

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：72602

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06333

研究課題名（和文）哺乳動物消化管組織における細胞社会ダイバーシティー

研究課題名（英文）cellular diversity in mammalian intestinal tissue

研究代表者

八尾 良司（YAO, Ryoji）

公益財団法人がん研究会・がん研究所 細胞生物部・部長

研究者番号：80291095

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 80,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、正常消化管組織における細胞不均一性の維持機構と遺伝子変異に伴う細胞ダイバースの変化を明らかにすることを目的とし、野生型マウスに加え、ヒト大腸がんドライバー変異が導入されたがんモデルマウスを用いて個体レベルの解析を行った。さらに、マウスおよびヒト消化管腫瘍から3次元培養オルガノイドを樹立し、in vitro解析を行った。オルガノイドのシングルセル遺伝子発現解析では、正常組織の細胞ダイバースと遺伝子変異により生じるその変化が明らかになった。情報解析により得られた知見をオルガノイドおよび個体組織で実証することにより、消化管組織の細胞不均一性の発生と維持機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究開発では、哺乳動物の消化管組織の細胞多様性とがん化に伴う変化を明らかにした。その結果、ヒト大腸がんの発生に関与する遺伝子変異は、がん組織を変化させるのみでなく、周囲の微小環境にいる間質細胞にも影響することが明らかになった。これらの結果から、現在有効な分子標的薬がない、RAS変異陽性大腸がんに対して、がん組織と微小環境との相互作用を標的とする治療戦略を提唱することができた。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the cellular diversity in intestinal tissue and their alteration induced by driver mutations found in human colorectal cancers, we established a series of conditional knockout mice and their organoids. Single cell expression analysis of organoids followed by informatics analyses suggested the cellular diversity in normal intestine and their alterations by the driver mutations. Notably, they alters not only cellular diversity in intestinal epithelial cells, but also affects stromal cells in their microenvironment. These alterations were histologically validated in mouse models. Overall, this study revealed the cellular heterogeneity of intestinal tissues in normal and mutant tissues, and provide the clue to develop the treatment of intestinal tumor by targeting interaction between intestinal epithelia cells and microenvironment.

研究分野：細胞生物学

キーワード：消化管組織 がんモデルマウス オルガノイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の生体組織における「細胞社会ダイバーシティ」は、学術的に興味深い課題であるとともに、様々な疾病に対する治療法開発という観点からも重要である。消化管組織は、遺伝子改変マウスを用いた lineage tracing をはじめとする様々な遺伝学的解析が行われ、幹細胞から生じる多様な細胞系譜が明らかにされている。しかし、動物個体を用いた解析は、時間・労力・経費を要すること、ハイコンテンツ・ハイスループットな実験系に適さないことが長年の課題となっていた。

本研究開始当初は、生体組織の「細胞社会ダイバーシティ」の解析技術が急速に進歩した時期と重なる。生体組織をマトリゲル内で培養するオルガノイド培養法が開発され、従来の二次元培養細胞では不可能であった細胞多様性に関する解析 in vitro で行うことが可能になった。CRISPR/Cas9 によるゲノム編集が、マウス受精卵で行われ、遺伝子改変マウスを迅速に作製することが可能となった。さらに、シングルセル解析が普及した時期でもある。オルガノイド培養、ゲノム編集、シングルセル解析という革新的な技術は、哺乳動物の細胞ダイバーシティという学術研究においても、新たな視点から取り組むことを可能にした。

2. 研究の目的

哺乳動物の消化管組織を構成する細胞集団を明らかにし、細胞不均一性の発生と恒常性維持機構を明らかにすることを目的とした。消化管組織は、クリプト底部に存在する幹細胞が自己増殖することにより維持され、一方で一部の細胞が、様々な機能を持つ細胞に分化することにより、消化管組織としての機能が生じ、生涯にわたり維持される。しかし、APC 遺伝子に変異が生じると腫瘍が発生し、さらにドライバー変異が蓄積することにより進展する。腫瘍組織は、その起源組織と一定の類似性を維持しつつ、増殖能や分化能の点で正常組織とは明確な違いがある。本研究では、腫瘍組織と正常組織との細胞不均一性の違いについて、細胞自身もつ内因性要因、細胞間の相互作用、さらにはがん組織と微小環境との相互作用といったお互いに関連する複雑な制御機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

