

Title	立体的な腫瘍内不均一性を可視化するイメージパイプラインの確立と薬剤感受性の予測
Sub Title	Establishment of image pipeline to visualize three-dimensional intratumoral heterogeneity and prediction of drug sensitivity
Author	田中, 伸之(Tanaka, Nobuyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、次世代イメージング「ライトシート顕微鏡・膨張顕微鏡法」が立体視する腫瘍内不均一性に基づく、泌尿器がん分子標的治療の感受性予測モデルを、世界で初めて提唱したいと考えている。本年度は、この技術基盤としてライトシート顕微鏡を利用した新規3Dイメージングパイプライン：DIIFCO (diagnosing in situ and immuno-fluorescence-labelled cleared onco-samples) 法を考案・整備し、研究成果は英科学誌「Nature Biomedical Engineering」にアクセプトされた (Tanaka N (1st & corresp), et al. Nat Biomed Eng 2020 Accepted in principle)。具体的には、組織透明化法に独自の免疫染色・in situハイブリダイゼーション法を組み合わせることで、腫瘍の立体構造が保持されたまま、3次元画像において高解像度なシングルセルカウント・タンパク/ RNA発現の同時解析が可能となった。DIIFCO法は病理診断後の保存組織も利用可能であり、特にバイオバンクにおける標準的な組織保存法であるホルマリン固定パラフィン包埋サンプルもDIIFCO法で最適化され、微小環境における脈管構造や不均一な上皮間葉転換の空間分布、更には血管からの距離を含めた細胞ニッチの3次元構造もミクロなレベルで可視化される。腫瘍空間で癌幹細胞が住むと思われる"不均一な棲み処「癌幹細胞ニッチ」"の詳細も示唆された。立体的な癌微小環境を解明する上で臨床組織の活用を促すDIIFCO法は、「ライトシート顕微鏡と組織透明化法の融合」を迅速化し、臨床現場への橋渡しを可能にする新規癌イメージングとして、ベンチからベットサイドへの飛躍が期待される。</p> <p>In this study, we would like to propose, for the first time in the world, a susceptibility prediction model for molecular target therapy of urological cancer based on intratumoral heterogeneity observed by next-generation imaging "light sheet microscope/expansion microscopy". This year, we devised and developed a new 3D imaging pipeline using the light sheet microscope as the technology base: DIIFCO (diagnosing in situ and immuno-fluorescence-labelled cleared onco-samples) method, and the research results were accepted in <i>Nature Biomedical Engineering</i> [Tanaka N (1st & corresp), et al. <i>Nat Biomed Eng</i> 2020 Accepted in principle]. Specifically, by combining proprietary immunostaining and in situ hybridization methods with the tissue clearing method, we can achieve high-resolution single cell counts, synchronous protein/RNA expression in three-dimensional images, while the intact three-dimensional structure of the tumor is maintained. Further, the DIIFCO method can use preserved cancer tissues after pathological diagnosis, for example formalin-fixed paraffin-embedded samples, which are standard tissue preservation methods in biobanks. By the DIIFCO method, the vasculature heterogeneity in the microenvironment, spatial distribution of the epithelial-mesenchymal transition, and the three-dimensional structure of the cell niche, including the distance from the blood vessels, are all visualized at the single cell level in 3D. The details of the "cancer stem cell niche," where cancer stem cells seem to live in the tumor space, were also revealed. The DIIFCO method may promotes the use of clinical tissues in elucidating the three-dimensional cancer microenvironment, and a leap from the bench to the bedside is expected as a new cancer imaging that speeds up the "fusion of the light sheet microscope and the tissue transparency method" and enables bridging to the clinical setting.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190296

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	田中 伸之	氏名（英語）	Nobuyuki Tanaka		

研究課題（日本語）

立体的な腫瘍内不均一性を可視化するイメージパイプラインの確立と薬剤感受性の予測

研究課題（英訳）

Establishment of image pipeline to visualize three-dimensional intratumoral heterogeneity and prediction of drug sensitivity

1. 研究成果実績の概要

本研究では、次世代イメージング「ライトシート顕微鏡・膨張顕微鏡法」が立体視する腫瘍内不均一性に基づく、泌尿器がん分子標的治療の感受性予測モデルを、世界で初めて提唱したいと考えている。本年度は、この技術基盤としてライトシート顕微鏡を利用した新規3Dイメージングパイプライン:DIIFCO(diagnosing *in situ* and immuno-fluorescence-labelled cleared onco-samples)法を考案・整備し、研究成果は英科学誌「Nature Biomedical Engineering」にアクセプトされた(Tanaka N (1st & corresp), et al. Nat Biomed Eng 2020 Accepted in principle)。具体的には、組織透明化法に独自の免疫染色・*in situ*ハイブリダイゼーション法を組み合わせることで、腫瘍の立体構造が保持されたまま、3次元画像において高解像度なシングルセルカウント・タンパク/RNA発現の同時解析が可能となつた。DIIFCO法は病理診断後の保存組織も利用可能であり、特にバイオバンクにおける標準的な組織保存法であるホルマリン固定パラフィン包埋サンプルもDIIFCO法で最適化され、微小環境における脈管構造や不均一な上皮間葉転換の空間分布、更には血管からの距離を含めた細胞ニッチの3次元構造もミクロなレベルで可視化される。腫瘍空間で癌幹細胞が住むと思われる“不均一な棲み処「癌幹細胞ニッチ」”の詳細も示唆された。立体的な癌微小環境を解明する上で臨床組織の活用を促すDIIFCO法は、「ライトシート顕微鏡と組織透明化法の融合」を迅速化し、臨床現場への橋渡しを可能にする新規癌イメージングとして、ベンチからベットサイドへの飛躍が期待される。

2. 研究成果実績の概要（英訳）

In this study, we would like to propose, for the first time in the world, a susceptibility prediction model for molecular target therapy of urological cancer based on intratumoral heterogeneity observed by next-generation imaging "light sheet microscope/expansion microscopy". This year, we devised and developed a new 3D imaging pipeline using the light sheet microscope as the technology base: DIIFCO (diagnosing *in situ* and immuno-fluorescence-labelled cleared onco-samples) method, and the research results were accepted in Nature Biomedical Engineering [Tanaka N (1st & corresp), et al. Nat Biomed Eng 2020 Accepted in principle]. Specifically, by combining proprietary immunostaining and *in situ* hybridization methods with the tissue clearing method, we can achieve high-resolution single cell counts, synchronous protein/RNA expression in three-dimensional images, while the intact three-dimensional structure of the tumor is maintained. Further, the DIIFCO method can use preserved cancer tissues after pathological diagnosis, for example formalin-fixed paraffin-embedded samples, which are standard tissue preservation methods in biobanks. By the DIIFCO method, the vasculature heterogeneity in the microenvironment, spatial distribution of the epithelial-mesenchymal transition, and the three-dimensional structure of the cell niche, including the distance from the blood vessels, are all visualized at the single cell level in 3D. The details of the "cancer stem cell niche," where cancer stem cells seem to live in the tumor space, were also revealed. The DIIFCO method may promotes the use of clinical tissues in elucidating the three-dimensional cancer microenvironment, and a leap from the bench to the bedside is expected as a new cancer imaging that speeds up the "fusion of the light sheet microscope and the tissue transparency method" and enables bridging to the clinical setting.

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)