

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460471

研究課題名(和文) 滑膜肉腫起源細胞の同定・腫瘍幹細胞モデルの樹立と新規治療標的の探索

研究課題名(英文) Establishment of synovial sarcoma initiating cell model and exploration of new therapeutic targets

研究代表者

木村 太一 (KIMURA, TAICHI)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：90435959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究にて我々は、転移・再発に密接に関与する滑膜肉腫幹細胞の維持、制御機構の解明を目指して、滑膜肉腫に特異的なキメラ遺伝子産物であるSS18-SSXに腫瘍幹細胞を濃縮するスフィア形成群中でのみ結合するタンパク質群の同定、検証を行った。プロテオミクス解析により、PARP1及びNPMをはじめとする26の結合タンパク候補が同定され、これらはいずれも核内で転写調節に関与するタンパクであり、滑膜肉腫幹細胞特異的な転写制御の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, to elucidate the maintenance and regulation mechanisms of synovial sarcoma initiating cells that are closely involved in the recurrence and metastasis, we examined SS18-SSX binding proteins which were specific for sphere-forming subpopulation by mass spectrometry analysis. By proteomic analysis, we obtained specific or enhanced 26 binding protein candidates, including PARP1 and NPM, which were localized in nucleus and associated with transcriptional regulation. These results suggest that the induction of SS18-SSX and SS18-SSX binding proteins specific for sphere-forming subpopulation may play important roles of the transcriptional regulation specific for synovial sarcoma initiating cells.

研究分野：実験病理学

キーワード：滑膜肉腫 腫瘍幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

滑膜肉腫は軟部腫瘍全体の約 10%を占める頻度の高い腫瘍で、若年成人の四肢関節近傍に好発し、外科的切除後も転移・再発率は高く予後不良である。滑膜肉腫はキメラ遺伝子 SYT-SSX の発現がほぼ全例で見られる。組織学的には上皮及び肉腫成分が混在する像を示し、その発生母地は未分化間葉系細胞と推測されているが現状では依然不明であり、発症機構の理解や新規治療法の確立の上で起源細胞の同定が極めて重要と考えられている。

近年の研究から悪性腫瘍は均一な細胞集団ではなく少数存在する腫瘍幹細胞が腫瘍の発症、進展、転移の本態である事が明らかとなってきた。腫瘍幹細胞は自己複製能と多分化能により定義され、高い造腫瘍能、化学放射線療法への抵抗性を呈することから新規治療標的として性状解析が進められている。しかし腫瘍幹細胞の性状解析には腫瘍幹細胞を 100%分離するマーカーが存在しない事、解析に免疫不全マウスを使用するため、免疫細胞の役割を解析できない事、臨床検体や細胞株を用いた場合、幹細胞性に直接関与しない因子が多数存在し解析が複雑である事という 3 つのボトルネックが存在する。我々は滑膜肉腫幹細胞を濃縮する手段としてスフィア形成法による解析を試みた。3 種の滑膜肉腫細胞株を無血清・低接着条件で培養すると、いずれも紡錘型細胞中に少数のスフィア形成が確認され、幹細胞性遺伝子の高発現、NOD/SCID マウスにおける高い腫瘍形成能を示した。さらにスフィア形成細胞で高発現する CXCR4 陽性細胞は、陰性細胞に比べ 25 倍高い造腫瘍能を示し、自己複製能、多分化能を有する滑膜肉腫幹細胞を濃縮することが示唆された。本研究において我々は後述する 3 種の未分化間葉系細胞及びその分化系譜から滑膜肉腫起源細胞を同定し、滑膜肉腫幹細胞モデルを構築することで、発症機構や腫瘍幹細胞の性状解析を進め新規治療法の創出を目指す。

## 2. 研究の目的

滑膜肉腫は若年成人に発症する起源細胞の不明な軟部腫瘍であり、進行症例に対する有効な治療法は未だ確立されていない。また自己複製能・多分化能により定義される腫瘍幹細胞は腫瘍の発症・再発・転移と密接に関与し、新規治療標的として注目されているが、その性状に関しては研究手法上の様々な制約から依然として不明な点が多い。本研究では滑膜肉腫起源細胞を同定し、起源細胞を用いて滑膜肉腫幹細胞モデルを構築することで、その性状の理解を通し新規治療標的を探索・発見することを試みる。

