

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03802

研究課題名(和文) 高強度ポラスゲルによる3次元がん組織モデル創出とがん幹細胞標的新規治療法の開発

研究課題名(英文) Creation of 3D cancer tissue model using high-strength porous gel and development of new cancer stem cell-targeted therapy

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞はがん組織中の特殊な微小環境(癌幹細胞ニッチ)で創出・生存し、がんの再発を引き起こすと考えられているが、詳細は不明である。本研究では、近年研究代表者らが開発したハイドロゲルによるがん幹細胞へのリプログラミング技術を基盤として、ハイドロゲルに癌幹細胞ニッチの環境を付加することで、がん組織におけるがん幹細胞の誕生・生存機序を解析した。膠芽腫細胞は、血管内皮細胞との直接接合によりリプログラミングを促進した。また、アストロサイトに接着して優位に増殖し、アストロサイト由来の分泌蛋白が幹細胞性を増加させた。さらにドラッグスクリーニングにより、膠芽腫幹細胞に対して効果が認められる薬剤を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト膠芽腫細胞では低栄養環境および血管内皮細胞との直接接合がリプログラミングを促進した。膠芽腫では特徴的な微小血管増生や糸球体様血管束が認められ、その周囲ではpalisading necrosis(低酸素、低栄養環境)が認められることから、癌幹細胞が生成・生存しやすい環境が整っていることが示唆された。また、アストロサイト由来の分泌蛋白が幹細胞性を増加させたことから、脳に存在する支持細胞が至適な環境下で腫瘍の幹細胞性を誘導し、がん幹細胞の生存に有利に機能していることが示唆された。膠芽腫幹細胞に対して効果が認められた薬剤は、高悪性度の膠芽腫に対して生命予後を改善できる可能性がある」と期待される。

研究成果の概要(英文)：Cancer stem cells are thought to be created and survive in a special microenvironment (cancer stem cell niche) in cancer tissues and cause cancer recurrence; however, the details are unknown. In this research, based on the hydrogel-based cancer stem cell reprogramming technique that we have recently developed, we created cancer stem cell niches utilizing the hydrogel in order to mimic cancer stem cell reprogramming in cancer tissues, and analyzed the creation and survival mechanisms of cancer stem cells. Glioblastoma cells promoted reprogramming through direct interaction with vascular endothelial cells. In addition, they adhered to astrocytes and proliferated dominantly, and secreted proteins derived from astrocytes increased stemness of glioblastoma cells. Furthermore, through drug screening, we identified several drugs that is effective against glioblastoma stem cells.

研究分野：実験病理学、がん生物学

キーワード：がん幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

1980年以降40年に渡り、我が国の死亡原因の第一位はがんである。年間130万人が死亡する中で、がんによる死亡者は37万人を超える。がんの根治の障害となっているのはがんの再発であり、がん治療に耐性を示すがん幹細胞が生き残ることが原因である。がんの根絶には、がん組織におけるがん幹細胞の誕生・生存機構の解明が必須であるが、がん幹細胞が微量なことに加えて、従来のポリスチレン培養ディッシュ上でのがん細胞単独培養法は生体内のがん組織環境と大きく乖離しており、真の解明に至っていない。

2012年に京都大学iPS研究所の山中伸弥博士が、成熟分化した細胞を多能性幹細胞へと初期化できることを発見した功績によりノーベル生理学・医学賞を受賞したのは記憶に新しい。山中教授の研究グループは、4種類の遺伝子を皮膚の線維芽細胞に導入することにより、様々な体細胞に分化可能な多能性とほぼ無限の増殖能力を有する「人工多能性幹細胞(iPS細胞)の作製に成功した(*Cell* 126, 663-676, 2006; *Cell* 131, 861-872, 2007)。iPS細胞の作製は、一度分化した体の細胞を未分化の状態に戻すという「細胞核の初期化(リプログラミング)」に関する画期的な発見である(*Nature* 465, 704-712, 2010)。一方、がん組織においても1998年に白血病においてがん幹細胞の存在が明らかになり、正常の造血幹細胞が突然変異を受けることによりがん幹細胞となる内因性モデルが提唱された。がん幹細胞は自己複製能と多分化能を持ち、治療抵抗性を示して再発の原因となる(*Nature* 414, 105-111, 2001)。一方、がん細胞とがん微小環境との相互作用によって不均一な性質を有するがん幹細胞が生成される外因性モデルも存在するが(*Science* 324, 1670-1673, 2009)、その詳細は不明な点が多く、がんの再発を回避しがんの根治を目指す上で解明すべき喫緊の課題である。