マウス個体レベルの解析は、Apc 遺伝子単独、Kras 遺伝子単独、Apc/Kras 遺伝子二重変異をもつコンディショナルノックアウトマウス (cK0) を用いた。Lgr5-CreERT2 アリルを導入し、タモキシフェン投与により消化管幹細胞特異的に遺伝子変異を導入し、生じる腫瘍を解析した。in vitro の解析を行うために、上記のアリルを持つ遺伝子改変マウスの消化管からオルガノイドを樹立し、in vitro でタモキシフェンに暴露することにより変異オルガノイドを作成し、それぞれに対応する正常オルガノイドとの比較解析を行った。オルガノイドは、Wnt3a、EGF、Noggin、Spondin をニッチ因子として添加した培養液で培養した。それぞれのオルガノイドから RNA を抽出し、遺伝子発現解析 (RNA-seq) および一細胞遺伝子発現解析 (scRNA-seq) を行った。

ヒト消化管の解析は、家族性大腸腺腫症 (Familial Adenomatous Polyposis, FAP) を含む、様々な大腸がん患者由来オルガノイドを樹立し、オミックス解析および細胞生物学的解析を行った。遺伝子変異プロファイルは、エクソームシーケンシングを行った。KRAS シグナル分子の特異的阻害剤に対する細胞内シグナル経路の変化は、reverse phase protein array (RPPA) を作成し、特異的リン酸化抗体を用いて行った。

4. 研究成果

消化管腫瘍モデルマウスは、Kras 変異単独では腫瘍を生じないのに対し、Apc 遺伝子変異マウスは、腫瘍を生じ、さらに Kras 変異が加わると腫瘍数、腫瘍量が顕著に増加する。マウス個体の腫瘍では、Apc および Kras 遺伝子変異による組織学的に明確な違いは認められない。一方、正常オルガノイドは、突起を有する形態を示すが、Apc 遺伝子の欠損によりスフェア状の形態を示したのに対し、Kras 変異では明らかな形態的变化を認めなかった。このような生体組織腫瘍とオルガノイドとの違いを生じる原因の一つとして、腫瘍組織と微小環境との相互作用が挙げられる。

オルガノイドの遺伝子発現解析 (bulk RNA-seq) では、Apc 変異は、幹細胞マーカーの発現を亢進するのにに対し、Kras 変異では、様々な分化細胞マーカーの発現が上昇していた。特にムチンやクロモグラニンが発現変動が大きい遺伝子として同定されたことから、Kras 変異により、細胞系譜が分泌細胞系列にシフトすると考えられた。scRNA-seq 解析を行い、細胞を 6 つのクラスターに分類したところ、パネート細胞様および杯細胞様の細胞集団が増加していることが明らかになった。さらに、一部の液性因子がこれらの細胞集団に選択的に発現していることを見出した。これらの結果は、Kras 遺伝子変異は、腫瘍細胞自身の増殖能亢進と分化形質の変更に加え、液性因子を介して、微小環境を制御する可能性を示している。

腫瘍組織の細胞不均一性と微小環境との関連を検討するために、Apc 変異マウスに、 γ セクレ

ターゼ阻害剤である DBZ を投与し、Notch シグナルを阻害することにより、細胞系列を分泌細胞系列にシフトした。その結果、予測通り、がん組織内の分泌系細胞集団の増加が観察されたことに加え、微小環境では、一部の免疫細胞集団が集積することが明らかになった。一方で、Apc/Kras 二重変異マウスに生じた腫瘍組織を FACS および蛍光染色により解析したところ、同様の免疫細胞が増加していることが確認された。興味深いことに、これらの免疫細胞が発現するケモカイン受容体のアンタゴニストを投与すると、腫瘍発生が有意に抑制された。これらの結果は、ヒト大腸がんドライバー変異は、がん細胞自身の増殖を亢進するのみでなく、