## 3. 研究の方法

(1) マウス未分化間葉系細胞の分離と SYT-SSX 遺伝子導入による滑膜肉腫モデルの樹立

Ink4a/Arf KO マウスは p53 及び Rb 経路が機能的に不活化されており、同マウスより分離した種々の細胞は不死化状態である。本研究では Ink4a/Arf KO マウスの骨髄よりまず軟骨・骨・脂肪への分化能を有する間葉系幹細胞を、Whisker pad より前述の 3 系統及び神経系への分化能を有する神経提幹細胞を分離する。また分離した間葉系幹細胞中に少数存在する 3 胚葉全てへの分化能を有する MUSE 細胞をフローサイトメーターにより分離する。分離した 3 種の間葉系細胞にレトロウィルスベクターを用いて SYT-SSX を導入する。陰性対照として空ベクター導入細胞を用いる。悪性形質転換能の評価には軟寒天培地を用いたコロニー形成アッセイを用いる。3 種の間葉系細胞から直接悪性形質転換体を樹立できない場合は、やや分化の進んだ前駆細胞が起源である可能性から、Tet-off システムを用いた誘導性 SYT-SSX 発現細胞を樹立し、筋、神経、上皮への分化誘導を行いつつ、適切な時点で SYT-SSX の発現誘導を行い悪性形質転換体の樹立を目指す。また悪性形質転換体が得られた時点の分化状態は非誘導対照群を用いて RT-PCR 法により各種分化マーカーの発現パターンを解析し明らかにする。

(2) 滑膜肉腫モデルと実際の滑膜肉腫及び未分化間葉系細胞の比較解析

cDNA マイクロアレイを用いて臨床検体、滑膜肉腫細胞株、陰性対照群との遺伝子発現プロファイルの比較解析を行い、樹立した悪性形質転換体が実際の滑膜肉腫を反映しているかを検証する。また悪性形質転換体を C57BL6 マウスに同種移植し形成された腫瘍が病理組織学的に滑膜肉腫を模倣しているかどうかを解析する。解析の結果、実際の滑膜肉腫を十分に反映している悪性形質転換体を滑膜肉腫モデルとして以下の解析に用いる。

(3) 滑膜肉腫モデル細胞中の幹細胞性保持クローン(滑膜肉腫幹細胞モデル)の樹立

滑膜肉腫モデル細胞を C57BL6 マウスに同種移植し、腫瘍を形成し得る最少個数を決定する。最少個数で形成された移植片を酵素処理にて再度個細胞化し、クローン化後 C57BL6 マウスに継代移植し、自己複製能の有無を解析する。また組織標本作製し、形態学的に移植片が元の組織像を反映するかどうかにより多分化能を評価する。自己複製能、多分化能を呈するクローンを滑膜肉腫幹細胞モデル、いずれか一方若しくは両方の形質を呈さないクローンを非幹細胞モデルとして以降の解析に用いる。

(4) 滑膜肉腫幹細胞モデルにおける幹細胞性の制御にかかわる分子群の同定

cDNA マイクロアレイによる相互比較解析を用いて滑膜肉腫幹細胞モデルにおいて陰性対照群(非幹細胞モデル、CXCR4 陰性滑膜肉腫細胞、オリジナルの間葉系細胞の 3 者)と比較して有意に発現が増加ないし減少し

ており、かつ CXCR4 陽性滑膜肉腫幹細胞における発現パターンが一致している遺伝子群を抽出し、滑膜肉腫の発症、幹細胞性の維持に関わる候補遺伝子として以降の解析に用いる。複数の対照と比較することで信頼性が高く解析が可能な数の遺伝子を抽出することを狙う。

(5) 候補遺伝子の新規治療標的・バイオマーカーとしての有用性の評価、検証

候補遺伝子に対する siRNA を作製し、コロニー形成アッセイによる増殖抑制効果、幹細胞培養条件でのスフィア形成能の低下、及び RT-PCR 法を用いた Nanog、Oct3/4 等の幹細胞性遺伝子の発現低下等を幹細胞性の喪失の有無を検討する。幹細胞性の喪失が見られた遺伝子はレンチウイルスベクターを用いた候補遺伝子特異的な shRNA 安定発現株を作成し、C57BL6 マウスに皮下移植し、*in vivo* での幹細胞性の喪失、治療効果について検討する。