### 2. 研究の目的

申請者らは近年、シート状の高強度ダブルネットワークハイドロゲル(DNゲル)上にがん細胞を播種すると、24時間以内に迅速にがん幹細胞が誘導されるリプログラミング(初期化)現象を見出した(*Nature Biomed. Eng.*, 5, 914-925, 2021)。これは遺伝子導入を介さずに、高機能ハイドロゲルのみでがん細胞のリプログラミング(分化したがん細胞を未分化ながん幹細胞へ戻す現象)を制御可能とした画期的な新発見である(特許日本JP2017-028833; 国際PCT/JP2018/005884; 米国US16/487,247)。当該技術を基盤として、本研究ではこれまで未開の領域であったがん組織におけるがん幹細胞の誕生・生存機構の解明を目指す。ハイドロゲルの条件を最適化することにより生体内のがん組織を再現し、がん組織を構成する多種細胞間の時空間的相互作用、およびがん幹細胞が誕生・生存・形質転換(不均一性の獲得)する動的分子機構を解明する。これらの知見を統合し、最終的にはがん幹細胞を根絶し得る治療標的分子を同定し、がん制圧に向けた基盤の構築を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 合成高分子ポラスゲルを用いた3次元がん組織モデルの最適化

生体内がん組織を再現するため、各がん組織の硬さ(弾性率)を有しつつ柔軟性に富み、且つ臓器特有の配向構造を有する合成高分子ポラスゲルを創出する。さらに、各がん組織特有の細胞外基質を吸着させて、がん細胞との親和性が高い3次元がん組織モデルを構築する。

研究分担者の野々山は、近年、高強度ダブルネットワークゲルの作製技術と多孔質ゲルを得る凍結重合法を組み合わせ高強度多孔質(ポラス)ゲルの作製に成功した(*Chem. Mater.*, 32, 8576-8586, 2020)。ポラスゲルは高強度を保つため、最初にアニオン性高分子NaAMPSを重合し、続いて中性高分子Aamで重合する。この実績に基づき、本研究では下記を実施する。

生命予後の不良な膵臓がん、脳腫瘍、肉腫に焦点を当て、各がん組織の硬さ(弾性率)を模倣し、さらに各組織独自の細胞外基質を吸着させ、各がん細胞に親和性の高いポラスゲルを創出する。これを3次元がん組織モデルとする。

高度な配向構造を持つ肝臓や脳を模倣するために、一方向からの凍結によって氷の成長方向を制御するフリーズキャスト法を用いた凍結重合法により、配向した細孔構造を有するポラスゲルの創製を行う。

#### (2) 3次元がん組織モデルにおける多種細胞間の時空間的相互作用の解明

上記(1)で構築した3次元がん組織モデルを用いて、がん組織を構成する多種細胞間でネットワークを形成させ、がんの進展に伴う時空間的相互作用の動態を解析する。

遺伝子導入により異なる波長の蛍光蛋白質で標識したがん細胞、血管内皮細胞、アストロサイト、線維芽細胞、および免疫細胞を3次元がん組織モデルで共培養し、蛍光多重バイオイメージングを用いて、がんの進展に伴って変化する異種細胞間相互作用の動態を時空間的に解明する。がん細胞はtdTomato(励起554nm, 蛍光581nm)の遺伝子導入により蛍光標識し、遺伝子導入が困難な細胞についてはPKH26(励起551nm, 蛍光567nm)で標識する。

異種細胞間や細胞基質間の相互作用により発生する mechanical force に応答するメカノセンサーを同定するため、幹細胞性、低酸素、治療抵抗性との関連性が報告されているカルシウムチャネル Piezo や TRP について (Cell Calcium, 2019) shRNA ノックダウン手法と Fluo4 (励起 495 nm, 蛍光 518 nm) Ca<sup>2+</sup>プローブを用いたカルシウムイメージングにより解明する。

がん組織内における各細胞内の活性化シグナルを解析するには、共培養後に蛍光ラベルを目印に FACS で各細胞を sorting (分取)後に、マイクロアレイ解析で網羅的に解析し、Real-time PCR や Western blotting によって定量的解析を行う。