がん組織の「細胞社会ダイバーシティ」を変化させ、その結果、非がん組織である微小環境を改変し、そこに誘導された免疫細胞ががん組織の制御に関わることを示している。

消化管腫瘍のドライバー変異と細胞運命決定との関連については、様々な変異をもつヒト大腸がん患者由来オルガノイドを用いて検討した。FAP 患者の大腸に発生する多数の腫瘍は、同一の遺伝的背景をもち、かつ、さまざまな体細胞変異を持つ。様々な遺伝子変異プロファイルを持つ 7 個の FAP オルガノイドについて、EGFP、BRAF、MEK 阻害剤に対する反応性を検討したところ、KRAS 変異を有するオルガノイドは、MEK 阻害剤に対して抵抗性をもつことが確認された (Osumi et al., 2020)。しかし、その原因は、よく知られている EGF 受容体 (EGFR) へのフィードバックに対する阻害に加え、それ以外のメカニズムが存在することが示唆された。一方、21 名の進行大腸がん患者から樹立された進行大腸がん由来オルガノイドの解析では、進行大腸がんでも、がん幹細胞から分泌系細胞を含む様々な分化形質をもつ細胞が発生することが示された (図 1) (Okamoto et al., 2021)。興味深いことに、MEK 阻害剤の暴露により、がん幹細胞が増えることが明らかになった。さらに、AI を用いてオルガノイドの形態分類を行ったところ、構成する細胞集団と高い相関があること、さらに、それぞれのオルガノイドの中で、がん幹細胞が占める割合は、ribosome biogenesis と高い相関が見られた (Okamoto et al., 2022)。ribosome biogenesis は、様々な組織において幹細胞集団の発生・維持に関わることが知られている。これらの結果は、RAS シグナルが ribosome biogenesis を介して細胞運命決定に関わる可能性を示唆する。

本研究では、遺伝子改変マウスと大腸がん患者から樹立されたオルガノイドの一細胞解析により、消化管組織の細胞不均一性と遺伝子変異により生じる変化を明らかにした。今後、これらの発見をもとに、遺伝子変異やシグナル経路など細胞の内因性因子や細胞間相互作用による制御機構、さらに微小環境に存在する間質細胞との相互作用を理解することにより、「細胞社会ダイバーシティ」研究のさらなる展開が期待される。

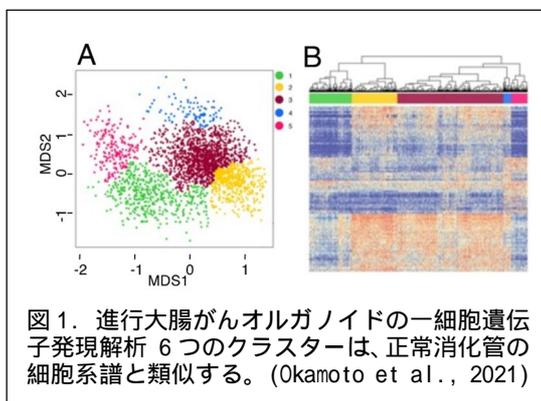


図 1. 進行大腸がんオルガノイドの一細胞遺伝子発現解析 6つのクラスターは、正常消化管の細胞系譜と類似する。(Okamoto et al., 2021)