次に滑膜肉腫症例を用いて候補遺伝子の免疫染色を行い陽性率と長期予後の比較検討による新規予後マーカーの探索、滑膜肉腫で特異的に陽性像が得られる診断マーカーの探索を行う。さらに候補遺伝子を機能、局在によって分類し、既存の薬剤を用いた腫瘍抑制効果の検証、分化誘導による治療の可能性、新規分子に関しては中和抗体の作製、特異的な低分子化合物のスクリーニング、評価を行う。評価系としては CXCR4 陽性腫瘍幹細胞及び滑膜肉腫幹細胞モデルを用いた同種移植片を用いることで実際の生体内を可能な限り再現した状況で厳密に検証する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 細胞分離、樹立技術及び遺伝子導入技術、表現型評価系の確立

Ink4a/Arf KO マウス及び Ink4a/Arf KO/SS18-SSX1 TG (以下 KO/TG) マウスからモデル細胞の基盤となる不死化骨髄間葉系細胞、不死化 Muse 細胞を樹立した。またレトロウイルスを用いた SS18-SSX の導入プロトコルを確立し、悪性形質転換を評価する系である細胞増殖能、コロニー形成能の比較解析に関しても再現性の観点等から妥当な実験系の確立を達成した。

##### (2) 細胞分離と樹立細胞の形質転換能の評価

Ink4a/Arf KO マウス及び Ink4a/Arf KO/SS18-SSX1 TG (以下 KO/TG) マウスの大腿骨から骨髄細胞を分離し継代培養を行った。陰性対照の Ink4a/Arf ヘテロマウス由来の骨髄細胞は概ね 10 継代前後で細胞老化に陥り増殖を停止したが、KO 及び KO/TG マウス由来の骨髄細胞は 20 継代を経ても増殖能を維持しており、計 4 匹由来の十分に継代を経た骨髄間葉系細胞株 (KO: 4L, 7L, KO/TG: 16R, 18L) を樹立した。得られた上記細胞株を 4 時間トリプシン処理し、その後メチルセルロース上で培養する事で sphere を形成させ、pick up する事で Muse 細胞の樹

立を行った (以下 4L-M, 7L-M, 16R-M, 18L-M)。

KO/TG 由来と KO 由来の MSC 及び Muse 細胞の増殖能、コロニー形成能を比較解析した所、有意な差は見られず、TG 由来細胞の SS18-SSX1 の発現量を調べた結果、mRNA レベルでの発現は見られるものの、タンパクレベルでの発現は検出感度以下であった。悪性形質転換を来すのに十分な発現誘導がかかっていないことが考えられたため以降は 4L, 7L, 4L-M, 7L-M にレトロウイルスを用いて SS18-SSX を導入し解析を行った所、いずれのラインにおいても SS18-SSX を過剰発現すると細胞老化が惹起され増殖停止に陥ることが判明した。

ウイルスを段階的に希釈し発現量の調整を試みた所、細胞老化は回避されたが、いずれも SS18-SSX の発現が低く悪性形質転換を来していなかった。さらに低発現クローンに複数回 SS18-SSX の導入を行ったクローンでは、SS18-SSX の発現量の上昇は見られたものの、陰性対照に比して細胞増殖能、コロニー形成能の有意な上昇を認めなかった。

##### (3) ヒト滑膜肉腫幹細胞培養系を用いた腫瘍幹細胞の性状解析

Ink4a/Arf KO マウス及び Ink4a/Arf KO/SS18-SSX1 TG マウス(以下 KO/TG)から不死化骨髄間葉系初代培養細胞及び Muse 細胞の樹立を行ったが、いずれにおいても KO/TG 由来細胞で増殖能、コロニー形成能の有意な亢進を認めなかった。KO/TG 由来細胞の SS18-SSX1 の発現量を調べた結果、悪性形質転換を来すのに十分な発現誘導がかかっていないことが考えられた。以上の結果から悪性形質転換の有無がヒトとマウス由来の細胞起源、種差に起因する可能性を考慮して、ヒト滑膜肉腫細胞株の幹細胞培養系を用いて腫瘍幹細胞の性状解析を行う方針とした。

ヒト滑膜肉腫細胞株である FUJI を幹細胞培養し、スフィア形成群で非形成群に比べ幹細胞性遺伝子の発現が十分に亢進する詳細な条件設定を行った。同条件ではスフィア形成群で SS18-SSX2 の発現亢進も見られ、種々の腫瘍においてその機能欠失が腫瘍の発生や悪性度に関与し、幹細胞性の維持にも関与することが知られている SW/SNF 複合体の構成サブユニットの発現亢進も見られる事が判明した。