がん組織内に分泌された蛋白質については、共培養後のポラスゲルから細胞を除去後にゲルから蛋白質を抽出し、TOF-MS によって同定する。蛋白質がどの細胞から分泌されたかを調べるために、各細胞において目的蛋白質をノックダウン後に再度共培養して同定する。

### (3) 3次元がん組織モデルでのがん幹細胞の誕生・生存維持・形質転換(不均一性獲得)過程の時空間的解明

生体内においてがん幹細胞はがん微小環境との相互作用によって誕生し、血管近傍や免疫細胞との接触領域、低酸素環境に存在し、各環境(ニッチ)によって異なる性質を有する(不均一性)と考えられているが(J Clin Invest 2017;127:415-426) その時空間的な動態は不明である。本研究では、がん細胞に Sox2 プロモーター下でドライブされる GFP (緑色蛍光蛋白質) 遺伝子を導入し、3次元がん組織モデルの中で培養し、間質細胞との相互作用によりがん細胞からがん幹細胞にリプログラミングする動態を時空間情報と共に解析する。さらに、3次元がん組織モデルに力学負荷(メカノストレス)と培地循環を加えることで三次元動的細胞培養法を構築し、より生体内のがん組織に近い環境下でのがん幹細胞の誕生機序に迫る。

### (4) 3次元がん組織モデルにおけるがん幹細胞標的治療薬の同定

研究代表者らが所属する北大院医腫瘍病理学教室が診断し保管する臨床検体(がん組織)を用いて、上記で明らかとなったがん幹細胞の誕生・生存に重要な分子について免疫組織化学染色によって発現を確認する。

北大薬学研究院創薬科学研究教育センターが保有する薬剤ライブラリーMCE383(383化合物)を入手済みであり、これらを活用してドラッグスクリーニングを行う。がん幹細胞の誕生・生存機構を標的とした次世代型のがん個別化医療の基盤技術を構築する。

## 4. 研究成果

### (1) 合成高分子ポラスゲルを用いた3次元がん組織モデルの最適化

組織への浸潤能力が高く、高頻度に再発を引き起こす肉腫の生体内環境を模倣するために、高強度 DN ゲルの作製技術と多孔質ゲルを得る凍結重合法を組み合わせ、高強度多孔質(ポラス)ゲルを作製した。ポラスゲルは、1st モノマーにアニオン性高分子 NaAMPS を用い、2nd モノマーに中性高分子 AAm を用いた。筋組織を模倣するため、細胞外基質としてフィブロネクチンを吸着後、GFP でラベルした筋芽細胞を播種し、細胞の接着や長期生存を検討した。AAm の濃度を変化させることでポラスサイズを調整し、さらに細胞の播種方法を改善することにより、ポラスゲルの深部まで細胞が伸展・増殖可能となるよう 3次元組織モデルを最適化した。このポラスゲルをマウス後脚の筋肉内に埋植すると、1週間以内に宿主細胞がゲル内に侵入して組織を復元し、組織適合性があることを確認した。一方、氷の成長方向を制御するフリーズキャスト法を用いた凍結重合法により、筋組織を模倣した高度な配向構造を有するポラスゲルの創製に成功した。

上記のように、生体内がん組織を再現するため、組織の硬さ(弾性率)を有しつつ柔軟性に富み、且つ臓器特有の配向構造を有する合成高分子ポラスゲルの創出に成功した。さらに、組織特有の細胞外基質を吸着させて、がん細胞との親和性が高い3次元組織モデルを構築した。当該高強度ポラスゲルを用いた3次元がん組織モデルの創出は、本研究の目的実現のために必須のものである。