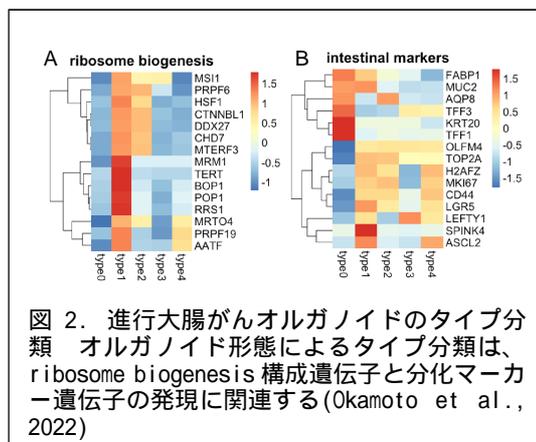


図 2. 進行大腸がんオルガノイドのタイプ分類 オルガノイド形態によるタイプ分類は、ribosome biogenesis 構成遺伝子と分化マーカー遺伝子の発現に関連する (Okamoto et al., 2022)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Okamoto Takuya, Natsume Yasuko, Yamanaka Hitomi, Fukuda Mayuko, Yao Ryoji | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 A protocol for efficient CRISPR-Cas9-mediated knock-in in colorectal cancer patient-derived organoids | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 STAR Protocols | 6. 最初と最後の頁 100780 ~ 100780 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100780 | 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 Maru Yoshiaki, Tanaka Naotake, Tatsumi Yasutoshi, Nakamura Yuki, Yao Ryoji, Noda Tetsuo, Itami Makiko, Hippo Yoshitaka | 4. 巻 255 |
| 2. 論文標題 Probing the tumorigenic potential of genetic interactions reconstituted in murine fallopian tube organoids | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Pathology | 6. 最初と最後の頁 177 ~ 189 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5752 | 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 Okamoto Takuya, duVerle David, Yaginuma Katsuyuki, Natsume Yasuko, Yamanaka Hitomi, Kusama Daisuke, Fukuda Mayuko, Yamamoto Mayuko, Perraudau Fanny, Srivastava Upasna, Kashima Yukie, Suzuki Ayako, Kuze Yuuta, Takahashi Yu, Ueno Masashi, Sakai Yoshiharu, Noda Tetsuo, Tsuda Koji, Suzuki Yutaka, Nagayama Satoshi, Yao Ryoji | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Comparative Analysis of Patient-Matched PDOs Revealed a Reduction in OLFM4-Associated Clusters in Metastatic Lesions in Colorectal Cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 954 ~ 967 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.02.012 | 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 Osumi Hiroki, Muroi Atsushi, Sakahara Mizuho, Kawachi Hiroshi, Okamoto Takuya, Natsume Yasuko, Yamanaka Hitomi, Takano Hiroshi, Kusama Daisuke, Shinozaki Eiji, Ooki Akira, Yamaguchi Kensei, Ueno Masashi, Takeuchi Kengo, Noda Tetsuo, Nagayama Satoshi, Koshikawa Naohiko, Yao Ryoji | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Evaluation of the RAS signaling network in response to MEK inhibition using organoids derived from a familial adenomatous polyposis patient | 5. 発行年 2020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/s41598-020-74530-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 Ito Chizuru, Akutsu Hidenori, Yao Ryoji, Yoshida Keiichi, Yamatoya Kenji, Mutoh Tohru, Makino Tsukasa, Aoyama Kazuhiro, Ishikawa Hiroaki, Kunimoto Koshi, Tsukita Sachiko, Noda Tetsuo, Kikkawa Masahide, Toshimori Kiyotaka | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Odf2 haploinsufficiency causes a new type of decapitated and decaudated spermatozoa, Odf2-DDS, in mice | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 14249 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50516-2 | 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 Weng Jane S., Nakamura Takanori, Moriizumi Hisashi, Takano Hiroshi, Yao Ryoji, Takekawa Mutsuhiro | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 MCRIP1 promotes the expression of lung-surfactant proteins in mice by disrupting CtBP-mediated epigenetic gene silencing | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 227 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0478-3 | 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 Sakahara Mizuho, Okamoto Takuya, Oyanagi Jun, Takano Hiroshi, Natsume Yasuko, Yamanaka