##### (4) 滑膜肉腫幹細胞特異的な SS18-SSX 結合分子の同定

そのため我々は免疫沈降法と質量分析計を用いて、スフィア形成群と非形成群における SWI/SNF 複合体構成サブユニットの変動及びスフィア形成群特異的な SS18-SSX 結合分子の同定を試みた。

スフィアを形成した細胞群(腫瘍幹細胞)と、陰性対照として通常培養条件下で培養した群(非腫瘍幹細胞)をサンプルとして、最適化した条件でアフィニティ精製を行い、質量

分析計による結合分子の同定を行った。再現性を担保するためにアフィニティ精製、銀染色は複数回行った。約 100 の分子が同定されたため、分子量やシークエンスカバレッジの高さ、各種データベースのアノテーションを参考に絞り込みを行い、幹細胞性の制御・維持に関わる可能性が考えられる 26 の候補分子を抽出した。予想に反して同定された 100 の分子及び絞り込みを行った 26 の候補分子の中に SWI/SNF 型クロマチンリモデリング複合体の構成サブユニットは含まれていなかった。

#### (5) 候補分子の検証と表現型解析の基盤作成

抽出された 26 の候補分子が滑膜肉腫幹細胞中で SS18-SSX と結合しているかどうかの検証を行った。候補分子中の PARP1 及び NPM は 293T を用いた SS18-SSX2 の一過性過剰発現の実験系では SS18-SSX2 との結合が確認された。また問題点として、抽出した 26 の候補分子のうち、PARP1 及び NPM を除く複数の分子では上記の実験系で SS18-SSX2 との結合ができず、非特異的な結合の可能性が考えられる分子が多数存在することから、再度免疫沈降の条件の厳密化を行い、FUJI 及び SYO-1 の 2 種の滑膜肉腫細胞株で質量分析計による SS18-SSX 結合分子の同定、絞り込みを実施中である。さらに後述する滑膜肉腫幹細胞の性状解析、造腫瘍能の評価に用いる shRNA 安定発現株作製のための予備的検討として、我々が世界に先駆けて報告した滑膜肉腫幹細胞マーカーである CXCR4 とその基質である CXCL12 をターゲットとしたコマーシャルベースのパッケージ済みレンチウイルス粒子を購入し、ノックダウン効率を検討したところ、十分な発現抑制効果が得られることが明らかとなった。

#### (6) 今後の展望

今後は実際に FUJI 及び SYO-1 を用いて内在性の PARP1 及び NPM と SS18-SSX2 とのシリア形成群での結合確認を行うとともに、本研究課題の目的である滑膜肉腫幹細胞の性状解明とそれに伴う新規治療法の創出を目指すために、定量的 RT-PCR 法を用いた Nanog、Oct3/4 等の幹細胞性遺伝子の発現低下等を指標とした幹細胞性の喪失の有無の検討、レンチウイルスベクターを用いた候補遺伝子特異的な shRNA 安定発現株の作成に、NOD/SCID マウスへの皮下移植により、*in vivo* での幹細胞性の喪失、治療効果について検討する。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

- 1) Tabu K, Muramatsu N, Mangani C, Wu M, Zhang R, Kimura T, Terashima K, Bizen N, Kimura R, Wang W, Murota Y, Kokubu Y,

Nobuhisa I, Kagawa T, Kitabayashi I, Bradley M, Taga T. A Synthetic Polymer Scaffold Reveals the Self-Maintenance Strategies of Rat Glioma Stem Cells by Organization of the Advantageous Niche. *Stem Cells*, 査読有, 2016 Jan 29. [Epub ahead of print]