### (2) 3次元がん組織モデルにおける多種細胞間の時空間的相互作用の解明

上記(1)で述べた3次元がん組織モデルを用いて、がん組織を構成する多種細胞間でネットワークを形成させ、がんの進展に伴う時空間的相互作用の動態を解析する。

各種がん細胞を tdTomato 安定遺伝子導入により蛍光標識した。間質細胞として血管内皮細胞 HUVEC、脳組織の支持細胞としてアストロサイトを PKH2α(励起 551 nm, 蛍光 567 nm)あるいは PKH67 で蛍光ラベルした。これらの標識細胞を最適化ゲルで培養し、異種細胞間相互作用や生存・増殖に与える影響を検討した。蛍光多重バイオイメージングにより、膠芽腫細胞は血管内皮細胞との共培養により重層・凝集傾向が認められ、アストロサイトとの共培養では、アストロサイトの周囲に膠芽腫細胞が接着し、増殖する形態が認められた。異種細胞間や細胞基質間の相互作用により発生する mechanical force に応答するメカノセンサーを同定するため、幹細胞性、低酸素、治療抵抗性との関連性が報告されているカルシウムチャネルの影響を、Fluo4(励起 495 nm, 蛍光 518 nm) Ca<sup>2+</sup>プローブを用いたカルシウムイメージングにより解明した。がん細胞において、最適化ゲル特異的にカルシウムのオシ

レーションが観測された。

がん組織内における各細胞内の活性化シグナルを解析するために、共培養した細胞から Real-time PCR により定量的 mRNA 発現解析を実施した。膠芽腫細胞は血管内皮細胞との共培養により、細胞の重層・凝集傾向が認められ、単独培養に比べて幹細胞マーカーの発現量が増加した。アストロサイトとの共培養では、アストロサイトに接着して膠芽腫細胞が増殖する様子が確認され、幹細胞マーカーのさらなる発現上昇が認められた。

(3) 3次元がん組織モデルでのがん幹細胞の誕生・生存維持・形質転換(不均一性獲得)過程の時空間的解明

ハイドロゲルに癌幹細胞ニッチの環境を付加することで、癌幹細胞が生成・生存する効率について解析した。ヒト膠芽腫細胞は、低酸素模倣環境下では幹細胞マーカーの発現量が変化しなかった一方、低栄養模倣環境下では細胞が凝集し幹細胞マーカーの発現量が上昇したことから、低酸素下よりも低栄養環境によってリプログラミングが促進される可能性が示唆された。また、膠芽腫細胞は血管内皮細胞由来分泌蛋白影響下では細胞形態、幹細胞マーカー発現量共に変化が見られなかったが、血管内皮細胞との共培養では細胞に重層・凝集傾向が認められ幹細胞マーカー発現量も増加したことから、膠芽腫の peri-vascular (傍血管) niche では、血管内皮細胞との直接接触がリプログラミングを促進している可能性が示唆された。

(4) 3次元がん組織モデルにおけるがん幹細胞標的治療薬の同定

最適化したハイドロゲル上でがん細胞を培養し、がん幹細胞化した後に北大薬学研究院創薬科学研究教育センターが保有する薬剤ライブラリー MCE383 (383 化合物)、さらには Cambridge Cancer Compound Library (L2300、Selleck 社)を用いてドラッグスクリーニングを実施した。複数種類のヒト膠芽腫細胞に対して、共通して細胞の生存率を低下させる化合物を3種類同定することに成功した。

上記の知見を統合し、ヒト膠芽腫細胞では特に、低栄養環境および血管内皮細胞との直接接触がリプログラミングを促進する可能性が示唆された。膠芽腫では特徴的な微小血管増生や糸球体様血管束が認められ、その周囲では palisading necrosis (低酸素、低栄養環境)が認められることから、癌幹細胞が生成・生存しやすい環境が整っていることが示唆される。今後さらに、*in vivo* 生体内においてがん幹細胞を根絶し得る治療標的薬剤の効果を検討し、がん制圧に向けた治療方針の基盤を構築する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 16件）

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 2022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 該当する

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 該当する

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 10:1005408
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 Tanikawa Satoshi, Ebisu Yuki, Sedlacik Tomas, 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 13(1):2233
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 該当する