Hitomi, Kusama Daisuke, Fusejima Mishio, Tanaka Norio, Mori Seiich, Kawachi Hiroshi, Ueno Masashi, Sakai Yoshiharu, Noda Tetsuo, Nagayama Satoshi, Yao Ryoji | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 IFN/STAT signaling controls tumorigenesis and the drug response in colorectal cancer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1305 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13964 | 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 Abe Yuichi, Tada Asa, Isoyama Junko, Nagayama Satoshi, Yao Ryoji, Adachi Jun, Tomonaga Takeshi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Improved phosphoproteomic analysis for phosphosignaling and active-kinome profiling in Matrigel-embedded spheroids and patient-derived organoids | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 11401 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29837-1 | 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 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Kawasaki Natsumi, Isogaya Kazunobu, Dan Shingo, Yamori Takao, Takano Hiroshi, Yao Ryoji, Morishita Yasuyuki, Taguchi Luna, Morikawa Masato, Heldin Carl-Henrik, Noda Tetsuo, Ehata Shogo, Miyazono Kohei, Koinuma Daizo | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 TUFT1 interacts with RABGAP1 and regulates mTORC1 signaling | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cell Discovery | 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/s41421-017-0001-2 | 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35件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 Patient derived organoidsの基本と応用 |
| 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 八尾 良司、長山 聡、岡本 拓也 |
| 2. 発表標題 転移に伴う細胞不均一性の変化 |
| 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 柳沼 克幸、岡本 拓也、長山 聡、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 ヒト大腸がん由来オルガノイド移植マウスモデルにおける転移播種がん細胞のEMT解析 |
| 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 岡本 拓也、柳沼 克幸、長山 聡、小濱 和貴、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 患者由来大腸がんオルガノイド同所移植マウスモデルにおける転移播種細胞 |
| 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 長山 聡、岡本 拓也、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 患者由来大腸癌オルガノイドを用いた細胞分化プロセスの解析 |
| 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 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 転移・再発に伴う大腸がん組織の細胞不均一性の変化 |
| 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 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 患者由来オルガノイドを用いた大腸がん組織の細胞不均一性の解明 |
| 3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 患者由来オルガノイドを用いた大腸がんの発生、転移・再発機構の解明 |
| 3. 学会等名 患者由来がんモデル講演会 -基礎研究から臨床応用まで- |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 がん患者由来オルガノイドを用いた研究 |
| 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 柳沼 克幸、岡本 拓也、長山 聡、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 ヒト大腸がんオルガノイド同所移植マウスモデルにおける転移腫瘍の発生とEMTマーカーの発現 |
| 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 岡本 拓也、柳沼 克幸、長山 聡、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 患者由来大腸がんオルガノイド同所移植マウスモデルにおける転移播種細胞の同定 |
| 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 長山 聡、岡本 拓也、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 大腸癌組織を構成する細胞集団の多様性 |
| 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 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 Computational modeling of ERK signaling in patient-derived organoids established from colorectal cancer. |
| 3. 学会等名 数理腫瘍学 国際研究ネットワークの構築 テーマ「生命科学と数理科学の融合」 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 坂原 瑞穂 |