- 2) Kimura, T., Wang, L., Tabu, K., Tsuda, M., Tanino, M., Maekawa, A., Nishihara, H., Hiraga, H., Taga, T., Oda, Y., Tanaka, S. Identification and analysis of CXCR4-positive synovial sarcoma initiating cells. *Oncogene*, 査読有, Epub 2015 Dec 7.
- 3) Goto, K., Kimura, T., Kitamura, N., Semba, S., Ohmiya, Y., Aburatani, S., Matsukura, S., Tsuda, M., Kurokawa, T., Jian Ping Gong, Tanaka, S., Yasuda, K. Synthetic PAMPS gel activates BMP/Smad signaling pathway in ATDC5 Cells, which plays a significant role in the gel-induced chondrogenic differentiation *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, 査読有, in press, 2015
- 4) Matsumoto, R., Tsuda, M., Wang, L., Maishi, N., Abe, T., Kimura, T., Tanino, M., Nishihara, H., Hida, K., Ohba, Y., Shinohara, N., Nonomura, K., Tanaka, S. CRK adaptor protein induces epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer cells via HGF/c-Met feedback loop. *Cancer Science*, 査読有, 106,709-717, 2015
- 5) Furukawa, J., Tsuda, M., Okada, K., Kimura, T., Piao, J., Tanaka, S., Shinohara, Y. Comprehensive glycomics of a multistep human brain tumor model reveals specific glycosylation patterns related to malignancy. *PLoS ONE*, 査読有, 10, e0128300, 2015.
- 6) Mahabir, R., Tanino, M., Elmansuri, A., Wang, L., Kimura, T., Itoh, T., Ohba, Y., Nishihara, H., Shirato, H., Tsuda, M., Tanaka, S. Sustained elevation of Snail promotes glial-mesenchymal transition after irradiation

- in malignant glioma. *Neuro Oncol.* 査読有, 5, 671-685, 2014.
- 7) Kohsaka, S., Hinohara, K., Wang, L., Nishimura, T., Urushido, M., Yachi, K., Tsuda, M., Tanino, M., Kimura, T., Nishihara, H., Gotoh, N., Tanaka, S. Epiregulin enhances tumorigenicity by activating the ERK/MAPK pathway in glioblastoma. *Neuro Oncol.*, 査読有, 16, 960-970, 2014.
  - 8) Minami, Y., Kohsaka, S., Tsuda, M., Yachi, K., Hatori, N., Tanino, M., Kimura, T., Nishihara, H., Minami, A., Iwasaki, N., Tanaka, S. SS18-SSX-regulated miR-17 promotes tumor growth of synovial sarcoma by inhibiting p21WAF1/CIP1. *Cancer Sci.*, 査読有, 105, 1152-1159, 2014.
  - 9) Mitamura, T., Watari, H., Wang, L., Kanno, H., Kitagawa, M., Hassan, MK., Kimura, T., Tanino, M., Nishihara, H., Tanaka, S., Sakuragi, N. microRNA 31 functions as an endometrial cancer oncogene by suppressing Hippo tumor suppressor pathway. *Molecular Cancer*, 査読有, 13:97. 2014.
  - 10) Kanno, H., Nishihara, H., Wang, L., Yuzawa, S., Kobayashi, H., Tsuda, M., Kimura, T., Tanino, M., Terasaka, S., and Tanaka, S. Expression of CD163 prevents apoptosis through the production of granulocyte colony-stimulating factor in meningioma. *Neuro Oncol.*, 査読有, 15, 853-864, 2013.
  - 11) Mitamura, T., Watari, H., Wang, L., Kanno, H., Hassan, MK., Miyazaki, M., Katoh, Y., Kimura, T., Tanino, M., Nishihara, H., Tanaka, S., and Sakuragi, N. Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET. *Oncogenesis*, 査読有, 2:e40, 2013.
  - 12) Kohsaka, S., Takahashi, K., Wang, L., Tanino, M., Kimura, T., Nishihara, H., and Tanaka, S. Inhibition of GSH synthesis potentiates temozolomide-induced bystander effect in glioblastoma. *Cancer Lett.*, 査読有, 331, 68-75, 2013.
  - 13) Miyazaki, M., Nishihara, H., Hasegawa, H., Tashiro, M., Wang, L., Kimura, T., Tanino, M., Tsuda, M., Tanaka, S. NS1-binding protein abrogates the elevation of cell viability by the influenza A virus NS1 protein in association with CRKL. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 441, 953-957, 2013.
  - 14) Kanno, H., Tanino, M., Watanabe, K., Ozaki, Y., Itoh, T., Kimura, T., Nishihara, H., Itoh, T., Narita, T., Nagashima, K., and Tanaka, S. Intracranial mass-forming lesion associated with dural thickening and hypophysitis. *Neuropathol.*, 査読有, 33, 213-216, 2013. [学会発表] (計 11 件)
- 1) Masumi Tsuda, Shinji Kohsaka, Lei Wang, Taichi Kimura, Mishie Tanino, Hiroshi Nishihara, Marc Ladanyi, Shinya Tanaka: NGS-based MSK-IMPACT analysis reveals specific genetic alterations in recurrent glioblastoma. 20<sup>th</sup> Annual Society for Neuro-Oncology Annual Scientific Meeting, November 19-22, 2015, Marriott Rivercenter, San Antonio, Texas, USA
  - 2) Shinya Tanaka, Masumi Tsuda, Lei Wang, Mishie Tanino, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara : Molecular machinery for acquisition of TKI resistance in glioblastoma by IGFBP2 through profile transition from GMT to stemness feature. 20th Annual Society for Neuro-Oncology Annual Scientific Meeting, November 19-22, 2015, Marriott Rivercenter, San Antonio, Texas, USA
  - 3) 谷野美智枝、進藤孝一郎、木村太一、津田真寿美、西原広史、長嶋和郎、田中伸哉、右後頭部傍矢状洞髄膜腫を疑われた29歳女性 第117回東京脳腫瘍研究会平成27年11月14日 東京医科大学(東京都・新宿区)
  - 4) 津田真寿美、高阪真路、王磊、木村太一、谷野美智枝、西原広史、Marc Ladanyi、田中伸哉 : NGS-based MSK-IMPACT analysis reveals specific genetic alterations in recurrent glioblastoma. 第74回日本癌学会総会、2015.10.8-10 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
  - 5) 鈴鹿 淳、津田 真寿美、王 磊、谷野 美智枝、木村 太一、西原 広史、田中 伸哉 : 膠芽腫におけるチロシンキナーゼ阻害薬に対する耐性獲得へのMSX1の役割 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10.10 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

