和、王磊、石田雄介、津田真寿美、五十嵐香織、曾我朋義、田中伸哉
2. 発表標題 悪性神経膠腫におけるIDH1遺伝子変異による放射線照射後変化の解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Tanikawa, Shongo Semba, Masumi Tsuda, Lei Wang, Mishie Tanino, Yusuke Ishida, Hirokazu Sugino, Jun Suzuka, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Development of bipolar charge hydrogel for neuronal tissue engineering
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷川 聖, 仙葉 慎吾, 津田 真寿美, 王 磊, 谷野 美智枝, 石田 雄介, 杉野 弘和, 田中 伸哉
2. 発表標題 神経再生工学における両電荷を有するハイドロゲルの開発
3. 学会等名 第37回分子病理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戒優樹、王磊、津田真寿美、田中伸哉
2. 発表標題 膠芽腫の血管周囲微小環境における腫瘍細胞と血管周皮細胞および血管内皮細胞との相互作用
3. 学会等名 第15回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Suzuka, Masumi Tsuda, Lei Wang, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Analysis of glioblastoma stemness-inducing master regulated molecules on double-network hydrogel
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 田中伸哉、鈴鹿淳、王磊、津田真寿美
2. 発表標題 ハイドロゲルによる新規迅速癌幹細胞誘導法の開発
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 植村慧子、津田真寿美、王磊、田中伸哉：膵癌におけるシグナル伝達アダプター分子Crkの役割の解析
2. 発表標題 膵癌におけるシグナル伝達アダプター分子Crkの役割の解析
3. 学会等名 第98回北海道医学大会腫瘍系分科会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷川聖、仙葉慎吾、津田真寿美、王磊、田中伸哉
2. 発表標題 両荷電を有するハイドロゲルを用いた神経細胞の3D培養への応用
3. 学会等名 第40回神経組織培養研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴鹿淳、鉢呂彩花、津田真寿美、王磊、安田和則、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 高分子ハイドロゲル誘導膠芽腫幹細胞においてイオンチャネル阻害剤がもたらす影響の検討
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田真寿美、鈴鹿淳、王磊、仙葉慎吾、油谷幸代、黒川孝幸、近江谷克裕、安田和則、グン剣萍、田中伸哉
2. 発表標題 高分子ハイドロゲルによる癌幹細胞へのリプログラミング誘導技術
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 固定生体組織内での活性型低分子量GTP結合蛋白質検出方法	発明者 田中伸哉, 津田真寿美, 谷野美智枝	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6712810号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<a href="http://patho2.med.hokudai.ac.jp/">http://patho2.med.hokudai.ac.jp/</a>
---

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	田中 伸哉  (Tanaka Shinya)  (70261287)	北海道大学・医学研究院・教授   (10101)	
研究分担者	王 磊  (Wang Lei)  (70637975)	北海道大学・医学研究院・助教   (10101)	

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