| 2. 発表標題 消化管腫瘍の細胞多様性と微小環境 |
| 3. 学会等名 新学術領域「細胞ダイバース」第3回若手ワークショップ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 八尾 良司、長山 聡、鈴木 穰 |
| 2. 発表標題 進行大腸がんオルガノイドの1細胞解析 |
| 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 岡本 拓也、柳沼 克幸、長山 聡、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 大腸がん同所移植モデルマウスを用いた転移の再現 |
| 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 長山 聡、岡本 拓也、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 大腸癌発生と薬剤感受性におけるIFN/STATシグナル伝達系の関与 |
| 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 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 Comparative analysis of patient-derived organoids from primary colorectal cancer and matched metastatic and recurrent lesions. |
| 3. 学会等名 Cell Symposium: Engineering Organoids and Organs (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂原 瑞穂、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 消化管腫瘍発生における細胞多様性の役割 |
| 3. 学会等名 第4回公開シンポジウム「1細胞統合解析を駆使した組織内ダイバーシティ解明への挑戦」 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 大腸がん組織を構成する細胞集団の多様性と階層性 |
| 3. 学会等名 第3回公開シンポジウム「1細胞統合解析を駆使した組織内ダイバーシティー解明への挑戦」 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 大腸がん組織を構成する細胞集団の多様性と階層性 |
| 3. 学会等名 第1回鹿児島がん代謝セミナー |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 IFN/STAT signaling controls tumorigenesis of colorectal cancers |
| 3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 岡本 拓也 |
| 2. 発表標題 大腸がんオルガノイドを用いた転移モデルマウス |
| 3. 学会等名 新学術領域「細胞ダイバース」第2回若手ワークショップ |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 坂原 瑞穂 |
| 2. 発表標題 消化管腫瘍発生におけるSTAT1の役割 |
| 3. 学会等名 新学術領域「細胞ダイバース」第2回若手ワークショップ |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡本 拓也 |
| 2. 発表標題 Mouse model of metastatic colorectal cancer by orthotopic transplantation of patient derived organoids |
| 3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 八尾 良司、小柳 潤、長山 聡、野田 哲生 |
| 2. 発表標題 体細胞変異と遺伝的背景による大腸がん薬剤感受性制御機構 |
| 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 岡本 拓也、八尾 良司、柳沼 克幸、長山 聡 |
| 2. 発表標題 患者由来大腸がんオルガノイドを用いた転移モデルマウス |
| 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 八尾 良司 |
| 2. 発表標題 遺伝的背景による大腸がんの発生・薬剤感受性制御機構 |
| 3. 学会等名 第1回 細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 坂原 瑞穂 |
| 2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた腫瘍発生機構の解析 |
| 3. 学会等名 新学術領域「細胞ダイバース」第1回若手ワークショップ |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 岡本 拓也 |
| 2. 発表標題 大腸がんオルガノイドを用いた腫瘍発生機構の解析 |
| 3. 学会等名 新学術領域「細胞ダイバース」第1回若手ワークショップ |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 窪田 達寛、安藤 達也、福井 優也、渡辺 喜洋、小澤 崇之、蒲池 史卓、八尾 良司、佐藤 俊朗、大谷 直子 |
| 2. 発表標題 肝臓オルガノイドを用いた肥満誘導性肝臓がん発症モデルの構築及び、がんの起源細胞の解明 |
| 3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 八尾 良司、小柳 潤、長山 聡、野田 哲生 |
| 2. 発表標題 家族性大腸腺腫症オルガノイドを用いた発がん機構解明 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長山 聡、八尾 良司 |
| 2. 発表標題 同一症例からの原発巣および転移巣由来のオルガノイドを利用した機能解析 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 川崎 夏実、磯谷 一暢、旦 慎吾、矢守 隆夫、高野 洋志、八尾 良司、田口 瑠奈、森川 真大、野田 哲生、江幡 正悟、宮園 浩平、鯉沼 代造 |
| 2. 発表標題 TUFT1-RABAP1を介した小胞輸送制御によるmTORC1シグナルの新規活性化機構の解析 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 石川 冬木、八尾 良司、若林 雄一 |
| 2. 発表標題 発がん過程におけるストレス獲得耐性 |
| 3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 藤田 直也 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 220 |
| 3. 書名 がん微小環境に1細胞レベルで挑む | |

| | |
|----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 渡辺 亮、鈴木 穰 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 219 |
| 3. 書名 シングルセルゲノミクス | |

〔産業財産権〕

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|