- 6) Yasuro Shinohara, Jun-ichi Furukawa, Masumi Tsuda, Kazue Okada, Taichi Kimura, Jinhua Piao, Shinya Tanaka. A comprehensive glycomic approach to overview the causal relationships between various phases of multistep tumorigenesis and glycosylation status by using a human brain tumor/glioma progression model. 23rd International Symposium on Glycoconjugates, September 15-20, 2015, Split, Croatia
- 7) 鈴鹿 淳、津田 真寿美、王 磊、谷野 美智枝、木村 太一、西原 広史、田中伸哉：悪性脳腫瘍におけるチロシンキナーゼ阻害剤への耐性獲得に關与する MSX1 の解析 平成 27 年度 新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」がん若手研究者ワークショップ 2015.9.2-5 蓼科グランドホテル滝の湯（長野県・茅野市）
- 8) Masumi Tsuda, Lei Wang, Mishie Tanino, Taichi Kimura, Hiroshi Nishihara, Shinya Tanaka : EMT-stemness transition and functional properties of IGFBP2 in acquired drug resistance to TKIs targeting EGFR, c-Met, and PDGFR in glioblastoma. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Mechanisms and Model of Cancer, Aug12-16, 2014, New York, USA.
- 9) 木村太一、王磊、谷野美智枝、西原広史、田中伸哉：滑膜肉腫肝細胞の同定と解析 第 79 回インターフェロン・サイトカイン学会 2014 年 6 月 19-20 日 北大医学部フラテ（北海道・札幌市）
- 10) 谷野美智枝、Roshan Mahabir、Aiman Elimansuri、王磊、木村太一、西原広

史、伊東民雄、白土博樹、津田真寿美、田中伸哉：悪性神経膠腫放射線照射後の Snail による Glial-mesenchymal transition (GMT)の關与 第 32 回日本脳腫瘍病理学会 2014 年 5 月 23 ~ 24 日あわぎんホール（徳島県・徳島市）

- 11) 杉野弘和、宮崎将也、谷野美智枝、木村太一、西原広史、田中伸哉：膠芽腫 63 例におけるシグナル伝達關連分子の臨床病理学的解析 第 103 回 日本病理学会 総会 2014 年 4 月 24 日 ~ 26 日 広島国際会議場（広島県・広島市）

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

木村 太一（KIMURA TAICHI）  
北海道大学・医学研究科・特任助教  
研究者番号：90435959

##### (2)研究分担者

田中 伸哉（TANAKA SHINYA）  
北海道大学・医学研究科・教授  
研究者番号：70261287

##### (3)連携研究者

（ ）

研究者番号：