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 2021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 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 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 271-276
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 Habiba Umma, Sugino Hirokazu, Yordanova Roumyana, Ise Koki, Tanei Zen-ichi, Ishida Yusuke, Tanikawa Satoshi, Terasaka Shunsuke, Sato Ken-ichi, Kamoshima Yuuta, Katoh Masahiko, Nagane Motoo, Shibahara Junji, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya	4. 巻 9
2. 論文標題 Loss of H3K27 trimethylation is frequent in IDH1-R132H but not in non-canonical IDH1/2 mutated and 1p/19q codeleted oligodendroglioma: a Japanese cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-021-01194-7	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 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 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 Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Shirakawa K, Sadamasu K, Kimura I, Ito J, Wu J, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Yamayoshi S, Loeber S, Tsuda M, Wang L, , Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Tanaka S, Nakagawa S, Ikeda T, Fukuhara T, Kawaoka Y, Sato K.	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 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 1733
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 R, Yamasoba D, Kimura I, Wang L, Kishimoto M, Ito J, Morioka Y, Nao N, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Tsuda M, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Sawa H, Ikeda T, Irie T, Matsuno K, Tanaka S, Fukuhara T, Sato K.	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 Ito Jumpei, Suzuki Rigel, Uriu Keiya, Itakura Yukari, Zahradnik Jiri, (他35名)	4. 巻 14
2. 論文標題 Convergent evolution of SARS-CoV-2 Omicron subvariants leading to the emergence of BQ.1.1 variant	5. 発行年 2023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/s41467-023-38188-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 該当する

1. 著者名 Tamura Tomokazu, Ito Jumpei, Uriu Keiya, Zahradnik Jiri, Kida Izumi, (他40名)	4. 巻 14
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants	5. 発行年 2023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/s41467-023-38435-3	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 該当する

1. 著者名 Tamura Tomokazu, Yamasoba Daichi, Oda Yoshitaka, Ito Jumpei, Kamasaki Tomoko, (他24名)	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparative pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron subvariants including BA.1, BA.2, and BA.5	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	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/s42003-023-05081-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 Wang Mengfei, Kono Masaya, Yamaguchi Yusaku, Islam Jahidul, Shoji Sunao, Kitagawa Yuichi, Fushimi Koji, Watanabe Sora, Matsuba Go, Yamamoto Akihisa, Tanaka Motomu, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya, Hasegawa Yasuchika	4. 巻 14
2. 論文標題 Structure-changeable luminescent Eu(III) complex as a human cancer grade probing system for brain tumor diagnosis	5. 発行年 2024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/s41598-023-50138-9	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 Tamura Tomokazu, Irie Takashi, Deguchi Sayaka, Yajima Hisano, Tsuda Masumi, (他34名)	4. 巻 15
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant	5. 発行年 2024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/s41467-024-45274-3	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 該当する

1. 著者名 Tamura Tomokazu, Mizuma Keita, Nasser Hesham, Deguchi Sayaka, Padilla-Blanco Miguel, (他32名)	4. 巻 32
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 170 ~ 180.e12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2024.01.001	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 Tamura T, Ito H, Torii S, Wang L, Suzuki R, Tsujino S, Kamiyama A, Oda Y, Tsuda M, Morioka Y, Suzuki S, Shirakawa K, Sato K, Yoshimatsu K, Matsuura Y, Iwano S, Tanaka S, Fukuhara T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Akaluc bioluminescence offers superior sensitivity to track in vivo dynamics of SARS-CoV-2 infection.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

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 津田真寿美、倉井毅、市橋裕司、伊勢昂生、王磊、石田雄介、谷野美智枝、平野聡、浅香正博、田中伸哉
2. 発表標題 RNA制御分子CNOT4およびEXOSC3を介したMYD88の発現亢進は大腸癌の発生母地となる
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 Masumi Tsuda, Michio Tani, Jun Suzuka, Lei Wang, Akinobu Taketomi, Shinya Tanaka
2. 発表標題 Identification of novel LCSCs marker CMKLR1 via reprogramming by Double-Network hydrogel
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
2. 発表標題 Research development and medical application of cancer stem cells using high-functioning hydrogel
3. 学会等名 Understanding of novel biological phenomena in cancer and immunology research (招待講演) (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 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 津田真寿美、王磊、平野聡、浅香正博、田中伸哉
2. 発表標題 大腸正常粘膜においてRNA制御分子CNOT4およびEXOSC3を介したMYD88の発現亢進は大腸癌の発生に關与する
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 津田真寿美、王磊、小田義崇、谷川聖、種井善一、田中伸哉
2. 発表標題 TKIs耐性膠芽腫細胞の特性と耐性メカニズムの解析
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田真寿美
2. 発表標題 ハイドロゲルが解き明かすがん幹細胞の特性と治療戦略
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔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〕

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	野々山 貴行 (Nonoyama Takayuki) (50709251)	北海道大学・先端生命科学研究院・准教授  (10101)	
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)	

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